

(11) Número de Publicação: **PT 2368553 E**

(51) Classificação Internacional:

**A61K 31/485** (2015.01) **A61K 31/195** (2015.01)

**A61K 31/47** (2015.01) **A61K 9/19** (2015.01)

**A61K 45/06** (2015.01) **A61K 47/12** (2015.01)

**A61K 47/18** (2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2004.04.08**

(30) Prioridade(s): **2003.04.08 US 461611 P**

(43) Data de publicação do pedido: **2011.09.28**

(45) Data e BPI da concessão: **2014.12.31**  
**043/2015**

(73) Titular(es):

**PROGENICS PHARMACEUTICALS, INC.**  
**777 OLD SAW MILL RIVER ROAD TARRYTOWN,**  
**NY 10591** **US**

(72) Inventor(es):

**SUKETU SANGHVI** **US**  
**THOMAS BOYD** **US**

(74) Mandatário:

**ÁLVARO ALBANO DUARTE CATANA**  
**AVENIDA MARQUÊS DE TOMAR, Nº 44, 6º 1069-229 LISBOA**  
**PT**

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO METILNALTREXONA**

(57) Resumo:

COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS ESTÁVEIS ÚTEIS PARA ADMINISTRAR METILNALTREXONA SÃO DESCRITAS, ASSIM COMO OS MÉTODOS PARA A PREPARAÇÃO DAS MESMAS. KITS, INCLUINDO ESSAS COMPOSIÇÕES FARMACÊUTICAS, TAMBÉM SÃO FORNECIDOS.

## DESCRIÇÃO

### **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO METILNALTREXONA"**

#### DOMÍNIO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se a preparações farmacêuticas de metilnaltrexona, formulações de metilnaltrexona, kits de metilnaltrexona, e métodos de preparação das mesmas.

#### ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os derivados de antagonista de opioide de amina quaternária têm demonstrado ter utilidade em vários contextos. Eles são considerados periféricamente atuantes somente, e, portanto, encontram utilidade particular na redução dos efeitos secundários de opioides sem a redução do efeito analgésico dos opioides. Tais efeitos secundários incluem náuseas, emese, disforia, pruridos, retenção urinária, hipomotilidade do intestino, obstipação, hipomotilidade gástrica, esvaziamento gástrico demorado, e imunossupressão. A utilidade desses antagonistas de opioide periféricamente atuantes não está limitada a reduzir os efeitos secundários do tratamento com analgésicos de opioide. Em vez disso, esses derivados também têm utilidade em circunstâncias em que os opioides endógenos sozinhos (ou em conjunto com o tratamento com opioide exógeno) causam condições indesejáveis tal como íleo e outras tais condições incluindo, porém não limitadas àquelas mencionadas acima.

A metilnaltrexona é um derivado de antagonista de opioide de amina quaternária, descoberta em meados dos anos 70. A metilnaltrexona e alguns de seus usos são descritos nas Patentes nos EUA n° 4,176,186, 4,719,215, 4,861,781,

5,102,887, 5,972,954, e 6,274,591. As formulações estáveis de metilnaltrexona, no entanto, não existiam até então. A metilnaltrexona aparentemente foi adotada por ter uma estrutura que era inerentemente estável. A estabilidade de uma composição farmacêutica na solução, no entanto, não é necessariamente predizível ao longo do tempo quando armazenada à temperatura ambiente ou quando autoclavada.

A naloxona é um antagonista de opioide que atua tanto centralmente como periféricamente. Ela difere estruturalmente da metilnaltrexona e seria esperado ter uma estabilidade diferente na solução. Uma formulação declaradamente estável de naloxona é descrita na Patente nos EUA nº 5,866,154.

Surpreendentemente, tem sido descoberto que a metilnaltrexona é notavelmente instável. Também tem sido descoberto que a metilnaltrexona tem certos produtos de degradação diferentes dos da naloxona. Também tem sido descoberto que condições e parâmetros críticos são requeridos para formulações estáveis de metilnaltrexona.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece uma preparação farmacêutica que compreende uma solução de metilnaltrexona ou um seu sal, a pelo menos um agente de inibição da degradação de metilnaltrexona selecionado a partir do grupo consistindo de um agente quelante, um agente tampão e antioxidante, e combinações dos mesmos, em que a solução tem um pH no intervalo de 2-6.

Num aspeto, a invenção fornece uma composição ou preparação que é uma solução de metilnaltrexona ou um seu sal, em que

a preparação após a autoclavagem tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação. Preferivelmente, a concentração de tais produtos de degradação não excede 1,5%, 1%, 0,5%, 0,25%, ou ainda 0,125% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação. A composição ou preparação pode conter um de, qualquer combinação de, ou todos os agentes de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente crioprotetor, um agente de isotonicidade e um opioide. O agente de quelação preferido é edetato de dissódio ou um derivado deste. O edetato de dissódio preferivelmente está numa concentração variando dentre 0,001 e 100 mg/mL, mais preferivelmente 0,05 a 25,0 mg/mL, e ainda mais preferivelmente, 0,1 a 2,5 mg/mL. Um agente de tamponamento preferido é o tampão de citrato. O tampão de citrato tipicamente está numa concentração variando de 0,001 a 100,0 mM, preferivelmente, de 0,1 a 10 mM, e mais preferivelmente, 0,1 a 5,0 mM. Um agente crioprotetor preferido é manitol.

A composição ou preparação preferivelmente tem um pH que não excede 4,25. Mais preferivelmente, o pH varia de 2,0 a 4,0, 3,0 a 4,0, e mais preferivelmente, de 3,0 a 3,5.

De acordo com outro aspeto da invenção, uma composição ou preparação é fornecida, a qual inclui uma solução de metilnaltrexona ou um sal desta, em que a preparação após armazenamento em cerca de temperatura ambiente durante seis meses tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona na preparação. A concentração dos produtos de degradação de metilnaltrexona preferivelmente não excede 1,5%, 1,0%,

0,5%, 0,25%, e ainda 0,125% da metilnaltrexona na preparação. A composição ou preparação pode conter um de, qualquer combinação de, ou todos os agentes de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente crioprotetor, um agente de isotonicidade e um opioide. O agente de quelação preferido e as concentrações são como descritos acima. O agente de tamponamento preferido e as concentrações são como descritos acima. Preferivelmente, a composição ou preparação tem um pH que não excede 4,25. As faixas e pHs preferidos são como descritos acima.

De acordo com outro aspeto da invenção, uma composição ou preparação estável é fornecida. A composição ou preparação é uma solução de metilnaltrexona ou um sal desta em que o pH está abaixo de 4,25. Preferivelmente, o pH está entre 2,75 e 4,25, mais preferivelmente, entre 3,0 e 4,0, e mais preferivelmente, entre 3,0 e 3,5. De acordo com os procedimentos convencionais, o pH pode ser ajustado com um ácido. Os exemplos de ácidos úteis para este propósito incluem o ácido clorídrico, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, e ácido fosfórico. A preparação ou composição estável pode também incluir qualquer um de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de quelação, um agente de tamponamento, um agente de isotonicidade, um antioxidante, um agente criogénico, e um opioide.

De acordo com outro aspeto da invenção, uma composição ou preparação estável é fornecida. A composição ou preparação é uma solução de metilnaltrexona ou sal desta, em que a solução também compreende um agente de quelação numa quantidade suficiente para inibir a degradação da metilnaltrexona ou sal desta, por meio do que a quantidade é tal que a composição ou preparação após a autoclave tem

uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 0,5%, 0,25% ou ainda 0,125% da metilnaltrexona ou sal desta na composição ou preparação. A composição ou preparação pode ainda incluir qualquer um de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de tamponamento, um agente de isotonicidade, um antioxidante e um opioide. Os agentes de quelação, agentes de tamponamento, e pHs preferidos são como descrito acima.

De acordo com outro aspeto da invenção, uma composição ou preparação é fornecida. composição ou preparação é uma solução de metilnaltrexona ou sal desta em pelo menos um agente de inibição de degradação de metilnaltrexona. O agente pode ser qualquer um de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de quelação, um agente de tamponamento, e um antioxidante, desde que a solução tenha um pH de 2,0 a 6,0. O agente de inibição de degradação está presente numa quantidade suficiente para produzir a composição ou preparação estável, em que a composição ou preparação é processada sob pelo menos uma técnica de esterilização, e em que a composição ou preparação é substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona. A composição ou preparação pode ser estável para armazenamento durante pelo menos seis meses, pelo menos doze meses, ou pelo menos vinte e quatro meses, em cerca de temperatura ambiente. Preferivelmente, a composição ou preparação fica estável após a autoclavagem. A composição ou preparação também pode incluir qualquer dos dois ou ambos de um agente de isotonicidade e um opioide. Preferivelmente, o pH da solução está entre 2,75 e 4,25, mais preferivelmente, entre 3,0 e 4,0, e mais preferivelmente, entre 3,0 e 3,5.

Em qualquer um dos aspetos anteriores da invenção, a composição ou preparação pode ser uma composição farmacêutica.

Em qualquer um dos aspetos anteriores da invenção, a metilnaltrexona pode estar presente numa quantidade terapêuticamente eficaz. Em algumas modalidades, a concentração de metilnaltrexona varia de 0,01 e 100 mg/mL. Em outras modalidades, a concentração de metilnaltrexona varia entre 0,1 e 100,0 mg/mL. Em outras modalidades, a metilnaltrexona varia entre 1,0 e 50,0 mg/mL.

Em qualquer uma das modalidades anteriores, a metilnaltrexona pode estar presente numa quantidade suficiente para tratar náuseas, emese, disforia, pruridos, retenção urinária, íleo, íleo pós-operativo, íleo pós-parto, íleo paralítico, hipomotilidade do intestino, obstipação, hipomotilidade gástrica, esvaziamento gástrico demorado, secreção biliar diminuída, secreção pancreática diminuída, espasmo biliar, tom de esfíncter aumentado, eritema cutâneo, impactação, sudorese, inibição da motilidade gastrointestinal, inibição do esvaziamento gástrico, disfunção gastrointestinal, evacuação incompleta, inchaço, distensão abdominal, refluxo gastresofágico aumentado, hipotensão, bradicardia, síndrome de intestino irritável, ou imunossupressão.

Em qualquer uma das formas de realização anteriores, a metilnaltrexona pode estar presente numa quantidade suficiente para antecipar, a alta do hospital pós-cirurgia (incluindo cirurgias abdominais tal como ressecção retal, colectomia, cirurgias estomacais, esofágicas, duodenais, apendectomia, histerectomia, ou não abdominais tal como

ortopédicas, lesões de trauma, torácico ou transplantação), por exemplo, acelerando-se os ruídos intestinais após a cirurgia, ou acelerando o tempo para o primeiro influxo de alimento ou primeiro movimento intestinal. Em outras formas de realização importantes, a quantidade é suficiente para induzir a laxação. Isto tem aplicação particular quando o indivíduo é um utilizador de opioides crónico.

Em qualquer uma das formas de realização anteriores, a solução de metilnaltrexona ou sal desta pode estar contida num recipiente selado tal como uma garrafa, uma bolsa de infusão, uma seringa, um frasco, um frasco com um septo, uma ampola, uma ampola com septo, ou uma seringa. O recipiente pode incluir indícios indicando que a solução foi autoclavada ou de outro modo submetida a uma técnica de esterilização.

De acordo com outro aspeto da invenção, qualquer das formas de realização anteriores é liofilizada, preferivelmente na presença de um agente crioprotetor. A invenção, portanto, fornece uma preparação liofilizada de metilnaltrexona. Preferivelmente, a preparação liofilizada é uma preparação estável, contendo menos do que 1%, menos do que 0,5%, menos do que 0,25% e ainda menos do que 0,125% de produto de degradação de metilnaltrexona. A preparação pode conter um agente crioprotetor, que preferivelmente é neutro ou ácido na água.

De acordo com outro aspeto da invenção, um produto é fornecido. O produto é uma formulação liofilizada estável de metilnaltrexona, em que a formulação sob reconstituição e água a uma concentração de 20 mg/mL tem um pH de entre 2 e 6. Em algumas formas de realização, a formulação sob

reconstituição tem um pH de cerca de 2, cerca de 3, cerca de 4, cerca de 5, ou cerca de 6. A formulação pode incluir um agente crioprotetor presente em quantidades suficientes para produzir a formulação estável. O agente crioprotetor em formas de realização importantes é carboidratos polimerizados. Um agente crioprotetor preferido é manitol. Qualquer uma das soluções anteriores descritas acima pode ser liofilizada. Portanto, é um aspecto da invenção que tais materiais incluam um ou qualquer combinação de um agente de tamponamento, um agente de quelação, um antioxidante, e um agente de isotonicidade. Os materiais preferidos são como descrito acima.

De acordo com ainda outro aspecto da invenção, um produto é fornecido o qual inclui metilnaltrexona e o agente de inibição de degradação selecionado do grupo consistindo de um agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes, em que o agente de inibição de degradação está presente numa quantidade suficiente para produzir a solução estável do produto contendo uma concentração de 20 mg/mL de metilnaltrexona em água. Preferivelmente, o produto quando em solução numa concentração de 20 mg/mL de metilnaltrexona produz um pH entre 2 e 6.

De acordo com outro aspecto da invenção, uma preparação farmacêutica é fornecida. A preparação farmacêutica contém metilnaltrexona, cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato de trissódio, e edetato de dissódio. Numa forma de realização importante, a metilnaltrexona está presente entre 20 e 40 mg/mL, o cloreto de sódio está presente entre 2 e 6 mg/mL, o ácido cítrico está presente entre 0,05 e 0,1 mg/mL, o citrato de trissódio está presente entre 0,025 e

0,075 mg/mL, e o edetato de dissódio está presente entre 0,5 e 1,0 mg/mL.

O agente de tamponamento pode ser qualquer agente de tamponamento farmacologicamente aceitável. Os agentes de tamponamento comuns incluem 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 láctico, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato de sódio e ácido carbónico, succinato de sódio e ácido succínico, histidina e benzoato de sódio e ácido benzoico. O agente de tamponamento preferido é um agente de tamponamento de citrato.

O agente de quelação pode ser qualquer agente de quelação farmacologicamente aceitável. Os agentes de quelação comuns incluem, ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) e derivados deste, ácido cítrico e derivados deste, niacinamida e derivados desta, e desoxicolato de sódio e derivados deste. O agente de quelação preferido é o edetato de dissódio.

O antioxidante pode ser qualquer antioxidante farmacologicamente aceitável. Os antioxidantes comuns incluem aqueles selecionados do grupo consistindo num derivado de ácido ascórbico, anisol de hidróxi butilado, tolueno de hidróxi butilado, galato de alquila, meta-bissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionita de sódio, ácido tioglicólico de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, tocoferol e derivados deste, monotioglicerol, e sulfito de sódio. O antioxidante preferido é monotioglicerol.

O agente crioprotetor pode ser qualquer agente crioprotetor farmacologicamente aceitável. Os agentes crioprotetores comuns incluem histidina, polietileno glicol, pirrolidina de polivinila, lactose, sacarose, e manitol. Os agentes crioprotetores importantes são os polióis. O agente crioprotetor preferido da invenção é o manitol.

O opioide pode ser qualquer opioide farmacologicamente aceitável. Os opioides comuns são aqueles selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanila, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

O agente de isotonicidade pode ser qualquer agente de isotonicidade farmacologicamente aceitável. Os agentes de isotonicidade comuns incluem aqueles selecionados do grupo consistindo em cloreto de sódio, manitol, lactose, dextrose, glicerol, e sorbitol. O agente de isotonicidade preferido é o manitol.

A preparação farmacêutica pode opcionalmente compreender um conservante. Os conservantes comuns incluem aqueles selecionados do grupo consistindo em clorobutanol, parabenos, timerosol, álcool benzílico, e fenol.

De acordo com outro aspecto da invenção, um método é fornecido para preparar uma preparação autoclavada de uma solução de metilnaltrexona ou sais desta, por meio da qual a preparação autoclavada tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação. O método envolve fornecer uma solução, tendo um pH de 4,25 ou menos, de metilnaltrexona ou um sal desta, e ser substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona, e autoclavar a solução. A solução pode conter, opcionalmente, qualquer um de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de quelação, um agente de isotonicidade, um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente crioprotetor, e um opioide. Preferivelmente, o pH da solução varia de 2,0 a 4,0. Mais preferivelmente, de 3,0 a 4,0, e mais preferivelmente de 3,0 a 3,5. Os agentes de quelação, agentes de isotonicidade, agentes de tamponamento, antioxidantes, agentes crioprotetores, e opioides preferidos são como descritos acima. As concentrações preferidas de metilnaltrexona, do mesmo modo, são como descritas acima.

De acordo com outro aspecto da invenção, um método é fornecido para preparar uma preparação autoclavada. A preparação tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação. O método envolve fornecer uma solução contendo metilnaltrexona ou sal desta e um agente de quelação, a solução sendo substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona, e em seguida a autoclavagem da solução. O agente de quelação está presente numa quantidade suficiente para proteger a preparação contra a degradação indesejada substancial de

metilnaltrexona ou seu sal, e mantém a solução substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona. Os agentes de quelação preferidos e concentrações destes são como descritos acima. A preparação pode incluir, opcionalmente, qualquer um de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de tamponamento, um agente de isotonicidade, um antioxidante, um agente crioprotetor, e um opioide. Os agentes de tamponamento, agentes de isotonicidade, antioxidantes e opioides preferidos, bem como as concentrações, são como descrito acima. Os pHs preferidos da solução do mesmo modo são como descritos acima. Preferivelmente, os produtos de degradação após a autoclavagem não excedem 1,5%, 1%, 0,5%, 0,25% ou ainda 0,125%.

De acordo com outro aspecto da invenção, um método é fornecido para inibir a formação de produtos de degradação de metilnaltrexona numa preparação que é uma solução de metilnaltrexona ou sais desta. O método envolve preparar uma solução aquosa contendo pelo menos um agente de inibição de degradação de metilnaltrexona selecionado do grupo consistindo num agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente crioprotetor e combinações destes. Uma fonte em pó de metilnaltrexona ou sal desta é dissolvida na solução para formar a preparação. A preparação tem ou é ajustada sem a adição de uma base de ajuste de pH para ter um pH dentre 2 e 6. Mais preferivelmente, a preparação farmacêutica é ajustada para ter um pH variando de 3 a 5, mais preferivelmente, 3 a 4, e mais preferivelmente, 3,0 a 3,5. Um agente de isotonicidade pode ser adicionado à solução. Além disso, um opioide pode ser adicionado à solução.

Em qualquer um dos aspetos anteriores da invenção, a preparação pode ser uma preparação farmacêutica.

De acordo com outro aspeto da invenção, um método é fornecido para preparar uma preparação farmacêutica estável que é uma solução aquosa de metilnaltrexona ou sais destes para inibir a formação de produtos de degradação de metilnaltrexona. Uma solução é fornecida contendo a metilnaltrexona ou sais desta e pelo menos um agente de inibição de degradação de metilnaltrexona. A solução é processada sob pelo menos uma técnica de esterilização antes e/ou após o carregamento terminal da solução num recipiente selável para formar a preparação farmacêutica estável, em que o método é realizado sem a adição de base de ajuste de pH à solução. O agente de inibição de degradação de metilnaltrexona pode ser selecionado do grupo consistindo num agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes. Um agente de isotonicidade pode ser adicionado. Um agente crioprotetor também pode ser adicionado. Além disso, um opioide pode ser adicionado. Os agentes de quelação, agentes de tamponamento, antioxidantes, agentes de isotonicidade, agentes crioprotetores, e opioides preferidos são como descritos acima. As concentrações preferidas são como descritas acima. A solução pode ser processada para ajustar o pH. Isto é preferivelmente feito empregando um ácido. Mais preferivelmente, a solução é ajustada para uma faixa entre um pH de 2 e 6, mais preferivelmente, entre 3 e 5, 3 e 4, e mais preferivelmente entre 3,0 e 3,5. O material pode estar contido num recipiente selado. O recipiente pode ser purgado com azoto e/ou expurgado para eliminar o oxigénio.

Em algumas formas de realização da invenção, as formulações parenterais são fornecidas. Numa forma de realização, a formulação é feita dissolvendo-se a metilnaltrexona diluída em água, à qual o manitol é adicionado. A solução é então esterilizada por filtro seguido por liofilização. Portanto, o produto pode ser fornecido na forma liofilizada, e em combinação com certos crioprotetores tal como o manitol ou lactose. Opcionalmente, um diluente de reconstituição é fornecido, tal como um diluente de salina fisiológica.

De acordo com outro aspeto da invenção, um kit é fornecido. O kit é uma embalagem contendo um recipiente selado compreendendo qualquer uma das preparações descritas acima, em conjunto com as instruções para uso. O kit pode também incluir um recipiente de diluente contendo um diluente farmacologicamente aceitável. O kit pode também compreender instruções para misturar a preparação e o diluente. O diluente pode ser qualquer diluente farmacologicamente aceitável. Os diluentes bem conhecidos incluem uma solução de 5% de dextrose e solução de salina fisiológica. O recipiente pode ser uma bolsa de infusão, uma garrafa selada, um frasco, um frasco com septo, uma ampola, uma ampola com um septo, uma bolsa de infusão ou uma seringa. O kit também pode conter um recipiente de opioide contendo um opioide. Os recipientes podem opcionalmente incluir indícios indicando que os recipientes foram autoclavados ou de outro modo submetidos a técnicas de esterilização. O kit pode incluir instruções para administração das várias soluções contidas nos recipientes aos indivíduos.

A invenção também envolve os métodos de tratamento. De acordo com outro aspeto da invenção, um método é fornecido para tratar um indivíduo em necessidade de tal tratamento

com uma quantidade eficaz de metilnaltrexona ou um sal desta. O método envolve administrar ao indivíduo uma quantidade eficaz de metilnaltrexona ou sal desta em qualquer uma das preparações farmacêuticas descritas acima, detalhadas aqui, e/ou apresentadas nas reivindicações. Num aspeto, o método é um método para inibir um recetor de opioide periférico num indivíduo humano. Em outro aspeto, o método é para reduzir um efeito secundário do tratamento com opioide. Noutro aspeto, o método é para tratar qualquer uma de uma condição selecionada do grupo consistindo em náuseas, emese, disforia, pruridos, retenção urinária, íleo, íleo pós operativo, pós-partumileus, íleo paralítico, hipo motilidade do intestino, obstipação, hipomotilidade gástrica, esvaziamento gástrico demorado, secreção biliar diminuída, secreção pancreática diminuída, espasmo biliar, tom de esfíncter aumentado, eritema cutâneo, impactação, sudorese, inibição da motilidade gastrointestinal, inibição do esvaziamento gástrico, disfunção gastrointestinal, evacuação incompleta, inchaço, distensão abdominal, refluxo gastresofágico aumentado, hipotensão, bradicardia, síndrome de intestino irritável, ou imunossupressão.

Em qualquer das formas de realização anteriores, a metilnaltrexona pode estar presente numa quantidade suficiente para antecipar a alta do hospital pós-cirurgia, acelerar os ruídos intestinais após a cirurgia, ou induzir a laxação.

O indivíduo pode ser qualquer indivíduo em necessidade de tal tratamento. Os indivíduos importantes incluem aqueles que recebem opioides incluindo opioides para pacientes com dor, câncer ou cirúrgicos, ou pacientes imunossuprimidos ou imunocomprometidos (incluindo pacientes infetados com HIV),

pacientes com doenças médicas avançadas, pacientes terminalmente doentes, pacientes com neuropatias, pacientes com artrite reumatoide, pacientes com osteoartrite, pacientes com dor de envoltório crónica, pacientes com lesão da espinal medula, pacientes com dor abdominal crónica, pacientes com dor pancreática crónica, pacientes com dor pélvica/perineal, pacientes com fibromialgia, pacientes com síndrome da fadiga crónica, pacientes com enxaqueca ou cefaleia de tensão, pacientes em hemodiálise, e pacientes com anemia da célula falciforme.

Na descrição anterior, os requerentes descreveram a invenção com relação a metilnaltrexona ou sais desta. Tais sais incluem, porém não estão limitados a, sais de brometo, sais de cloreto, sais de iodeto, sais de carbonato, e sais de sulfato. Deve ser entendido, no entanto, que a metilnaltrexona é um membro de uma classe de compostos conhecidos como derivados quaternários de noroximorfona, como divulgado na Patente nos EUA nº 4,176,186.

#### BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1 é um gráfico representando os produtos de degradação de metilnaltrexona eluindo de uma coluna em tempo zero (picos nº 1, 2 e 4 são os produtos de degradação; pico nº 4 é metilnaltrexona; pico nº 5 é brometo de O-metilnaltrexona).

Figura 2 é um gráfico representando os produtos de degradação de metilnaltrexona eluindo de uma coluna em 12 meses (picos nº 1, 2 e 4 são os produtos de degradação; pico nº 4 é metilnaltrexona; pico nº 5 é brometo de O-metilnaltrexona).

Figura 3 é uma representação esquemática de um kit de acordo com a invenção contendo as formulações aqui descritas.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO.

Os requerentes descobriram que durante o processo de autoclave, a metilnaltrexona em solução aquosa tende a degradar a uma extensão surpreendente. A quantidade de degradação resultante da autoclave simples (122°C, 15 lbs de pressão durante 20 minutos) pode ser tão elevada quanto 10%. Os produtos de degradação estão representados na Figura 1, e parecem incluir pelo menos dois degradantes predominantes tendo tempos de retenção relativa (RRT) de 0,72 (2,828 minutos) e 0,89 (3,435 minutos) e, com outras formas menores como pode ser observado. O degradante identificado pelo pico de RRT de 0,72 aparece em pequenas quantidades, 0,074, imediatamente sob dissolução da metilnaltrexona na solução e aumenta com o passar do tempo com o armazenamento ou autoclave em 0,25%. O degradante identificado pelo pico de RRT de 0,89 aparece somente após o armazenamento com o passar do tempo ou após a autoclave (< 0,05% e 0,724%, respectivamente). Os requerentes também descobriram que a metilnaltrexona é instável em soluções aquosas quando armazenada em temperatura ambiente ou mesmo em 4°C durante períodos significativos (porém comercialmente necessários) de tempo tal como 6 meses, 12 meses ou mesmo dois anos. A degradação ocorre sem levar em consideração se a solução aquosa foi anteriormente autoclavada ou esterilizada por filtro. Seria desejável estabilizar as formulações de metilnaltrexona tal que seguindo o processo de autoclavagem ou seguindo o armazenamento (ou tanto autoclavagem como armazenamento), a

quantidade dos produtos de degradação total fosse menor do que 2,0%, 1,5%, 1,0%, 0,5%, 0,25%, e ainda 0,125%.

A invenção fornece formulações estáveis de metilnaltrexona. Por soluções estáveis de metilnaltrexona, é entendido que seguindo a autoclavagem em 122 °C, 15 lbs. de pressão durante 20 minutos, os produtos de degradação de metilnaltrexona resultantes de tais condições não são mais do que 2% da metilnaltrexona total presente numa determinada solução. Por solução estável de metilnaltrexona, também é entendido que seguindo o armazenamento de uma solução não autoclavada à temperatura ambiente durante doze meses, os produtos de degradação de metilnaltrexona resultantes de tais condições não são mais do que 2% da metilnaltrexona total presente numa determinada solução. Por soluções estáveis de metilnaltrexona, é também entendido que seguindo o armazenamento de uma solução não autoclavada em temperatura ambiente durante dois meses, os produtos de degradação de metilnaltrexona resultantes de tais condições não são mais do que 1,0% da metilnaltrexona total presente numa determinada solução. Por formulações liofilizadas estáveis de metilnaltrexona, é entendido que seguindo a liofilização e armazenamento em temperatura ambiente da metilnaltrexona durante dois meses, e sua reconstituição em água, os produtos de degradação de metilnaltrexona resultantes de tais condições não são mais do que 1,0% da metilnaltrexona total presente numa determinada solução.

Foi surpreendentemente descoberto que o pH sozinho pode resolver o problema de produtos de degradação de metilnaltrexona excessivos. Em particular, foi descoberto que quando o pH de uma solução de metilnaltrexona contendo

2 mg/mL de metilnaltrexona estava em cerca de pH 4,25 ou menos, houve uma queda exorbitante na quantidade de produtos de degradação de metilnaltrexona seguindo a autoclavagem. Quando o pH da solução contendo metilnaltrexona foi ajustado entre 3,5 e 4,0, então o percentual total dos degradantes caiu para abaixo de 2%, e em certos casos até abaixo de 1,39%. Quando o pH foi ajustado entre 3,0 e 3,5, o percentual de degradantes total baixou para cerca de 0,23% após a autoclavagem. Foi também observado que houve uma queda significativa, antes de um platô, quando o pH da solução de metilnaltrexona foi levado para abaixo de 6,0 antes da autoclavagem. O ajuste dos pHs entre 4,25 e 6 não foi suficiente para produzir formulações estáveis de metilnaltrexona (através do ajuste de pH sozinho). Como será observado abaixo, no entanto, a manipulação de outros parâmetros de comum acordo com o pH resultou em formulações estáveis de metilnaltrexona em qualquer parte numa faixa de um pH de 2,0 a 6,0. Os benefícios de um pH baixo na estabilidade das formulações de metilnaltrexona persistiram na presença de agentes de quelação, agentes de isotonicidade, agentes de tamponamento e antioxidantes. Desse modo, a invenção num aspeto fornece formulações estáveis de metilnaltrexona na solução, em que o pH está abaixo de 4,25, preferivelmente entre 3,0 e 4,0 e mais preferivelmente entre 3,0 e 3,5.

Os requerentes também observaram que apesar do ajuste do pH de uma solução de metilnaltrexona em pontos entre 3,0 e 6,0 empregando um ácido de ajuste de pH ou base de ajuste de pH antes da autoclavagem e apesar dos benefícios obtidos de pH reduzido, o pH da amostra autoclavada acumulou-se quase imediatamente em cerca de 7,0. Foi portanto testado, em particular, se os agentes de tamponamento poderiam eliminar

a acumulação de pH que resultou da autoclavagem sem negativamente afetar a capacidade de proteção contra a degradação por aquecimento resultante da autoclavagem. Os requerentes descobriram que os agentes de tamponamento de facto podem ser empregados para estabilizar o pH das soluções de metilnaltrexona durante todo o processo de autoclavagem sem permitir que os produtos de degradação excedam os mínimos aceitáveis. Os tampões foram empregados em concentrações variando de 0,25 mM a 25 mM. Os níveis aceitáveis de produtos de degradação foram obtidos em todas as concentrações de tampão testadas. Foi observado, no entanto, que o tampão de citrato tinha propriedades mais desejáveis do que as do tampão de acetato. Em particular, a adição de tampão de citrato não pareceu alterar em qualquer material com respeito a quantidade dos produtos de degradação resultantes da autoclavagem da solução de metilnaltrexona, resultando em menos do que 0,23% de produtos de degradação em pH de 3,5. A adição do tampão de acetato, no entanto, pareceu aumentar um pouco a quantidade de produtos de degradação de metilnaltrexona, embora não a níveis inaceitáveis, resultando em menos do que 1,39% de produtos de degradação em pH de 3,6. Todavia, o tampão de citrato surpreendentemente é preferível ao tampão de acetato. A faixa de tampão de citrato preferida é de entre cerca de 2 a 5 mM.

Os tampões em geral são bem conhecidos dos peritos na técnica. Os sistemas de tampão incluem tampões de citrato, tampões de acetato, tampões de borato, e tampões de fosfato. Exemplos de tampões incluem ácido cítrico, citrato de sódio, acetato de sódio, ácido acético, fosfato de sódio, e ácido fosfórico, ascorbato de sódio, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sódio, ácido

lático, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato de sódio e ácido carbónico, succinato de sódio e ácido succínico, histidina e benzoato de sódio e ácido benzoico.

Os requerentes também descobriram, surpreendentemente, que um agente de quelação somente foi capaz de reduzir a quantidade de produtos de degradação a níveis aceitáveis. Em particular, o pH não foi ajustado e o edetato dissódico foi adicionado em concentrações de 0,01, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75 e 1,0 mg/mL. O edetato de dissódio estabilizou a metilnaltrexona contra a degradação por aquecimento de uma maneira dependente da concentração. Tão pouco quanto 0,01 mg/mL teve um efeito substancial na quantidade de degradantes, produzindo aproximadamente 2,3% dos degradantes totais. Uma concentração de 0,1 mg/mL resultou em menos do que 1,5% de degradantes totais. Houve um ponto crítico em aproximadamente 0,3- 0,4 mg/mL em que os degradantes totais se tornaram ligeiramente abaixo de 0,5% e nivelaram com as quantidades crescentes de edetato de dissódio. Desse modo, o edetato de dissódio somente foi suficiente para tornar estável uma solução não tamponada de metilnaltrexona com nenhum ajuste no pH. Este foi um resultado surpreendente.

Os requerentes acreditam que o resultado não está limitado ao edetato de dissódio. Ao contrário, outros agentes de quelação bem conhecidos dos peritos na técnica serão úteis de acordo com a invenção. Os agentes de quelação são produtos químicos que formam compostos de coordenação solúveis em água com iões de metal a fim de apanhar ou remover os iões de metal da solução, por meio do que se evitam os efeitos degradantes dos iões de metal. Os agentes de quelação incluem ácido etilenodiaminotetraacético

(também sinónimo com EDTA, ácido edético, ácido verseno, sequestreno), e derivados de EDTA, tal como edetato de dipotássio, edetato de dissódio, dissódio de cálcio de edetato, edetato de sódio, edetato de trissódio, e edetato de potássio. Outros agentes de quelação incluem, ácido cítrico e derivados deste. O ácido cítrico também é conhecido como monohidrato de ácido cítrico. Os derivados de ácido cítrico incluem ácido cítrico anidro e trissodiocitratodihidrato. Ainda outros agentes de quelação incluem niacinamida e derivados desta e desoxicolato de sódio e derivados deste. Um efeito sinérgico, de pH e edetato de dissódio, foi também observado. A um pH 3-3,5, na presença de tampão de citrato (25 mM), e 0,01 mg/mL de edetato de dissódio, os degradantes totais após a autoclavagem somaram menos do que 0,4%. Sob as mesmas condições, exceto aumentando a concentração de edetato de dissódio para 1 mg/mL, não houve nenhuma diferença detetável. Isto é, os degradantes estavam na condição de aproximadamente 0,4% após a autoclave. As circunstâncias, no entanto, diferiram quando o pH foi ajustado ascendentemente para entre 6,0 e 7,0 num sistema não tamponado. Em particular, num pH ascendentemente ajustado entre 6,0 e 7,0, os degradantes totais ficaram acima de 3-6% numa concentração de 0,01 mg/mL de edetato de dissódio e aproximadamente 2,8% em 1,0 mg/mL de edetato de dissódio. Isto à primeira vista, parece anormal com os resultados descritos acima, em que o edetato de dissódio sozinho foi suficiente para levar os degradantes totais abaixo de 0,5% em concentrações acima de aproximadamente 0,3 mg/mL de edetato de dissódio. Foi descoberto, no entanto, que o aumento na degradação foi devido à adição de uma base de ajuste de pH à solução contendo metilnaltrexona para ascendentemente ajustar o pH para 6,0-7,0. Portanto, foi

descoberto inesperadamente que a adição de uma base de ajuste de pH, tal como o hidróxido de sódio, a uma solução contendo metilnaltrexona deve ser evitada a fim de minimizar a presença de degradantes.

Os mesmos resultados foram obtidos através de uma combinação de tampão de acetato e edetato de dissódio em 0,01 mg/mL e 1,0 mg/mL, embora, repetidamente, o tampão de citrato tenha parecido trabalhar surpreendentemente melhor do que o tampão de acetato na proteção da metilnaltrexona da degradação por aquecimento. Os níveis mais elevados de edetato de dissódio na presença de tampão de acetato puderam compensar, no entanto, quanto ao efeito diferencial que foi observado quando empregando o tampão de citrato versus o tampão de acetato. É para ser observado que o tampão de citrato também é um agente de quelação, que pode contribuir para suas propriedades superiores aparentes. No entanto, não houve nenhuma estabilização dependente da concentração devido ao tampão de citrato e pareceria que o efeito de quelação de citrato não é totalmente responsável pelos efeitos diferenciais observados entre o tampão de citrato e o tampão de acetato.

Os requerentes também acreditam que os antioxidantes serão úteis de acordo com a invenção. Os antioxidantes são substâncias capazes de inibir a oxidação removendo-se os radicais livres da solução. Os antioxidantes são bem conhecidos dos peritos na técnica e incluem os materiais tal como ácido ascórbico, derivados de ácido ascórbico (por exemplo, ascorbilpalmitato, ascorbilestearato, ascorbato de sódio, ascorbato de cálcio, etc.), anisol de hidróxi butilado, tolueno de hidróxi butilado, alquilgalato, metabissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionita de

sódio, ácido tioglicólico de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, tocoferol e derivados destes, (tocoferol d-alfa, acetato de tocoferol d-alfa, acetato de tocoferol di-alfa, succinato de tocoferol d-alfa, tocoferol beta, tocoferol delta, tocoferol gama, e succinato de polioxietileno glicol 1000 de tocoferol d-alfa) monotioglicerol, e sulfito de sódio. Tais materiais são tipicamente adicionados em faixas de 0,01 a 2,0%.

As preparações farmacêuticas da invenção também podem incluir agentes de isotonicidade. Este termo é empregado na técnica alternadamente com agente iso-osmótico, e é conhecido como um composto que é adicionado à preparação farmacêutica para aumentar a pressão osmótica para a de 0,9% de solução de cloreto de sódio, que é iso-osmótica com fluidos extracelulares humanos, tal como plasma. Os agentes de isotonicidade preferidos são cloreto de sódio, manitol, sorbitol, lactose, dextrose e glicerol.

Opcionalmente, as preparações farmacêuticas da invenção podem ainda compreender um conservante. Os conservantes adequados incluem porém não estão limitados a: clorobutanol (0,3- 0,9% em peso/ volume), parabenos (0,01 - 5,0%), timerosal (0,004 - 0,2%), álcool benzílico (0,5-5%), fenol (0,1- 1,0%), e semelhantes.

Em vista do sucesso obtido com o edetato de dissódio sozinho num sistema não tamponado, teria sido esperado que as formulações estáveis pudessem ser preparadas em praticamente qualquer pH simplesmente por otimização dos vários agentes de inibição de degradação de metilnaltrexona potenciais. Tais agentes incluem aqueles como descrito acima, isto é, agentes de quelação, agentes de

tamponamento, antioxidantes, e outros. Foi descoberto, no entanto, que as formulações estáveis de metilnaltrexona na solução não podem ser obtidas com tais agentes de inibição de degradação em pHs acima 6. Desse modo, num aspeto da invenção, as preparações farmacêuticas estáveis contendo metilnaltrexona na solução são permitidas, em que a solução ainda inclui um agente selecionado do grupo consistindo num agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes, desde que a solução tenha um pH variando dentre 2 a 6.

As preparações farmacêuticas estáveis da invenção são estáveis não somente para a degradação por aquecimento resultante da autoclave, porém também para outros processos de esterilização empregados durante a preparação. As técnicas ou processos de esterilização como empregados aqui incluem técnicas asséticas tal como uma ou mais etapas de filtração (filtros de 0,45 ou 0,22 micrómetros), autoclave, e uma combinação de filtração e autoclave. Eles também são estáveis para armazenamento a longo prazo. As formulações estáveis da invenção são estáveis durante pelo menos seis meses em temperaturas de 30°C ou menos, preferivelmente uma faixa de 5°C a 30°C, e, mais preferivelmente elas são estáveis numa temperatura acima de 15°C durante pelo menos seis meses. Mais particularmente, as preparações farmacêuticas estáveis são estáveis durante períodos de pelo menos seis meses, pelo menos doze meses, e ainda pelo menos vinte e quatro meses em cerca de temperatura ambiente ou 25°C. Tais preparações permanecem substancialmente livres de produtos de degradação de metilnaltrexona, isto é, tais soluções contêm menos do que 2% de produtos de degradação de metilnaltrexona em comparação com a quantidade total de metilnaltrexona na solução.

Os requerentes também descobriram, surpreendentemente, que as condições de liofilização puderam dramaticamente afetar a quantidade de produtos de degradação de metilnaltrexona. As preparações farmacêuticas da invenção portanto podem vantajosamente incluir os agentes crioprotetores, que protegem a metilnaltrexona dos efeitos nocivos do congelamento. Tais agentes podem também prevenir a quebra e escamação, que podem ser problemáticas na reconstituição de uma solução e no processo de preparação. Os agentes crioprotetores importantes são manitol, lactose, sacarose, polietileno glicol e pilivinilpirrolidina. O mais preferido é manitol. Acredita-se que os agentes crioprotetores que resultam num pH de reconstituição de 6,0 e mais elevado ou que são básicos contribuem também para a degradação de metilnaltrexona devido aos efeitos do pH descritos acima. Desse modo, os agentes crioprotetores preferidos são aqueles que, junto com os outros componentes da formulação, resultam num pH nas faixas preferidas descritas acima. Preferivelmente, o agente crioprotetor é neutro ou ácido.

A quantidade de metilnaltrexona na solução é eficaz para tratar completamente, melhorar, ou mesmo prevenir condições associadas com a ativação de recetores de opioide endógeno, em particular, recetores de opioide periféricos tal como recetores de opioide mu. Tais condições incluem náuseas, emese, disforia, pruridos, retenção urinária, íleo, íleo pós-operativo, pós-partumileus, íleo paralítico, hipomotilidade do intestino, obstipação, hipomotilidade gástrica, esvaziamento gástrico demorado, secreção biliar diminuída, secreção pancreática diminuída, espasmo biliar, tom de esfíncter aumentado, eritema cutâneo, impactação, sudorese, inibição da motilidade gastrointestinal, inibição

do esvaziamento gástrico, disfunção gastrointestinal, evacuação incompleta, inchaço, distensão abdominal, refluxo gastroesofágico aumentado, hipotensão, bradicardia, síndrome de intestino irritável, ou imunossupressão. Um uso importante é no tratamento da obstipação, isto é, menos do que um movimento intestinal em 3 dias ou menos do que 3 movimentos intestinais numa semana.

Em qualquer uma das formas de realização anteriores, a metilnaltrexona pode estar presente numa quantidade suficiente para antecipar a alta do hospital pós-cirurgia, acelerar os ruídos intestinais após a cirurgia, ou induzir a laxação. Tais quantidades são bem conhecidas pelos peritos na técnica e são descritas na literatura, incluindo as patentes listadas nos antecedentes da invenção. A metilnaltrexona pode também estar numa forma de sal, incluindo os sais de brometo, cloreto, iodeto, carbonato, e sulfato de metilnaltrexona.

Os pacientes tratáveis com as formulações da invenção incluem os que recebem opioides incluindo opioides para pacientes com dor, câncer ou cirúrgicos, pacientes imunossuprimidos ou imunocomprometidos (incluindo pacientes infectados com HIV), pacientes com doenças médicas avançadas, pacientes terminalmente doentes, pacientes com neuropatias, pacientes com artrite reumatoide, pacientes com osteoartrite, pacientes com dor de envoltório crónica, pacientes com lesão da espinal medula, pacientes com dor abdominal crónica, pacientes com dor pancreática crónica, pacientes com dor pélvica/perineal, pacientes com fibromialgia, pacientes com síndrome da fadiga crónica, pacientes com enxaqueca ou cefaleia de tensão, pacientes em hemodiálise, e pacientes com anemia da célula falciforme.

As preparações farmacêuticas da invenção também podem incluir um opioide. O uso terapêutico dos opioides é bem conhecido e, novamente, é descrito tanto na literatura, como nas patentes mencionadas acima. Os opioides incluem alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadilo, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanila, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

Deve ser entendido que as preparações farmacêuticas da invenção tipicamente serão mantidas em garrafas, frascos, ampolas, bolsas de infusão, e outros, qualquer um dos quais possa ser expurgado para eliminar o oxigênio ou purgado com azoto. Em algumas formas de realização, as garrafas, frascos e ampolas são opacos, tal como quando ambarino na cor. Tais protocolos de purga e expurga são bem conhecidos pelos peritos na técnica e devem contribuir para manter a estabilidade das preparações farmacêuticas. As preparações farmacêuticas também, em certas formas de realização, são esperadas estarem contidas dentro de seringas.

De acordo com outro aspecto da invenção, kits também são fornecidos. Referindo-nos à Figura 3, um kit 10 é descrito. O kit 10 inclui um frasco de preparação farmacêutica 12, um frasco de diluente de preparação farmacêutica 14, um frasco de opioide 16, e um frasco de diluente de opioide 18. O kit

também inclui instruções 20. O frasco 14 contendo o diluente para a preparação farmacêutica é opcional. O frasco 14 contém um diluente tal como salina fisiológica para diluir o que pode ser uma solução concentrada de metilnaltrexona contida no frasco 12. As instruções podem incluir instruções para a mistura de uma quantidade particular do diluente com uma quantidade particular da preparação farmacêutica concentrada, por meio da qual uma formulação final para injeção ou infusão é preparada. As instruções podem incluir as instruções para uso num dispositivo de analgesia controlada pelo paciente (PCA). Além disso, o kit opcionalmente contém um opioide no frasco de opioide 16, que também opcionalmente pode estar numa forma concentrada. O frasco opcional 18 contém um diluente para um opioide concentrado. As instruções também podem incluir instruções para misturar o opioide com a preparação farmacêutica e/ou diluir o opioide com o diluente de opioide contido no frasco de diluente de opioide 18. As instruções, portanto, tomariam uma variedade de formas dependendo da presença ou ausência de diluente e opioide. As instruções 20 podem incluir instruções para tratar um paciente com uma quantidade eficaz de metilnaltrexona. Também será entendido que, os recipientes contendo a preparação farmacêutica, quer o recipiente seja uma garrafa, um frasco, com um septo, uma ampola com um septo, uma bolsa de infusão, e semelhantes, possam conter indícios tal como marcações convencionais que alteram a cor quando a preparação farmacêutica for autoclavada ou de outro modo esterilizada.

As preparações farmacêuticas da invenção, quando empregadas sozinhas ou em cocktails, são administradas em quantidades terapêuticamente eficazes. Uma quantidade terapêuticamente

eficaz será determinada pelos parâmetros descritos abaixo; porém, em qualquer evento, é essa quantidade que estabelece um nível da fármaco(s) eficaz para tratar um indivíduo, tal como um indivíduo humano, tendo uma das condições descritas aqui. Uma quantidade eficaz significa aquela quantidade sozinha ou com doses múltiplas, necessárias para retardar o início, inibir completamente ou reduzir a progressão de ou deter completamente o início ou progressão da condição a ser tratada. Quando administrada a um indivíduo, as quantidades eficazes dependerão, certamente, da condição particular a ser tratada; da gravidade da condição; parâmetros do paciente individuais incluindo idade, condição física, tamanho e peso; tratamento concomitante; frequência do tratamento; e do modo de administração. Esses fatores são bem conhecidos pelos peritos na técnica e podem ser direcionados sem mais do que a experimentação de rotina. É preferido geralmente que uma dose máxima seja empregada, isto é, a maior dose segura de acordo com o julgamento médico válido.

As preparações farmacêuticas da presente invenção podem incluir ou ser diluídas num veículo farmacêuticamente aceitável. O termo "veículo farmacêuticamente aceitável" como empregado aqui significa uma ou mais cargas líquidas, semissólidas ou sólidas compatíveis, diluentes ou substâncias de encapsulação que sejam adequadas para a administração a um humano ou outro mamífero tal como um cão, gato, cavalo, vaca, ovelha, ou cabra. O termo "veículo" significa um ingrediente orgânico ou inorgânico, natural ou sintético, com o qual o ingrediente ativo é combinado para facilitar a aplicação. Os veículos são capazes de ser misturados com as preparações da presente invenção, e entre si, de uma tal maneira que não haja

nenhuma interação que substancialmente prejudique a eficácia ou estabilidade farmacêutica desejada. Os veículos adequados para formulação oral, subcutânea, intravenosa, intramuscular, etc., podem ser encontrados em Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa.

Uma variedade de vias de administrações está disponível. O modo particular selecionado dependerá, certamente, do fármaco particular selecionado, da gravidade do estado da doença a ser tratada e da dosagem requerida para eficácia terapêutica. Os métodos desta invenção, geralmente falando, podem ser praticados empregando qualquer modo de administração que seja medicamente aceitável, significando qualquer modo que produza os níveis eficazes dos compostos ativos sem causar os efeitos adversos clinicamente inaceitáveis. Tais modos de administração incluem vias orais, retais, sublinguais, tópicas, nasais, transdérmicas ou parenterais. O termo "parenteral" inclui subcutânea, intravenosa, intramuscular, ou infusão.

A dosagem pode ser ajustada apropriadamente para obter os níveis de fármaco desejados, localmente ou sistemicamente. Geralmente, as doses orais diárias dos compostos ativos serão de cerca de 0,1 mg/kg por dia a 30 mg/kg por dia. É esperado que as doses IV na faixa de 0,01- 1,00 mg/kg sejam eficazes. No caso de a resposta num indivíduo ser insuficiente em tais doses, ainda as doses mais elevadas (ou doses mais elevadas eficazes por uma via de libertação mais localizada diferente) podem ser empregadas ao ponto em que a tolerância do paciente o permitir. A dosagem IV contínua durante, por exemplo, 24 horas ou doses múltiplas por dia também são contempladas para obter os níveis

sistêmicos apropriados dos compostos. As doses subcutâneas preferidas para utilizadores de opioides crônicos para induzir a laxação são 0,1-0,3 mg/kg 1 e as doses orais preferidas para a mesma população de pacientes são 1,0 - 3,0 mg/kg. As doses IV preferidas para tratar o íleo pós-operativo são 0,15 mg/kg.

A invenção também envolve os métodos para a preparação de preparações farmacêuticas autoclavadas que têm concentrações de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excedem 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação. As soluções aquosas de metilnaltrexona são preparadas. Um ácido de ajuste de pH é adicionado para ajustar o pH para 4,25 ou menos, preferivelmente para uma faixa dentre 3,0 e 3,5. A solução é então autoclavada de acordo com os procedimentos padrão. Um tal procedimento envolve a autoclavagem em 122°C e 15 libras de pressão durante 20 minutos. A preparação farmacêutica pode conter qualquer uma, qualquer combinação de ou todos de um agente de quelação, agente de isotonicidade, um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente crioprotetor, e um opioide. De acordo com outro aspeto da invenção, uma preparação farmacêutica contendo metilnaltrexona numa solução aquosa é preparada combinando-se um agente de quelação com a solução de metilnaltrexona e em seguida autoclavando a solução. A solução aquosa de metilnaltrexona pode conter qualquer um, qualquer combinação de ou todos de um agente de tamponamento, um antioxidante, um a gente de isotonicidade e um opioide.

De acordo com ainda outro aspeto da invenção, uma preparação farmacêutica contendo metilnaltrexona numa formulação liofilizada é preparada combinando-se um agente

crioprotetor, tal como manitol, com a formulação de metilnaltrexona. A preparação liofilizada pode também conter qualquer um de, qualquer combinação de, ou todos de um agente de tamponamento, um antioxidante, um agente de isotonicidade e um opioide.

A invenção também envolve os métodos de inibição da formação dos produtos de degradação de metilnaltrexona numa solução contendo metilnaltrexona combinando-se qualquer um de, qualquer combinação de ou todos de um agente de quelação, um agente de tamponamento, e um antioxidante com metilnaltrexona ou sal desta na solução. Numa forma de realização preferida, a solução aquosa contendo o agente de quelação, agente de tamponamento e/ou antioxidante é primeiro preparada, então uma fonte em pó de metilnaltrexona ou sal desta é dissolvida na solução aquosa.

A invenção também envolve os métodos de inibição da formação dos produtos de degradação de metilnaltrexona num gel contendo metilnaltrexona combinando-se qualquer um de, qualquer combinação de ou todos de um agente de quelação, um agente de tamponamento, e um antioxidante com metilnaltrexona ou sal na matriz do gel. Numa forma de realização preferida, o gel contendo o agente de quelação, agente de tamponamento e/ou antioxidante é primeiro preparada, então uma fonte em pó de metilnaltrexona ou sal desta é dissolvida no gel. Tal como aqui utilizado, o termo solução inclui géis.

As preparações farmacêuticas da invenção podem ser fornecidas em partículas. As partículas como empregadas aqui significam nano ou micropartículas (ou em alguns casos

maiores) que podem consistir no todo ou em parte dos antagonistas de opioide periférico ou outro agente(s) terapêutico(s) como descrito aqui. As partículas podem conter os agente(s) ativo(s) num núcleo cercado por um revestimento, incluindo, porém não limitado a, um revestimento entérico. O(s) agente(s) terapêutico(s) também pode(m) ser disperso(s) por todas as partículas. O(s) agente(s) terapêutico(s) também pode(m) ser absorvido(s) nas partículas. As partículas podem ser de qualquer cinético de liberação de ordem, incluindo liberação de ordem zero, liberação de primeira ordem, liberação de segunda ordem, liberação retardada, liberação controlada, liberação imediata, e qualquer combinação destes, etc. A partícula pode incluir, além do(s) agente(s) terapêutico(s), qualquer dos materiais rotineiramente empregues na técnica de farmácia e medicina, incluindo, porém não limitado a, materiais erodíveis, não erodíveis, biodegradáveis, ou não biodegradáveis ou combinações destes. As partículas podem ser microcápsulas que contêm o antagonista numa solução ou num estado semissólido. As partículas podem ter praticamente qualquer forma.

Tanto os materiais poliméricos biodegradáveis e não biodegradáveis podem ser empregues na preparação de partículas para liberação do(s) agente(s) terapêutico(s). Tais polímeros podem ser polímeros naturais ou sintéticos. O polímero é selecionado com base no período de tempo durante o qual a liberação é desejada. Os polímeros bioadesivos de interesse particular incluem hidrogéis bioerosíveis descritos por H.S. Sawhney, C.P. Pathak e J.A. Hubell in *Macromolecules*, (1993) 26:581-587, cujos ensinamentos são aqui dados como incorporados. Esses incluem ácidos polialurônicos, caseína, gelatina, glutina,

polianidridos, ácido poliacrílico, alginato, quitosana, poli(metacrilato de metilo), poli(metacrilatos de etilo), poli(butilmetacrilato), poli(metacrilato de isobutilo), poli(hexilmetacrilato), poli(metacrilato de isodecilo), poli(metacrilato de laurilo), poli(metacrilato de fenilo), poli(acrilato de metilo), poli(acrilato de isopropilo), poli(acrilato de isobutilo), e poli(acrilato de octadecilo).

A invenção também fornece métodos para a preparação de preparações farmacêuticas estáveis contendo soluções aquosas de metilnaltrexona ou sais desta para inibir a formação de produtos de degradação de metilnaltrexona. Uma solução é fornecida a qual contém metilnaltrexona ou sais desta e pelo menos um agente de inibição de metilnaltrexona. A solução é processada sob pelo menos uma técnica de esterilização antes e/ou após o carregamento terminal da solução num recipiente selável para formar uma preparação farmacêutica estável, em que o método é realizado sem a adição de uma base de ajuste de pH à solução.

## **EXEMPLOS**

### **Exemplo 1**

#### **Processo de preparação para uma formulação farmacêutica de metilnaltrexona**

Um processo de preparação pode ser descrito como segue:

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

2. Adicionar o agente de quelação ao tanque e agitar até que dissolvido.
3. Adicionar o agente de tamponamento ao tanque e agitar até que dissolvido.
4. Adicionar a metilnaltrexona ao tanque e agitar até que dissolvida.
5. Adicionar o agente de isotonicidade ao tanque e agitar até que dissolvido.
6. Ajustar o pH da solução para pH 3,25.
7. Adicionar água para injeção para aumentar o volume para a quantidade requerida.
8. Transferir o material para abastecimento do recipiente de pressão.
9. Filtrar a estéril dentro de um recipiente de pressão de aço inoxidável estéril.
10. Carregar em garrafas/frascos, purgar com azoto e em seguida tampar as garrafas/ frascos.
11. Esterilizar os frascos carregados por autoclavagem.

Quantidade exata dos excipientes a serem usados:

Edetato de dissódio = 0,75 mg/mL Adicionado na etapa 2  
Citrato de sódio = 0,199 mg/mL Adicionado na etapa 3  
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 é descrita acima. As etapas 2 a 5 podem ocorrer em qualquer ordem.

Quando todos os excipientes e fármacos tiverem sido adicionados, etapa 6, o pH da solução é ajustado por adição de ácido. Se um agente de tamponamento for empregue na solução, o ajuste de pH pode não ser requerido.

Não há nada específico sobre a temperatura ou a velocidade de agitação durante a formulação. A temperatura durante a formulação pode ser tão alta quanto 80 °C.

### **Exemplo 2**

#### **Processo de preparação preferido para uma formulação farmacêutica de metilnaltrexona**

Um processo de preparação preferido é como segue:

100 mL de 20 mg/mL de solução de soluções de metilnaltrexona

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 de quelação, ao tanque e agitar até que dissolvido.
3. Adicionar 19,9 mg de citrato de sódio e 35 mg de ácido cítrico (como agentes de tamponamento) ao tanque e agitar até que dissolvidos.
4. Adicionar 2000 mg de metilnaltrexona ao tanque e agitar até que dissolvida.
5. Adicionar 850 mg de cloreto de sódio, um agente de isotonicidade, ao tanque e agitar até que dissolvido.
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 abastecimento do recipiente de pressão.
9. Filtrar a estéril empregando um filtro de 0,22 micrómetros num recipiente de pressão de aço inoxidável estéril.
10. Carregar, purgar com azoto e em seguida tampar as garrafas/ frascos.
11. Esterilizar os frascos carregados por autoclavagem.

**Exemplo 3****Estabilidade a 12 Meses da preparação farmacêutica de metilnaltrexona**

A metilnaltrexona (sal de brometo) e seus produtos de degradação numa solução salina isotônica foram testados na preparação da solução (nenhum estabilizador adicionado, filtrado a estéril, não autoclavado) e no armazenamento à temperatura ambiente durante 12 meses empregando um sistema de HPLC da série da Hewlett-Packard HP1100, equipado com bomba de gradiente quaternário, detetor de UV de extensão de onda variável programável e um sistema de aquisição de dados Millennium. Duas fases móveis foram preparadas como se segue:

Os reagentes, padrões e meios incluíram metobrometo de naltrexona como um padrão de referência, ácido trifluoroacético (grau de ACS), acetonitrilo (grau de HPLC), água Milli-Q (ou equivalente), e metanol (grau de HPLC). As soluções foram preparadas como se segue. Fase móvel A (85:15:0,1) (água: metanol: ácido trifluoroacético): 850 mL de água Milli-Q foram adicionados a um recipiente adequado, ao qual 150 mL de metanol e 1,0 mL de ácido trifluoroacético foram adicionados. A solução foi misturada bem e deixada a equilibrar à temperatura ambiente. A solução foi desgaseificada por expurga de hélio. Fase móvel B (metanol): O metanol foi adicionado a um recipiente adequado e desgaseificado por expurga de hélio.

Condições instrumentais

Coluna analítica: Metachem Inertsil ODS3, 5 µm, 150 x 4,6 mm ou equivalente. Fase móvel: uma mistura da fase A e B é usada, tal como mostrado na tabela I:

**Tabela I**

Tempo (minutos)	%A	%B
0	100	0
12	65	35
15	35	65
15,1	100	0
20	100	0

Temperatura da coluna: 50 °C  
 Detecção: UV a 280 nm  
 Volume de injeção: 20 µL  
 Tempo de execução: 20 minutos  
 Caudal: 1,5 mL/minuto  
 Quantificação: Respostas da área pico

## Resultados:

20 mg/mL de lote de produto de fármaco salina CTM-02085

Pico n°		Inicial		12 meses	
		RRT	% Degradantes	RRT	% Degradantes
1	produto de degradação	0,72	0,07	0,74	0,25
2	produto de degradação	0,89	<0,03	0,89	0,72
3	metilnaltrexona	1,00	99,7	1,00	98,6
4	produto de degradação	1,48	0,06	1,40	0,16
5	Brometo de O-Metilnaltrexona (impureza do processo)	1,57*	0,17	1,54*	0,17

As amostras da formulação salina de metilnaltrexona (não autoclavada) foram analisadas quanto aos produtos de

degradação de metilnaltrexona antes e após o armazenamento durante 12 meses em 25°C.

O material de partida foi analisado por HPLC. Como mostrado na Fig. 1, a metilnaltrexona é um pico tendo um RRT de 1,0 (4,364 minutos). Um pico adicional foi identificado como metobrometo de naltrexona de O-metilo, RRT em cerca de 1,57 (6,868 minutos). A O-metil-naltrexona não é um degradante de metilnaltrexona porém um resultado do processo de preparação de metilnaltrexona (substância do fármaco).

O material armazenado durante 12 meses foi similarmente analisado por HPLC. O cromatograma é mostrado na Fig. 2.

Como no material de partida, a análise por HPLC da amostra armazenada durante 12 meses mostrou RRT de metilnaltrexona de 1,00 (3,839 minutos), RRT de O-metilmetilnaltrexona de cerca de 1,53 (5,866 minutos). No entanto, a análise por HPLC revelou que a formulação salina de metilnaltrexona que foi armazenada durante 12 meses teve pelo menos três produtos de degradação formados durante a preparação ou durante o armazenamento do produto do fármaco terminado. Os RRT's de picos degradantes foram aproximadamente 0,74 (2,828 minutos), 0,89 (3,435 minutos) e 1,40 (5,326 minutos).

A análise por HPLC foi também conduzida, antes do armazenamento, numa solução de metilnaltrexona preparada empregando uma solução salina isotónica (nenhum estabilizador adicionado), filtrada a estéril, e autoclavada. Esta solução salina, autoclavada conteve os produtos de degradação formados durante a preparação ou armazenamento, como descrito acima (dados não mostrados).

**Exemplo 4****Preparação de uma formulação subcutânea**

Os produtos de degradação observados com nível de citrato muito baixo foram os mesmos como aqueles observados com solução salina normal. Essas fórmulas de citrato baixo foram autoclavadas e após três meses a quantidade de produtos de degradação observados foi menor do que 0,1% para cada produto de degradação. A fórmula empregada para a formulação de citrato/EDTA é listada abaixo:

	mg/mL
Metilnaltrexona	30 mg
Cloreto de sódio	4 mg
Ácido Cítrico	0,0875 mg
Citrato de trissódio	0,0496 mg
Edetato de Dissódio	0,75 mg
Água para injeção	q.s. a 1 grama

O pH desta solução é 3,5 e pode suportar o processo de autoclavagem.

**Exemplo 5****Processo de preparação para uma formulação farmacêutica liofilizada de metilnaltrexona**

O ciclo de liofilização listado abaixo é um procedimento padrão bem conhecido dos peritos na técnica. Este ciclo foi empregado para preparar a preparação liofilizada de metilnaltrexona analisada nos Exemplos 6 e 7.

1. Carregar a câmara à temperatura ambiente (20-25C)
2. Reduzir a temperatura de armazenamento para -45 graus C em 1,0 grau C/ minuto

3. Manter a temperatura de armazenamento em -45 durante 120 minutos
4. Quando o condensador estiver abaixo de -50 graus C, evacuar a câmara para 100-125 mt.
5. Aumentar o armazenamento para -20 graus C em 0,5 grau C/ minuto
6. Manter a -20 graus C durante 16 horas
7. Aumentar o armazenamento para +27 graus C em 0,10 grau C/ minuto
8. Manter durante um mínimo de 8 horas. Manter a pressão da câmara em 100-125 mt durante o ciclo total.
9. Restaurar a câmara para 11,0 PSIA + ou - 1,0 com azoto filtrado estéril e em seguida estabelecer os fechamentos (2'' Hg), em seguida esvaziar para pressão atmosférica com azoto para descarregar.

#### **Exemplo 6**

##### **Estabilidade de formulações liofilizadas de metilnaltrexona**

Os dados que se seguem relatam a estabilidade de formulações liofilizadas de metilnaltrexona usando diferentes agentes crioprotetores.

<b>Agente crioprotetor</b>	<b>pH</b>	<b>Total de produtos de degradação</b>
Manitol	<b>5,0</b>	<b>0,34%</b>
Polivinil pirrolidona	<b>4,1</b>	<b>0,37%</b>
Polietilenoglicol	<b>5,7</b>	<b>0,44%</b>
Histidina	<b>7,4</b>	<b>0,55%</b>

#### **Exemplo 7**

##### **Estabilidade de formulações liofilizadas de metilnaltrexona**

Os dados que se seguem relatam a estabilidade de formulações liofilizadas de metilnaltrexona em comparação com formulações tamponadas.

**Quantidade das substâncias relacionadas totais em vários estágios da preparação.**

	1	2	3	4	5	6
Ingrediente principal	Monotioglicerol	Tampão citrato pH 3,5	Tampão citrato pH 5	Tampão acetato pH 3,6	Liofilizado usando Manitol	Liofilizado usando Lactose
Não autoclavado	0,13	0,12	0,16	0,20	0,14	0,12
Autoclavado	0,91	0,23	0,61	1,39	n/a	n/a
Estabilidade (2 meses à temp.amb.)	1,10	0,16	0,48	1,26	0,15	0,15

**Características preferidas**

1. Uma preparação farmacêutica compreendendo uma solução de metilnaltrexona ou um seu sal, em que a preparação após a autoclavagem tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.
2. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 1, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 1,5% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.
3. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 2, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 1,0% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.
4. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 3, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 0,5% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.

5. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 4, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 0,25% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.
6. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 5, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 0,125% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.
7. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 1, em que a preparação farmacêutica compreende ainda um agente de quelação.
8. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 7, em que o agente de quelação é ácido etilenodiaminotetraacético (EDTA) ou um derivado deste.
9. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 8, em que o derivado é edetato de dissódio.
10. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 8, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,001 a 100,0 mg/mL.
11. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 10, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,05 a 25,0 mg/mL.
12. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 11, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,1 a 2,5 mg/mL.

13. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 7, compreendendo ainda um agente de tamponamento.
14. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 13, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.
15. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 10, compreendendo ainda o citrato numa concentração variando de 0,0010 a 100,0 mM.
16. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 10, compreendendo ainda o citrato numa concentração variando de 0,10 a 50 mM.
17. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 1, compreendendo ainda um agente de tamponamento.
18. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 17, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.
19. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 18, em que o citrato está presente numa concentração variando de 0,01 a 100,0 mM.
20. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 19, em que o citrato está presente numa concentração variando de 0,10 a 10,0 mM.

21. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 20, em que o citrato está presente numa concentração variando de 0,10 a 5,0 mM.
22. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, em que o pH da preparação não excede 4,25.
23. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 22, em que o pH da preparação varia de 2,0 a 4,0.
24. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 23, em que o pH da preparação varia de 3,0 a 4,0.
25. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 24, em que o pH da preparação varia de 3,0 a 3,5.
26. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, em que a concentração de metilnaltrexona varia de 0,01 a 100 mg/mL.
27. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 26, em que a concentração de metilnaltrexona varia de 0,1 a 100,0 mg/mL.
28. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 27, em que a concentração de metilnaltrexona varia de 1,0 a 50,0 mg/mL.
29. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 26, em que o pH da preparação farmacêutica não excede 4,25.

30. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 29, em que o pH da preparação varia de 2,0 a 4,0.
31. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 29, em que o pH da preparação varia de 3,0 a 4,0.
32. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 29, em que o pH da preparação varia de 3,0 a 3,5.
33. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, compreendendo ainda um antioxidante.
34. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
35. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, compreendendo ainda um opioide.
36. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, compreendendo ainda um agente de crioproteção.
37. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 36, em que o agente de crioproteção é um poliol.
38. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo.

39. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, em que a solução é fornecida numa seringa, saco de infusão ou garrafa selável.
40. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 22, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo.
41. Preparação farmacêutica de acordo a característica 22, em que a solução é fornecida numa seringa, saco de infusão ou garrafa selável.
42. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 26, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo.
43. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 26, em que a solução é fornecida numa seringa, saco de infusão ou garrafa selável.
44. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 1 a 21, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a preparação farmacêutica foi autoclavada.
45. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 22, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a preparação farmacêutica foi autoclavada.
46. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 35, em que a solução é fornecida num recipiente

incluindo marcas distintivas indicando que a preparação farmacêutica foi autoclavada.

47. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 22, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a preparação farmacêutica foi autoclavada.

48. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 25, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a preparação farmacêutica foi autoclavada.

49. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 26, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a preparação farmacêutica foi autoclavada.

50. Método para a preparação de uma preparação farmacêutica autoclavada que tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação, compreendendo:

o fornecimento de uma solução, tendo um pH de 4,25 ou menos, compreendendo metilnaltrexona ou um sal desta, e sendo substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona; e  
autoclavagem da solução.

51. Método de acordo com a característica 50, em que o pH varia de 2,0 a 4,0.

52. Método de acordo com a característica 51, em que o pH varia de 3,0 a 4,0.
53. Método de acordo com a característica 51, em que o pH varia de 3,0 a 3,5.
54. Método de acordo com as características 50, 51, 52, ou 53, em que a solução contém um agente de quelação.
55. Método de acordo com a característica 54, em que a solução compreende ainda um agente de isotonicidade.
56. Método de acordo com as características 50, 51, 52, ou 53, em que a solução contém um agente de tamponamento.
57. Método de acordo com a característica 56, em que a solução contém um agente de quelação.
58. Método de acordo com as características 50, 51, 52, ou 53, em que a solução contém um antioxidante.
59. Método de acordo com a característica 58, em que a solução contém um agente de quelação.
60. Método de acordo com a característica 58, em que a solução contém um agente de tamponamento.
61. Método de acordo com a característica 54, em que o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.
62. Método de acordo com a característica 56, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.

63. Método de acordo com as características 50, 51, 52, ou 53, compreendendo ainda a liofilização da solução.
64. Método de acordo com a característica 63, compreendendo ainda um agente de crioproteção para a solução.
65. Método de acordo com a característica 63, em que o agente de crioproteção é um poliol.
66. Método para a preparação de uma preparação farmacêutica autoclavada que tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona ou sal desta na preparação, compreendendo:  
o fornecimento de uma solução compreendendo metilnaltrexona ou sal desta e um agente de quelação, a solução sendo substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona; e  
autoclavagem da solução.
67. Método de acordo com a característica 66, em que o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.
68. Método de acordo com a característica 67, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,001 a 100,0 mg/mL.
69. Método de acordo com a característica 68, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,05 a 25,0 mg/mL.

70. Método de acordo com a característica 68, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,1 a 2,5 mg/mL.
71. Método de acordo com as características 66, 67, 68, 69, ou 70, em que a solução contém um agente de tamponamento.
72. Método de acordo com a característica 71, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.
73. Método de acordo com a característica 66, em que a solução é ajustada de modo a ter um pH de 4,25 ou menos.
74. Método de acordo com a característica 71, em que a solução é ajustada de modo a ter um pH de 4,25 ou menos.
75. Método de acordo com a característica 66, em que a solução é ajustada de modo a ter um pH variando de 3,0 a 3,5.
76. Método de acordo com a característica 71, em que a solução é ajustada de modo a ter um pH variando de 3,0 a 3,5.
77. Método de acordo com a característica 66, em que a solução contém um antioxidante.
78. Método de acordo com a característica 66, em que a solução contém um agente de isotonicidade.

79. Método de acordo com as características 66, 67, 68, 69, ou 70, em que os produtos de degradação após autoclavagem não excedem 1,0%.
80. Método de acordo com a característica 71, em que os produtos de degradação após autoclavagem não excedem 1,0%.
81. Método de acordo com as características 66, 67, 68, 69, 69, ou 70, em que os produtos de degradação após autoclavagem não excedem 0,5%.
82. Método de acordo com a característica 71, em que os produtos de degradação após autoclavagem não excedem 0,5%.
83. Método de acordo com a característica 66, compreendendo ainda a liofilização da solução.
84. Método de acordo com a característica 83, compreendendo ainda um agente de crioproteção para a solução.
85. Método de acordo com a característica 84, em que o agente de crioproteção é um poliol.
86. Uma preparação farmacêutica compreendendo uma solução de metilnaltrexona ou um seu sal, em que a preparação após o armazenamento a cerca de temperatura ambiente durante seis meses, tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 2% da metilnaltrexona na preparação.

87. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 86, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 1,5% da metilnaltrexona na preparação.
88. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 87, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 1,0% da metilnaltrexona na preparação.
89. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 88, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 0,5% da metilnaltrexona na preparação.
90. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 89, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 0,25% da metilnaltrexona na preparação.
91. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 90, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 0,125% da metilnaltrexona na preparação.
92. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 88, em que a preparação farmacêutica compreende ainda um agente de quelação.
93. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 92, em que o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.

94. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 93, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,001 a 100,0 mg/mL.
95. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 94, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,05 a 25,0 mg/mL.
96. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 95, em que o EDTA ou derivado deste está presente numa concentração variando de 0,1 a 2,5 mg/mL.
97. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 92, compreendendo ainda um agente de tamponamento.
98. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 97, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.
99. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 94, compreendendo ainda o citrato numa concentração variando de 0,0010 a 100,0 mM.
100. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 94, compreendendo ainda o citrato numa concentração variando de 0,10 a 50 mM.
101. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 86, em que a preparação farmacêutica compreende ainda um agente de tamponamento.

102. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 86, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.
103. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 102, em que o citrato está presente numa concentração variando de 0,01 a 100,0 mM.
104. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 103, em que o citrato está presente numa concentração variando de 0,10 a 10,0 mM.
105. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 104, em que o citrato está presente numa concentração variando de 0,10 a 5,0 mM.
106. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 86 a 105, em que o pH não excede 4,25.
107. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 106, em que o pH varia de 2,0 a 4,0.
108. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 107, em que o pH varia de 3,0 a 4,0.
109. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 108, em que o pH varia de 3,0 a 3,5.
110. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 86 a 105, em que a concentração de metilnaltrexona varia de 0,01 a 100 mg/mL.

111. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 110, em que a concentração de metilnaltrexona varia de 0,1 a 100,0 mg/mL.
112. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 111, em que a concentração de metilnaltrexona varia de 1,0 a 50,0 mg/mL.
113. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 111, em que o pH não excede 4,25.
114. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 113, em que o pH varia de 2,0 a 4,0.
115. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 113, em que o pH varia de 3,0 a 4,0.
116. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 113, em que o pH varia de 3,0 a 3,5.
117. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 86 a 105, compreendendo ainda um antioxidante.
118. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 86 a 105, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
119. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 86 a 105, compreendendo ainda um agente de crioproteção.

120. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 119, em que o agente de crioproteção é um poliol.
121. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 86 a 105, compreendendo ainda um opioide.
122. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 97, compreendendo ainda um agente de isotonicidade, em que o pH não excede 4,25.
123. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 121, em que o pH varia de 3,0 a 3,5.
124. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 122, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato e o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.
125. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 124, em que o citrato está presente numa faixa entre 0,001 e 100 mM e o agente de quelação está presente numa faixa entre 0,001 e 100,0 mg/mL.
126. Preparação farmacêutica de acordo com as características 122, 123, 124, ou 125, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
127. Preparação farmacêutica de acordo com as características 122, 123, 124, ou 125, compreendendo ainda um antioxidante.

128. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 127, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
129. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 86, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo, numa seringa, saco de infusão ou garrafa selável.
130. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 106, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo, numa seringa, saco de infusão ou garrafa selável.
131. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 122, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo.
132. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 122, em que a solução é fornecida numa seringa, saco de infusão ou garrafa selável.
133. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 86, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a solução foi autoclavada.
134. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 106, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a solução foi autoclavada.
135. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 124, em que a solução é fornecida num recipiente

incluindo marcas distintivas indicando que a solução foi autoclavada.

136. Uma preparação farmacêutica estável compreendendo uma solução de metilnaltrexona ou um sal desta em que o pH está abaixo de 4,25.
137. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 136, em que o pH varia de 2,75 and 4,25.
138. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 136, em que o pH varia de 3,0 and 4,0.
139. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 136, em que o pH varia de 3,0 and 3,5.
140. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136, 137, 138 ou 139, em que o pH é ajustado com um ácido selecionado do grupo consistindo de HCl, ácido cítrico, ácido sulfúrico, ácido acético, ou ácido fosfórico.
141. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136, 137, 138, ou 139, em que a preparação compreende ainda um agente de tamponamento.
142. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 141, em que os agentes de tamponamento são selecionados a partir do grupo consistindo de ácido cítrico, citrato de sódio, acetato de sódio, ácido acético, fosfato de sódio, e ácido fosfórico, ascorbato de sódio, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sódio, ácido láctico, ácido

ascórbico, imidazol, bicarbonato de sódio e ácido carbónico, succinato de sódio e ácido sucínico, histidina e benzoato de sódio e ácido benzoico.

143. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 141, em que o agente de tamponamento é um tampão de citrato.
144. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 143, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,001 a 100 mM.
145. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 143, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,01 a 50 mM.
146. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 143, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,1 a 25 mM.
147. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 136, compreendendo ainda um agente de quelação.
148. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 141, compreendendo ainda um agente de quelação.
149. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 148, em que o agente de quelação é selecionado do grupo consistindo em EDTA e derivados deste, ácido cítrico e derivados deste, niacinamida e derivados desta, desoxicolato de sódio e derivados deste.

150. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 149, em que o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.
151. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 150, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,001 a 100,0 mg/mL.
152. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 151, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,05 a 25,0 mg/mL.
153. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 151, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,1 a 2,5 mg/mL.
154. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 151, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,5 a 0,75 mg/mL.
155. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a preparação é substancialmente livre dos produtos de degradação de metilnaltrexona
156. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 141, em que a preparação é substancialmente livre dos produtos de degradação de metilnaltrexona
157. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 148, em que a preparação é substancialmente livre dos produtos de degradação de metilnaltrexona

158. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 148, em que a preparação farmacêutica foi autoclavada e a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona não excede 2,0% da metilnaltrexona na preparação.
159. Preparação de acordo com a característica 158, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 1,0% da metilnaltrexona na preparação.
160. Preparação de acordo com a característica 158, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 0,5% da metilnaltrexona na preparação.
161. Preparação de acordo com a característica 158, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 0,25% da metilnaltrexona na preparação.
162. Preparação de acordo com a característica 158, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 0,125% da metilnaltrexona na preparação.
163. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a metilnaltrexona ou sal desta está presente numa quantidade eficaz para tratar um efeito secundário associado com o tratamento com opioides quando administrado a um indivíduo humano.

164. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 163, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal é suficiente para tratar a obstipação.
165. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,01 a 100 mg/mL.
166. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,05 a 100 mg/mL.
167. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,1 a 100 mg/mL.
168. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal é de cerca de 50 mg/mL.
169. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal é de cerca de 10,0 mg/mL.
170. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal é de cerca de 0,1 mg/mL.
171. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136 ou 147, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.

172. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 141, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
173. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 148, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
174. Composição, de acordo com a característica 171, em que o agente de isotonicidade é selecionado do grupo consistindo em cloreto de sódio, manitol, lactose, dextrose, sorbitol e glicerol.
175. Preparação de acordo com a característica 74, em que o agente de isotonicidade é cloreto de sódio.
176. Preparação de acordo com as características 136, ou 147, compreendendo ainda um antioxidante.
177. Preparação de acordo com a característica 141, compreendendo ainda um antioxidante.
178. Preparação de acordo com a característica 148, compreendendo ainda um antioxidante.
179. A preparação de acordo com a característica 176, em que os antioxidantes são selecionados do grupo consistindo num derivado de ácido ascórbico, anisol de hidróxi butilado, tolueno de hidróxi butilado, galato de alquilo, meta-bissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionita de sódio, ácido tioglicólico de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, tocoferol e derivados deste, monotioglicerol, e sulfito de sódio.

180. Preparação de acordo com as características 136, ou 147, compreendendo ainda um agente de crioproteção.
181. Preparação de acordo com a característica 141, compreendendo ainda um agente de crioproteção.
182. Preparação de acordo com a característica 148, compreendendo ainda um agente de crioproteção.
183. Preparação de acordo com a característica 180, em que o agente de crioproteção é um poliol.
184. Preparação de acordo com as características 136, ou 147, compreendendo ainda um opioide.
185. Preparação de acordo com a característica 141, compreendendo ainda um opioide.
186. Preparação de acordo com a característica 148, compreendendo ainda um opioide.
187. Preparação de acordo com a característica 148, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

188. Uma preparação farmacêuticamente estável compreendendo uma solução de metilnaltrexona ou sal desta, em que a solução também compreende um agente de quelação numa quantidade suficiente para inibir a degradação da metilnaltrexona ou sal desta, por meio do que a quantidade é tal que a composição ou preparação após a autoclave tem uma concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona que não excede 0,5 %, da metilnaltrexona ou sal desta na preparação.
189. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que o agente de quelação é selecionado do grupo consistindo em EDTA e derivados deste, ácido cítrico e derivados deste, niacinamida e derivados desta, e desoxicolato de sódio e derivados deste.
190. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 189, em que o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.
191. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 190, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,4 a 100 mg/mL.
192. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 191, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,5 a 25,0 mg/mL.
193. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 191, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,5 a 10,0 mg/mL.

194. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 191, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de 0,5 a 2,5 mg/mL.
195. Preparação farmacêutica de acordo com as características 188, 189, 190, 191 ou 192, em que a preparação compreende ainda um agente de tamponamento.
196. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 195, em que os agentes de tamponamento são selecionados a partir do grupo consistindo de ácido cítrico, citrato de sódio, acetato de sódio, ácido acético, fosfato de sódio, e ácido fosfórico, ascorbato de sódio, ácido tartárico, ácido maleico, glicina, lactato de sódio, ácido láctico, ácido ascórbico, imidazol, bicarbonato de sódio e ácido carbónico, succinato de sódio e ácido succínico, histidina e benzoato de sódio e ácido benzoico.
197. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 195, em que o agente de tamponamento é um tampão de citrato.
198. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 197, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,001 a 100 mM.
199. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 197, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,01 a 50 mM.

200. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 197, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,1 a 25 mM.
201. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 197, em que a concentração de tampão de citrato varia de 0,25 a 15 mM.
202. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a preparação é substancialmente livre dos produtos de degradação de metilnaltrexona.
203. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 195, em que a preparação é substancialmente livre dos produtos de degradação de metilnaltrexona.
204. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 197, em que a preparação é substancialmente livre dos produtos de degradação de metilnaltrexona.
205. Preparação de acordo com a característica 188, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 0,25% da metilnaltrexona na preparação.
206. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a metilnaltrexona ou sal desta está presente numa quantidade eficaz para tratar um efeito secundário associado com o tratamento com opioides quando administrado a um indivíduo humano.

207. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 206, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal é suficiente para tratar a obstipação.
208. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,01 a 100 mg/mL.
209. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,05 a 100 mg/mL.
210. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,1 a 100 mg/mL.
211. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 25 a 75 mg/mL.
212. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 1 a 20 mg/mL.
213. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,05 a 0,5 mg/mL.
214. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 188, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
215. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 195, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.

216. Composição, de acordo com a característica 214, em que o agente de isotonicidade é selecionado do grupo consistindo em cloreto de sódio, manitol, lactose, dextrose, glicerol e sorbitol.
217. Composição, de acordo com a característica 215, em que o agente de isotonicidade é selecionado do grupo consistindo em cloreto de sódio, manitol, lactose, dextrose, glicerol e sorbitol.
218. Preparação de acordo com a característica 215, em que o agente de isotonicidade é cloreto de sódio.
219. Preparação de acordo com a característica 188, compreendendo ainda um antioxidante.
220. Preparação de acordo com a característica 195, compreendendo ainda um antioxidante.
221. A preparação de acordo com a característica 219, em que os antioxidantes são selecionados do grupo consistindo num derivado de ácido ascórbico, anisol de hidróxi butilado, tolueno de hidróxi butilado, galato de alquilo, meta-bissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionita de sódio, ácido tioglicólico de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, tocoferol e derivados deste, monotioglicerol, e sulfito de sódio.
222. A preparação de acordo com a característica 220, em que o antioxidante é selecionado do grupo consistindo num derivado de ácido ascórbico, anisol de hidróxi

butilado, tolueno de hidróxi butilado, galato de alquilo, meta-bissulfito de sódio, bissulfito de sódio, ditionita de sódio, ácido tioglicólico de sódio, sulfoxilato de formaldeído de sódio, tocoferol e derivados deste, monotioglicerol, bissulfito de sódio e sulfito de sódio.

223. Preparação de acordo com as características 188, 195, ou 219, compreendendo ainda um agente de crioproteção.
224. Preparação de acordo com a característica 213, em que o agente de crioproteção é um hidrato de carbono polimerizado.
225. Preparação de acordo com a característica 188, compreendendo ainda um opioide.
226. Preparação de acordo com a característica 195, compreendendo ainda um opioide.
227. Preparação de acordo com a característica 219, compreendendo ainda um opioide.
228. Preparação de acordo com a característica 225, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona,

pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

229. Preparação de acordo com a característica 226, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

230. Preparação de acordo com a característica 227, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

231. Preparação farmacêutica compreendendo uma solução de metilnaltrexona ou sal desta e pelo menos um agente de inibição de degradação de metilnaltrexona selecionado do grupo consistindo num agente de quelação, um agente

de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes, em que a solução tem um pH variando de 2 a 6, em que o agente de inibição de degradação está presente numa quantidade suficiente para transmitir a preparação estável, em que a preparação é processada sob pelo menos uma técnica de esterilização, e em que a preparação é substancialmente livre de produtos de degradação de metilnaltrexona.

232. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 231, em que a preparação é estável para armazenamento durante 6 meses a cerca da temperatura ambiente.
233. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 232, em que a preparação é estável para armazenamento durante 12 meses a cerca da temperatura ambiente.
234. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 233, em que a preparação é estável para armazenamento durante 24 meses a cerca da temperatura ambiente.
235. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 231, em que a preparação é estável à autoclavagem.
236. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 231, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
237. Preparação de acordo com a característica 231, compreendendo ainda um agente de crioproteção.
238. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 231, compreendendo ainda um opioide.

239. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 237, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxicodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.
240. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 136, 188 ou 231, em que a solução é fornecida num frasco ou ampola com um septo.
241. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 136, 188 ou 231, em que a preparação é fornecida num saco de infusão.
242. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 136, 188 ou 231, em que a preparação é fornecida numa seringa.
243. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 136, 188 ou 231, em que a preparação é fornecida numa garrafa selável.
244. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 136, 188 ou 231, em que a preparação é adequada para administração parenteral.

245. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das características 136, 188 ou 231, em que a preparação é adequada para embebição oral.
246. Preparação farmacêutica de acordo com as características 136, 188 ou 231, em que a solução é fornecida num recipiente incluindo marcas distintivas indicando que a preparação foi processada sob pelo menos uma técnica de esterilização.
247. Método para a inibição da formação de produtos de degradação de metilnaltrexona numa preparação farmacêutica compreendendo metilnaltrexona e sais desta, o método compreendendo:  
a preparação de uma solução aquosa compreendendo pelo menos um agente de inibição de degradação de metilnaltrexona selecionado do grupo consistindo num agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes;  
a dissolução de uma fonte em pó de metilnaltrexona ou sal desta com a solução para formar a preparação farmacêutica.
248. Método de acordo com a característica 247, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é um agente de quelação.
249. Método de acordo com a característica 247, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é um agente de tamponamento.

250. Método de acordo com a característica 247, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é um antioxidante.
251. Método de acordo com a característica 247, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona compreende um agente de quelação e um agente de tamponamento.
252. Método de acordo com a característica 247, compreendendo ainda o ajuste com um ácido do pH da solução ou preparação para um pH entre 2 e 6.
253. Método de acordo com a característica 247, compreendendo ainda o ajuste com um ácido do pH da solução ou preparação para um pH entre 3 e 5.
254. Método de acordo com a característica 247, compreendendo ainda o ajuste com um ácido do pH da solução ou preparação para um pH entre 3 e 4.
255. Método de acordo com a característica 247, compreendendo ainda a adição de um agente de isotonicidade à solução.
256. Método para a preparação de uma preparação farmacêutica estável compreendendo uma solução aquosa de metilnaltrexona ou sais desta para inibir a formação de produtos de degradação de metilnaltrexona compreendendo:  
o fornecimento de uma solução compreendendo metilnaltrexona ou sais desta e pelo menos um agente de inibição de degradação de metilnaltrexona;

o processamento da solução sob pelo menos uma técnica de esterilização antes e/ou após o carregamento terminal da solução num recipiente selável para formar a preparação farmacêutica estável, em que o método é realizado sem a adição de base de ajuste de pH à solução.

257. Método de acordo com a característica 256, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 2,0% do total de metilnaltrexona na preparação.

258. Método de acordo com a característica 256, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 1,0% do total de metilnaltrexona na preparação.

259. Método de acordo com a característica 256, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 0,5% do total de metilnaltrexona na preparação.

260. Método de acordo com a característica 256, em que a concentração de produtos de degradação de metilnaltrexona é inferior a 0,25% do total de metilnaltrexona na preparação.

261. Método de acordo com a característica 256, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é selecionado do grupo consistindo de um agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes.

262. Método de acordo com a característica 256, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é um agente de quelação.
263. Método de acordo com a característica 256, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é um agente de tamponamento.
264. Método de acordo com a característica 256, em que o agente de tamponamento é tampão de citrato.
265. Método de acordo com a característica 256, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona é um antioxidante.
266. Método de acordo com a característica 256, em que o agente de inibição de degradação de metilnaltrexona compreende um agente de quelação e um agente de tamponamento.
267. Método de acordo com as características 256, 261, 262, 263, 264, 265 ou 266, em que a solução inicial é ajustada para um pH que varia de 2 a 6 antes do processamento sob a pelo menos uma técnica de esterilização.
268. Método de acordo com a característica 267, em que a solução inicial é ajustada para um pH variando de 2 a 5.
269. Método de acordo com a característica 268, em que a solução inicial é ajustada para um pH variando de 3 a 5.

270. Método de acordo com a característica 269, em que a solução inicial é ajustada para um pH variando de 3 a 4.
271. Método de acordo com a característica 256, em que a técnica assética é autoclavar após o carregamento terminal do recipiente selável.
272. Método de acordo com a característica 256, em que o processamento compreende filtração estéril antes do carregamento terminal seguido pela autoclave após o carregamento terminal do recipiente selável.
273. Método de acordo com a característica 256, compreendendo ainda selar o recipiente, em que o recipiente é purgado com azoto.
274. Método de acordo com a característica 256, compreendendo ainda selar o recipiente, em que o recipiente é pulverizado para eliminar o oxigénio.
275. Método de acordo com a característica 256, em que a solução inicial compreende ainda um agente de isotonicidade.
276. Método de acordo com a característica 275, em que o agente de isotonicidade é cloreto de sódio.
277. Método de acordo com a característica 256, em que a solução inicial compreende ainda um agente de crioproteção.

278. Método de acordo com a característica 277, em que o agente de crioproteção é um poliol.
279. Método de acordo com a característica 256, compreendendo ainda a adição de um opioide à solução inicial.
280. Método de acordo com a característica 279, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.
281. Método de acordo com a característica 279, em que o opioide é solubilizado num solvente não aquoso antes da adição à solução inicial.
282. Método de acordo com a característica 281, em que o solvente não aquoso é óleo, cera ou álcool.
283. Um produto compreendendo uma formulação liofilizada estável de metilnaltrexona, em que a formulação sob reconstituição em água a uma concentração de 20 mg/mL tem um pH de entre 2 e 6.

284. Produto de acordo com a característica 283, em que a formulação sob reconstituição em água tem um pH de entre 3 e 5.
285. Produto de acordo com a característica 283, em que a formulação compreende um agente crioprotetor presente numa quantidade suficiente para produzir a formulação estável.
286. Produto de acordo com a característica 284, em que a formulação compreende um agente crioprotetor presente numa quantidade para produzir a formulação estável.
287. Produto de acordo com a característica 285, em que o agente de crioproteção é um poliol.
288. Produto de acordo com a característica 286, em que o agente de crioproteção é um poliol.
289. Produto de acordo com a característica 285, em que o agente de crioproteção é um manitol.
290. Produto de acordo com a característica 286, em que o agente de crioproteção é um manitol.
291. Produto de acordo com as características 283-390 compreendendo ainda qualquer um de, ou mais de um agente de tamponamento, agente de quelação, e um antioxidante.
292. Produto de acordo com as características 283-290, compreendendo ainda um tampão de citrato.

293. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução das características 1-21.
294. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução da característica 36.
295. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução da característica 37.
296. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução das características 86-105.
297. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução da característica 119.
298. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução da característica 120.
299. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução das características 136-139.
300. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução da característica 180.

301. Produto compreendendo uma formulação liofilizada de metilnaltrexona, preparada a partir de uma solução compreendendo a solução da característica 181.
302. Produto compreendendo metilnaltrexona e um agente de inibição de degradação selecionado do grupo consistindo de um agente de quelação, um agente de tamponamento, um antioxidante, e combinações destes, em que o agente de inibição de degradação está presente numa quantidade suficiente para produzir uma solução estável do produto contendo uma concentração de 20 mg/mL de metilnaltrexona.
303. Produto de acordo com a característica 302, em que o produto, quando em solução numa concentração de 20 mg/mL de metilnaltrexona, produz uma solução com um pH entre 2 e 6.
304. Produto, de acordo com a característica 303, em que o produto tem menos do que 1% de produtos de degradação de metilnaltrexona quando armazenado à temperatura ambiente na solução durante 6 meses.
305. Produto, de acordo com a característica 303, em que o produto tem menos do que 1% de produtos de degradação de metilnaltrexona quando armazenado à temperatura ambiente na solução durante 12 meses.
306. Produto, de acordo com a característica 303, em que o produto tem menos do que 1% de produtos de degradação de metilnaltrexona quando armazenado à temperatura ambiente na solução durante 24 meses.

307. Preparação farmacêutica compreendendo metilnaltrexona, cloreto de sódio, ácido cítrico, citrato de trissódio, e edetato de dissódio.
308. Preparação farmacêutica de acordo com a característica 307, em que a preparação é uma solução e a metilnaltrexona está presente entre 20 e 40 mg/mL, o cloreto de sódio está presente entre 2 e 6 mg/mL, o ácido cítrico está presente entre 0,05 e 0,1 mg/mL, o citrato de trissódio está presente entre 0,025 e 0,075 mg/mL, e o edetato de dissódio está presente entre 0,5 e 1,0 mg/mL.
309. Kit, compreendendo uma embalagem contendo um recipiente selado compreendendo a preparação farmacêutica de acordo com as características 136, 188, 231 ou 283, e instruções de utilização.
310. kit de acordo com a característica 309, compreendendo ainda um recipiente de diluente contendo um diluente farmacêuticamente aceitável.
311. kit de acordo com a característica 310, compreendendo ainda instruções para misturar a preparação e o diluente.
312. kit de acordo com a característica 310, em que o diluente é selecionado do grupo consistindo numa solução de dextrose a 5% e uma solução salina fisiológica.

313. kit de acordo com a característica 310, em que o diluente está contido numa garrafa selável ou numa bolsa de infusão.
314. kit de acordo com a característica 309, compreendendo ainda um recipiente de opioide contendo um opioide.
315. Kit de acordo com a característica 314, em que os opioides são selecionados do grupo consistindo em alfentanil, anileridina, asimadolina, bremazocina, burprenorfina, butorfanol, codeína, dezocina, diacetilmorfina (heroína), diidrocodeína, difenoxilato, fedotozina, fentanilo, funaltrexamina, hidrocodona, hidromorfona, levalorfan, acetato de levometadila, levorfanol, loperamida, meperidina (petidina), metadona, morfina, morfina-6-glicoronida, nalbufina, nalorfina, ópio, oxycodona, oximorfona, pentazocina, propiram, propóxifeno, remifentanilo, sufentanila, tilidina, trimebutina, e tramadol.

Lisboa,

### REIVINDICAÇÕES

1. Uma preparação farmacêutica compreendendo uma solução de metilnaltrexona ou um seu sal, e pelo menos um agente de inibição da degradação de metilnaltrexona selecionado a partir do grupo consistindo de um agente quelante, um agente tampão e antioxidante, e combinações dos mesmos, em que a solução tem um pH no intervalo de 2-6.
2. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal varia de 0,01 a 100 mg/mL, ou de 1,0 a 50,0 mg/mL.
3. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2, em que a concentração de metilnaltrexona ou seu sal é de cerca de 20 mg/mL.
4. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-3, em que o agente de inibição de degradação compreende um agente de quelação.
5. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 4, em que o agente de quelação é EDTA ou um derivado deste.
6. Preparação farmacêutica de acordo com a reivindicação 5, em que a concentração de EDTA ou derivado deste varia de cerca de 0,001 a cerca de 100,0 mg/mL, ou de cerca de 0,1 a cerca de 25,0 mg/mL.

7. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 4 ou 5, em que a concentração de EDTA ou seu derivado é de cerca de 0,4 mg/mL.
8. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-7, compreendendo ainda um conservante.
9. Preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-8, compreendendo ainda um agente de isotonicidade.
10. Preparação farmacêutica de acordo com com qualquer uma das reivindicações 1-9, em que o agente de inibição de degradação compreende um agente de tamponamento.

Lisboa,

## RESUMO

### **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS CONTENDO METILNALTREXONA"**

Composições farmacêuticas estáveis úteis para administrar metilnaltrexona são descritas, assim como os métodos para a preparação das mesmas. Kits, incluindo essas composições farmacêuticas, também são fornecidos.

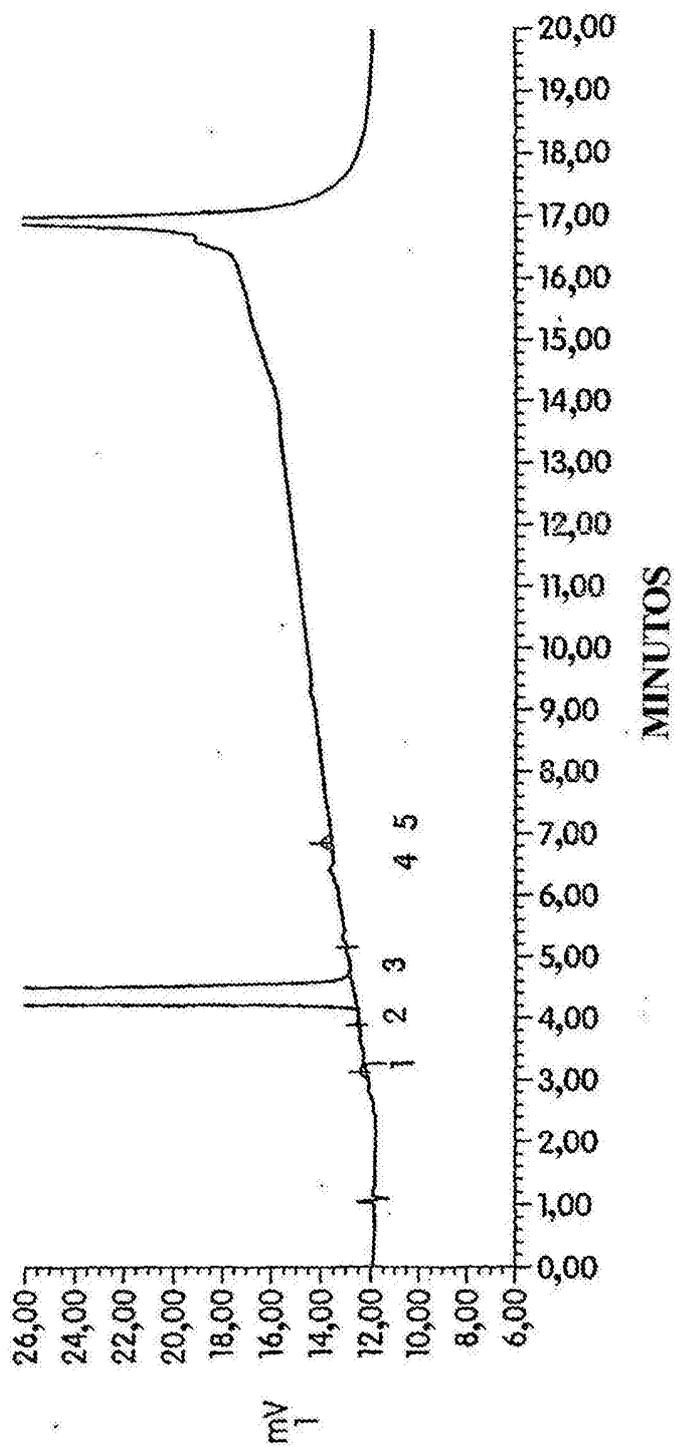
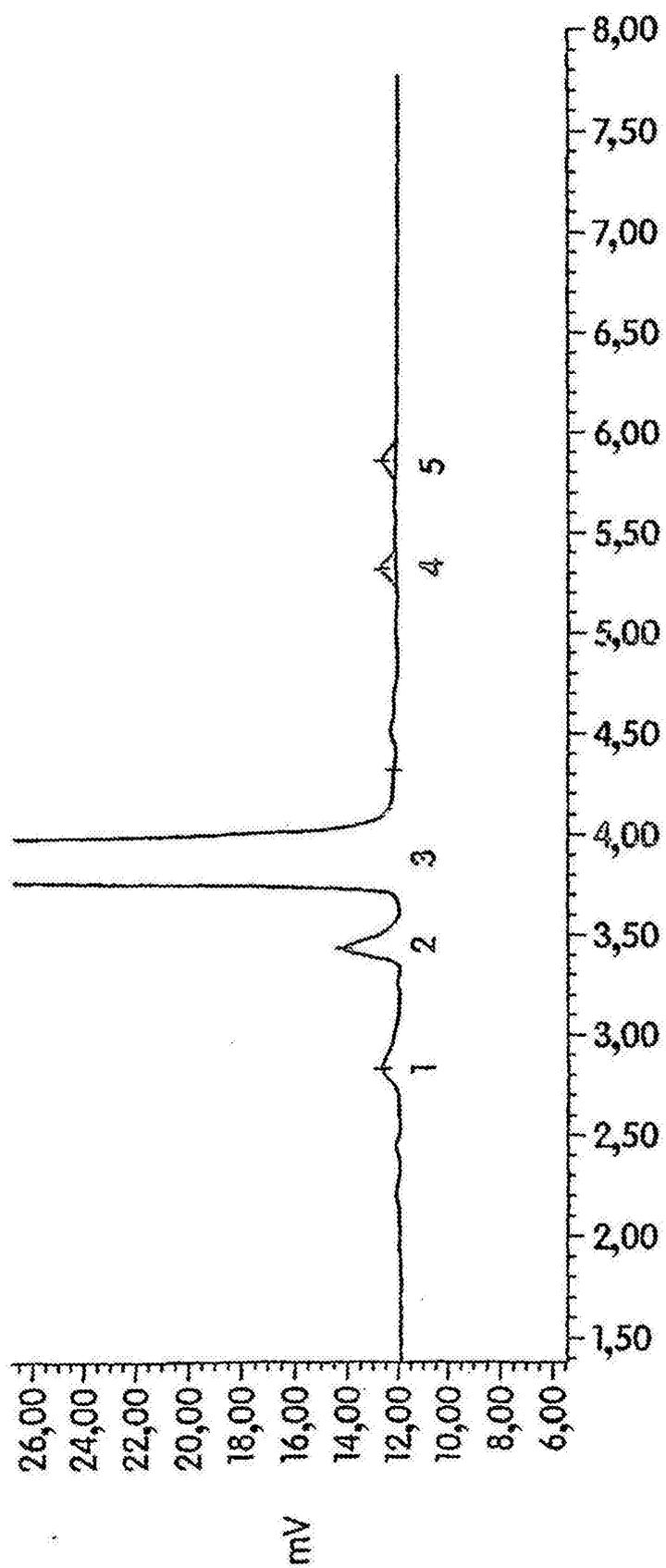


Fig. 1



MINUTOS  
Fig. 2

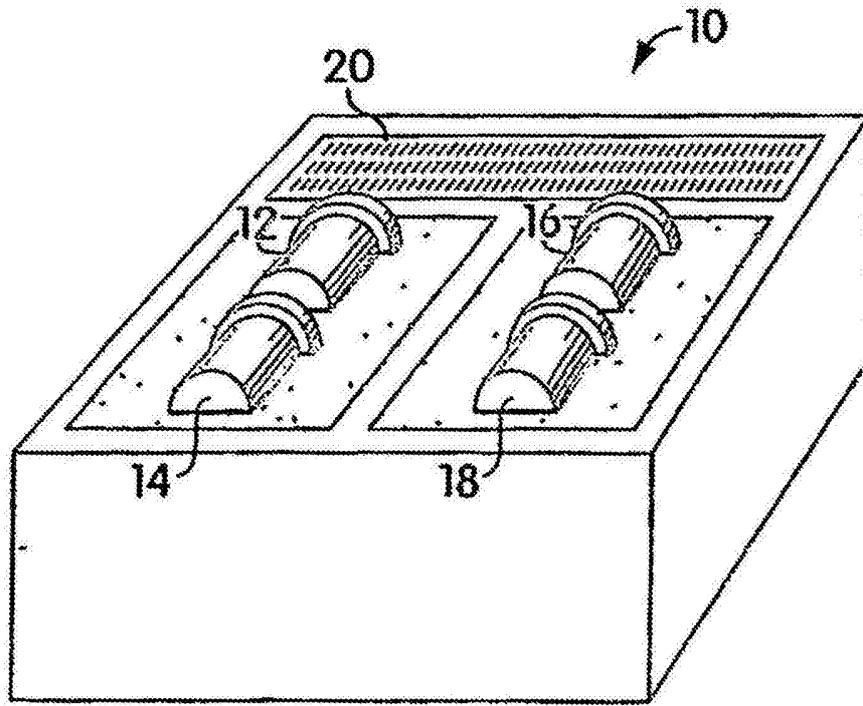


Fig. 3