



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123856** (13) **C2**
(51) МПК (2021.01)
C07D 471/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки: a 2016 02306	(72) Винахідник(и): Шах Сасд М. (US), Діоріо Крістофер Річард (US), Ернсперджер Ерік С. (US), Мин Сюй (US), Аль Шареффі Кадум А. (US), Кохен Джонатан Марк (US)
(22) Дата подання заявки: 10.03.2011	(73) Володілець (володільці): УАЙТ ЕЛЕЛСІ, 5 Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: 17.06.2021	(74) Представник: Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 61/313,018	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2008121860 (A1), 09.10.2008 US 2003144510 (A1), 31.07.2003
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 11.03.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: US	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.08.2016, Бюл.№ 16	
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: 16.06.2021, Бюл.№ 24	
(62) Номер та дата подання попередньої заявки, з якої виділено заявку, позначену кодом (21): a201211733, 10.03.2011	

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ МЕТИЛНАЛТРЕКСОНУ ТА НАТРІЮ ДОДЕЦИЛСУЛЬФАТУ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

(57) Реферат:

Даний винахід розкриває таблетовану фармацевтичну композицію для перорального введення, яка містить дозування (i) метилналтрексону броміду і (ii) натрію додецилсульфату (SDS), де композиція додатково містить дезінтегруючий агент, при цьому метилналтрексону бромід є єдиним активним агентом, і де композиція містить від близько 7 % до близько 75 % катіону метилналтрексону і аніону додецилсульфату, на основі загальної маси композиції.

UA 123856 C2

Споріднені заявки

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої патентної заявки США № 61/313018, поданої 11 березня 2010 р., повний зміст якої включений в даний опис за допомогою посилання.

Передумови до створення винаходу

Опіоїди широко застосовують при лікуванні пацієнтів з болем. До таких пацієнтів належать пацієнти з прогресуючими формами раку і іншими захворюваннями в термінальній стадії, а також ті, які відчувають хронічні або гострі болі незлоякісного походження. Опіоїди є наркотичними засобами, які активують опіоїдні рецептори, що знаходяться в центральній нервовій системі, щоб полегшити біль. Опіоїди, однак, також взаємодіють з рецепторами поза центральною нервовою системою, що приводить до побічних ефектів, включаючи констипацію (запор), нудоту, блювання, затримку сечі і нестерпний свербіж. Значні ефекти опіоїдів в шлунково-кишковому тракті (GI), де ці ліки інгібують випорожнення шлунка і перистальтику кишечника, тим самим знижуючи швидкість кишкового транзиту і викликаючи констипацію. Застосування опіоїдів для лікування болю часто обмежують через вказані небажані побічні ефекти, які можуть послаблювати здоров'я і часто примушують пацієнтів відмовлятися від застосування опіоїдних анальгетиків.

Дослідження показали, що в доповнення до індукованих екзогенних опіоїдних побічних ефектів, ендogenous опіоїди і опіоїдні рецептори також можуть впливати на шлунково-кишковий тракт (GI) і можуть бути залучені до нормального регулювання кишкової моторики і перенесення рідин слизовою оболонкою. Так, фізіологічний рівень ендogenous опіоїдів і/або активність рецептора, що відхиляється від норми, також можуть приводити до дисфункції кишечника. Наприклад, пацієнти, які піддавались хірургічним операціям, особливо хірургії черевної порожнини, часто страждають на особливу форму дисфункції кишечника, тривалу післяопераційну кишкову непрохідність, яка може бути викликана коливаннями природних опіоїдних рівнів. Подібним чином, жінки, що нещодавно народили, звичайно страждають на післяпологову кишкову непрохідність, яка може бути викликана подібними коливаннями природних опіоїдних рівнів внаслідок родового стресу. Шлунково-кишкова дисфункція, пов'язана з післяопераційною або післяпологовою кишковою непрохідністю, може тривати протягом 3-5 днів, а в деяких тяжких випадках більше тижня. Введення опіоїдів пацієнту після хірургії для усунення болю, що в цей час є майже універсальною практикою, може загострювати дисфункцію кишечника, тим самим затримуючи відновлення нормальної функції кишечника, продовжуючи перебування в лікарні і збільшуючи витрати на медичне обслуговування.

Антагоністи опіоїдного рецептора, такі як налоксон, налтрексон і налмефен, були досліджені як засоби антагонізації небажаних периферичних побічних ефектів опіоїдів. Однак вказані агенти діють не тільки на периферичні опіоїдні рецептори, але і на опіоїдні рецептори в центральній нервовій системі, іноді замінюючи на зворотні корисні і бажані знеболюючі ефекти опіоїдів або викликаючи симптоми відміни опіоїдів. Переважні підходи до застосування для регулювання індукованих опіоїдом побічних ефектів передбачають введення антагоністів опіоїдного рецептора периферичної дії, які не можуть легко проходити через гематоенцефалічний бар'єр.

Антагоніст периферичного μ опіоїдного рецептора метилналтрексон досліджували, починаючи з кінця 1970-х років. Його застосовували для зменшення у пацієнтів індукованих опіоїдом побічних ефектів, таких як констипація, свербіж, нудота і затримка сечі (див., наприклад, патенти США 5972954, 5102887, 4861781 і 4719215 і Yuan et al., Drug and Alcohol Dependence 1998, 52, 161). Дозованою формою метилналтрексону, що найчастіше застосовується в цих дослідженнях, був розчин метилналтрексону для внутрішньовенної ін'єкції.

У патенті США 6559158 досліджували дозу метилналтрексону для лікування пацієнтів, які отримують підтримку метадоном. Була висунена гіпотеза на основі дослідження 158 пацієнтів, які отримують підтримку метадоном, що пацієнти, які постійно приймають опіоїди, повинні бути чутливі до доз метилналтрексону, які раніше вважалися дуже малими для того, щоб бути клінічно ефективними. (Пацієнти, які отримують підтримку метадоном, звичайно мають схильність до опіатів, таких як героїн, оксиконтин, дилаудид або гідрокон. Вони повинні були мати в анамнезі лікування протягом щонайменше 30 днів стабільною дозою метадоноу, більшою ніж або рівною 30 мг/день і звичайно більш високою). Низькі дози метилналтрексону вводили внутрішньовенно. Ці дози були між 0,01 і 0,37 мг/кг, де відмічали середні пікові рівні в плазмі 162 (30-774 нг/мл). Такі внутрішньовенні дози у пацієнтів, які отримують підтримку метадоном, викликали "негайну" перистальтику кишечника.

Підшкірна ін'єкція метилналтрексону була досліджена і клінічно схвалена в Сполучених Штатах для лікування індукованої опіоїдом констипації у пацієнтів з прогресуючим медичним захворюванням, які отримують паліативний догляд. Ефективною була знайдена доза для

підшкірної ін'єкції 0,15 або 0,3 мг/кг. Ця доза не викликала "негайну" перистальтику кишечника, але швидше викликала перистальтику кишечника не пізніше 4 годин у значного числа пацієнтів, що піддаються лікуванню.

Були спроби отримати дозовану форму для перорального введення деяких опіоїдних антагоністів, включаючи метилналтрексон. У патенті США 6419959, дозована форма для перорального введення складена так, щоб вивільняти конкретні сполуки "протягом усього шлунково-кишкового тракту". Згідно з '959 патентом, опіоїдні антагоністи не завжди придатні для введення в формі з негайним вивільненням через обмежуючі дозу побічні ефекти. До того ж, індукована опіоїдом констипація, ймовірно, є результатом безпосередніх і локальних впливів опіоїдів на рецептори вздовж усього шлунково-кишкового тракту. З посиланням на вказані публікації, '959 патент пропонує дозувати деякі опіоїдні антагоністи, включаючи метилналтрексон, в дозованій формі з регульованим вивільненням, тим самим доставляючи вказані антагоністи в прийнятних дозах локально по всьому шлунково-кишковому тракту. Дані, що стосуються метилналтрексону конкретно, не повідомлялися.

У патенті США 6274591 продемонстровано, що метилналтрексон з розчинним в кишечнику покриттям, яке по суті не вивільняло ніякого метилналтрексону в шлунку, був більш ефективним в антагонізації орально-цекальної затримки, що викликається морфіном, ніж метилналтрексон без покриття. '591 патент підтвердив і заявив про доставку ефективних кількостей метилналтрексону при використанні дозування для перорального введення, яке загалом минає шлунок. Дані, що стосуються перистальтики кишечника, однак, не повідомлялися.

У патенті США 6559158 дозу для перорального введення метилналтрексону досліджували для лікування констипації у пацієнтів, які отримують підтримку метадоном (тобто у пацієнтів, показаних як високо чутливі до ефектів метилналтрексону). Доза метилналтрексону, що вводиться перорально в капсулі, була 0,3-3,0 мг/кг. Капсули метилналтрексону, що вводяться цим пацієнтам, викликали перистальтику кишечника у декількох досліджуваних пацієнтів, хоч протягом періодів часу між 1,2 і 24 годинами залежно від дози. Найшвидший відгук спостерігався у чотирьох пацієнтів, що отримували 3,0 мг/кг (5,2+/-4,5 години в межах 1,2-10 годин).

Відповідно, існує потреба в біодоступних дозованих складах для перорального введення, що містять метилналтрексон.

Суть винаходу

Капсули, що містять сфероїди з розчинним в кишечнику покриттям складу метилналтрексону, досліджували на пацієнтах, які страждають на індуковану опіоїдом констипацію. Пацієнти в цьому дослідженні отримували опіоїди проти незлоякісного болю. (Вони не були хронічними пацієнтами, які отримують підтримку метадоном). Пацієнтам вводили 300 мг або 450 мг капсул метилналтрексону з розчинним в кишечнику покриттям (приблизно 4 мг/кг і 6 мг/кг, відповідно), які були дозами в межах, які, як повідомлялося, були ефективними для '591 патенті. Середній піковий рівень в плазмі метилналтрексону в результаті дози 300 мг був менший, ніж 10 нг/мл і середній піковий рівень в плазмі метилналтрексону внаслідок дози 450 мг був менший, ніж 20 нг/мл. Ці препарати несподівано виявилися неефективними для лікування індукованої опіоїдом констипації. Вони не індукували перистальтику кишечника і не викликали більше випорожнень у пацієнтів в порівнянні з контролями. Це було дивно в зв'язку з теоріями в літературі.

На основі результатів з капсулами метилналтрексону з розчинним в кишечнику покриттям було неясно, чи залежить досягнення перистальтики кишечника від пікових рівнів ліків в плазмі, часу досягнення рівнів ліків в плазмі або інших чинників, таких як локальний ефект. Були проведені додаткові експерименти і, як результат, автори винаходу направили свою увагу на розробку складу для перорального введення, що містить метилналтрексон, який не мав би розчинного в кишечнику покриття.

Капсули, що містять сфероїди складу метилналтрексону, але без розчинного в кишечнику покриття, випробовували на пацієнтах, які отримують опіоїди проти незлоякісного болю. Випробовували дози 150 мг, 300 мг, 450 мг і 600 мг. Ці дози мали результатом середні пікові рівні в плазмі між близько 15 і 40 нг/мл. Ці капсули без розчинного в кишечнику покриття не індукували перистальтику кишечника і не викликали більше випорожнень в цій групі пацієнтів в порівнянні з контролями.

Таблетки, що містять сфероїди складу метилналтрексону, без розчинного в кишечнику покриття, випробовували на пацієнтах, які отримують опіоїди проти незлоякісного болю. Випробовували дози 150 мг, 300 мг, 450 мг і 600 мг. Ці дози мали результатом середні пікові рівні в плазмі між близько 7 і 40 нг/мл, подібно до пікових рівнів в плазмі, досягнутих з капсулами без покриття. Ці таблетки без розчинного в кишечнику покриття показали активність

зі статистичною значущістю при одній дозі, але не індукували однаково перистальтику кишечника зі всіма дозами. Те, що активність була з таблеткою, а не з капсулою, не повинно бути дивним для фахівця в цій галузі, враховуючи інформацію, доступну з попереднього рівня техніки.

Попередній дослід не прояснив того, що необхідно для створення метилналтрексону для перорального введення, ефективного для лікування індукованої опіюм констипації у пацієнтів, які отримують опіюди проти незлоякісного болю. По-перше, попередній дослід не прояснив, чи залежало досягнення перистальтики кишечника від загальних рівнів ліків в плазмі, від пікових рівнів ліків в плазмі або часу досягнення рівнів ліків в плазмі. По-друге, навіть якщо фармакокінетичні характеристики досягнення перистальтики кишечника були встановлені, попередній дослід не прояснив методологію складання рецептур для передбачуваного регулювання фармакокінетичних характеристик метилналтрексону для перорального введення іншого, ніж за допомогою змін дози і покриттів. Через бажання подальшого удосконалення дії таблетки без розчинного в кишечнику покриття були зроблені додаткові дослідження з розробки рецептури складу.

Метилналтрексон є гідрофільним і досконало розчинним у водних розчинах. Позитивний заряд четвертинного аміну є причиною того, що метилналтрексон погано вбирається в шлунково-кишковому тракті. Як правило, менше ніж близько 5 % метилналтрексону вбирається в кров'яне русло при пероральному прийомі.

Існує множина можливих загальних шляхів підвищення абсорбції ліків, що вводяться перорально. Невідомо, однак, який шлях може мати результатом удосконалення ефективності метилналтрексону для перорального введення. Автори винаходу випробовували склади в таблетках, склади в капсулах, рідкі склади, проносні щілиноподібної сполуки, інгібітори Pgp, агенти активного перенесення, масляні суспензії, шипучі розчини для швидкого вивільнення і інші. Більшість підходів, що обмежилися спробою, не удосконалили абсорбцію на використовуваних лабораторних моделях. Фактично, коли випробування проводили на деяких собачих моделях, деякі підходи мали ефект, протилежний очікуваному, тобто, абсорбція була інгібована по одному або декількох випробуваних параметрах.

Було досліджене складання іонних пар, щоб зменшити очевидний іонний заряд на молекулі. Взаємодія між гідрофільною зарядженою молекулою і амфіфільним протиіоном може зробити гідрофільну молекулу досить ліпофільною, щоб додати (або підвищити) розчинність молекули в неводному розчиннику. Оскільки складання іонної пари збільшує розподіл молекули в органічну фазу, велика частина роботи в цій галузі була направлена на екстракцію іонних молекул в органічні розчинники, розділення молекул хроматографією, реакцію гідрофільних молекул в органічних розчинниках і так далі. Що стосується абсорбції ліків, велика частина роботи була обмежена доставкою ліків до шкіри, очей, носової порожнини або вагінальної порожнини (див., наприклад, J. Hadgraft, "Skin Deep", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 58, 291-299, 2004; Quintanar-Guerrero et al., Application of the Ion Pair Concept to Hydrophilic Substances with Special Emphasis on Peptides, " Pharmaceutical Research 14, 119-127, 1997). Як відомо з попереднього рівня техніки, тільки обмежена робота була присвячена удосконаленню біодоступності ліків, що вводяться перорально, з використанням іонних пар.

Іонна пара між позитивно зарядженим метилналтрексоном і негативно зарядженим компонентом, як передбачають автори винаходу, утворює "пару", яка є більш гідрофобною, ніж бромід метилналтрексону і тим самим поліпшує абсорбцію метилналтрексону в шлунку. Різні іонні пари були отримані з використанням метилналтрексону і аніонів. Одна така іонна пара була сформована між метилналтрексоном і додецил (лаурил) сульфатом.

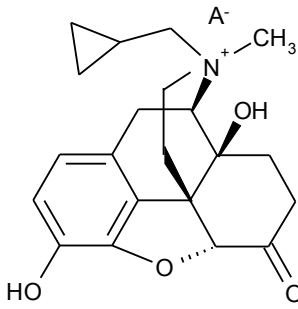
Несподівано було виявлено, що метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач, який утворює іонну пару або сіль з метилналтрексоном, коли розчинений в розчині, в твердій дозованій формі разом з дезінтегруючим агентом швидкої дії (наприклад дезінтегруючий агент, що виділяє діоксид вуглецю) був ефективним для індукування перистальтики кишечника.

Без бажання бути пов'язаними якою-небудь конкретною теорією винаходу, ймовірно, що це локальний шлунковий ефект і системний ефект, які об'єднуються для досягнення перистальтики кишечника, коли використовують склади і препарати за винаходом. Такий подвійний ефект міг би підтвердити, що перистальтика кишечника може бути досягнута за допомогою складів для перорального введення за винаходом при пікових рівнях в плазмі нижче ніж ті, які показані як ефективні для підшкірної ін'єкції.

Даний винахід стосується іонних пар метилналтрексону і амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача, способів створення таких іонних пар, способів підбору таких іонних пар, застосування таких іонних пар, композицій, що містять такі іонні пари, твердих складів для

перорального введення метилналтрексону і амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача, включаючи склади, що містять дезінтегруючий агент швидкої дії (наприклад шипучий або виділяючий діоксид вуглецю дезінтегруючий агент), а також способів застосування таких композицій і їх складів.

5 У одному аспекті даний винахід стосується солі метилналтрексону формули:



де метилналтрексон є катіоном солі і A^- представляє аніон амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача. У певних варіантах здійснення метилналтрексон є (R)-N-метилналтрексоном, як показано в формулі вище. Амфіфільний фармацевтично прийнятий наповнювач є кислотним. У певних варіантах здійснення, амфіфільний фармацевтично прийнятий наповнювач має pK_a близько 3 або менше. Наприклад, амфіфільний фармацевтично прийнятий наповнювач може містити групу сульфату, сульфонату, нітрату, нітриту, фосфату або фосфонату. У одному варіанті здійснення фармацевтично прийнятий наповнювач містить групу $(-OSO_3^-)$. Без бажання бути пов'язаними конкретною теорією, такі хімічні функціональні групи з величинами pK_a близько або нижче близько 3 дають можливість іонній парі залишатися зв'язаною разом при кислотному pH, що виявляється в шлунку. Це відбувається тому, що кон'югована основа наповнювача залишається депротонованою і негативно зарядженою і метилналтрексон є четвертинним аміном, який є позитивно зарядженим. Фармацевтично прийнятий наповнювач також містить гідрофобну частину. В деяких варіантах здійснення, гідрофобна частина буває розгалуженим або нерозгалуженим, насиченим або ненасиченим, циклічним або ациклічним C_{4-30} аліфатичним ланцюгом, який може бути необов'язково заміщеним. В деяких варіантах здійснення, фармацевтично прийнятий наповнювач є, наприклад, насиченою або ненасиченою, розгалуженою або нерозгалуженою, циклічною або ациклічною C_{4-30} аліфатичною групою, яка є необов'язково заміщеною. В деяких варіантах здійснення, вона є насиченою нерозгалуженою ациклічною незаміщеною C_{4-30} алкільною групою. В деяких варіантах здійснення, вона є насиченою нерозгалуженою ациклічною незаміщеною C_{7-15} алкільною групою. В деяких варіантах здійснення, вона є насиченою нерозгалуженою ациклічною незаміщеною C_{12} n-алкільною групою. В деяких варіантах здійснення, вона є додецил (лаурил) сульфатом. Без бажання бути пов'язаними якою-небудь теорією, представляється, що аліфатичний ланцюг робить наповнювачі амфіфільними і поверхнево-активними по характеру, що сприяє перенесенню іонної пари через незбурюваний дифузійний шар, що вистилає внутрішню поверхню GI тракту, таким чином збільшуючи доступність метилналтрексону до GI мембрани для локальних впливів на рецепторні сайти і/або абсорбцію через ліпофільні бар'єри, такі як вистилка GI тракту, наприклад шлунка і верхньої частини дванадцятипалої кишки. В певних варіантах здійснення, іонною парою метилналтрексону є сіль, яка є твердою при кімнатній температурі.

Згідно з іншим аспектом винаходу, запропонована композиція. Композиція є сіллю або іонною парою, вказаною вище. Сіль або іонна пара може містити щонайменше 2 %, щонайменше 5 %, щонайменше 10 %, щонайменше 20 %, щонайменше 30 %, щонайменше 50 %, щонайменше 75 %, щонайменше 90 %, щонайменше 95 % або щонайменше 99 % метилналтрексону в композиції. У деяких варіантах здійснення, композиція є фармацевтичною композицією.

У іншому аспекті винаходу запропонована композиція для перорального введення. Композиція містить метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятий наповнювач, який утворює іонну пару або сіль з метилналтрексоном, коли розчинений в розчині, тим самим збільшуючи коефіцієнт розподілу метилналтрексону між октанолом і водою. Коли композицію розчиняють у водному розчині, метилналтрексон має уявний коефіцієнт розподілу октанол/вода щонайменше 0,25 в кислотних умовах, і в деяких варіантах здійснення при pH між 1 і 4. pH між 1 і 4 використовують, щоб імітувати фізіологічні умови шлунка. У певних варіантах здійснення, уявний коефіцієнт розподілу октанол/вода для метилналтрексону дорівнює щонайменше 0,5, 1,0, 5,0, 10, 20 або 30 при pH між 1 і 4. Звичайно фармацевтично прийнятий наповнювач має

pK_a близько 3 або менше, так що кон'югована основа амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача залишається депротонованою і буде нековалентно зв'язаною з катіонним метилналтрексоном в фізіологічних умовах, що є в шлунку (тобто розчин при кислотному pH).

Композиція може також містити швидко діючий дезінтегруючий агент, де композиція розчиняється протягом близько 15 хвилин в шлунку. Щонайменше в одному варіанті здійснення щонайменше 50 % метилналтрексона в композиції розчиняється за 15 хвилин. У інших варіантах здійснення, щонайменше 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % або навіть 99 % метилналтрексона в композиції розчиняється за 15 хвилин. У будь-якому з попередніх варіантів здійснення композиція може розчинитися за 10 хвилин або навіть за 5 хвилин. Розчинення композиції в шлунку може бути імітоване дослідженнями *in vitro* в апараті для розчинення з лопатевими мішалками при 100 об. за хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючий агент є швидко діючим дезінтегруючим агентом. У певних варіантах здійснення, композиція має профіль розчинення, по суті подібний до зображеного на фігурі 2. В деяких варіантах здійснення, дезінтегруючий агент є шипучим дезінтегруючим агентом (тобто агентом, який виділяє газ). Шляхом створення пухирців газу композиція більш швидко руйнується, вивільняючи при цьому метилналтрексон. Шипучі дезінтегруючі агенти визнані більш застосовними для сприяння розчиненню таблеток, що містять метилналтрексон і додецил сульфат. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючий агент є шипучим дезінтегруючим агентом, здатним виділяти діоксид вуглецю, коли композиція знаходиться в контакт з водним середовищем. У будь-якому з варіантів здійснення, шипучим дезінтегруючим агентом може бути бікарбонат або карбонат. Згідно з іншим аспектом винаходу, запропонований спосіб отримання складу метилналтрексона. Спосіб містить об'єднання твердої фармацевтично прийнятної солі метилналтрексона (тобто не іонної пари метилналтрексона і амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача), такої як бромід або йодид метилналтрексона, з твердою фармацевтично прийнятною сіллю амфифільного наповнювача (тобто не іонної пари метилналтрексона і амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача) для утворення суміші. Суміш може бути вологою і гранульованою. У певних варіантах здійснення, вологі гранули метилналтрексона або його фармацевтично прийнятної солі, амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача, щонайменше одного дезінтегруючого агента, щонайменше одного зв'язуючого, щонайменше одного хелатоутворювача, щонайменше одного змочувального агента і необов'язково щонайменше одного наповнювача отримують і формують в тверду дозовану форму. У певних варіантах здійснення, вологі гранули отримують сухим змішуванням метилналтрексона або його фармацевтично прийнятної солі, зв'язуючого, амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача і необов'язково дезінтегруючого агента; і гранулюванням сухої суміші з розчином хелатоутворювача і/або змочувального агента, щоб сформувати вологі гранули. Вологі гранули можуть бути висушені і розмолоті і розмолоті сухі гранули змішані з додатковим дезінтегруючим агентом (наприклад бікарбонатом натрію) і необов'язково з мастилом і/або агентом для придання ковзання перед приготуванням твердої дозованої форми.

У деяких аспектах даний винахід стосується композицій для перорального введення, що містять сіль катіону метилналтрексона і аніону амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача (наприклад додецилсульфат). У деяких варіантах здійснення, композиціями для перорального введення є склади в таблетках. У деяких варіантах здійснення, композиціями для перорального введення є склади в капсулах.

Як правило, склади для перорального введення містять метилналтрексон, амфифільний фармацевтично прийнятний наповнювач, який описаний вище, і дезінтегруючий агент і додатково необов'язково містять один або декілька інших компонентів, таких як, наприклад, зв'язуючі, носії, хелатоутворювачі, антиоксиданти, наповнювачі, мастила, змочувальні агенти або їх комбінації. У будь-якому з попередніх варіантів здійснення, склади для перорального введення є складами в таблетках. У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується одиничної дозованої форми, що містить склад або композицію, описану вище.

Даний винахід стосується способів перорального введення метилналтрексона в будь-якому контексті, в якому таке введення бажане. Наприклад, склади застосовні для запобігання, лікування або зменшення тяжкості побічних ефектів, що є результатом введення опіоїдів, включаючи інгібування кишкової моторики або шлунково-кишкової дисфункції (наприклад констипації, стиснення GI сфінктера), нудоти, блювання і свербіжу. Композиції і склади застосовні для введення пацієнтам, які отримують невідкладне опіоїдне лікування (наприклад, пацієнтам, які страждають на післяопераційну непрохідність кишечника або шлунково-кишкову дисфункцію, що є результатом невідкладного введення опіоїду). Такі склади також застосовні

для введення суб'єктам, яким хронічно вводять опіоїди (наприклад, пацієнтам з хворобою в термінальній стадії, які отримують опіоїдну терапію (наприклад, пацієнт зі СНІД, раковий пацієнт, пацієнт з серцево-судинними захворюванням); суб'єктам, які отримують хронічну опіоїдну терапію для усунення болю; суб'єктам, які отримують хронічну опіоїдну терапію для усунення синдрому відміни опіоїду). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт є таким, що піддається опіоїдній терапії для усунення хронічного болю. У інших варіантах здійснення, суб'єкт є таким, що піддається опіоїдній терапії для усунення гострого болю. У певних варіантах здійснення, біль є незлоякісним болем (наприклад, біль спини, невропатичний біль, біль, пов'язаний з фіброміалгією, остеоартритом і т. д.). У певних варіантах здійснення, біль є хронічним незлоякісним болем. У певних варіантах здійснення, біль є злоякісним болем. У певних варіантах здійснення, даний винахід стосується способу, що включає стадію зменшення одного або декількох побічних ефектів опіоїдної терапії у суб'єкта, який отримує опіоїдне лікування, що включає введення суб'єкту запропонованого складу в таблетках, який описаний в даній заявці. У інших варіантах здійснення, даний винахід стосується способу для зменшення одного або декількох ефектів ендогенної опіоїдної активності у суб'єкта (наприклад, післяпологової кишкової непрохідності), який включає введення суб'єкта складу. У деяких варіантах здійснення, суб'єкт не є пацієнтом, який отримує підтримку метадоном. У будь-якому з попередніх варіантів здійснення, суб'єкт може бути голодним або нагодованим. У одному важливому варіанті здійснення, суб'єкт стримується від їди протягом ночі.

Короткий опис фігур

Фіг. 1 показує профіль розчинення таблеток і капсул метилналтрексону в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C, лопатева мішалка 100 об. за хв.

Фіг. 2 показує профіль розчинення таблеток метилналтрексону (150 мг), приготованих з натрій додецил сульфатом і шипучим дезінтегруючим агентом, бікарбонатом натрію (як описано в прикладі 5) при 37 °C, лопатева мішалка 100 об. за хв., аналізували з допомогою спектрофотометра Cary 50.

Фіг. 3 показує графік часу і відносної частки пацієнтів, що мають перший відгук перистальтики кишечника у пацієнтів з хронічним злоякісним болем, яким вводили склад в таблетках SDS броміду (R)-N-метилналтрексону (300 мг або 450 мг) після 10 годин голодування.

Фіг. 4 включає характерні дані для MNTX-гептил сульфату. Фігура 4A представляє ¹H-ЯМР спектр MNTX-гептил сульфату. Фігура 4B представляє HPLC хроматограму для MNTX-гептил сульфату. Фігура 4C представляє UV спектр MNTX-гептил сульфату.

Фігура 5 включає характерні дані для MNTX-додецил сульфату. Фігура 5A представляє ¹H-ЯМР спектр MNTX-додецил сульфату. Фігура 5B представляє HPLC хроматограму для MNTX-додецил сульфату. Фігура 5C представляє UV спектр MNTX-додецил сульфату.

Фігура 6 включає характерні дані для MNTX-лаурату натрію. Фігура 6A представляє ¹H-ЯМР спектр MNTX-лаурату натрію. Фігура 6B представляє HPLC хроматограму для MNTX-лаурату натрію. Фігура 6C представляє UV спектр MNTX-лаурату натрію.

Докладний опис конкретних варіантів здійснення винаходу

Визначення

Використовуваний в даному описі термін "аліфатичний" включає і насичені, і ненасичені, що мають прямий ланцюг (тобто нерозгалужені), розгалужені, ациклічні, циклічні або поліциклічні аліфатичні вуглеводні, які є необов'язково заміщеними однією або декількома функціональними групами. Як повинно бути зрозуміло фахівцям в цій галузі, "аліфатичний" в даному описі призначається для того, щоб охоплювати такі групи, як алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, циклоалкеніл і циклоалкініл. Так, використовуваний в даному описі термін "алкіл" включає прямі, розгалужені і циклічні алкільні групи. Аналогічна угода застосовується до інших споріднених термінів, таких як "алкеніл", "алкініл" і тому подібне. Більше того, використовувані в даному описі терміни "алкіл", "алкеніл", "алкініл" і тому подібне охоплюють і заміщені і незаміщені групи. У певних варіантах здійснення, використовуваний в даному описі термін "нижчий алкіл" використовують, щоб указати такі алкільні групи (циклічні, ациклічні, заміщені, незаміщені, розгалужені або нерозгалужені), що мають 1-6 атомів вуглецю.

У певних варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 1-30 аліфатичних атомів вуглецю. У певних варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 10-30 аліфатичних атомів вуглецю. У певних варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 5-25 аліфатичних атомів вуглецю. У певних варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 5-20 аліфатичних атомів вуглецю. У певних варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і

алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 10-20 аліфатичних атомів вуглецю. У певних варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 15-25 аліфатичних атомів вуглецю. У певних інших варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 1-10 аліфатичних атомів вуглецю. У додаткових інших варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 1-6 аліфатичних атомів вуглецю. У ще інших варіантах здійснення, алкільні, алкенільні і алкінільні групи, що використовуються за винаходом, містять 1-4 аліфатичних атомів вуглецю. Ілюстративні аліфатичні групи, таким чином, включають групи, але без обмеження, перераховані, наприклад метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, циклопропіл, -CH₂-циклопропіл, вініл, аліл, н-бутил, втор-бутил, ізобутил, трет-бутил, циклобутил, -CH₂-циклобутил, н-пентил, втор-пентил, ізопентил, трет-пентил, циклопентил, -CH₂-циклопентил, н-гексил, втор-гексил, циклогексил, -CH₂-циклогексил, гептил, октил (каприл), ноніл, децил (каприніл), ундецил, додецил (лаурил), тридецил, тетрадецил, гексадецил (цетил), гептадецил, октадецил (стеарил), ейкозил (арахідил), докозил, тетракозил, гексакозил, октакозил, триакозил і тому подібне, які, в свою чергу, можуть нести один або декілька замісників.

Деякі приклади замісників вказаних аліфатичних груп включають, але без обмеження перераховані, аліфатичні; гетероаліфатичні; арил; гетероарил; арилалкіл; гетероарил алкіл; алкокси, арилокси, гетероалкокси, гетероарилокси; алкілтіо; арилтіо; гетероалкілтіо; гетероарилтіо; F; Cl; Br; I; -OH; -NO₂; -CN; -CF₃; -CH₂CF₃; -CHCl₂; -CH₂OH; -CH₂CH₂OH; -CH₂NH₂; -CH₂SO₂CH₃; -C(O)R_x; -CO₂(R_x); -CON(R_x)₂; -OC(O)R_x; -OCO₂R_x; -OCON(R_x)₂; -N(R_x)₂; -S(O)₂R_x і -NR_x(CO)R_x; де кожний випадок R_x незалежно включає, але без обмеження, аліфатичні, гетероаліфатичні, арил, гетероарил, арилалкіл або гетероарилалкіл, де будь-який із замісників аліфатичних, гетероаліфатичних, арилалкілу або гетероарилалкілу, описаних вище, і тут може бути заміщеним або незаміщеним, розгалуженим або нерозгалуженим, циклічним або ациклічним, і де будь-яким з арильних або гетероарильних замісників, описаних вище і тут може бути заміщеним або незаміщеним.

Використовуваний в даному описі термін "амфіфільний" для опису молекули стосується подвійних гідрофобних і гідрофільних властивостей молекули. Звичайно амфіфільні молекули мають полярну розчинну у воді групу (наприклад фосфатну, групу карбонової кислоти, сульфатну), приєднану до неполярної нерозчинної у воді групи (наприклад, вуглеводневої). Термін "амфіфільний" є синонімом амфипатичного. Приклади амфіфільних молекул включають натрій додецил (лаурил) сульфат, жирні кислоти, фосфоліпіди і жовчні кислоти. Амфіфільні молекули можуть бути незарядженими, катіоногенними або аніоногенними.

Використовуваний в даному описі термін "швидкість розчинення" стосується кількості часу, необхідної для розчинення активного інгредієнта або його композиції (наприклад солі метилналтрексону) в розчиннику. Швидкість розчинення може залежати від різних чинників, включаючи перемішування, температуру, pH, розчинник, розмір частинок і так далі. Швидкість розчинення ліків або їх композиції впливає на біодоступність ліків. У деяких обставинах швидкість розчинення використовують, щоб визначити біодоступність ліків з твердих дозованих форм.

Використовувана в даному описі "ефективна кількість" сполуки або її фармацевтично прийнятної композиції або складу може досягати бажаного терапевтичного і/або профілактичного ефекту. У деяких варіантах здійснення, "ефективна кількість" є щонайменше мінімальною кількістю сполуки або складу або композиції, що містить сполуку, якої достатньо для лікування одного або декількох симптомів розладу або стану, пов'язаного з модуляцією периферичних μ опіоїдних рецепторів, таких як побічні ефекти, пов'язані з опіоїдною знеболюючою терапією (наприклад шлунково-кишкової дисфункції (наприклад констипації через порушення моторики і т. д.), нудоти, блювання і т. д.). У певних варіантах здійснення, "ефективна кількість" сполуки, композиції або складу, що містить сполуку, достатня для лікування симптомів, пов'язаних з хворобою, пов'язаною з аберантною активністю периферичного опіоїдного або μ опіоїдного рецептора (наприклад ідіопатичної констипації, кишкової непрохідності і т. д.). У деяких варіантах здійснення, термін "ефективна кількість", що використовується в зв'язку з кількістю метилналтрексону або солі метилналтрексону, означає кількість метилналтрексону або солі метилналтрексону, достатню для досягнення перистальтики кишечника у пацієнта.

Використовуваний в даному описі термін "шипучий дезінтегруючий агент" стосується матеріалу, який спричиняє бурхливе виділення пухирців газу, приводячи в результаті до швидкої дезінтеграції дозованої форми після контакту з водним середовищем. Звичайно шипучим дезінтегруючим агентом є основа (наприклад карбонат), яка взаємодіє з кислотою

(наприклад HCl в шлунку) з утворенням діоксиду вуглецю. Отже, такі шипучі дезінтегруючі агенти включають дезінтегруючі агенти, що виділяють діоксид вуглецю. Карбонатні джерела включають, але без обмеження, перераховані карбонатні і бікарбонатні солі, такі як бікарбонат натрію, карбонат натрію, бікарбонат калію, карбонат калію, карбонат магнію, сесквикарбонат натрію, натрій гліцин карбонат, L-лізин карбонат, аргінін карбонат і карбонат кальцію. Шипучі дезінтегруючі агенти відомі в техніці для створення дозованих форм, які швидко дезінтегруються.

Використовуваний в даному описі термін "ліпофільність" стосується здатності сполуки асоціюватися з жиром, ліпідом, маслом або неполярним розчинником або розчинятися в них. Ліпофільність і гідрофобність можуть бути застосовані для опису такої ж тенденції молекули розчинятися в жирах, маслах, ліпідах і неполярних розчинниках.

Використовуваний в даному описі термін "нефункціональне покриття" означає покриття, яке не впливає помітним чином на характеристики вивільнення терапевтично активної сполуки або сполук зі складу при введенні. Приклади нефункціонального покриття включають ізолююче покриття (наприклад, гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу або полівініловий спирт). У певних варіантах здійснення, нефункціональне покриття є глясовим покриттям або ізолюючим покриттям.

Використовуваний в даному описі термін "незлюкисний біль" стосується "неракового болю".

Використовуваний в даному описі термін "уявний коефіцієнт розподілу" стосується відношення концентрацій сполуки в будь-якій формі в двох фазах суміші двох незмішуваних розчинників при рівновазі. У певних варіантах здійснення, двома незмішуваними розчинниками є октанол і вода. Уявний коефіцієнт розподілу може бути визначений при різних умовах, наприклад, температурі, рН, концентрації і т. д. Очевидні коефіцієнти розподілу були визнані застосовними для оцінки розподілу сполук в організмі. Більш високі очевидні коефіцієнти розподілу означають більше гідрофобну (більш ліпофільну) сполуку, тоді як більш низькі очевидні коефіцієнти розподілу означають більш гідрофільну сполуку. Уявний коефіцієнт розподілу сполуки може бути визначений процедурами, відомими в літературі, наприклад в Фармакопеї США. Уявний коефіцієнт розподілу сполуки може бути визначений процедурою, що використовується для визначення очевидних коефіцієнтів розподілу метилналтрексондодецилсульфату і метилналтрексонгептилсульфату в прикладах.

Використовуваний в даному описі термін "суб'єкт" означає ссавця і включає людину і тваринних суб'єктів, таких як домашні тварини (наприклад коні, собаки, кішки і т. д.) і експериментальні тварини (наприклад миші, щури, собаки, шимпанзе, примати і т. д.).

Використовувані в даному описі терміни "страждати" або "страждаючий" стосуються одного або декількох станів, які виявлені у пацієнта або які він приблизно може мати.

Використовуваний в даному описі термін "сфероїд" має своє зрозуміле значення по суті сферичної частинки. У багатьох варіантах здійснення, сфероїди, які отримані або використовуються згідно з даним винаходом, мають розміри в межах близько 1-1500 мікрометрів. У деяких варіантах здійснення, такі сфероїди мають розміри в межах близько 20-1500 мікрометрів. У деяких варіантах здійснення, такі сфероїди мають розміри в межах близько 20-1000 мікрометрів. У деяких варіантах здійснення, такі сфероїди мають розміри в межах близько 20-500 мікрометрів. У деяких варіантах здійснення, такі сфероїди мають розміри в межах близько 20-300 мікрометрів. У певних варіантах здійснення, сфероїди мають такі розміри, що щонайменше 80 % сфероїдів потрапляють в діапазон близько 20-325 мікрометрів. У деяких варіантах здійснення, сфероїди мають такі розміри, що щонайменше 50 % сфероїдів потрапляють в діапазон близько 45-120 мікрометрів.

Використовувані в даному описі терміни "лікувати" або "лікування" стосуються часткового або повного полегшення, придушення, затримки початку, зменшення частоти, полегшення і/або виліковування хвороби або стану, або одного або декількох симптомів розладу, хвороби або стану.

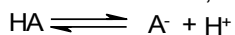
"Терапевтично активний агент" або "активний агент" стосується речовини, що включає біологічно активну речовину, яка застосовна для терапії (наприклад для терапії людей або у ветеринарній терапії), включаючи профілактичні і терапевтичні заходи. Терапевтично активні агенти включають органічні молекули, які є лікарськими сполуками, пептидами, протеїнами, вуглеводами, моносахаридами, олігосахаридами, полісахаридами, нуклеопротеїном, мукопротеїном, ліпопротеїном, синтетичним поліпептидом або протеїном, малими молекулами, зв'язаним з протеїном, глікопротеїном, стероїдом, нуклеїновою кислотою, ДНК, РНК, нуклеотидом, нуклеозидом, олігонуклеотидами, десенсибілізуючими олігонуклеотидами, ліпідом, гормоном і вітаміном. Терапевтично активні агенти включають яку-небудь речовину, що використовується як медикамент для лікування, запобігання, затримки, зменшення або

полегшення хвороби, стану або розладів. До терапевтично активних агентів, застосованих в складах за даним винаходом, стосуються сполуки антагоністи опіоїдного рецептора, опіоїдні анальгезуючі сполуки і тому подібне. Подальший докладний опис сполук, застосованих як терапевтично активні агенти, приведений нижче. Терапевтично активний агент включає

сполуку, яка посилює ефект або ефективність другої сполуки, наприклад шляхом удосконалення дієвості або зменшення шкідливих ефектів другої сполуки.

Використовується в даному описі вираз "одиначна дозована форма" стосується фізично дискретної одиниці запропонованого складу, прийнятної для суб'єкта, який повинен бути підданий лікуванню. Повинно бути зрозумілим, однак, що сумарне добове застосування запропонованого складу повинно визначатися лікуючим лікарем відповідно до медичних показань. Конкретний рівень ефективної дози для будь-якого конкретного суб'єкта або організму буде залежати від різноманітних чинників, включаючи розлад, який лікують, і тяжкість розладу, активність конкретного використовуваного активного агента, конкретний застосовуваний склад, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і харчування суб'єкта, час введення і швидкість виведення конкретного використовуваного активного агента, тривалість лікування, ліки і/або додаткові лікувальні заходи, що використовується в комбінації або спільно з конкретною використовуваною сполукою (сполуками) і тому подібних чинників, добре відомих в медицині.

Використовуваний в даному описі термін " pK_a " стосується $-\log_{10}K_a$, де K_a представляє кислотну константу дисоціації. pK_a є ступенем сили кислоти в розчині по логарифмічній шкалі. Кислотна константа дисоціації K_a є рівноважною константою дисоціації сполуки на протон і її кон'югована основа, що символічно зображається як:

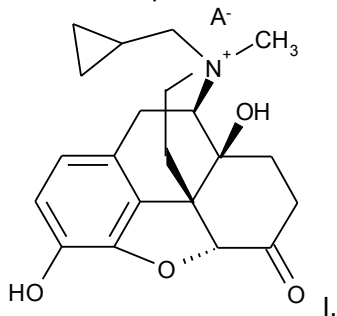


Композиції і склади метилналтрексону

Використовуваний в даному описі метилналтрексон стосується (R)-N-метилналтрексону. (R)-N-метилналтрексон, антагоніст μ опіоїдного рецептора периферичної дії, досліджений і його застосовують для лікування дисфункції кишечника у пацієнтів, що приймають опіоїди. Дивно, що препарати метилналтрексону з розчинним в кишечнику покриттям не продемонстрували однаково істотний ефект в лікуванні індукованої опіоїдом констипації. Всупереч припущенням на основі попереднього дослідження, що стосується метилналтрексону для перорального введення, локальні концентрації метилналтрексону в кишечнику, віддаленому від шлунка, виявилися неефективними для індукування перистальтики кишечника і лікування констипації.

У певних варіантах здійснення, даний винахід стосується композиції, що містить метилналтрексон і фармацевтично прийнятний наповнювач, де композиція в розчині дає уявний коефіцієнт розподілу метилналтрексону між октанолом і водою щонайменше 0,25 в кислотних умовах, в певних варіантах здійснення при pH між 1 і 4. В деяких варіантах здійснення, такі композиції приготувані для перорального введення. У деяких варіантах здійснення, композиція для перорального введення сформована в таблетку. Метилналтрексон для застосування в таких композиціях і складах може бути в будь-якій з різноманітних форм. Наприклад, форми метилналтрексону, прийнятні для застосування в композиціях і складах за винаходом, включають фармацевтично прийнятні солі, проліки, поліморфи (наприклад кристалічні форми), співкристали, гідрати, сольвати і тому подібне. Будь-яка форма метилналтрексону може бути використана в композиціях або складах, але форма повинна давати можливість для утворення іонної пари з амфіфільним фармацевтично прийнятним наповнювачем.

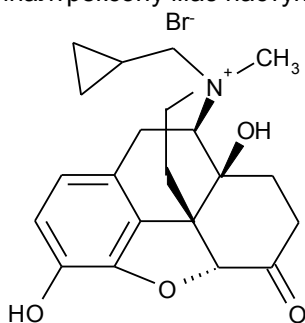
У певних варіантах здійснення, композиції і їх склади містять сіль формули I:



де A^- представляє прийнятний аніон. У певних варіантах здійснення, A^- представляє аніон кислоти Бронстеда. Типові кислоти Бронстеда включають гідроген галогеніди, карбонові кислоти, сульфонові кислоти, сірчану кислоту і фосфорну кислоту. У певних варіантах здійснення, A^- представляє солі хлориду, броміду, йодиду, фториду, сульфату, бісульфату, тартрату, нітрату, цитрату, бітартрату, карбонату, фосфату, малату, малеату, фумарату

сульфонату, метилсульфонату, формиату, карбоксилату, сульфату, метилсульфату або сукцинату. У певних варіантах здійснення, A^- представляє трифторацетат. У певних варіантах здійснення, A^- представляє бромід. У певних варіантах здійснення, A^- представляє аніон амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача. У певних варіантах здійснення, A^- представляє кислотний амфифільний фармацевтично прийнятний наповнювач. У певних варіантах здійснення, фармацевтично прийнятний наповнювач має pK_a близько 3 або менше. У певних варіантах здійснення, фармацевтично прийнятний наповнювач має pK_a близько 2 або менше. У певних варіантах здійснення, фармацевтично прийнятний наповнювач має pK_a між близько 1 і близько 2. В певних варіантах здійснення, фармацевтично прийнятний наповнювач має pK_a близько 1 або менше. У певних варіантах здійснення, аніон фармацевтично прийнятного наповнювача включає групу сульфат, сульфонат, фосфат, фосфонат, нітрат або нітрит. У певних варіантах здійснення, аніон фармацевтично прийнятного наповнювача включає сульфатну ($-OSO_3^-$) групу. В певних варіантах здійснення, аніоном є бутил сульфат, пентил сульфат, гексил сульфат, гептил сульфат, октил сульфат, ноніл сульфат, децил сульфат, ундецил сульфат, додецил сульфат, тридецил сульфат, тетрадецил сульфат, пентадецил сульфат, гексадецил сульфат, гептадецил сульфат, октадецил сульфат, ейкозил сульфат, докозил сульфат, тетракозил сульфат, гексакозил сульфат, октакозил сульфат і триаконтил сульфат. В певних варіантах здійснення, метилналтрексон в композиції або складі може мати складові аніони (наприклад бромід і додецил (лаурил) сульфат), зв'язані з ним.

У деяких варіантах здійснення, композиції і їх складі містять бромід (R)-N-метилналтрексону. Бромід (R)-N-метилналтрексону, який відомий також як "MNTX" і описаний в міжнародній патентній публікації PCT номер WO 2006/12789, яка включена в опис за допомогою посилання. Хімічна назва броміду (R)-N-метилналтрексону - (R)-N-(циклопропілметил)нороксиморфон метобромід. Бромід (R)-N-метилналтрексону має молекулярну формулу $C_{12}H_{26}NO_4Br$ і молекулярну масу 436,36 г/моль. Бромід (R)-N-метилналтрексону має наступну структуру:



бромід (R)-N-метилналтрексону

де сполука знаходиться в (R)-конфігурації відносно четвертинного азоту. У певних варіантах здійснення даного винаходу, щонайменше близько 99,6 %, 99,7 %, 99,8 %, 99,85 %, 99,9 % або 99,95 % сполуки знаходиться в (R)-конфігурації відносно четвертинного азоту. Способи визначення кількості броміду (R)-N-метилналтрексону, присутнього в зразку, в порівнянні з кількістю броміду (S)-N-метилналтрексону, присутнього в зразку, описані детально в WO 2006/127899, яка включена в опис за допомогою посилання. У інших варіантах здійснення, метилналтрексон містить 0,15 %, 0,10 % або менше броміду (S)-N-метилналтрексону.

У деяких варіантах здійснення, композиція або її склад містить від близько 7 % до близько 75 %, від близько 25 % до близько 55 %, близько 40 % або до близько 50 % катіону (R)-N-метилналтрексону на основі загальної маси складу. У певних варіантах здійснення, запропонована композиція або її склад містить від близько 7 %, близько 8 %, близько 10 %, близько 20 %, близько 30 %, близько 40 %, близько 50 %, близько 60 %, близько 70 % або близько 75 % катіону (R)-N-метилналтрексону на основі загальної маси даної композиції або складу. Повинно бути зрозумілим, що катіон (R)-N-метилналтрексону і аніон амфифільного фармацевтично прийнятного наповнювача можуть існувати в композиції як йонна пара або можуть існувати як окремі солі, які утворюють пару з іншими протиіонами, такими як бромід і натрій, або їх суміші.

У деяких варіантах здійснення, композиція або її склад містить від близько 7 % до близько 75 %, від близько 25 % до близько 55 %, близько 40 % або до близько 50 % катіону (R)-N-метилналтрексону і аніона додецил сульфату на основі загальної маси композиції або складу. У певних варіантах здійснення композиція або її склад містить від близько 7 %, близько 8 %,

близько 10 %, близько 20 %, близько 30 %, близько 40 %, близько 50 %, близько 60 %, близько 70 % або близько 75 % катіону (R)-N-метилналтрексону і аніону додецил сульфату на основі загальної маси даної композиції або складу.

У певних варіантах здійснення, даний винахід стосується композиції, що містить метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач. Амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач збільшує ліпофільність композиції, тим самим створюючи можливість посиленого перенесення через незбурений дифузійний шар в GI тракті, результатом чого є збільшене проникнення через біологічні мембрани. У певних варіантах здійснення, наповнювач збільшує ліпофільність ліків. У певних варіантах здійснення, наповнювач є поверхнево-активною речовиною. У деяких варіантах здійснення, наповнювач є аніоногенною поверхнево-активною речовиною. У певних варіантах здійснення, наповнювач є аніоногенною поверхнево-активною речовиною, яка утворює іонну пару або сіль з позитивно зарядженим метилналтрексоном. Такі аніоногенні поверхнево-активні речовини відомі в техніці і звичайно характеризуються тим, що мають ліпофільний кінець і аніонну частину. Типові наповнювачі, застосовні за даним винаходом, включають аліфатичні сульфати (наприклад натрій додецил (лаурил) сульфат), аліфатичні фосфати, жирні кислоти і їх солі і похідні.

Як ступінь ліпофільності, отриманий в результаті іонної пари, розчин композиції дає очевидний коефіцієнт розподілу метилналтрексону між октанолом і водою щонайменше 0,25 при pH між 1 і 4. Використовуваний в даному описі очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою визначають при кімнатній температурі при концентрації приблизно 0,5 мг/мл. Типові способи визначення очевидного коефіцієнта розподілу солей метилналтрексону між октанолом і водою описані в прикладах нижче.

Особливо застосовний амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач включає такі наповнювачі, які збільшують пероральну абсорбцію метилналтрексону. У певних варіантах здійснення, наповнювач збільшує абсорбцію метилналтрексону в шлунку. У певних варіантах здійснення, наповнювач збільшує здатність метилналтрексону проходити через ліпофільні бар'єри. У певних варіантах здійснення, наповнювач збільшує ліпофільність метилналтрексону шляхом формування іонної пари з катіонним метилналтрексоном. Утворення іонної пари збільшує розподіл метилналтрексону в органічну фазу, таку як ліпідний бішар. У певних варіантах здійснення, наповнювач утворює іонну пару з метилналтрексоном так, що коли композиція знаходиться в розчині, метилналтрексон має очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою щонайменше 0,25 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 0,5 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 0,75 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 1,0 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 10 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 15 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 20 при pH між 1 і 4. В певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 25 при pH між 1 і 4. У певних варіантах здійснення, очевидний коефіцієнт розподілу між октанолом і водою дорівнює щонайменше 30 при pH між 1 і 4.

Використовуваний в даному описі термін "аліфатичний сульфат" стосується сполуки, що має сульфатну групу на одному кінці і аліфатичний хвіст, який є прямим або розгалуженим і насиченим або ненасиченим. Аліфатичний хвіст може бути заміщеним і може також включати циклічні групи. У деяких варіантах здійснення, аліфатичний хвіст є C₄-C₃₀ аліфатичною групою. У певних варіантах здійснення, аліфатичний хвіст є C₇-C₂₀ аліфатичною групою. У певних варіантах здійснення, аліфатичний хвіст є C₁₀-C₂₀ аліфатичною групою. У певних варіантах здійснення, аліфатичний хвіст є C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄ або C₁₅ аліфатичною групою. У певних варіантах здійснення, аліфатична група є n-алкільною групою, яка є насиченою нерозгалуженою і незаміщеною. У певних варіантах здійснення, аліфатична група є C₇-C₂₀ n-алкілом. У певних варіантах здійснення, аліфатична група є C₁₀-C₁₅ n-алкілом.

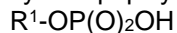
У певних варіантах здійснення, амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач є сполукою формули:



або її сіллю, де R¹ представляє C₄₋₃₀ аліфатичну групу, яка є насиченою або ненасиченою, нерозгалуженою або розгалуженою і циклічною або ациклічною, і аліфатична група є необов'язково заміщеною однією або декількома галогенними або гідроксильними групами. У певних варіантах здійснення, кожний R¹ представляє C₄₋₁₀ аліфатичну групу. У певних варіантах

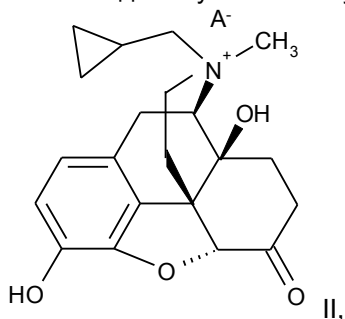
варіантах здійснення, R^1 представляє C_{10} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{11} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{12} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{13} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{14} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{15} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, наповнювач має форму натрієвої солі.

У певних варіантах здійснення, амфифільний фармацевтично прийнятний наповнювач є сполукою формули:



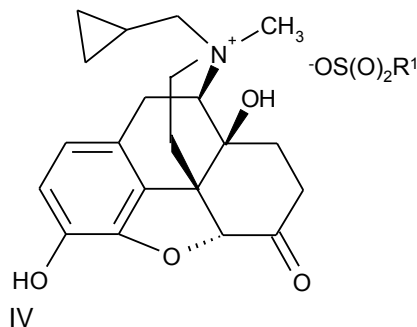
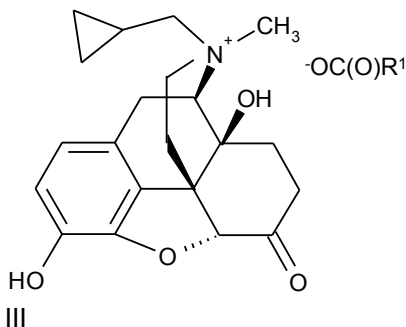
або її сіллю, де R^1 представляє C_{4-30} аліфатичну групу, яка є насиченою або ненасиченою, нерозгалуженою або розгалуженою і циклічною або ациклічною, і аліфатична група є необов'язково заміщеною однією або декількома галогенними або гідроксильними групами. У певних варіантах здійснення, кожний R^1 представляє C_{4-10} аліфатичну групу. У певних варіантах здійснення, кожний R^1 представляє C_{10-15} аліфатичну групу. У певних варіантах здійснення, кожний R^1 представляє C_{15-20} аліфатичну групу. У певних варіантах здійснення, кожний R^1 представляє C_{20-30} аліфатичну групу. У певних варіантах здійснення, R^1 є ненасиченим. У певних варіантах здійснення, R^1 є насиченим. У певних варіантах здійснення, R^1 є нерозгалуженим. У певних варіантах здійснення, R^1 є розгалуженим. У певних варіантах здійснення, R^1 є заміщеним. У певних варіантах здійснення, R^1 є незаміщеним. У певних варіантах здійснення, R^1 є насиченим, нерозгалуженим і незаміщеним. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{4-30} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{5-15} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{5-10} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{10-15} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_6 н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_7 н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_8 н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_9 н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{10} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{11} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{12} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{13} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{14} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, R^1 представляє C_{15} н-алкіл. У певних варіантах здійснення, наповнювач має форму натрієвої солі.

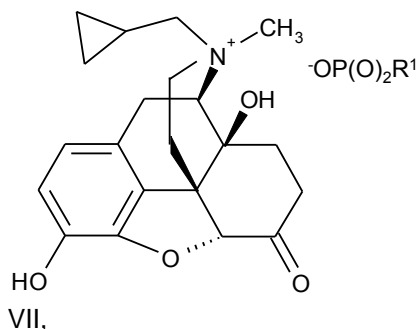
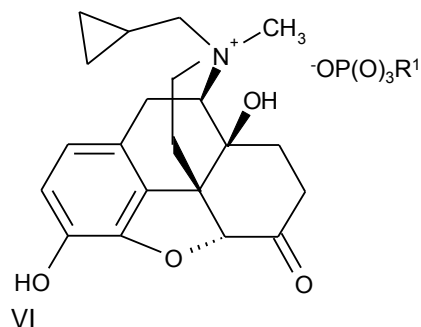
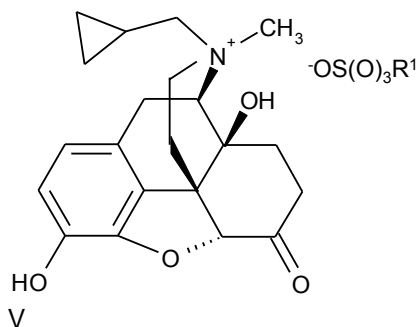
Фахівцеві повинно бути зрозумілим, що метилналтрексон може утворювати іонну пару або сіль з амфифільним фармацевтично прийнятним наповнювачем. У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується сполуки формули II:



де A^- представляє аніонний амфифільний фармацевтично прийнятний наповнювач.

У деяких аспектах, метилналтрексон може утворювати іонну пару з якою-небудь із сполук формул $-COOH$, R^1-SO_2OH , R^1-OSO_2OH , $R^1-P(O)_2OH$, $R^1-OP(O)_2OH$ або її сіль, як описано тут. Таким чином, згідно з іншим втіленням, даний винахід стосується сполуки якої-небудь з формули III, формули IV, формули V, формули VI або формул VII:





де R^1 представляє C_{4-30} аліфатичну групу, яка є насиченою або ненасиченою, нерозгалуженою або розгалуженою і циклічною або ациклічною, і аліфатична група є необов'язково заміщеною однією або декількома галогенними або гідроксильними групами.

У деяких варіантах здійснення, амфіфільним фармацевтично прийнятним наповнювачем є натрій додецил (лаурил) сульфат (також відомий як SDS або SLS), натрій гептил сульфат, натрій гептил сульфонат, перфтороктансульфонат (PFOS) і тому подібне.

У деяких варіантах здійснення, запропоновані композиції, наприклад фармацевтичні композиції, що містять метилналтрексон і натрій додецил (лаурил) сульфат (також відомий як SDS або SLS).

У деяких варіантах здійснення, запропонована композиція або її склад містить від близько 5 % до близько 80 % амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача на основі загальної маси композиції або її складу. У певних варіантах здійснення в композиції або її складі використовують від близько 5 % до близько 25 % амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача. У деяких варіантах здійснення запропонована композиція або її склад містить близько 5 %, близько 10 %, близько 15 %, близько 20 %, близько 25 %, близько 30 %, близько 35 %, близько 40 %, близько 45 %, близько 50 %, близько 55 %, близько 60 %, близько 65 %, близько 70 %, близько 75 % або близько 80 % наповнювача на основі загальної маси композиції або її складу.

Деякі амфіфільні фармацевтично прийнятні наповнювачі і їх відповідні іонні пари метилналтрексону є менш розчинними в порівнянні з бромідом метилналтрексону у водному середовищі. У певних варіантах здійснення, отже, даний винахід стосується композиції або складу, що містить метилналтрексон або його сіль, амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач і дезінтегруючий агент. Введення відповідного швидко діючого дезінтегруючого агента в композиції і складі полегшує руйнування таблеток або інших твердих дозованих форм, особливо, швидке руйнування таблеток або інших твердих дозованих форм в шлунку. Так, включення швидко діючих дезінтегруючих агентів бажане в тверді дозовані форми, такі як таблетки, які містять активний інгредієнт. Кількість дезінтегруючого агента буде змінюватися залежно від характеру і кількості амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача (і, необов'язково, інших інгредієнтів). Фахівці в цій галузі повинні розуміти, як виготовити тверду дозовану форму, яка буде розчинятися в шлунку, згідно з вказаними вище параметрами. Існують моделі *in vitro* для здійснення таких визначень, такі як тест розчинення по Фармакопеї Сполучених Штатів (USP), USP тест дезінтеграції і т. д. В деяких варіантах здійснення, щонайменше 50 % метилналтрексону в композиції розчиняється за 15 хвилин. У інших варіантах здійснення, щонайменше 75 %, 80 %, 90 %, 95 % або навіть 99 % метилналтрексону в композиції розчиняється за 15 хвилин. У деяких варіантах здійснення вказані кількості метилналтрексону розчиняються приблизно за 10 хвилин або навіть за 5 хвилин. Використовуваний тут вираз "шляхом розчинення певного процента в шлунку за конкретний

період часу" означає процент метилналтрексону, як катіону або як солі, такої як іонна пара, в композиції, який буде перетворюватися з твердого стану в розчин, коли композицію вміщують в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C і 100 об. за хв. лопаті.

Відповідні дезінтегруючі агенти відомі в техніці і включають, але без обмеження, перераховані агар, карбонат кальцію, картопляний або тапіоковий крохмаль, альгінову кислоту, деякі силікати, карбонат натрію, бікарбонат натрію, кросповідон (поперечно зшитий PVP), натрій карбоксиметил крохмаль (натрій крохмаль гліколят), поперечно-зшиту натрій карбоксиметил целюлозу (кроскармелозу), заздалегідь клейстерований крохмаль (крохмаль 1500), мікрокристалічний крохмаль, нерозчинний у воді крохмаль, кальцій карбоксиметил целюлозу, змішаний силікат магнію і алюмінію (Veegum) і їх комбінації. У деяких варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є кросповідон. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є шипучий дезінтегруючий агент. Шипучі дезінтегруючі агенти здатні виділяти діоксид вуглецю у водному середовищі, особливо в кислотному водному середовищі, такому як вміст шлунка. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є бікарбонат, такий як бікарбонат натрію (NaHCO_3) або бікарбонат калію (KHCO_3). У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є карбонат. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є карбонат натрію (Na_2CO_3). У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є карбонат кальцію (CaCO_3). У певних варіантах здійснення, композиція або склад містить щонайменше два дезінтегруючі агенти. Наприклад, композиція або склад може включати один шипучий дезінтегруючий агент і один дезінтегруючий агент, який не є шипучим. У певних варіантах здійснення, композиції або склад містять бікарбонат натрію і кросповідон як дезінтегруючі агенти. У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади містять від близько 1 % до близько 25 %, від близько 1 % до близько 15 %, від близько 1 % до близько 10 % або від близько 2 % до близько 5 % дезінтегруючого агента на основі загальної маси складу. У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади містять близько 1 %, близько 2 %, близько 3 %, близько 4 %, близько 5 %, близько 7 %, близько 8 %, близько 10 %, близько 12 % або близько 15 % дезінтегруючого агента на основі загальної маси складу. У певних варіантах здійснення, композиція або склад включає матеріал і/або покриття, яке затримує або запобігає розчиненню твердої дозованої форми в ротовій порожнині.

Переважно, тверда дозована форма руйнується або дезінтегрується швидко в шлунку, але не в ротовій порожнині.

У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується складу метилналтрексону, який додатково містить один або декілька додаткових компонентів, таких як, наприклад, зв'язуючі, носії, дезінтегруючі агенти, хелатоутворювачі, антиоксиданти, наповнювачі, змочувальні агенти або їх комбінації. У певних варіантах здійснення, композицію готують в формі таблетки, яка додатково містить один або декілька додаткових компонентів, таких як, наприклад, зв'язуючі, носії, дезінтегруючі агенти, хелатоутворювачі, антиоксиданти, наповнювачі, змочувальні агенти, мастила або їх комбінації. У деяких варіантах здійснення, композицію готують в формі таблетки, яка додатково містить антиоксидант і один або декілька компонентів, таких як, наприклад, зв'язуючі, носії, хелатоутворювачі, наповнювачі, змочувальні агенти або їх комбінації. У деяких варіантах здійснення, композицію готують в формі таблетки, яка додатково містить дезінтегруючий агент і один або декілька компонентів, таких як, наприклад, зв'язуючі, носії, хелатоутворювачі, антиоксиданти, наповнювачі, змочувальні агенти або їх комбінації. У деяких варіантах здійснення, композицію готують в формі таблетки, яка додатково містить антиоксидант, дезінтегруючий агент і один або декілька компонентів, таких як, наприклад, зв'язуючі, носії, хелатоутворювачі, наповнювачі, змочувальні агенти або їх комбінації. Такі додаткові компоненти описані детально нижче.

У певних варіантах здійснення, фармацевтично прийнятні склади за даним винаходом запропоновані як таблетки, які містять композицію, що містить метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач і дезінтегруючий агент і, необов'язково, один або декілька із зв'язуючого, хелатоутворювача і змочувального агента. У деяких варіантах здійснення, такі таблетки містять композицію, що містить метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач, зв'язуюче, хелатоутворювач, дезінтегруючий агент і змочувальний агент. У певних варіантах здійснення, такі таблетки містять композицію, що містить метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач, антиоксидант і один або декілька із зв'язуючого, хелатоутворювача, дезінтегруючого агента і змочувального агента.

Згідно з деякими варіантами здійснення, запропоновані склади містять таблетки, які мають нефункціональне покриття. У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади додатково містять антиоксидант.

Фахівцеві повинно бути добре зрозумілим, що категорія, в яку внесений конкретний компонент, не повинна розглядатися як обмежувальна, в деяких випадках конкретний компонент може бути відповідно вставлений більш, ніж в одну категорію. Потрібно також враховувати, що один і той же компонент іноді може здійснювати різні функції, або може здійснювати більше, ніж одну функцію в контексті конкретного складу, наприклад, залежно від кількості інгредієнта і/або присутності інших інгредієнтів і/або активної сполуки (сполук).

Змочувальні агенти добре відомі в техніці і звичайно полегшують взаємодію активного агента, такого як агент, який є гідрофобним, з молекулами води в навколишньому водному середовищі. Типові змочувальні агенти включають поллоксамер, поліоксіетиленові прості ефіри, складний ефір поліоксіетилен сорбітану і жирних кислот, складний ефір поліоксіетилену і жирних кислот, складний ефір поліетиленгліколю і жирних кислот, поліоксіетиленована гідрогенізована рицинова олія, поліоксіетилен алкіловий простий ефір, полісорбати, таких як полісорбат 80, цетиловий спирт, складний ефір гліцерину і жирних кислот (наприклад, триацетин, моностеарат гліцерину і тому подібне), поліоксиметилен стеарат, натрій додецил сульфат, складний ефір сорбітану і жирних кислот, складний ефір сахарози і жирних кислот, хлорид бензалконію, поліетоксилована рицинова олія і докузат натрій, і тому подібне і їх комбінації. У деяких варіантах здійснення, запропоновані таблетки містять від близько 1 % до близько 25 % змочувального агента на основі загальної маси таблеток. У деяких варіантах здійснення, запропоновані таблетки містять близько 1 %, близько 3 %, близько 4 %, близько 5 %, близько 10 %, близько 15 % або близько 20 % змочувального агента на основі загальної маси даних таблеток.

У певних варіантах здійснення, змочувальним агентом є полісорбат. У деяких варіантах здійснення, змочувальним агентом є полісорбат 80, також відомий як Tween 80, і він доступний від Sigma-Aldrich нарівні з іншими джерелами. У деяких варіантах здійснення, запропоновані таблетки містять від близько 1 % до близько 25 % полісорбату 80, від близько 1 % до близько 5 %, від близько 2 % до близько 5 %, близько 3 % або до близько 4 % на основі загальної маси даної таблетки. У певних варіантах здійснення, запропоновані таблетки містять близько 1 %, близько 3 %, близько 4 %, близько 5 %, близько 10 %, близько 15 % або близько 20 % полісорбату 80 на основі загальної маси даних таблеток. Без бажання бути пов'язаними з якою-небудь конкретною теорією, можна передбачити, що полісорбат 80 може також діяти як підсилювач абсорбції. Крім цього, без бажання бути пов'язаними якою-небудь конкретною теорією, полісорбат 80 може полегшувати розрідження слизового шару, що утворюється в шлунково-кишковому тракті, так що метилналтрексон, який залишається в слизовому шарі, може швидко вивільнятися для швидкої абсорбції.

Додавання одного або декількох хелатоутворювачів може бути особливо застосовно в складах, які включають метилналтрексон, і такі агенти можуть забезпечувати захист від каталізованого металом розкладання і/або від осадження метилналтрексону. Прийнятні хелатоутворювачі відомі фахівцям в цій галузі і включають будь-який фармацевтично прийнятний хелатоутворювач. Загальноприйнятні хелатоутворювачі включають, але без обмеження, перераховані етилендіамінтетраоцтову кислоту (EDTA) і її похідні, етиленглікольбіс-(2-аміноетил)- N, N, N', N'-тетраоцтову кислоту (EGTA) і її похідні, діетилентриамінпентаоцтову кислоту (DTPA) і її похідні, N, N-біс-(карбоксиметил)гліцин (NTA) і його похідні, нітрилотриоцтову кислоту і її похідні, лимонну кислоту і її похідні, ніацинамід і його похідні і дезоксихолат натрію і його похідні.

У деяких варіантах здійснення, хелатоутворювач вибраний з групи, яка містить EDTA і її похідні. У деяких варіантах здійснення, хелатоутворювач вибраний з групи, яка містить кальцій EDTA динатрій, діамоній EDTA, дикалій EDTA, динатрій EDTA, TEA EDTA, тетранатрій EDTA, трикалій EDTA, тринатрій EDTA, HEDTA і тринатрій HEDTA і їх споріднені солі. У деяких варіантах здійснення, хелатоутворювачем є EDTA динатрій, EDTA тринатрій або кальцій EDTA динатрій. У деяких варіантах здійснення, хелатоутворювачем є кальцій EDTA (едетат кальцій) або кальцієва сіль похідного EDTA або кальцій EGTA або кальцієва сіль похідного EGTA. У деяких варіантах здійснення, хелатоутворювачем є кальцій EDTA динатрій, такий як, наприклад, кальцій EDTA динатрій гідрат (едетат кальцій динатрій дигідрат). Кальцій EDTA доступний від Sigma-Aldrich нарівні з іншими джерелами. У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади містять від близько 0,01 % до близько 5 %, від близько 0,01 % до близько 4 %, від близько 0,01 % до близько 3 %, близько 0,01 % до близько 2 %, близько 0,01 % до близько 1 %, близько 0,1 % до близько 5 %, близько 0,1 % до близько 4 %, близько 0,1 % до близько 4 %, близько 0,1 % до близько 3 %, близько 0,1 % до близько 2 %, близько 0,1 % до близько 1 % або близько 0,1 % до близько 0,5 % хелатоутворювача на основі загальної маси складу. У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади містять близько 0,1 %, близько 0,2 %, близько

0,3 %, близько 0,4 %, близько 0,5 % або близько 0,6 % хелатоутворювача на основі загальної маси складу.

Відповідні зв'язуючі (що також згадуються як "розріджувачі" і/або "наповнювачі") відомі з рівня техніки. Наприклад, відповідні зв'язуючі включають, але без обмеження, перераховані крохмаль, PVP (полівінілпіролідон), низькомолекулярну НРС (гідроксипропілцелюлозу), мікрокристалічну целюлозу (наприклад Avicel®), окремнену мікрокристалічну целюлозу (Prosolv 50), низькомолекулярну НРМС (гідроксипропілметилцелюлозу), низькомолекулярну карбоксиметилцелюлозу, етилцелюлозу, альгірати, желатин, поліетиленоксид, камедь акації, декстрин, сахарозу, змішаний силікат магнію і алюмінію, і поліметакрилати. Наповнювачі включають агенти, вибрані з групи, яка складається з мікрокристалічної целюлози (наприклад, Avicel®), крохмалю, лактиту, лактози, відповідної неорганічній солі кальцію, сахарози, глюкози, маніту, кремнієвої кислоти або їх комбінацій. У деяких варіантах здійснення, склади містять від близько 5 % до близько 90 %, або від близько 10 % до близько 50 %, або від близько 10 % до близько 40 %, або від близько 10 % до близько 45 % зв'язуючого на основі загальної маси складу. У деяких варіантах здійснення, склади містять близько 10 %, близько 15 %, близько 16 %, близько 20 %, близько 24 %, близько 25 %, близько 30 %, близько 35 %, близько 40 %, близько 45 % або близько 50 % зв'язуючого на основі загальної маси таблеток. У деяких варіантах здійснення, склади містять мікрокристалічну целюлозу як зв'язуюче. У певних варіантах здійснення, склади містять зв'язуючі, мікрокристалічну целюлозу і окремнену мікрокристалічну целюлозу.

У певних варіантах здійснення, запропоновані склади можуть містити один або декілька антиоксидантів. Такі антиоксиданти включають ті, які відомі фахівцям в цій галузі. Типові антиоксиданти включають аскорбінову кислоту і її солі і складний ефір; лимонну кислоту і її солі і складний ефір; бутилований гідроксіанізол ("ВНА"), бутилований гідрокситолуол ("ВНТ"), токоферолі (наприклад d-альфа токоферол, d1-альфа токоферол, d-альфа токоферол ацетат, d1-альфа токоферол ацетат, бета-токоферол, дельта-токоферол, гамма-токоферол і тому подібне) і каротиноїди (наприклад вітамін А, лютеїн і зеаксантин). У певних варіантах здійснення, склад містить аскорбінову кислоту. У деяких варіантах здійснення, склад містить аж до близько 10 % одного або декількох антиоксидантів по масі. У деяких варіантах здійснення, запропонований склад містить від близько 0,01 % до близько 5 % одного або декількох антиоксидантів по масі. У деяких варіантах здійснення, запропонований склад містить від близько 1,0 % до близько 10 % одного або декількох антиоксидантів по масі. У певних варіантах здійснення, запропонований склад містить близько 1 %, близько 2 %, близько 5 %, близько 6 %, близько 7 %, близько 8 %, близько 9 % або близько 10 % одного або декількох антиоксидантів по масі.

У певних варіантах здійснення, склади можуть містити мастило. Мастилами звичайно є речовини, що використовуються в складах твердих дозованих форм для зменшення тертя під час стиснення. Такі сполуки включають, для прикладу і без обмеження, олеат натрію, стеарат натрію, стеарат кальцію, стеарат цинку, стеарат магнію, поліетиленгліколь, тальк, мінеральне масло, стеаринову кислоту, бензоат натрію, ацетат натрію, хлорид натрію і інші матеріали, відомі фахівцям в цій галузі. У певних варіантах здійснення, мастилом є сіль стерату. У деяких варіантах здійснення, склади містять від близько 0,1 % до близько 7 % або від близько 0,2 % до близько 1 % мастила на основі загальної маси даного складу. У певних варіантах здійснення, мастилом є стеарат магнію і він доступний від Sigma-Aldrich нарівні з іншими джерелами.

У певних варіантах здійснення, склади можуть містити нефункціональне покриття. Наприклад, в деяких варіантах здійснення, таблетка може містити нефункціональне покриття. У деяких варіантах здійснення, нефункціональне покриття є ізолюючим покриттям. Наприклад, відповідне ізолююче покриття може бути нанесене як розчин (наприклад розчин НРМС) при концентрації від близько 1 % мас./мас., до 25 % мас./мас., і переважно від близько 1 % мас./мас., до 10 % мас./мас. Після сушіння у відповідних умовах первинне ізолююче покриття складає від близько 1 % мас./мас., до 3 % мас./мас., або близько 2 % мас./мас., від непокритої таблетки. Таке ізолююче покриття може містити полімер (наприклад, НРМС) і може бути комерційно доступним покриттям, таким як Opadry® Clear (Colorcon, Inc), або НРМС Е3. Після сушіння ізолююче покриття може створювати приріст маси від близько 1 % до близько 10 % від усього покритого складу. В певних варіантах здійснення, склад може містити покриття для запобігання дезінтеграції дозованих формі в ротовій порожнині.

У певних варіантах здійснення, склад для перорального введення містить (a) від близько 7 % до близько 75 % броміду метилналтрексону на основі загальної маси складу; (b) від близько 5 % до близько 80 % амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача на основі загальної маси складу; (c) від близько 0,01 % до близько 5 % хелатоутворювача на

основі загальної маси складу; (d) від близько 1 % до близько 25 % змочувального агента на основі загальної маси складу; (e) від близько 5 % до близько 90 % зв'язуючого на основі загальної маси складу; (f) від близько 1 % до близько 25 % дезінтегруючого агента на основі загальної маси складу; (g) від близько 0,1 % до близько 7 % мастила на основі загальної маси складу; і необов'язково (h) від близько 0,01 % до близько 5 % антиоксиданту на основі загальної маси складу. У певних варіантах здійснення, бромідом метилналтрексону складу є бромід (R)-N-метилналтрексону. У певних варіантах здійснення, амфіфільним фармацевтично прийнятним наповнювачем є натрій додецил (лаурил) сульфат. У певних варіантах здійснення, хелатоутворювачем є сіль EDTA (наприклад кальцій EDTA). У певних варіантах здійснення, змочувальним агентом є полісорбат 80. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є бікарбонат натрію. У інших варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є кросповідон. У певних варіантах здійснення, дезінтегруючим агентом є комбінація бікарбонату натрію і кросповідону. У певних варіантах здійснення, мастилом є стеарат магнію. У певних варіантах здійснення, антиоксидантом є аскорбінова кислота. У певних варіантах здійснення, винахід стосується складу в таблетках для перорального введення, що містить близько 30 % броміду метилналтрексону, близько 10 % натрій додецил сульфату, близько 11 % мікрокристалічної целюлози, близько 5 % кросповідону, близько 0,25 % кальцій EDTA, близько 2 % полісорбату 80, близько 30 % Prosolv 50, близько 11 % бікарбонату натрію, близько 2 % тальку, близько 0,5 % колоїдального діоксиду кремнію і близько 0,25 % стеарату магнію. Фахівцеві в цій галузі повинно бути зрозумілим, що залежно від способу виготовлення таблетки або складу іншої форми за даним винаходом метилналтрексон може існувати в парі з бромідом, в парі з аніоном амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача або якійсь їх комбінації.

Отримання

У певних варіантах здійснення, композиції і склади отримують способами, які включають стадію екструзії/сферонізації. У деяких варіантах здійснення, склади отримують шляхом вологого гранулювання запропонованого складу з подальшою екструзією/сферонізацією для утворення сфероїдів. Дані сфероїди потім сушать і розмелюють, щоб отримати порошок, який змішують з відповідним зв'язуючим(и) і дезінтегруючим агентом (агентами). Отриману суміш розмелюють і змішують з відповідною мастилом і пресують в таблетки. У певних варіантах здійснення, наносять нефункціональне покриття.

У деяких варіантах здійснення, таблетки отримують способами, які не включають стадії екструзії/сферонізації і відповідно до таких способів їх отримують за допомогою вологого гранулювання. Після сушіння гранули розмелюють до утворення гранульованого порошку, який змішують з відповідним зв'язуючим(и) і дезінтегруючим агентом (агентами). Отриману суміш розмелюють і змішують з відповідною мастилом і пресують в таблетки. У певних варіантах здійснення, наносять нефункціональне покриття.

Одинична дозована форма

Склади метилналтрексону можуть бути приготувані у вигляді одиничної дозованої форми. Дійсно, таблетка є типово одиничною дозованою формою. У деяких варіантах здійснення, одинична дозована форма містить 25 мг, 50 мг, 75 мг, 100 мг, 125 мг, 150 мг, 175 мг, 200 мг, 225 мг, 250 мг, 275 мг, 300 мг, 325 мг, 350 мг, 375 мг, 400 мг, 425 мг, 450 мг, 475 мг або 500 мг, 525 мг, 550 мг, 575 мг, 600 мг, 625 мг, 650 мг, 675 мг, 700 мг, 725 мг, 750 мг, 775 мг, 800 мг, 825 мг, 850 мг, 875 мг, 900 мг, 925 мг, 950 мг, 975 мг, 1000 мг, 1025 мг, 1050 мг, 1075 мг, 1100 мг, 1125 мг, 1150 мг, 1175 мг, 1200 мг, 1225 мг, 1250 мг, 1275 мг, 1300 мг, 1325 мг, 1350 мг, 1375 мг, 1400 мг, 1425 мг, 1450 мг, 1475 мг або 1500 мг броміди метилналтрексону. У деяких варіантах здійснення, одинична дозована форма містить між 50 мг і 900 мг, включно, або між 150 мг і 450 мг, включно, броміду метилналтрексону. У деяких варіантах здійснення, одинична дозована форма містить 50 мг, 75 мг, 150 мг, 225 мг, 300 мг, 450 мг, 600 мг або 900 мг броміду метилналтрексону. У деяких варіантах здійснення, одинична дозована форма містить метилналтрексон і амфіфільний фармацевтично прийнятний наповнювач, наприклад натрій додецил (лаурил) сульфат (також відомий як SDS або SLS).

Вступ

Композиції і склади можуть бути введені пацієнту, як це необхідно для забезпечення ефективної кількості метилналтрексону. У певних варіантах здійснення, пацієнту вводять перорально метилналтрексон або його склад щонайменше один раз на день. У інших варіантах здійснення, пацієнту вводять перорально метилналтрексон або його склад понад одного разу на день. У певних варіантах здійснення, пацієнту вводять перорально метилналтрексон або його склад не більше ніж один раз на день. У певних варіантах здійснення, пацієнту вводять перорально метилналтрексон або його склад по мірі необхідності. У певних варіантах здійснення, пацієнту вводять перорально метилналтрексон або його склад по мірі необхідності,

але не більше ніж один раз на день. Наприклад, одинична дозована форма запропонованого складу може бути перорально введена пацієнту за один день, наприклад одиничне дозування близько 150 мг, 300 мг або 450 мг броміду метилналтрексону або еквівалентна молярна кількість метилналтрексону. У деяких варіантах здійснення, даний винахід стосується способу лікування індукованого опіоїдом побічного ефекту у пацієнта, потребуючого цього, який включає стадію перорального введення вказаному пацієнту однієї або декількох таблеток за даним винаходом, де вказана таблетка має 150 мг, 300 мг або 450 мг метилналтрексону або еквівалентна молярна кількість броміду метилналтрексону, наприклад метилналтрексону і амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача, такого як натрій додецил (лаурил) сульфат (також відомий як SDS або SLS), натрій гептил сульфат, натрій гептил сульфонат, перфтороктансульфонат (PFOS) і тому подібне. У певних варіантах здійснення, склад єдиної таблетки забезпечує близько 25 мг, близько 50 мг, близько 75 мг, близько 100 мг, близько 125 мг, близько 150 мг, близько 300 мг або близько 450 мг броміду метилналтрексону або еквівалентна молярна кількість іншої сольової форми або метилналтрексону і амфіфільного фармацевтично прийнятного наповнювача, такого як натрій додецил (лаурил) сульфат (також відомий як SDS або SLS).

Як визначено вище, в певних варіантах здійснення термін "ефективна кількість", що використовується в даному описі в зв'язку з кількістю метилналтрексону, означає кількість метилналтрексону, достатню для досягнення перистальтики кишечника у пацієнта. У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість означає кількість метилналтрексону достатню для досягнення перистальтики кишечника у пацієнта приблизно в межах 24 годин, приблизно в межах 12 годин, приблизно в межах 8 годин, приблизно в межах 5 годин, приблизно в межах 4 годин, приблизно в межах 3 годин, приблизно в межах 2 годин або приблизно в межах 1 години після введення вказаному пацієнту. У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість означає кількість метилналтрексону достатню для досягнення перистальтики кишечника приблизно в межах 4 годин після введення пацієнту. У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість означає кількість метилналтрексону достатню для досягнення перистальтики кишечника приблизно в межах 4 годин після введення пацієнту для щонайменше 99 %, щонайменше 95 %, щонайменше 90 %, щонайменше 85 %, щонайменше 80 %, щонайменше 75 % або щонайменше 50 % всіх доз, що вводяться. У деяких варіантах здійснення, ефективна кількість означає кількість метилналтрексону достатню для досягнення перистальтики кишечника приблизно в межах 4 годин після введення пацієнту для всіх доз, що вводяться під час перших чотирьох тижнів дозування.

У деяких варіантах здійснення, склади вводять голодному пацієнту. Використовуваний в даному описі термін "голодний" означає, що пацієнт не їв ніяку їжу щонайменше 2 години, щонайменше 4 години, щонайменше 6 годин, щонайменше 8 годин, щонайменше 10 годин або щонайменше 12 годин перед введенням запропонованого складу. У певних варіантах здійснення, термін "голодний" означає утримуваність від їжі протягом ночі. Передбачається, що вдосконалені ефекти будуть більш помітними у голодних пацієнтів, ніж у нагодованих пацієнтів. Ці ефекти можуть бути збільшеними у пацієнтів, що отримували метилналтрексон в запропонованій таблетці, в порівнянні з пацієнтами, що отримували ту ж дозу в формі капсули. Так, введення запропонованого таблетованого складу метилналтрексону пацієнту в голодному стані, ймовірно, має перевагу.

У інших варіантах здійснення, склади вводять пацієнту, який не голодував. Отже, немає необхідності, щоб пацієнт не їв до введення метилналтрексону.

Комбіновані продукти і комбіноване введення

Потрібно враховувати, що запропоновані композиції і склади можуть бути використані в методах комбінованої терапії, тобто, запропоновані склади можуть бути введені одночасно, до або після одного або декількох інших бажаних терапевтичних засобів або медичних процедур. Конкретні методи комбінованої терапії (терапевтичні засоби або процедури) для застосування в комбінованому режимі лікування повинні передбачати сумісність бажаних терапевтичних засобів і/або процедур і той бажаний терапевтичний ефект, який повинен бути досягнутий. Потрібно також враховувати, що методи терапії, що застосовуються можуть давати бажаний ефект для одного і того ж розладу (наприклад, склад може бути введений одночасно з іншою сполукою, що використовується для лікування того ж розладу), або вони можуть давати різні ефекти (наприклад, обмежувати які-небудь шкідливі ефекти). Додаткові терапевтичні сполуки, що використовуються в даному описі, які звичайно вводять для лікування або попередження конкретної хвороби або стану, відомі як "прийнятні для хвороби або стану, які піддають лікуванню".

У деяких варіантах здійснення, метилналтрексон або іонна пара, або склад за винаходом і один або декілька інших активних агентів можуть бути введені разом в єдиному складі (наприклад в одиничній дозованій формі); в інших варіантах здійснення, метилналтрексон і один або декілька інших активних агентів можуть бути введені як окремі склади. У певних варіантах здійснення, метилналтрексон і/або один або декілька інших активних агентів можуть бути введені в багаторазових дозах.

У деяких варіантах здійснення, інший активний агент, що вводиться в комбінації з іонною парою метилналтрексону або з складом за винаходом, є опіоїдом. Комбінована терапія із застосуванням метилналтрексону і опіоїду може давати можливість одночасного полегшення болю і зведення до мінімуму пов'язаних з опіоїдом побічних ефектів (наприклад шлунково-кишкових ефектів (наприклад, уповільненого випорожнення шлунка, зміненої моторики GI тракту)). Відповідно і в певних варіантах здійснення, даний винахід стосується одиничної дозованої форми, що містить комбінацію метилналтрексону з опіоїдом разом в одношаровій дозованій формі (наприклад, в таблетці). У деяких варіантах здійснення, така одинична дозована форма може бути двошаровою таблеткою, що містить метилналтрексон в одному шарі і опіоїд в іншому шарі. У конкретному варіанті здійснення, комбінована одинична дозована форма є прийнятною для перорального введення.

Опіоїди, застосовні для знеболення, відомі на практиці. Наприклад, опіоїдні сполуки включають, але без обмеження, перераховані алфентаніл, анілеридин, асимадолін, бремасозин, бупренорфін, буторфанол, кодеїн, дезоцин, діацетилморфін (героїн), дигідрокодеїн, дифеноксилат, етилморфін, федотозин, фентаніл, фуналтрексамін, гідрокodon, гідроморфон, левалорфан, левометадил ацетат, леворфанол, лоперамид, меперидин (петидин), метадон, морфін, морфін-6-глюкоронід, налбуфін, налорфін, нікоморфін, опіум, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, пропірам, пропоксифен, реміфентаніл, суфентаніл, тилідин, тримебутин і трамадол. У деяких варіантах здійснення, опіоїдом є щонайменше один опіоїд, вибраний з алфентанілу, бупренорфіну, буторфанолу, кодеїну, дезоцину, дигідрокодеїну, фентанілу, гідрокodonу, гідроморфону, леворфанолу, меперидину (петидину), метадону, морфіну, налбуфіну, нікоморфіну, оксикодону, оксиморфону, папаверетуму, пентазоцину, пропіраму, пропоксифену, суфентанілу і/або трамадолу. У певних варіантах здійснення даного винаходу, опіоїд вибраний з морфіну, кодеїну, оксикодону, гідрокodonу, дигідрокодеїну, пропоксифену, фентанілу, трамадолу і їх сумішей. У конкретному варіанті здійснення опіоїдом є лоперамід. У інших варіантах здійснення, опіоїдом є змішаний агоніст, такий як буторфанол. У деяких варіантах здійснення, суб'єктам вводять більше ніж один опіоїд, наприклад морфін і героїн або метадон і героїн.

Звичайна кількість іншого активного агента (агентів), що вводиться при комбінованій терапії, може бути не більша ніж кількість, яку нормально вводили б при монотерапії з відповідним агентом (агентами). У певних варіантах здійснення, кількість іншого активного агента, що вводиться при комбінованій терапії, може бути меншою, ніж та, що нормально вводиться при монотерапії відповідним агентом (агентами). Наприклад, в певних варіантах здійснення даного винаходу, кількість додаткового активного агента може бути в межах від близько 50 % до 100 % кількості, нормально присутньої в складі, що містить сполуку як єдиний терапевтичний агент.

У певних варіантах здійснення, склади можуть бути також використані в зв'язку і/або в комбінації з традиційними терапевтичними засобами проти шлунково-кишкової дисфункції, щоб сприяти полегшенню констипації і дисфункції кишечника. Наприклад, традиційні терапевтичні засоби включають, але без обмеження, перераховані функціональну стимуляцію кишкового тракту, розріджуючі випорожнення агенти, проносні (наприклад дифенілметанові проносні, очищувальні проносні, осмотичні проносні, сольові проносні), агенти, що формують вміст товстого кишечника, і проносні, мастила, внутрішньовенну гідратацію і назо-шлункову декомпресію.

Застосування і набори композицій і складів

Даний винахід стосується фармацевтично прийнятних складів, які розкриті в даному описі, які містять метилналтрексон для перорального введення, застосовному для доставки таких сполук в будь-якому контексті, в якому така доставка бажана. У певних варіантах здійснення, запропоновані склади застосовні для доставки метилналтрексону для антагонізації небажаних побічних ефектів опіоїдної знеболюючої терапії (наприклад шлунково-кишкових ефектів (наприклад уповільненого випорожнення шлунка, зміненої моторики GI тракту)). Крім цього, склади можуть бути застосовані для лікування суб'єктів, що мають хворобливі стани, які полегшують шляхом зв'язування з опіоїдних рецепторів, або в якому-небудь лікуванні, де бажана тимчасова супресія системи з опіоїдного рецептора (наприклад, кишкової

непрохідності). В певних варіантах здійснення, даний винахід стосується способів застосування запропонованих складів для людей.

Відповідно, введення запропонованих складів може бути корисне для лікування, попередження, затримки або зменшення побічних ефектів застосування опіоїду, такого як, наприклад, шлунково-кишкова дисфункція (наприклад інгібування кишкової моторики, констипація, стиснення GI сфінктера, морська хвороба, нудота (блювання)), печінковий спазм, опіоїдна дисфункція кишечника, коліка, дисфорія, свербіж, затримка сечі, депресія дихання, сосочкова констрикція, серцево-судинні ефекти, придушення ригідності грудної стінки і кашлю, придушення реакції на стрес і імунної супресії, пов'язаної із застосуванням наркотичного знеболювання, або їх комбінації. Застосування складу може бути, отже, корисно з точки зору якості життя суб'єктів, які піддаються застосуванню опіоїдів, а також для зменшення ускладнень, які виникають через хронічну констипацію, таких як геморой, погіршення апетиту, ураження слизової оболонки, сепсис, ризик раку товстої кишки і інфаркт міокарда.

У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади застосовні для введення суб'єкту, що піддається невідкладному застосуванню опіоїду. У деяких варіантах здійснення, запропоновані склади застосовні для введення пацієнтам, які страждають на післяопераційну шлунково-кишкову дисфункцію.

У певних варіантах здійснення, запропоновані склади застосовні також для введення суб'єктам, які піддаються хронічному застосуванню опіоїду (наприклад, хворим в термінальній стадії, які отримують опіоїдну терапію, таким як пацієнт зі СНІД, раковий пацієнт, пацієнт з серцево-судинним захворюванням; суб'єкти, які одержують хронічну опіоїдну терапію для усунення болю; суб'єкти, які одержують хронічну опіоїдну терапію для усунення синдрому відміни опіоїду). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт є суб'єктом, що застосовує опіоїдну терапію для усунення хронічного болю. У певних варіантах здійснення, біль є незлоякісним болем (наприклад біль спини, невропатичний біль, біль, пов'язаний з фіброміалгією, остеоартритом). У деяких варіантах здійснення, суб'єкт є хворим в термінальній стадії. У інших варіантах здійснення суб'єкт є особою, яка піддається лікуванню для усунення синдрому відміни опіоїду.

У певних варіантах здійснення, склади, представлені в даному описі, вводять суб'єктам, які були вибрані для лікування метилналтрексоном. У конкретних варіантах здійснення, вибір суб'єкта оснований на ризику розвитку, що є у нього один або декілька станів, вказаних вище. У інших варіантах здійснення, суб'єкт вибраний на основі застосування опіоїдної терапії для усунення болю або на основі одного або декількох станів, вказаних в даному описі. У певних варіантах здійснення, суб'єкт підданий констипації або має в анамнезі констипацію в результаті опіоїдної терапії. У одному варіанті здійснення, підданий констипації суб'єкт не мав випорожнення протягом попередніх трьох днів. У одному варіанті здійснення, підданий констипації суб'єкт мав менше трьох випорожнень протягом попереднього тижня. У певних варіантах здійснення, підданий констипації суб'єкт мав менше трьох випорожнень без допомоги на тиждень в середньому протягом останніх чотирьох послідовних тижнів і одне або більше з наступного: (a) тверде або грудкувате випорожнення, (b) напруження під час випорожнень і/або (c) відчуття неповного вивільнення після випорожнень.

У певних варіантах здійснення, суб'єкта вибирають для лікування складом метилналтрексона, описаним в даній заявці, на основі застосування опіоїдів, наприклад при незлоякісному болю. Суб'єкт може бути застосовуючим опіоїди періодично або регулярно. У одному варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди, коли необхідно. У одному варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом менше одного тижня. У одному варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останнього одного тижня. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останніх двох тижнів. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останніх трьох тижнів. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останніх чотирьох тижнів. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останніх трьох місяців. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останніх шести місяців. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом щонайменше останніх дванадцяти місяців. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди протягом більше ніж одного року. У іншому варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, приймає опіоїди щонайменше кожний день протягом щонайменше останніх двох тижнів. У одному варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, отримує щонайменше 7 доз >25 мг еквівалентів морфіну для перорального введення протягом щонайменше 14 днів. У одному варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний,

отримує добову дозу >50 мг еквівалентів морфіну для перорального введення протягом щонайменше 14 днів. У одному варіанті здійснення, суб'єкт, який вибраний, підданий констипації в результаті опіоїдної терапії і отримує добову дозу >50 мг еквівалентів морфіну для перорального введення протягом щонайменше 14 днів. У певних варіантах здійснення, суб'єкт отримує добову дозу >50 мг еквівалентів морфіну для перорального введення протягом щонайменше 14 днів; і має менше ніж три (3) випорожнення без допомоги на тиждень в середньому протягом останніх чотирьох послідовних тижнів, що пов'язано з одним або більше з наступного: (а) тип по бристольській шкалі форми випорожнення 1 або 2 для щонайменше 25 % випорожнень без допомоги, (b) напруження під час щонайменше 25 % випорожнень без допомоги і/або (c) відчуття неповного вивільнення після щонайменше 25 % випорожнень без допомоги. Випорожнення без допомоги стосується випорожнення, пов'язаного з відсутністю застосування проносного протягом 24 годин до випорожнення.

У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, є суб'єктом, який страждає на індуковану опіоїдом констипацію. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, є суб'єктом з прогресуючим захворюванням, який отримує паліативний догляд і є страждаючим на індуковану опіоїдом констипацію. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, є суб'єктом з прогресуючим захворюванням, який отримує паліативний догляд і є страждаючим на індуковану опіоїдом констипацію, де реакцію у відповідь на лікування проносним (наприклад, таким як бісакодил, сенокот, докусат) недостатня. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, є суб'єктом з незлоякісним болем, який страждає на індуковану опіоїдом констипацію. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, є суб'єктом з незлоякісним болем, який страждає на індуковану опіоїдом констипацію, де реакцію у відповідь на лікування проносним (наприклад, таким як бісакодил, сенокот, докусат) недостатня. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, не реагує на стандартне лікування проносним. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, реагує на стандартне лікування проносним. У певних варіантах здійснення, суб'єкт, вибраний для лікування складом метилналтрексону, розкритим в даному описі, одночасно отримує лікування проносним.

Альтернативні або додаткові застосування складів, розкритих в даному описі, направлені проти ефектів застосування опіоїду, що включають, наприклад, аберантну міграцію або проліферацію ендотеліальних клітин (наприклад, судинних ендотеліальних клітин), підвищений ангиогенез і збільшення летального фактора від умовно-патогенних інфекційних агентів (наприклад, *Pseudomonas aeruginosa*). Додаткові корисні застосування запропонованих складів включають лікування індукованої опіоїдом імунної супресії, інгібування ангиогенезу, інгібування судинної проліферації, лікування болю, лікування запальних станів, таких як синдром запаленого кишечника, лікування інфекційних хвороб і хвороб м'язово-скелетної системи, таких як остеопороз, артрит, остеїт, періостит, міопатії, і лікування аутоімунних хвороб.

У певних варіантах здійснення, запропоновані склади можуть бути використані в способах профілактики, інгібування, зменшення, сповільнення, усунення або лікування шлунково-кишкової дисфункції, включаючи, але без обмеження, перераховані синдром подразненої товстої кишки, індукованої опіоїдом дисфункції кишечника, коліт, післяопераційну або післяпологову непрохідність кишечника, нудоту і/або блювання, знижену моторику і вивільнення шлунка, інгібування шлунка і просування уперед в тонкому і/або товстому кишечнику, збільшену амплітуду непропульсивних сегментоподібних стиснень, стиснення сфінктера Oddi, підвищений тонус анального сфінктера, ослаблену рефлекторну перистальтику кишечника з ректальним розтягненням, зменшену шлункову, печінкову, панкреатичну або кишкову секреції, збільшену абсорбцію води з вмісту товстої кишки, гастроезофагеальний рефлюкс, гастропарез, біль при судомомах, метеоризмі, абдомінальний і надчеревний біль і дискомфорт, констипацію, ідіопатичну констипацію, післяопераційну шлунково-кишкову дисфункцію після абдомінальної хірургії (наприклад, права геміколектомія, ліва геміколектомія, поперечна геміколектомія, колектомія takedown, нижня передня резекція, видалення матки) і уповільнену абсорбцію медикаментів або поживних речовин, що вводяться перорально.

Запропоновані склади застосовні також при лікуванні станів, включаючи види раку, що залучають ангиогенез, імунну супресію, серповидноклітинну анемію, судинні поранення і ретинопатію, при лікуванні пов'язаних із запаленням хвороб (наприклад, синдрому подразненого кишечника), імунної супресії, хронічного запалення.

У інших варіантах здійснення, запропоновані склади і одиничні дозовані форми застосовні для отримання медикаментів, включаючи, але без обмеження, вказані медикаменти, застосовні при лікуванні побічних ефектів застосування опіюду, включаючи шлунково-кишкові побічні ефекти (наприклад інгібування кишкової моторики, стиснення GI сфінктера, констипація), морську хворобу, нудоту, блювання, дисфорію, свербіж або їх комбінації. Запропоновані склади застосовні для отримання медикаментів, застосовних при лікуванні пацієнтів, які отримують невідкладну опіюдну терапію (наприклад, пацієнтів, які страждають на післяопераційну шлунково-кишкову дисфункцію, отримують невідкладне введення опіюду) або суб'єктів, що хронічно застосовують опіюди (наприклад, хворих в термінальній стадії, які отримують опіюдну терапію, таких як пацієнт зі СНІД, раковий пацієнт, пацієнт з серцево-судинним захворюванням); суб'єктів, які отримують хронічну опіюдну терапію для усунення болю (злоякісного або незлоякісного болю) або суб'єктів, що піддаються опіюдній терапії для усунення синдрому відміни опіюду). Ще додатково, приготування медикаментів, застосовних для усунення болю, лікування запальних станів, таких як синдром запаленого кишечника, лікування інфекційних хвороб, лікування хвороб м'язово-скелетної системи, таких як остеопороз, артрит, остеїт, періостит, міопатії, для лікування аутоімунних хвороб і імунної супресії, терапії післяопераційної шлунково-кишкової дисфункції після абдомінальної хірургії (наприклад колектомії (наприклад, правої геміколектомії, лівої геміколектомії, поперечної геміколектомії, колектомії takedown, нижньої передньої резекції), ідіопатичної констипації і непрохідності кишечника (наприклад, післяопераційної непрохідності кишечника, післяпологової непрохідності кишечника) і для лікування розладів, таких як види раку, що залучають ангіогенез, хронічне запалення і/або хронічний біль, серповидноклітинну анемію, судинні поранення і ретинопатію.

У ще додаткових варіантах здійснення, запропоновані ветеринарні застосування (наприклад для лікування домашніх тварин, наприклад коней, собак, кішок) запропонованих складів. Так, застосування запропонованих складів у ветеринарії розглядається аналогічно тим застосуванням, які обговорювалися вище для людей. Наприклад, інгібування шлунково-кишкової моторики у коней, такої як колика і констатація, може бути фатальним для коня. Біль, на який страждає кінь при коліці, може мати результатом смертельний шок, тоді як тривалий випадок констипації також може викликати загибель коня. Лікування коней антагоністами периферичного опіюдного рецептора описане, наприклад, в патентній публікації США № 2005/0124657, опублікованій 20 січня 2005 р., яка включена в опис за допомогою посилання.

Ще додатково охоплені винаходом фармацевтичні упаковки і/або набори, що містять склади, розкриті в даному описі, і контейнер (наприклад фольговий або пластикова упаковка або інший відповідний контейнер). Необов'язково, інструкції по застосуванню додатково прикладені до таких наборів.

Для більш повного розуміння описаного винаходу приведені наступні приклади. Потрібно розуміти, що ці приклади призначені тільки для цілей пояснення і не повинні бути витлумачені як такі, що обмежують винахід яким-небудь чином.

Всі характерні особливості кожного аспекту винаходу прикладені до всіх інших аспектів при внесенні необхідних змін. Зміст всіх посилань, патентів, патентних заявок, що знаходяться на розгляді, і опублікованих патентів, що цитуються в даній заявці, включені в опис за допомогою посилання.

Приклади

Приклад 1

Бромід метилналтрексону може бути отриманий, згідно зі способами, описаними детально в міжнародній патентній публікації PCT номер WO 2006/127899 або отриманий з комерційних джерел, таких як Covidien, Saint Louis, Mo. Склади, що містять метил налтрексон, отримували, використовуючи фармацевтично прийнятні наповнювачі. Готували сфероїди, що містять метилналтрексон. Капсули отримували заповненням капсул сфероїдами. Деякі капсули отримували так, що вони містили сфероїди з розчинним в кишечнику покриттям, ці сфероїди розчиняються тільки після проходження через шлунок. Капсули без розчинного в кишечнику покриття або після розчинення розчинного в кишечнику покриття повинні розчинитися протягом 10-30 хвилин. Таблетки також отримували зі сфероїдів, використовуючи традиційні технології. Таблетки розчиняються в межах 10 хвилин.

Сфероїди отримували шляхом процесу вологого гранулювання з подальшою екструзією і сферонізацією, як описано в наступному загальному способі. Бромід метилналтрексону і фармацевтично прийнятні наповнювачі об'єднували у водному розчині. Воду додавали доти, поки не отримували масу, придатну для екструзії. Вологу масу пропускали через екструдер і екструдат сферонізували в сферонізаторі. Отримані в результаті сфероїди сушили в сушарці з

псевдозрідженім шаром і попускали через сито. Непокриті сфероїди зберігали у відповідному контейнері.

Приклад 2

Ведення капсул, що містять сфероїди метилналтрексону з розчинним в кишечнику
5 покриттям.

Капсули, що містять сферойди метилналтрексону з розчинним в кишечнику покриттям, які описані в прикладі 1, випробовували на пацієнтах, які страждають на індуковану опіюдом констипацію. Пацієнти в цьому дослідженні не були пацієнтами, які отримують хронічну підтримку метадонном. Пацієнти мали хронічний незлоякісний (не рак) біль, де незлоякісний стан, який лежить в основі хронічного болю (наприклад остеоартрит, біль спини, невропатичний біль), мав задокументувати історію щонайменше 2 місяці до відбору, стабільний біль щонайменше 1 місяць. Пацієнти знаходилися на опіюдах щонайменше один місяць і при добовій дозі, більший ніж або рівній 20 мг еквівалентів морфіну на добу протягом щонайменше двох тижнів перед оглядом для відбору і під час періоду огляду для відбору без непередбачених змін під час дослідження. Пацієнти також мали в анамнезі констипацію через застосування опіюду щонайменше протягом одного місяця до огляду для відбору. Констипація визначена як менше ніж 3 випорожнення на тиждень в середньому і одне або більш з наступного: (i) тверді або грудкуваті випорожнення у випадку щонайменше 25 % випорожнень, (ii) відчуття неповного вивільнення після щонайменше 25 % випорожнень, (iii) напруження під час щонайменше 25 % випорожнень.

Пацієнтам вводили капсули метилналтрексону з розчинним в кишечнику покриттям, які містять 10 мг, 50 мг, 150 мг, 300 мг, або 450 мг метилналтрексону. Середній піковий рівень в плазмі метилналтрексону в результаті прийому доз був наступний: (i) для 10 мг менше, ніж 1 нг/мл, (ii) для 50 мг менше, ніж 5 нг/мл, (iii) для 150 мг менше, ніж 5 нг/мл, (iv) для 300 мг менше, ніж 10 нг/мл і (v) для 450 мг менше, ніж 20 нг/мл. Ці капсули, що містять препарати метилналтрексону з розчинним в кишечнику покриттям, були неефективними для лікування індукованої опією констипації. Вони не індукували перистальтику кишечника і не викликали більше випорожнень у пацієнтів відносно контролів.

Приклад 3

30 Ведення капсул, що містять метилналтрексон без розчинного в кишечнику покриття.

Капсули, що містять сфероїди метилналтрексону, але без розчинного в кишечнику покриття, отримані, як описано в прикладі 1, випробовували на пацієнтах, що отримували опіоїди проти незлоякісного болю. Пацієнти в цьому дослідженні не були пацієнтами, які отримують хронічну підтримку метадонном. Пацієнтів вибирали на основі такого ж критерію, як критерій, що використовується в прикладі 2, за винятком того, що мінімальна добова доза опіоїдів дорівнювала або більша ніж 30 мг замість 20 мг еквівалентів морфіну. Випробовували дози 150 мг, 300 мг, 450 мг і 600 мг. Ці дози мали результатом середні пікові рівні в плазмі між близько 15 і 40 нг/мл, на порядок 3 або більше разів нижчі ніж середні пікові рівні в плазмі, пов'язані з ефективними дозами підшкірної ін'єкції метилналтрексону. Такі капсули, що містять сфероїди без розчинного в кишечнику покриття не індукували перистальтику кишечника і не викликали більше випорожнень в цій популяції пацієнтів відносно контролів.

Ведення таблеток, що містять метилналтрексон без розчинного в кишечнику покриття

45 Таблетки, що містять сфероїди метилналтрексону без розчинного в кишечнику покриття, отримані, як описано в прикладі 1, випробовували на пацієнтах, що отримували опіоїди проти незлоякісного болю. Пацієнти в цьому дослідженні не були пацієнтами, які отримують хронічну підтримку метадонном. Пацієнтів вибирали на основі такого ж критерію, як критерій, що використовується в прикладі 3. Випробовували дози 150 мг, 300 мг, 450 мг і 600 мг. Ці дози мали результатом середні пікові рівні в плазмі між близько 7 і 40 нг/мл. Такі таблетки без розчинного в кишечнику покриття показали статистично значущу активність при одній дозі, але 50 не індукували однаково перистальтику кишечника при всіх дозах.

І таблетки, і капсули, що містять сфероїди без покриття, мали подібні композиції за винятком того, що сфероїди пресували з фармацевтично прийнятними наповнювачами, щоб сформувати таблетки, тоді як сфероїди брали в тверді желатинові оболонки, щоб отримати капсули. Вступивши в контакт з водним середовищем, таблетки негайно дезінтегрувались, і майже всі ліки розчинялися протягом менше ніж 10 хвилин. Навпаки, було потрібно 10 хвилин для розчинення оболонок капсул і щонайменше 30 хвилин для повного розчинення ліків з капсул. (Фігура 1) Рівні в плазмі, пов'язані з обома дозованими формами, що містять сфероїди без покриття, були мінливими (таблетки давали більш стійкі середні пікові рівні в плазмі відносно капсули) і перекривними серед суб'єктів.

Приклад 4

Визначення коефіцієнта розподілу

Готували іонні пари метилналтрексону з амфіфільними фармацевтично прийнятними наповнювачами і вимірювали уявний коефіцієнт розподілу октанол-вода (APC) і порівнювали з таким для броміду метилналтрексону. Задану кількість кожного з MNTX-гептил сульфату і MNTX-додецил сульфату розчиняли в 2 мл 1-октанолу, який був насичений водою. Два мл води, які були насичені 1-октанолом, додавали до кожного розчину солі MNTX. Суміші збовтували протягом ночі при кімнатній температурі і 1 мл фази 1-октанолу потім розбавляли до 10 мл рухомою фазою, що використовується для хроматографічного (HPLC) аналізу зразків. І 1 мл водної фази розбавляли до 5 мл рухомою фазою. Зразки потім аналізували HPLC, щоб визначити уявний коефіцієнт розподілу і logP для кожної солі MNTX. pH водних фаз для кожної з солей був між 4,5 і 6,8. (Повідомлюваний коефіцієнт розподілу для MNTX дорівнює 0,025 і logP дорівнює -1,605).

Сіль MNTX	мг використовуваного	APC	logP
MNTX-гептил сульфат	21,323	1,961	0,292
MNTX-додецил сульфат	15,175	32,014	1,505
MNTX-лаурат	12,843	2,131	0,328

Приклад 5

Отримання таблеток, що містять бромід метилналтрексону і натрій додецил сульфат

Даний приклад описує отримання таблеток, що містять метилналтрексон, натрій додецил сульфат (SDS) і шипучий дезінтегруючий агент (бікарбонат натрію). Кількісний склад таблеток метилналтрексону (150 мг) приведений в таблиці 5-1.

Таблиця 5-1

Композиція таблеток броміду метилналтрексону 150 мг без покриття з SDS

Інгредієнт	% мас./мас.	Одинична доза мг/таблетка
Гранулювання		
Бромід метилналтрексону ^a	28,95	150,00
Мікрокристалічна целюлоза	11,30	58,54
Натрій додецил сульфат	9,65	50,00
Кросповідон	1,83	9,48
Полісорбат 80 (рослинного сорту)	2,07	10,73
Дигідрат едетату кальцію динатрію	0,28	1,46
Обчищена вода ^b	NA	40,03
Суміш		
Окремлена мікрокристалічна целюлоза	28,95	150,00
Кросповідон	3,00	15,52
Бікарбонат натрію	11,30	58,54
Тальк	1,93	10,00
Колоїдальний діоксид кремнію	0,49	2,50
Кінцева суміш		
Стеарат магнію	0,25	1,28
Усього	100,0 %	518,05 мг

^a На основі 100 % чистоти "як є", кількість може бути доведена на основі дійсної ефективності відповідними коректуваннями, зробленими по мікрокристалічній целюлозі.

^b Видалена сушінням. Не з'являється в кінцевій дозованій формі.

Спосіб виготовлення і упакування: Процедура

1. Змішують бромід метилналтрексону, мікрокристалічну целюлозу, натрій додецил сульфат (SDS) і кросповідон в грануляторі.

2. Готують розчин, що містить едетат кальцію динатрію і полісорбат 80 в очищеній воді.

3. При перемішуванні суміші зі стадії 1 додають розчин едетату кальцію динатрію/полісорбату 80 приблизно протягом 4 хвилин. Додаткова вода може бути додана, щоб

досягнути відповідного гранулювання. Примітка: стадії гранулювання можуть бути здійснені більш дрібними замісами, щоб отримати великі об'єми.

4. Сушать гранули.

5. За допомогою відповідного млина розмелюють гранули з #4.

5 6. Додають матеріал з #5 у відповідний змішувач.

7. Реєструють вихід для розмелювання і доводять рівні наповнювачів для кінцевої суміші.

8. Проводять необов'язкове просіювання кросповідону, окремененої мікрокристалічної целюлози, бікарбонату натрію, тальку, діоксиду кремнію і стеарату магнію через відповідне сито.

10 9. Додають в змішувач кросповідон, бікарбонат натрію, тальк і окременену мікрокристалічну целюлозу і змішують.

10. Проводять необов'язкове просіювання суміші зі стадії 9 через відповідне сито і додають в змішувач і змішують.

11. Необов'язково, відбирають частину суміші, додають до діоксиду кремнію і упаковують в мішок.

12. Необов'язково, переносять попередню суміш діоксиду кремнію і додають в змішувач і змішують.

13. Відбирають частину суміші, додають до стеарату магнію і упаковують в мішок. Примітка: Стадія 13 може не вимагатися для партій більше ніж 50 кг.

20 14. Переносять попередню суміш стеарату магнію і суміші в змішувач і змішують.

15. Реєструють кінцевий вихід суміші.

16. Пресують кінцеву суміш зі стадії 15, використовуючи відповідну пресуючу машину, забезпечену обладнанням, яке може виробляти таблетки необхідної специфікації.

17. Зважують отримані прийнятні таблетки.

25 Приклад 6

Таблетки, що містять бромід метилналтрексону (150 мг), натрій додецил сульфат (SDS) і бікарбонат натрію виготовляли, застосовуючи спосіб, описаний в прикладі 5. Таблетку вміщували в апарат для розчинення з лопатями при 100 об. за хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C. Зразки потім відбирали в конкретні моменти часу і аналізували HPLC. Швидкості розчинення двох таблеток визначали. Профіль розчинення таблетки SDS з бікарбонатом натрію показаний на фігурі 2. Більш ніж 90 % метилналтрексону з таблеток розчинялося протягом 11 хвилин.

Приклад 7

Введення запропонованих складів собакам зі зміненою GI-фізіологією

Біодоступність при пероральному введенні і фармакокінетичні профілі таблеток, що містять бромід метилналтрексону (150 мг), натрій додецил сульфат (SDS) і бікарбонат натрію, отриманих, як описано в прикладі 5, порівнювали з таблетками, що містять непокріті сфероїди метилналтрексону, але не містять амфифільний фармацевтично прийнятний наповнювач або шипучий дезінтегруючий агент, отриманими, як описано в прикладі 1. Самцям гончих собак зі зміненою GI-фізіологією вводили атропін (20 мкг/кг, IV і пентагастрин (≈10 мкг/кг, IM за 15 хвилин до введення складу і іншу дозу пентагастрину (≈10 мкг/кг, IM вводили через 30 хвилин після дози. Атропін сповільнює GI моторику собак і пентагастрин знижує pH, впливаючи на GI стани майже як у людей. Склади (150 мг MNTX) дозували шести собакам (9,4-13,7 кг) шляхом перорального введення з подальшим голодуванням протягом ночі і зразки крові відбирали в моменти часу 0 (перед дозою), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24 і 48 годин після дозування, плазму відділяли і аналізували на вміст метилналтрексону.

Профілі концентрації метилналтрексону в плазмі - час для окремих собак піддавали невідособленим фармакокінетичним аналізам (WinNonlin, Model 200). Результати підсумовані в таблиці 7-1 нижче.

Таблиця 7-1

Індивідуальні і усереднені (±SD) MNTX фармакокінетичні параметри на собаках з регульованою GI фізіологією після разового перорального введення 150 мг прототипів MNTX складів

Склад	Собака	Доза (мг/кг)	C _{max} (нг/мл)	AUC _{0→∞} (ч* нг/мл)
Таблетка без SDS	Середнє SD	15,2±0,46	565±206	2091±572
Таблетка з SDS	Середнє SD	15,7±0,91	978±322	2983±720

50

Як підсумовано в таблиці 7-1 вище, пероральне введення прототипу складу таблетки, що містить агент натрій додецил (лаурил) сульфат, який утворює іонну пару, мало результатом якісно більш високі системні вияви, ніж таблетки без агента, який створює іонну пару.

Приклад 8

5 Цей приклад дає звіт про ефективність метилналтрексону в SDS таблетованих складах при дозі 300 і 450 мг, що вводиться перорально суб'єктам з хронічним незлоякісним боєм. Суб'єкти, що стали учасниками цього дослідження, повинні були мати в анамнезі констипацію через застосування опіюючого щонайменше протягом одного місяця перед оглядом для відбору. Дослідження мало фазу 1, стаціонарні дослідження із застосуванням разової дози з відкритою міткою. Суб'єкти отримували метилналтрексон як разову дозу (2×150 мг або 3×150 мг) SLS таблетованого складу після голодування протягом ночі щонайменше 10 годин. Дозу приймали перорально з 240 мл води кімнатної температури приблизно у 08.00 годин на день 1. Лікування опіюючим надавали приблизно в той же час кожний день. Кожний суб'єкт брав участь в дослідженні приблизно 3 тижні. Воно включало скринінг-експертизу протягом 3 тижнів перед введенням випробовуваного виробу і стаціонарний період 2 доби/1 ніч.

10 Результати представлені на фігурі 3. Ці фігури показують графік порівняння між часом і процентною часткою пацієнтів, що мають перший відгук перистальтики кишечника у пацієнтів з хронічним злоякісним боєм, яким вводили SDS таблетки метилналтрексону (300 мг і 450 мг) після 10 годин голодування. SLS таблетований склад мав результатом збільшення в процентному відношенні перистальтики кишечника протягом 4 годин і протягом 24 годин у схильних пацієнтів.

20 У прикладі 8 процентна частка пацієнтів, які відчували проносну дію протягом 4 годин від отримання разової початкової дози 450 мг SDS складу за винаходом, була приблизно 41 %. У прикладі 8 процентна частка пацієнтів, які відчували проносну дію протягом 24 годин від отримання разової початкової дози 450 мг SDS складу за винаходом, була приблизно 72 %.

25 Попереднє дослідження не було призначене встановлювати статистичне значення перистальтики кишечника. У ньому не було групи плацебо. Зазначається, що історично в більш обширних дослідженнях пацієнтів з хронічним незлоякісним боєм, спланованих з подібними, але більш суворими критеріями включення/виключення, процентна частка суб'єктів, що отримували плацебо, які відчували проносну дію протягом 4 годин була порядку близько 9 %-13 %. Фахівець в цій галузі повинен враховувати, що відгук на плацебо в даному дослідженні міг бути відмінним від попередніх досліджень через такі чинники, як менший розмір дослідження і інший критерій включення/виключення. Без бажання зв'язку з якою-небудь теорією винаходу, представляється, що може бути подвійний механізм, що втручається в досягнення перистальтики кишечника, коли вводять дозу для перорального введення, і що рівні в плазмі, необхідні для досягнення перистальтики кишечника при пероральному дозуванні, можуть бути меншими тих, які потрібні при підшкірному дозуванні.

30 Фахівець в цій галузі легко з'ясує істотні характерні особливості винаходу і зрозуміє, що попередній опис і приклади є пояснювальними для застосування на практиці запропонованого винаходу. Фахівець в цій галузі буде здатний з'ясувати за допомогою не більше, ніж рутинного експериментування багато які зміни подробиць, представлених в даному описі, які можуть бути зроблені для конкретних варіантів здійснення винаходу, описаного в даній заявці, не виходячи за межі суті і сфери дії даного винаходу.

45 ФОРМУЛА ВІНАХОДУ

1. Таблетована фармацевтична композиція для перорального введення, яка містить дозування (i) метилналтрексону броміду і (ii) натрію додецилсульфату (SDS), де композиція додатково містить дезінтегруючий агент, при цьому метилналтрексону бромід є єдиним активним агентом, і де композиція містить від близько 7 % до близько 75 % катіону метилналтрексону і аніону додецилсульфату на основі загальної маси композиції.

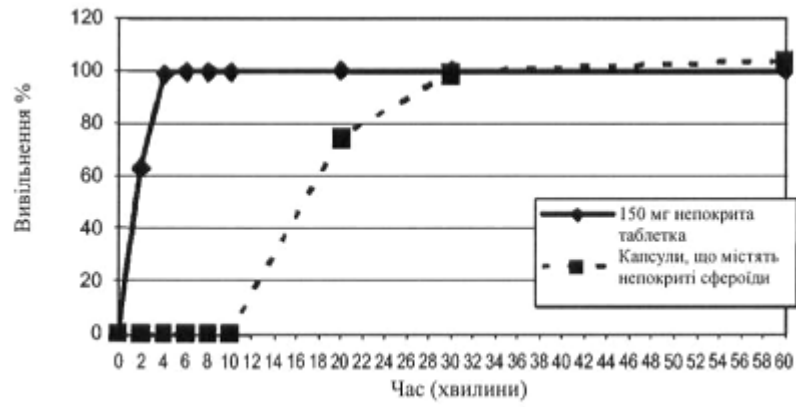
2. Фармацевтична композиція за п. 1, де таблетка не містить розчинного в кишечнику покриття.

3. Фармацевтична композиція за п. 2, де дезінтегруючий агент являє собою дезінтегруючий агент швидкої дії.

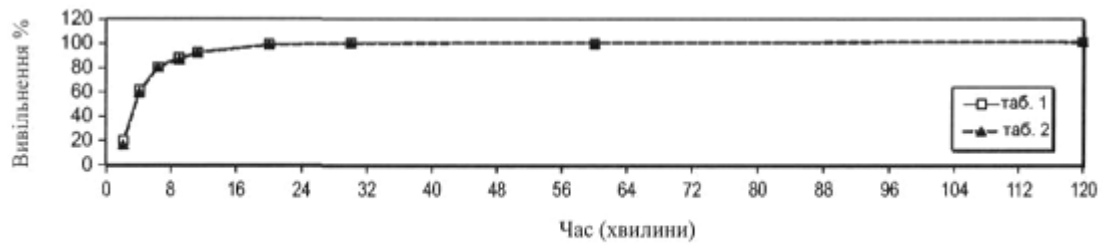
55 4. Фармацевтична композиція за п. 3, де дезінтегруючим агентом швидкої дії є шипучий дезінтегруючий агент.

5. Фармацевтична композиція за п. 3, де дезінтегруючим агентом швидкої дії є бікарбонат натрію.

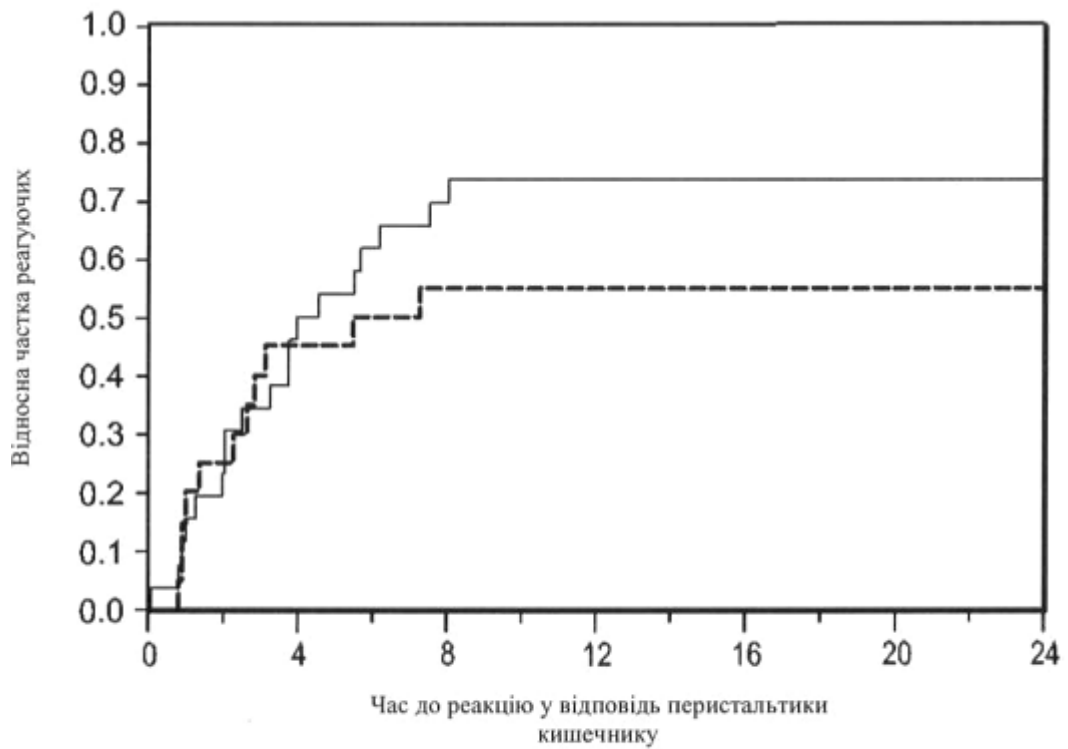
6. Фармацевтична композиція за п. 2, де щонайменше 50 % композиції розчиняється в апараті для розчинення з лопатями при 100 об./хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C приблизно за 15 хвилин.
- 5 7. Фармацевтична композиція за п. 6, де щонайменше 75 % композиції розчиняється в апараті для розчинення з лопатями при 100 об./хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C приблизно за 15 хвилин.
8. Фармацевтична композиція за п. 2, де щонайменше 90 % композиції розчиняється в апараті для розчинення з лопатями при 100 об./хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C приблизно за 15 хвилин.
- 10 9. Фармацевтична композиція за п. 2, де іонна пара утворюється, коли метилналтрексону бромід і натрію додецилсульфат (SDS) розчинені в розчині.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, де розчин має рН від близько 1 до близько 4.
11. Фармацевтична композиція за п. 1, де іонна пара утворюється, коли метилналтрексону бромід і натрію додецилсульфат (SDS) розчинені в розчині.
- 15 12. Фармацевтична композиція за п. 11, де розчин має рН від близько 1 до близько 4.
13. Фармацевтична композиція за п. 2, де композиція в розчині має умовний коефіцієнт розподілу октанол/вода для метилналтрексону щонайменше 0,25 при рН від 1 до 4.
14. Фармацевтична композиція за п. 13, де умовний коефіцієнт розподілу октанол/вода для метилналтрексону становить щонайменше 0,5.
- 20 15. Фармацевтична композиція за п. 13, де умовний коефіцієнт розподілу октанол/вода для метилналтрексону становить щонайменше 1.
16. Фармацевтична композиція за п. 1, де відношення метилналтрексону броміду до натрію додецилсульфату в таблетці становить близько 3:1 по масі.
17. Фармацевтична композиція за п. 16, де таблетка не містить розчинного в кишечнику покриття.
- 25 18. Фармацевтична композиція за п. 17, де щонайменше 50 % композиції розчиняється в апараті для розчинення з лопатями при 100 об./хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C приблизно за 15 хвилин.
19. Фармацевтична композиція за п. 18, де щонайменше 75 % композиції розчиняється в апараті для розчинення з лопатями при 100 об./хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C приблизно за 15 хвилин.
- 30 20. Фармацевтична композиція за п. 19, де щонайменше 90 % композиції розчиняється в апараті для розчинення з лопатями при 100 об./хв. в 900 мл 0,1 н. HCl при 37 °C приблизно за 15 хвилин.
- 35 21. Фармацевтична композиція за п. 16, де іонна пара утворюється, коли метилналтрексону бромід і натрію додецилсульфат (SDS) розчинені в розчині.
22. Фармацевтична композиція за п. 21, де розчин має рН від близько 1 до близько 4.
23. Фармацевтична композиція за п. 1, виготовлена з метилналтрексону бромідом і натрію додецилсульфатом в співвідношенні близько 3:1 по масі.
- 40 24. Фармацевтична композиція за п. 23, де таблетка не містить розчинного в кишечнику покриття.
25. Фармацевтична композиція за п. 2, де композиція додатково містить хелатоутворювач.
26. Фармацевтична композиція за п. 25, де хелатоутворювачем є кальцій EDTA динатрій.
27. Фармацевтична композиція за п. 16, яка додатково містить хелатоутворювач.
- 45 28. Фармацевтична композиція за п. 27, де хелатоутворювачем є кальцій EDTA динатрій.



Фіг. 1

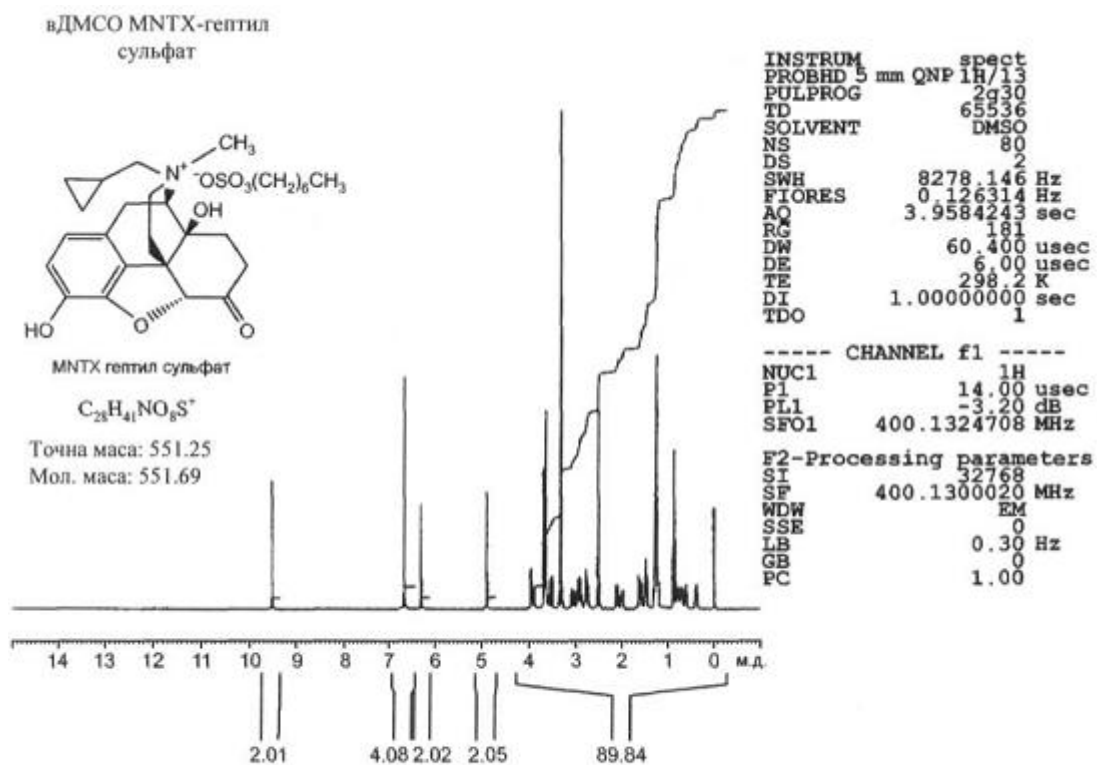


Фіг. 2

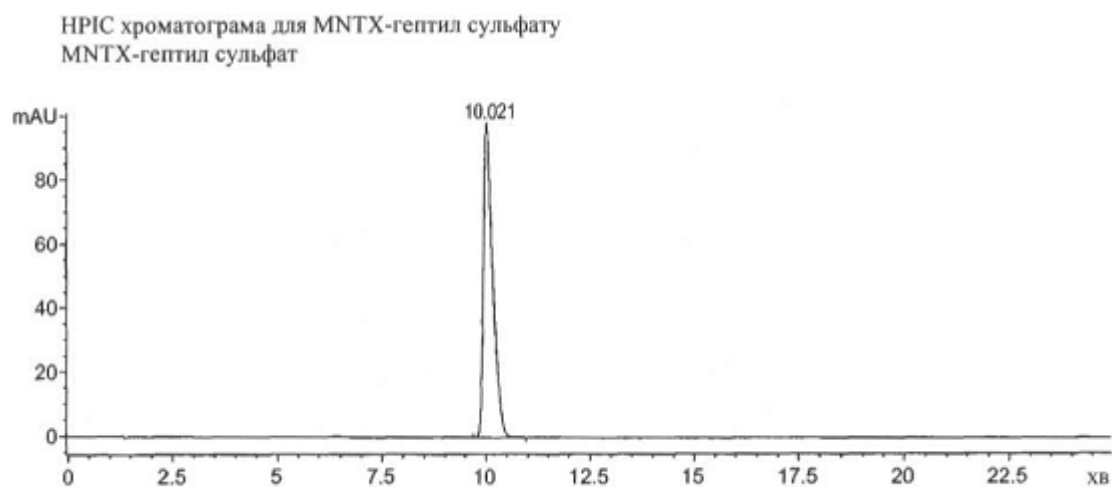


--- = 300 мг SLS 10 ч — = 450 мг SLS 10 ч

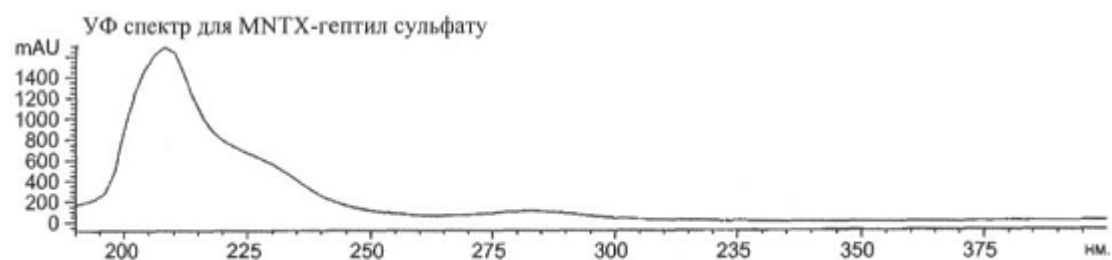
Фіг. 3



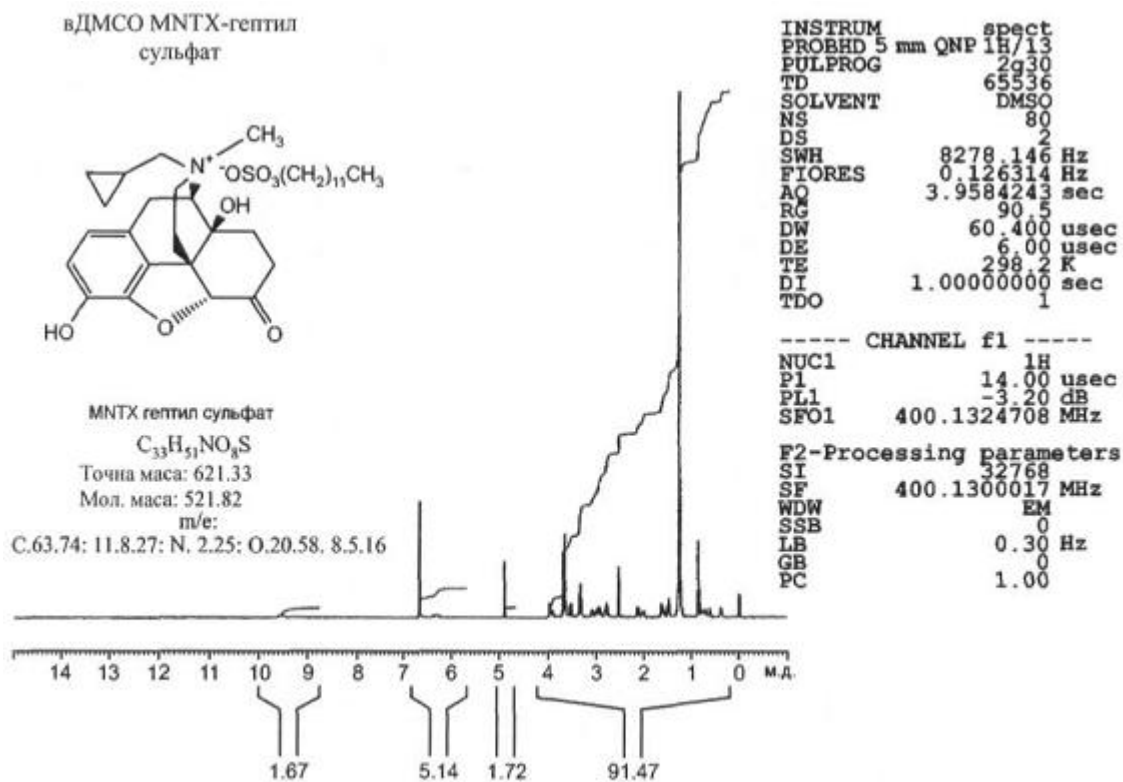
Фиг. 4А



Фиг. 4В

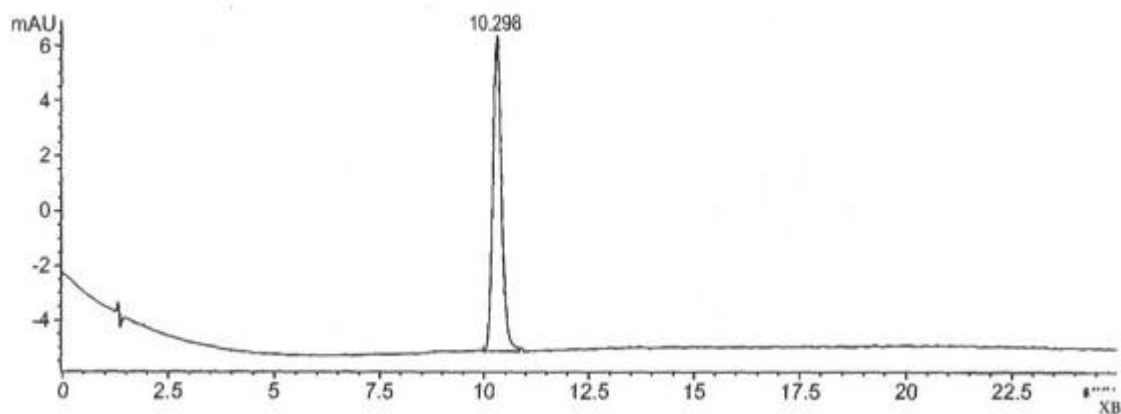


Фиг. 4С

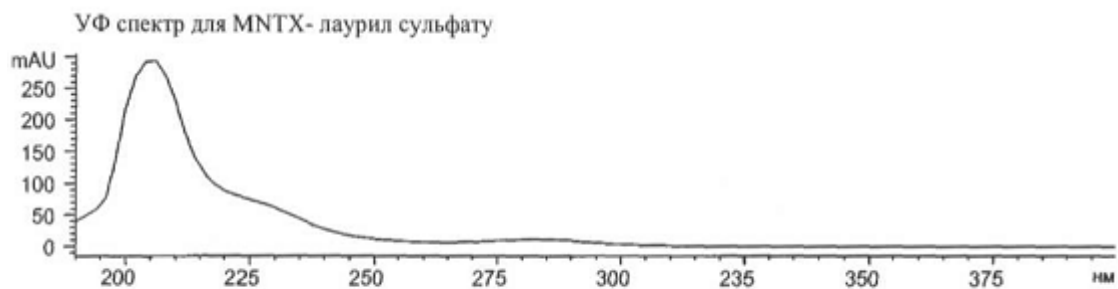


Фиг. 5A

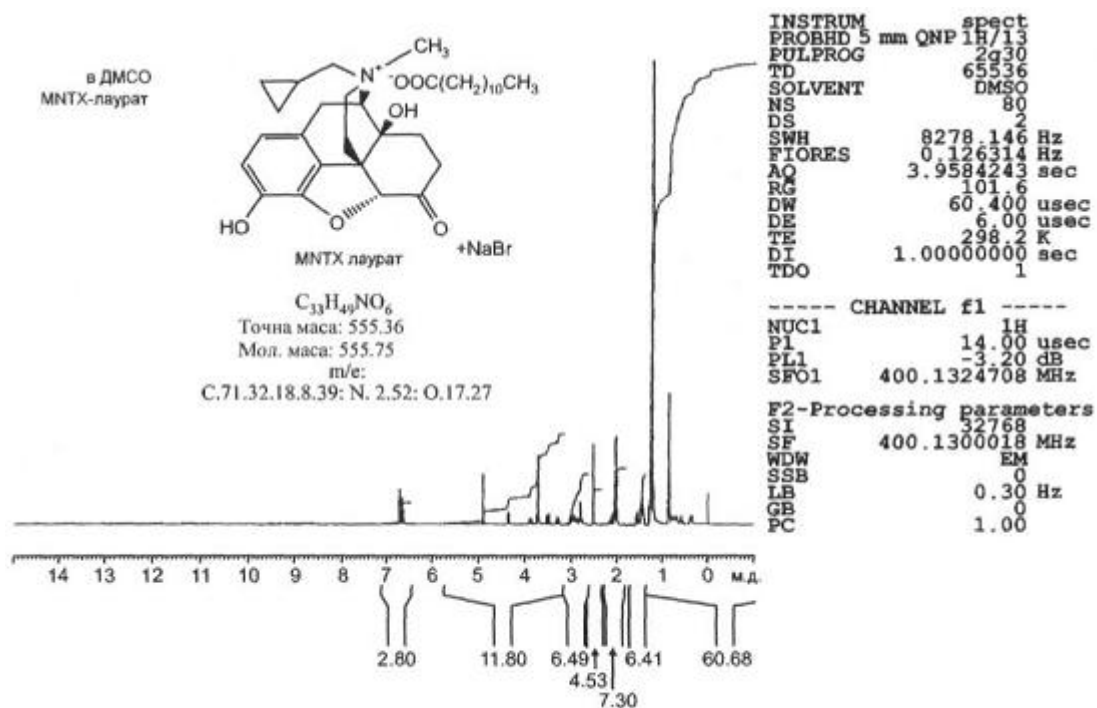
HPLC хроматограма для MNTX- лаурил сульфату



Фиг. 5B

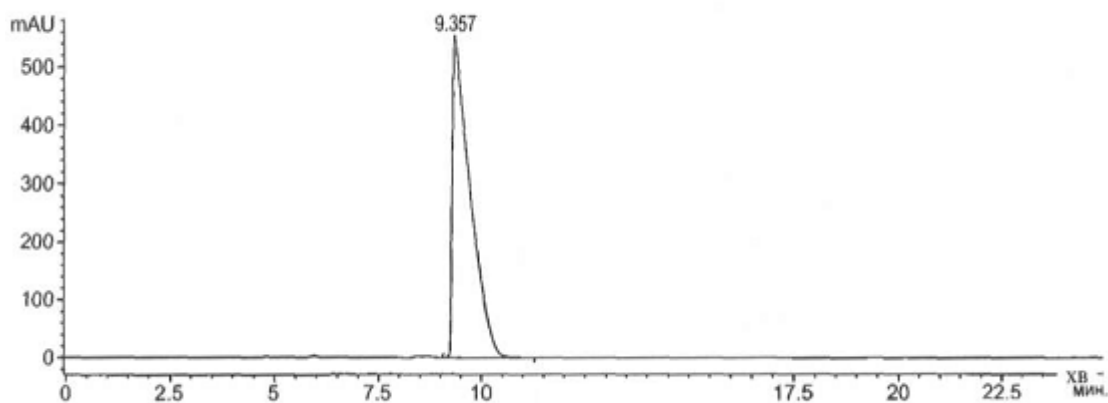


Фиг. 5C

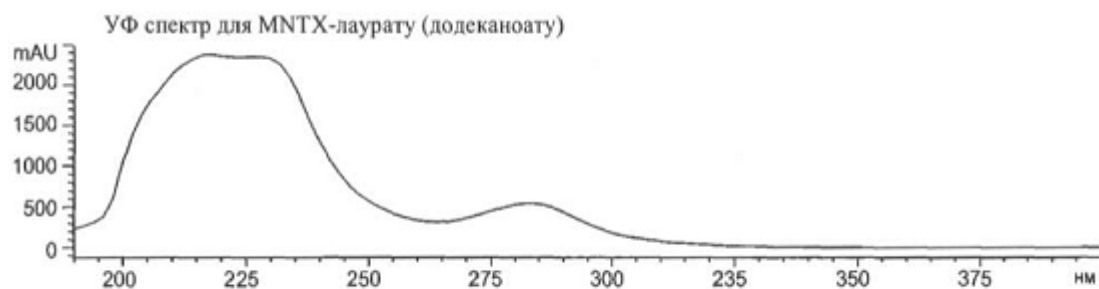


Фиг. 6A

HPLC хроматограма для MNTX-лаурату (додеканоату)



Фиг. 6B



Фиг. 6С