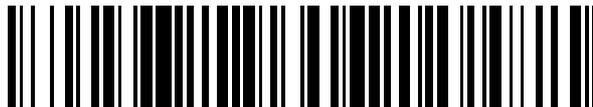


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 462**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04701730 .6**
96 Fecha de presentación: **13.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1594513**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **CONJUGADOS DE CARBOHIDRATOS PARA PREVENIR EL ABUSO DE SUSTANCIAS CONTROLADAS.**

30 Prioridad:
13.01.2003 US 439468 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.01.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.01.2012

73 Titular/es:
SHIRE LLC
9200 BROOKFIELD COURT
FLORENCE, KY 41042, US

72 Inventor/es:
MICKLE, Travis;
PICCARIELLO, Thomas;
MONCRIEF, James, Scott;
BOERTH, Nancy, Johnston y
BISHOP, Barney

74 Agente: **de Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 371 462 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Conjugados de carbohidratos para prevenir el abuso de sustancias controladas

Referencia cruzada y solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EEUU 60/439.468, presentada el 13 de enero de 2003, y en la presente se incorpora como referencia en su totalidad.

Antecedentes de la invención(i) Campo de la invención

10 La invención se refiere a nuevos compuestos farmacéuticos y, más en concreto, a sustancias controladas que están unidas covalentemente a un resto químico y, por ello, se convierten en farmacéuticamente inactivas hasta que son degradadas por medios enzimáticos y/o químicos de una manera dependiente del tiempo tras la administración oral. La liberación retrasada desde el conjugado evita la subida brusca de los niveles del fármaco y proporciona una liberación gradual a lo largo de un periodo de tiempo largo. Las condiciones enzimáticas y/o químicas necesarias para la liberación de la sustancia controlada no están presentes o tienen una actividad mínima cuando el nuevo compuesto farmacéutico se introduce por vía nasal, inhalado, o inyectado; por tanto, también se evitan las subidas bruscas cuando se administra a través de estas vías. Es menos probable que se abuse de las sustancias controladas con estas nuevas propiedades debido a que se ha disminuido el efecto de "subidón" de la sustancia controlada modificada. Por consiguiente, el valor terapéutico de estos productos farmacéuticos se potencia disminuyendo la euforia mientras que se aumenta la duración del efecto analgésico.

(ii) Descripción de la técnica relacionada

20 Una serie de compuestos farmacológicamente útiles también son sustancias controladas de las que se abusa con frecuencia. En particular, a lo largo de las últimas décadas cada vez se ha abusado más de los analgésicos que se recetan para el tratamiento del dolor agudo y crónico. Por ejemplo, el aumento de las recetas de oxicodona en los últimos años ha conducido a un abuso extendido de este fármaco en ciertas áreas de EEUU. Las anfetaminas son otro ejemplo de sustancia controlada con importantes usos farmacológicos que también es muy adictiva y de la cual se abusa con frecuencia. Se han realizado muchos esfuerzos en la investigación para desarrollar nuevos compuestos con los beneficios farmacológicos de estos fármacos, pero que sean menos adictivos o que sea menos probable que se abuse de ellos.

30 La necesidad de narcóticos "seguros en la calle" se ha puesto de reflejo recientemente por la gran cantidad de problemas asociados con el analgésico de larga duración OxyContin, una forma de liberación extendida de la oxicodona. Numerosos artículos en los medios de comunicación han indicado que cada vez con más frecuencia se abusa de este potente narcótico que contiene altos niveles de oxicodona formulada en una matriz de liberación extendida. El problema se resumió recientemente en el siguiente extracto de una página web del National Institute for Drug Abuse (NIDA):

35 Una diversidad de fuentes, que incluye el Grupo de Trabajo Epidemiológico de Comunidades del propio NIDA, una red de epidemiólogos e investigadores de 21 áreas metropolitanas importantes de EEUU, que controlan e informan sobre las tendencias a nivel de comunidades en la cuestión del abuso de fármacos, han descubierto que la gente está "cortocircuitando" la forma de liberación en el tiempo de esta medicación masticando, triturando o disolviendo las píldoras. Masticar o triturar el fármaco recetado corrompe o frustra su protección de liberación en el tiempo, permitiendo a los usuarios experimentar una euforia rápida e intensa que no se produce cuando se toma en la forma que fue diseñada y recetada. Tras haber triturado las píldoras, los individuos se las inyectan, las inhalan o las toman por vía oral, a menudo con otras píldoras, marihuana o alcohol.

40 Aunque las vías de administración mediante inyección y "esnifado" son las que más se asocian al abuso de fármacos, "un estudio de la Drug Enforcement Administration (DEA) ha descubierto que la amplia mayoría de las 110 personas que en los últimos dos años han sufrido una sobredosis de OxyContin tomaron el fármaco por vía oral, y no esnifando o inyectándose un comprimido triturado (véase ADAW, 19 de noviembre de 2001). La liberación rápida de la medicación en personas que no son tolerantes puede ser fatal."

45 El documento WO 02/094173 describe una forma de dosificación que incluye sustancias adheridas al agente terapéutico que son solubles en el tracto gastrointestinal. Las formas de dosificación de esta patente están encapsuladas o modificada con sustancias o enlaces lábiles frente a ácidos que son particularmente susceptibles a las enzimas gástricas.

Sumario de la invención

50 La invención proporciona una versión "segura en la calle" de una sustancia controlada que permite los efectos terapéuticamente beneficiosos de la sustancia, mientras que reduce o elimina los efectos eufóricos que conducen al abuso de la sustancia.

5 Según un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que comprende una sustancia controlada; y un carbohidrato unido covalentemente a dicha sustancia controlada de una manera que hace que dicha sustancia controlada sea farmacológicamente inactiva o que disminuya sustancialmente su actividad, en la que la sustancia controlada se selecciona del grupo que comprende codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, metadona, morfina, oxicodona, propoxifeno, sufentanilo, anfetamina y metilfenidato, y en la que el carbohidrato comprende menos de 10 carbohidratos individuales.

Según un segundo aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la composición descrita anteriormente para la preparación de un medicamento oral para administrar una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto terapéutico, pero ningún efecto eufórico sustancial.

10 Según un tercer aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la composición de cualquier reivindicación anterior para la preparación de un medicamento de administración por vía parenteral, para administrar una sustancia controlada a un paciente obtener un efecto terapéutico, pero ningún efecto eufórico sustancial.

15 Según un cuarto aspecto de la presente invención, se proporciona el uso de la composición de cualquier reivindicación anterior para la preparación de un medicamento para evitar el efecto eufórico de una sustancia controlada, que comprende proporcionar una sustancia controlada unida covalentemente a un carbohidrato.

La invención proporciona una sustancia controlada que ha sido químicamente modificada para que libere la sustancia controlada sólo bajo condiciones seleccionadas que no producen o que reducen el efecto eufórico. Otra característica de la invención permite que la liberación se produzca a una velocidad controlada que no produce o que reduce el efecto eufórico.

20 Otra realización proporciona una sustancia de liberación controlada químicamente modificada que es inactiva y resistente a la absorción hasta que se degrada por medios químicos o enzimáticos en el emplazamiento diana deseado, tal como bajo las condiciones ácidas del estómago y/o la actividad enzimática presente en el tracto gastrointestinal. En una realización preferida, la degradación no se produce hasta que el conjugado ha pasado hacia el colon.

25 Una realización de la invención proporciona una composición que es resistente al abuso por vía oral mediante la modificación covalente de la sustancia hasta que esté disponible para la absorción.

En otra realización de la invención, la sustancia de liberación controlada químicamente modificada se libera en el colon o en la corriente sanguínea, a una velocidad controlada que reduce o que no produce un efecto eufórico.

30 En una realización, la invención comprende una sustancia controlada que se ha convertido en inactiva o sustancialmente inactiva, en la que dicha sustancia controlada está unida covalentemente al resto químico. En una realización preferida, el resto químico es un carbohidrato, más preferiblemente una cadena de carbohidrato. La cadena de carbohidrato preferiblemente comprende entre 2 y 50 grupos carbohidrato, más preferiblemente la cadena de carbohidrato tiene entre 2 y 10 grupos carbohidrato. Lo más preferiblemente, el carbohidrato tiene entre 2 y 5 grupos carbohidrato. En otra realización, el carbohidrato está unido a un péptido, y la sustancia controlada está unida al carbohidrato o al péptido.

35 En otra realización, la invención comprende una sustancia controlada que se ha convertido en inactiva o sustancialmente inactiva, en la sustancia controlada está unida covalentemente al carbohidrato, que se degrada bajo las condiciones del colon, proporcionando con ello protección para el agente activo (sustancia) a través del estómago.

40 En una composición oral de la invención, la absorción de la sustancia controlada hacia la corriente sanguínea se produce de una manera de liberación sostenida, en la que las concentraciones pico del fármaco son menores cuando se comparan con un fármaco no conjugado administrado con una formulación y una dosificación similares.

45 Otro aspecto de la invención se refiere a un método para administrar una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto terapéutico, pero ningún efecto eufórico sustancial, que comprende la administración por vía oral de una composición de la invención al paciente.

La invención proporciona un método para administrar una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto terapéutico, pero ningún efecto eufórico sustancial, que comprende la administración por vía parenteral de la anterior composición al paciente.

Breve descripción de los dibujos

50 La figura 1 ilustra los niveles medios de hidrocodona en suero, comparado con un conjugado de ribosa-hidrocodona administrado por vía oral.

La figura 2 ilustra los niveles medios de hidrocodona en suero, comparado con un conjugado de ribosa-hidrocodona administrado por vía intranasal.

La figura 3 ilustra los niveles medios de hidrocodona en suero, comparado con un conjugado de ribosa-hidrocodona administrado por vía intravenosa.

La figura 4 ilustra los niveles medios de hidrocodona en suero, comparado con un conjugado de galactosa-hidrocodona administrado por vía oral.

- 5 La figura 5 ilustra los niveles medios de hidrocodona en suero, comparado con un conjugado de galactosa-hidrocodona administrado por vía intranasal.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 10 La invención proporciona métodos para alterar sustancias controladas de una manera que disminuye su potencial para el abuso. Las nuevas composiciones pueden combinarse en comprimidos con un excipientes adecuados, o formularse en disolución para la administración por vía oral. Cuando se administra por vía oral, la sustancia controlada se libera de una manera dependiente del tiempo (liberación sostenida) mediante hidrólisis ácida y/o ruptura enzimática. Cuando se administra mediante inyección, la sustancia controlada se libera de una manera dependiente del tiempo (liberación sostenida) por medio de enzimas del suero.

Expresiones definidas

- 15 *Sustancia controlada*: una sustancia sujeta a normas federales para su fabricación, venta o distribución debido al potencial o a la evidencia de su abuso; a su potencial para desarrollar una dependencia psíquica o fisiológica; porque constituye un riesgo de salud pública; por las pruebas científicas de su efecto farmacológico; o por su papel como precursor de otras sustancias controladas.

- 20 *Resto químico*: una sustancia formada por elementos químicos y que se caracteriza por una composición molecular definida. Puede existir como parte del conjugado de fármaco y puede separarse del conjugado. Los ejemplos incluyen un carbohidrato o una cadena de carbohidratos, un aminoácido, un oligopéptido o un polipéptido, pero puede ser cualquiera de otras sustancias.

- 25 Aunque el análisis que sigue se centra en la administración oral de la sustancia controlada, se apreciará que las composiciones y los métodos de la invención también pueden aplicarse a otras formas de administración, por ejemplo, la administración inyectable de la sustancia controlada.

- 30 La unión covalente de un resto químico a una sustancia controlada hace que la sustancia sea farmacológicamente inactiva y que sea resistente a la absorción. Sin embargo, la eliminación del resto químico por medios enzimáticos o químicos restablece la actividad y la capacidad para ser absorbida. Por tanto, las condiciones del colon, estómago y/o la actividad enzimática presente en la porción diana del tracto gastrointestinal pueden afectar a la liberación de la sustancia controlada activa.

- 35 Cuando se abusa de ellas, las sustancias controladas se administran generalmente por medios distintos de la vía oral, concretamente: i) mediante inyección parenteral; ii) administración por vía intranasal; o iii) por inhalación. La administración mediante estas vías produce la absorción rápida hacia la corriente sanguínea y el posterior efecto de "subidón" que busca el usuario o adicto. En contraste, cuando se administra mediante estas vías, el compuesto modificado covalentemente de la invención (adaptado para la degradación en el estómago o en el tracto gastrointestinal): i) no se ve expuesto a las condiciones químicas y/o enzimáticas necesarias para la liberación del agente activo; o ii) la actividad requerida no está presente en cantidad suficiente para que se realice una liberación/absorción rápida. Por tanto, las sustancias controladas modificadas covalentemente no producen el efecto eufórico que buscan los usuarios o adictos, pero siguen siendo eficaces como producto terapéutico.

- 40 La invención puede comprender cualquier sustancia controlada unida covalentemente a cualquier resto químico, tal como narcóticos. Preferiblemente, la sustancia controlada es un analgésico o un estimulante. Además, la sustancia controlada se selecciona preferiblemente de los siguientes analgésicos: codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, metadona, morfina, oxicodona, propoxifeno, y sufentanilo. La sustancia controlada también puede ser anfetamina o metilfenidato.

- 45 El resto químico que comprende la invención puede ser cualquier sustancia química que pueda unirse a la sustancia controlada de tal manera que hace que sea farmacológicamente inactiva. Los analgésicos y los estimulantes producen sus efectos farmacológicos a través de la unión a receptores específicos o proteínas captadoras. Por tanto, la unión de ciertos restos químicos puede evitar que la sustancia activa se una al receptor o receptores, o a un sitio de reconocimiento sobre una proteína captadora. Además, sin querer limitarse por la teoría, se cree que la modificación covalente evita el efecto farmacológico evitando que el fármaco atraviese la barrera hematoencefálica. Preferiblemente, la unión del resto químico a la sustancia controlada también evitará o sustancialmente retrasará la absorción del compuesto, en particular cuando el compuesto se administra mediante vías distintas de la administración oral.

- 55 Preferiblemente, el resto químico unido es un carbohidrato. La cadena de carbohidrato preferiblemente comprende menos de 100 grupos, más preferiblemente menos de 50 grupos, y aún más preferiblemente menos de 10 grupos.

En otra realización, el carbohidrato comprende menos de 5 carbohidratos individuales. En otra realización, el carbohidrato comprende 4 carbohidratos individuales. En otra realización, el carbohidrato comprende 3 carbohidratos individuales. En otra realización, el carbohidrato comprende 2 carbohidratos individuales. En otra realización, el carbohidrato comprende un único carbohidrato.

- 5 El carbohidrato es también preferiblemente un azúcar. En una realización preferida, el azúcar se selecciona de ribofuranosa, ribosa, galactosa, galactopiranososa, xilosa, manofuranosa, o sus combinaciones.

10 El resto químico unido puede estar formado por otras sustancias naturales o sintéticas. Las sustancias controladas, por ejemplo, también pueden unirse a lípidos, aminoácidos, polipéptidos, ácidos nucleicos, o vitaminas. Puede esperarse que estos restos químicos tengan las mismas funciones que un carbohidrato; concretamente, pueden realizar la liberación retrasada en el tracto gastrointestinal y evitar la absorción rápida del agente activo.

15 En una realización, el resto químico unido covalentemente es retirado por la actividad enzimática que encuentra el compuesto en el estómago y/o el tracto gastrointestinal. El estómago y el tracto gastrointestinal están bañados en enzimas degradantes. Por ejemplo, el páncreas libera hacia el intestino delgado una miríada de enzimas hidrolíticas, tales como glicosidasas, proteasas, lipasas y amilasas, y nucleasas. Además, las células epiteliales intestinales que tapizan la superficie del tracto GI producen diversas enzimas degradantes asociadas a la superficie e intracelulares (por ejemplo, peptidasas de las microvellosidades, esterasas). Estas enzimas degradan las proteínas, los lípidos, los carbohidratos y los ácidos nucleicos contenido en los alimentos ingeridos. Por tanto, puede esperarse que la sustancia controlada se libere desde el resto químico unido cuando encuentre a la enzima o enzimas apropiadas en el tracto gastrointestinal.

20 En otra realización, el resto químico se une a la sustancia controlada de una manera en que no es liberado con facilidad por las condiciones que aparecen en la boca (saliva), la cavidad intranasal, la superficie de los pulmones, o en el suero. Las condiciones ácidas extremas que aparecen en el estómago no están presentes en ninguna otra parte del cuerpo humano. Por tanto, cualquier mecanismo de liberación dependiente de ácidos se producirá sólo tras una administración oral. Aunque están presentes enzimas degradantes en los entornos mencionados anteriormente, en general no están presentes en las concentraciones altas que aparecen en el tracto intestinal. Por tanto, la liberación de la sustancia controlada por ruptura enzimática no se producirá con rapidez cuando los compuestos nuevos se administren mediante vías distintas de la administración oral.

25 En una realización específica de la invención, el analgésico (por ejemplo, oxicodona o hidrocodona) se une a ribofuranosa (u otras combinaciones de azúcares, tales como ribosa o furanosa). Los enlaces éster resultantes pueden ser hidrolizados por las glicosidasas que se encuentran en el tracto gastrointestinal. Las glicosidasas no están presentes en niveles elevados en la saliva o sobre las superficies mucosas de la cavidad nasal, los pulmones o la cavidad oral. Por tanto, las sustancias controladas unidas a la ribofuranosa mediante este método no serán liberadas con rapidez por la saliva ni cuando se administren por vía intranasal o mediante inhalación.

30 Para cada una de las realizaciones mencionadas, las composiciones y los métodos para utilizar la invención también pueden formularse o dosificarse según las normas de la industria. Hay más información descrita, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences (18ª ed.) (Gennaro, A.R. (ed.). Easton, PA, Mack Pub. Co. (1990)); Physicians' Desk Reference (PDR), Montvale, NJ, Medical Economics Co., anuario; y USP DI (United States Pharmacopeia Dispensing Information), Rockville, Md., United States Pharmacopeial Convention, anuario con suplementos. vol. IA y B: "Information for the health care provider", vol. II: "Advice for the patient", vol. III: "Approved drug products and legal requirements". Además, puesto que la solubilidad o las características de formulación de las composiciones varían con respecto al agente activo individual, los expertos en la técnica pueden utilizar procedimientos reconocidos para formular y determinar de forma adecuada la dosis apropiada de las composiciones.

35 Los siguientes ejemplos se ofrecen como ilustración y no deben considerarse limitantes del alcance completo de la invención. Otras realizaciones y características de la invención serán obvias a partir de las figuras y de las tablas.

45 Ejemplos

Se eligió la hidrocodona, un agonista opioide, como compuesto modelo para ensayar los conjugados para demostrar la hipótesis de que los conjugados de fármacos opioides pueden producir una liberación extendida, mientras que también disminuyen el potencial para su abuso.

Ejemplo 1: Preparación del cloroformiato de 2,3-O-isopropiliden-1-metoxi-D-ribofuranosa

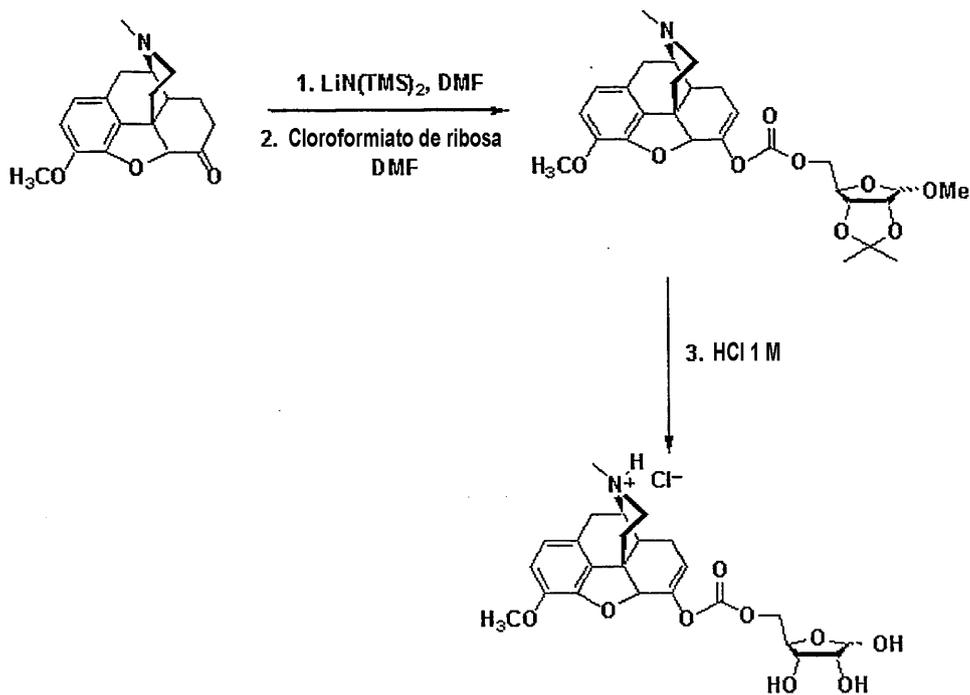


Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
2,3-O-isopropiliden-1-metoxi-D-ribofuranosa	204	1,00 g	3,85	1
Fosgeno al 20% en tolueno	-	25 ml	-	-

Cloroformiato de 2,3-O-isopropiliden-1-metoxi-D-ribofuranosa

5 A una disolución en agitación de fosgeno al 20% en tolueno bajo una atmósfera inerte se le añadió 2,3-O-isopropiliden-1-metoxi-D-ribofuranosa mediante una jeringa. La disolución transparente e incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar se burbujeó Ar (gas) a través de la disolución durante aproximadamente 20 minutos para eliminar cualquier exceso de fosgeno. Entonces se retiró el disolvente y el producto se secó al vacío durante 18 horas. El producto se utilizó sin más purificación ni caracterización.

Ejemplo 2: Preparación de ribo-hidrocodona



Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
1. Hidrocodona	299	0,733 g	2,45	1,0
1. LiN(TMS) ₂ en THF	1 M	3,68 ml	3,68	1,5
1. DMF	-	8 ml	-	-
2. Cloroformiato de ribosa	-	-	4,90	2,0
2. DMF	-	3 ml	-	-

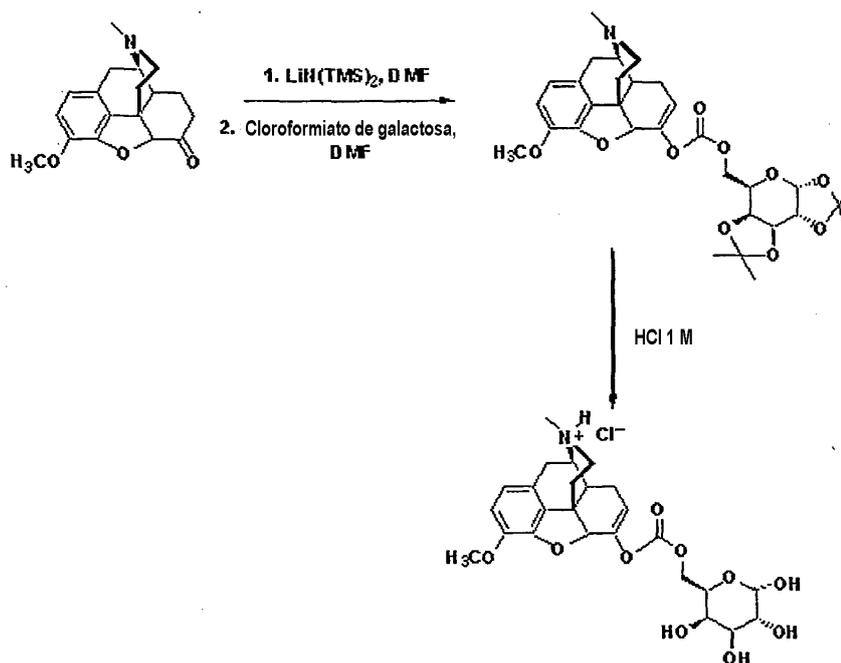
Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
3. HCl 1 M	1 M	10 ml	-	-

Ribo-hidrocodona

5 A una disolución de hidrocodona en DMF se le añadió $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en THF mediante una jeringa. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y después se añadió cloroformiato de ribosa en DMF mediante una jeringa. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizó una TCL ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}$ 9:1; UV y H_2SO_4 al 5% en MeOH; $R_{f(\text{producto})}$ = aproximadamente 0,5). La reacción se neutralizó hasta pH 7 con HCl 1 M. El disolvente se retiró. El producto bruto se suspendió en CHCl_3 (50 ml), se lavó con agua (3 x 50 ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se eliminó el disolvente. El producto final se purificó utilizando una HPLC preparativa ($\text{CH}_3\text{COONH}_4$ 10 mM/MeCN; 0-20 min: 80/20 \rightarrow 0/100). El sólido se recogió como un vidrio transparente e incoloro (0,095 g, rendimiento del 7%). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 1,26 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,50 (m, 2H), 1,89 (s, 4H), 2,08 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,88 (d, 1H), 3,08 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 4,12 (m, 2H), 4,28 (t, 1H), 4,58 (d, 1H), 4,72 (d, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 6,66 (d, 1H), 6,75 (d, 1H). MS, masa calculada = 529,2, encontrada = 530,4 (M+H).

15 Al intermedio de ribosa protegido se le añadieron 10 ml de HCl 1 M. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. El disolvente se eliminó y el producto final se secó al vacío. El sólido se recogió como un sólido ceroso de color ligeramente amarillo (0,092 g, cuant.). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 1,51 (t, 1H), 1,83 (d, 1H), 2,41 (dt, 1H), 2,27 (t, 1H), 2,63 (dd, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,20 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,82-4,34 (m a, 12H), 5,15 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 11,37 (s a, 1H).

Ejemplo 3: Preparación de galacto-hidrocodona



Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
1. Hidrocodona	299	0,223 g	0,75	1,0
1. $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en THF	1 M	1,13 ml	1,13	1,5
1. DMF	-	5 ml	-	-
2. Cloroformiato de galactosa	-	-	1,49	2,0
2. DMF	-	3 ml	-	-
3. HCl 1 M	1 M	30 ml	-	-

Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
3. Acetona	-	20 ml	-	-

Galacto-hidrocodona

5 A una disolución de hidrocodona en DMF se le añadió $\text{LiN}(\text{TMS})_2$ en THF mediante una jeringa. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos, y después se añadió cloroformiato de galactosa en DMF mediante una jeringa. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se realizó una TCL (CHCl_3 :MeOH 9:1; UV y H_2SO_4 al 5% en MeOH; $R_{f(\text{producto})}$ = aproximadamente 0,5). La reacción se neutralizó hasta pH 7 con HCl 6 M. El disolvente se retiró. El producto final se purificó utilizando una HPLC preparativa (MeOH al 0-10% en CHCl_3). El sólido se recogió como un polvo blanco (0,180 g, rendimiento del 41%). RMN de ^1H (DMSO-d_6) δ 1,28 (2s, 6H), 1,37 (s, 3H), 1,44 (3, 3H), 1,49 (m, 2H), 1,88 (dt, 1H), 2,08 (m, 2H), 2,29 (s, 4H), 2,40 (m, 2H), 2,90 (d, 1H), 3,09 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,99 (dd, 1H), 4,14 (t, 1H), 4,26 (dt, 2H), 4,39 (d, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,95 (s, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,68 (d, 1H), 6,65 (d, 1H), 6,74 (d, 1H); MS, masa calculada = 585,6, encontrada = 586,4 (M+H).

10 Al intermedio de galactosa protegido se le añadieron 30 ml de HCl 1 M y 20 ml de acetona. La disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se eliminó y el producto final se secó al vacío. El sólido se recogió como un sólido blanco. MS, masa calculada = 505,5, encontrada = 506,4 (M+H).

Ejemplo 4. Preparación del cloroformiato de 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-galactopiranosas



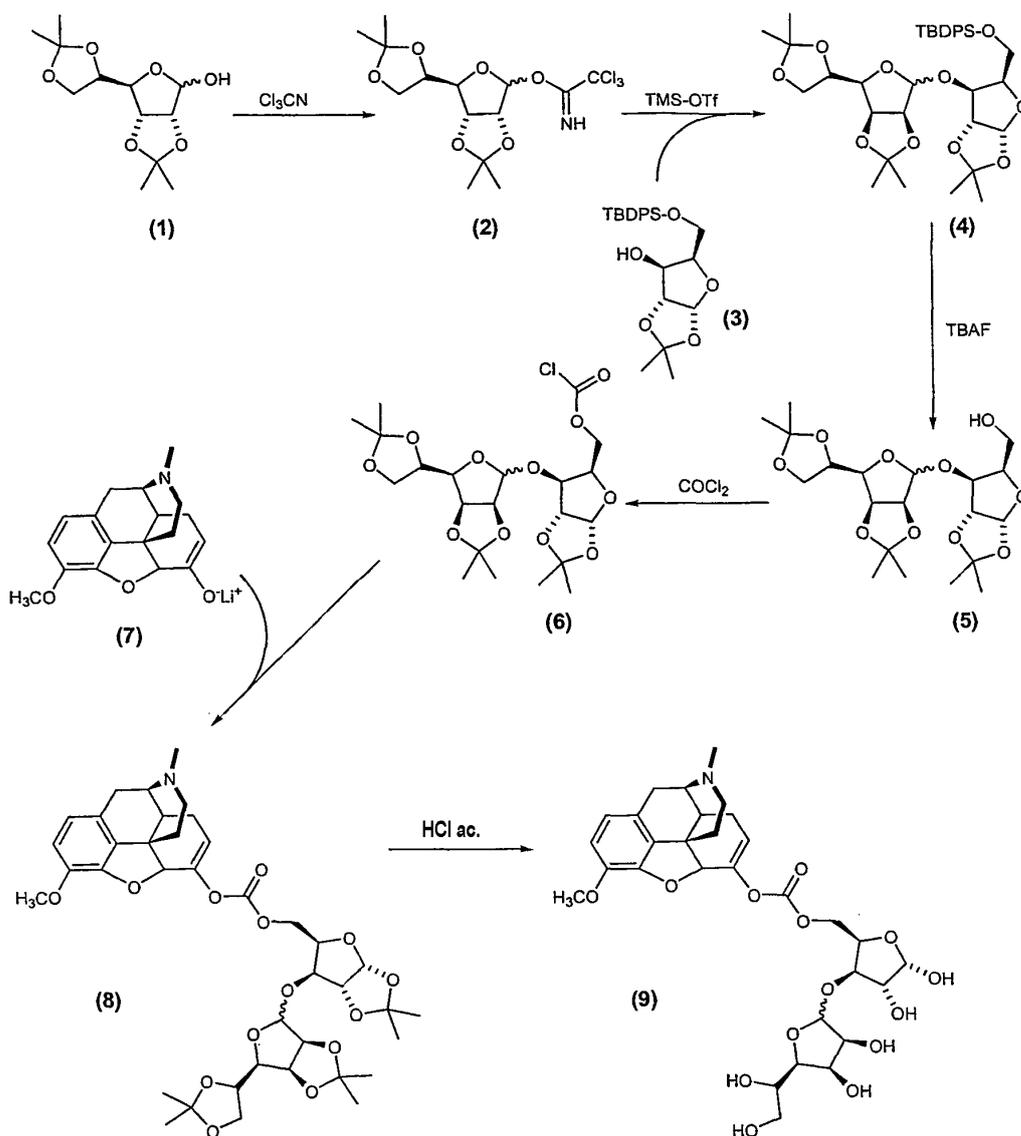
15

Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-galactopiranosas	260	1,00 g	3,85	1
Fosgeno al 20% en tolueno	-	20 ml	-	-

Cloroformiato de 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-galactopiranosas

20 A una disolución en agitación de fosgeno al 20% en tolueno bajo una atmósfera inerte se le añadió 1,2:3,4-di-O-isopropiliden-D-galactopiranosas mediante una jeringa. La disolución transparente e incolora resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de agitar se burbujó Ar (gas) a través de la disolución durante aproximadamente 20 minutos para eliminar cualquier exceso de fosgeno. Entonces se retiró el disolvente y el producto se secó al vacío durante 18 horas. El producto se utilizó sin más purificación ni caracterización.

Ejemplo 5: Preparación de disacárido-hidrocodona



Esquema general para la preparación de conjugados de hidrocodona-disacárido

La manofuranosa protegida (1) se ha convertido en el tricloroacetimidato (2) según se describe a continuación. Basándose en los precedentes de la bibliografía, esto a su vez puede acoplarse a una xilosa ortogonalmente protegida (3), que produce el correspondiente disacárido (4). La formación del disacárido se ve estimulada por la adición de una cantidad catalítica de ácido.

El uso de un esquema de protección ortogonal permite la eliminación selectiva del grupo protector de sililo utilizando fluoruro de tetrabutilamonio en presencia de grupos isopropilideno, produciendo el alcohol primario libre (5). Empleando los métodos que ya han sido descritos para la preparación de los conjugados de galactosa y de ribosa, el alcohol entonces puede convertirse en el cloroformiato (6) y, a su vez, acoplarse con hidrocodona-enolato (7), dando como resultado el carbonato (8). La desprotección de (8) utilizando protocolos convencionales produce el conjugado de hidrocodona-disacárido (9).

Preparación del tricloroacetimidato de manofuranosa (2)

Se disuelve 2,3:5,6-di-O-isopropilideno-D-manofuranosa (1, 0,50 g, 1,9 mmol) en 5 ml de diclorometano anhidro. Después se añadió tricloroacetnitrilo (0,67 ml, 6,7 mmol) a la disolución, seguido de K_2CO_3 seco (0,54 g, 3,8 mmol). Entonces se dejó la reacción en agitación durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. Una cromatografía en capa fina cualitativa (hexanos/acetona 2:1) de la mezcla de reacción indicó que se había formado el tricloroacetimidato deseado, basándose en la desaparición de la mancha correspondiente al material de partida de manofuranosa, que se correlaciona con la aparición de una nueva mancha que corre más rápido. Esto es

coherente con los precedentes de la bibliografía. La reacción entonces se filtró a través de vidrio poroso, el filtrado se recogió y se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria bajo un vacío elevado. Esto produjo un aceite viscoso que solidificó tras su almacenaje durante la noche a un vacío elevado.

Ejemplo 6: Estabilidad de los narcóticos en el “ensayo de la cocina”

5 Para determinar la accesibilidad de los narcóticos activos a partir de los conjugados sintéticos se intentó liberar al narcótico de su conjugado. En un ensayo de la cocina, los inventores determinaron la estabilidad de los conjugados cuando se someten a condiciones que podrían estar disponibles para cualquier adicto a fármacos. Por tanto, el ensayo de la cocina es un modelo de “seguridad en la calle” para los conjugados de narcóticos. Los conjugados se calentaron en un baño de agua (80-90 °C) en un intervalo de pH (1-12) a lo largo de 1 hora. Este intervalo de pH
10 constituye aproximadamente cualquier disolución que se puede adquirir en el mercado en cualquier tienda de comestibles. La liberación del narcótico a partir del conjugado se controló mediante HPLC y se cuantificó con una curva de calibración de dosis-respuesta del narcótico de origen.

Utilizando sólo disoluciones que un adicto podría conseguir, los conjugados se disolvieron en agua. Los conjugados insolubles en agua (a) se disolvieron en una cantidad mínima ($\leq 5\%$ en v/v) de un disolvente orgánico (por ejemplo, DMSO, metanol, o etanol), (b) se añadieron como una suspensión al ensayo, o (c) se disolvieron completamente en cloroformo, y se formaron partes alícuotas en un tubo de ensayo en el que se evaporó el cloroformo, dejando sólo una cantidad conocida de conjugado. Tras la preparación del conjugado, el conjugado se añadió a las diversas disoluciones de pH y se calentó durante 0, 5, 15 ó 60 minutos. En el momento indicado, cada tubo de ensayo se retiró del baño de agua y se neutralizó con un tampón fosfato enfriado (100 mM, pH 7, 4 °C).

20 El ensayo de la cocina se desarrolla como sigue:

1. Se preparan disoluciones de pH [1, 4, 7, 9, 12] con H₂O de calidad HPLC y se valoraron con NaOH o HCl.
2. Se prepara un baño de agua caliente, manteniendo la temperatura a 80-90 °C.
3. Se preparan los conjugados a una concentración de 1 mg/ml como se indicó anteriormente.
4. Se añaden 250 μ l del conjugado a 750 μ l de las disoluciones de pH (el volumen final del ensayo es 1 ml; si los
25 conjugados se han evaporado de CHCl₃ se añade 1 ml de disolución de pH al tubo de ensayo).
5. Inmediatamente después de la adición del conjugado a la disolución de pH, los tubos de ensayo se colocan en un baño de agua caliente (80-90 °C).
6. En el momento indicado se retiran los tubos de ensayo del calor y se neutralizan con 1 ml de tampón fosfato enfriado (el momento 0 no se calienta sino que se neutraliza inmediatamente con tampón fosfato después de la
30 adición del conjugado a cada disolución de pH).
7. Antes de formar partes alícuotas para el análisis de HPLC, el volumen de cada tubo se ajusta a 2 ml para responder a los cambios en la concentración debidos a la evaporación.

Tras el análisis de HPLC, la cantidad de narcótico liberado se extrapoló a partir de una curva de calibración del fármaco de origen y se representó como porcentaje de narcótico liberado (en p/p, basado en la carga teórica de la especie conjugada) frente al tiempo.
35

El conjugado de ribosa-hidrocodona TM34 se analizó mediante el ensayo de la cocina. Los resultados del porcentaje (con relación al tiempo cero) de aumento de la hidrocodona libre a lo largo del tiempo se presentan en la siguiente tabla.

Estabilidad mediante el ensayo de la cocina de la ribosa-hidrocodona

Disolución	Minutos		
	5	15	60
Porcentaje de hidrocodona liberada*			
pH 1	8	18	27,8
pH 4	11	12,6	19,6
pH 7	12	16	23,4
pH 9	9	11	21
pH 12	44	33	41,1

Disolución	Minutos		
	5	15	60
Porcentaje de hidrocodona liberada*			
* Con relación al nivel de la hora cero de hidrocodona libre.			

El conjugado de ribosa es relativamente estable a pH distintos de pH 12, siendo la cantidad de hidrocodona liberada del 27,8% o menor después de una hora a 90 °C. A un pH 12, menos de la mitad de la hidrocodona se liberó a partir del conjugado y no se produjo más liberación después de 5 minutos.

Ejemplo 7: Biodisponibilidad oral de la hidrocodona frente a ribosa-hidrocodona

- Se administraron dosis de bitartrato de hidrocodona y ribosa-hidrocodona (TM34) que contenían cantidades equivalentes de hidrocodona (0,2143 mg) en cápsulas de gelatina a ratas Sprague-Dawley macho (aproximadamente 300 g). Se determinó que el contenido en hidrocodona del conjugado de ribosa-hidrocodona era del 66% mediante RMN.

Tabla 1: Administración oral de ribosa-hidrocodona frente a bitartrato de hidrocodona – Niveles séricos (ng/ml)

Horas	Ribosa-HC	Ribosa-HC	Ribosa-HC	Ribosa-HC	Ribosa-HC	Ribosa-HC	Ribosa-HC	Hidrocodona	Hidrocodona	Hidrocodona	Hidrocodona	Hidrocodona
	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4	nº 1	nº 2	nº 3	nº 4
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	12	7,3	12,9	12,3	10,2	14,8	6,3	8,6				
1,5	8,4	11	8,7	10,6	6,8	7,9	10,1	4,7				
3	2,4	7,6	2	1,6	0,6	8,3	3,5	0,2				
5	1,3	2,6	0,2	0,5	4,6	0,7	2,7	0,1				
8	1,1	2,9	0,8	1,2	2,1	2,1	0,9	5,5				
12	1,2	2,2	0,7	0,9	0,5	1	0,9	2,6				
AUC	33	54	29	33	37	47	35	37	47	35	39	37
	AUC media +/- DE		37	11	AUC media +/- DE		39	5				

Tabla 2. Administración oral - Niveles medios séricos (ng/ml +/- DE)

Horas	Ribosa-HC		Hidrocodona	
	Media	DE	Media	DE
0	0	0	0	0
0,5	11,1	2,6	10,0	3,6
1,5	9,7	1,3	7,4	2,3
3	3,4	2,8	3,2	3,7
5	1,2	1,1	2,0	2,0
8	1,5	0,9	2,7	2,0
12	1,3	0,7	1,3	0,9

Tabla 3: Administración oral - Cmax (ng/ml) de ribosa-hidrocodona frente a hidrocodona

Muestra	Rata nº 1	Rata nº 2	Rata nº 3	Rata nº 4	Media	DE
Ribosa-HC	12	11	12,9	12,3	12,1	0,8
Hidrocodona	10,2	14,8	10,1	8,6	10,9	2,7

5 La biodisponibilidad de la ribosa-hidrocodona TM34 fue aproximadamente igual a la del bitartrato de hidrocodona cuando se administran por vía oral (tablas 1-3). El área bajo la curva (AUC) para la ribosa-hidrocodona fue 95% de la AUC del bitartrato de hidrocodona (37 frente a 39, respectivamente). La media del pico de concentración en suero (Cmax) de la ribosa-hidrocodona era 111% de la del bitartrato de hidrocodona (12,1 frente a 10,9, respectivamente). Las curvas de concentración sérica de la ribosa-hidrocodona (TM34) frente al bitartrato de hidrocodona administrados por vía oral se muestran en la figura 1.

Ejemplo 8: Biodisponibilidad intranasal de la hidrocodona frente a ribosa-hidrocodona

10 Se administraron dosis de bitartrato de hidrocodona y ribosa-hidrocodona (TM34) que contenían cantidades equivalentes de hidrocodona (0,2143 mg) por vía intranasal a ratas Sprague-Dawley macho (aproximadamente 300 g). Las dosis se administraron en disolución salina tamponada con fosfato directamente en las fosas nasales de las ratas.

15 La biodisponibilidad de la ribosa-hidrocodona TM34 disminuye cuando se administra por vía intranasal cuando se compara con la del bitartrato de hidrocodona administrado por la misma vía. La AUC de la ribosa-hidrocodona fue 20% de la AUC de la hidrocodona (1.490 frente a 7.303, respectivamente). Además, la Cmax de la ribosa-hidrocodona fue 36% de la de la hidrocodona (51 frente a 143, respectivamente). Las curvas de concentración sérica de la ribosa-hidrocodona (TM34) frente al bitartrato de hidrocodona administrados por vía intranasal se muestran en la figura 2.

20 Ejemplo 9: Biodisponibilidad intravenosa de la hidrocodona frente a ribosa-hidrocodona

Se administraron dosis de bitartrato de hidrocodona y ribosa-hidrocodona (TM34) que contenían cantidades equivalentes de hidrocodona (0,2143 mg) por vía intravenosa a ratas Sprague-Dawley macho (aproximadamente 300 g). Las dosis se administraron mediante una inyección en la vena de la cola en disolución salina tamponada con fosfato.

25 La biodisponibilidad de la ribosa-hidrocodona TM34 disminuye cuando se administra por vía intravenosa cuando se compara con la del bitartrato de hidrocodona administrado por la misma vía. La AUC de la ribosa-hidrocodona fue 41% de la AUC de la hidrocodona (4.145 frente a 10.233, respectivamente). La Cmax de la ribosa-hidrocodona fue 86% del AUC de la hidrocodona (123 frente a 143, respectivamente), por tanto una menor biodisponibilidad fue sustancialmente el resultado de un aumento en la velocidad de eliminación de la ribosa-hidrocodona. Las curvas de concentración sérica de la ribosa-hidrocodona (TM34) frente al bitartrato de hidrocodona administrados por vía intravenosa se muestran en la figura 3.

30 Colectivamente, los ejemplos 7 a 9 indican que la unión de un resto ribofuranosa a la posición C6 de la hidrocodona produce un compuesto con menor potencial para el abuso. La biodisponibilidad oral de este compuesto se mantiene, mientras que la biodisponibilidad intranasal e intravenosa disminuyen sustancialmente, disminuyendo con ello el

efecto eufórico del compuesto cuando se administra mediante estas vías. Además, el ejemplo 8 indica que la absorción del conjugado de ribosa-hidrocodona a través de la membrana intranasal se ve sustancialmente bloqueada, lo cual indica que la capacidad para permear las membranas celulares, que probablemente incluya la barrera hematoencefálica, ha disminuido. Esta propiedad puede disminuir aún más el potencial para el abuso mediante la administración intranasal o intravenosa de conjugados de narcóticos, puesto que el narcótico debe permear la barrera hematoencefálica para producir la euforia. El ejemplo 9 indica una velocidad de eliminación mayor para el conjugado de ribosa-hidrocodona administrado por vía intravenosa, lo cual proporciona otro mecanismo para disminuir el potencial de abuso de los conjugados de narcóticos.

Ejemplo 10: Biodisponibilidad oral de la hidrocodona frente a galactosa-hidrocodona

10 Se administraron dosis de bitartrato de hidrocodona y galactosa-hidrocodona (TMb20) que contenían cantidades equivalentes de hidrocodona (0,2143 mg) en cápsulas de gelatina a ratas Sprague-Dawley macho (aproximadamente 300 g).

15 La biodisponibilidad de la galactosa-hidrocodona (TMb20) se aproximó a la del bitartrato de hidrocodona cuando se administran por vía oral. El área bajo la curva (AUC) para la galactosa-hidrocodona fue 70% de la AUC del bitartrato de hidrocodona cuando se administran por vía oral (422 frente a 601, respectivamente). La media del pico de concentración en suero (C_{max}) de la galactosa-hidrocodona era 72% de la del bitartrato de hidrocodona (61 frente a 85, respectivamente). Las curvas de concentración sérica de la galactosa-hidrocodona (TMb20) frente al bitartrato de hidrocodona administrados por vía oral se muestran en la figura 4.

Ejemplo 11: Biodisponibilidad intranasal de la hidrocodona frente a galactosa-hidrocodona

20 Se administraron dosis de bitartrato de hidrocodona y galactosa-hidrocodona (TM34) que contenían cantidades equivalentes de hidrocodona (0,2143 mg) por vía intranasal a ratas Sprague-Dawley macho (aproximadamente 300 g). Las dosis se administraron en disolución salina tamponada con fosfato directamente en las fosas nasales de las ratas.

25 La biodisponibilidad de la galactosa-hidrocodona TMb20 disminuye de forma marginal cuando se administra por vía intranasal cuando se compara con la del bitartrato de hidrocodona administrado por la misma vía. La AUC de la galactosa-hidrocodona fue 83% de la AUC de la hidrocodona (3.203 frente a 3.845, respectivamente). Además, la C_{max} de la galactosa-hidrocodona fue 36% de la de la hidrocodona (130 frente a 112, respectivamente). Las curvas de concentración sérica de la galactosa-hidrocodona (TM34) frente al bitartrato de hidrocodona administrados por vía intranasal se muestran en la figura 5.

30

REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica que comprende:
una sustancia controlada; y
un carbohidrato unido covalentemente a dicha sustancia controlada de una manera que hace que dicha sustancia controlada sea farmacológicamente inactiva o que disminuya sustancialmente su actividad;
5 en la que la sustancia controlada se selecciona del grupo que comprende codeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, metadona, morfina, oxicodona, propoxifeno, sufentanilo, anfetamina y metilfenidato, y en la que el carbohidrato comprende menos de 10 carbohidratos individuales.
- 2.- La composición según la reivindicación 1, en la que dicho carbohidrato es un azúcar.
- 10 3.- La composición según la reivindicación 2, en la que dicho azúcar se selecciona de ribofurano, ribosa, galactosa, galactopirano, xilosa, manofurano, o sus combinaciones.
- 4.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbohidrato comprende menos de 5 carbohidratos individuales.
- 15 5.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbohidrato comprende 4 carbohidratos individuales.
- 6.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbohidrato comprende 3 carbohidratos individuales.
- 7.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbohidrato comprende 2 carbohidratos individuales.
- 20 8.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que el carbohidrato comprende un único carbohidrato.
- 9.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que dicho carbohidrato es ribofurano.
- 10.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que dicho carbohidrato está unido a dicha sustancia controlada mediante un enlace éster o carbonato.
- 25 11.- La composición según cualquier reivindicación anterior, en la que dicha sustancia controlada es codeína.
- 12.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es fentanilo.
- 13.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es hidrocodona.
- 14.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es hidromorfona.
- 15.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es levorfanol.
- 30 16.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es metadona.
- 17.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es morfina.
- 18.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es oxicodona.
- 19.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es propoxifeno.
- 20.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicho analgésico es sufentanilo.
- 35 21.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicha sustancia controlada es anfetamina.
- 22.- La composición según las reivindicaciones 1-10, en la que dicha sustancia controlada es metilfenidato.
- 23.- La composición según cualquier reivindicación anterior, que es resistente a la liberación de dicha sustancia controlada en una forma farmacológicamente activa cuando se administra mediante inyección parenteral, disminuyendo o evitando con ello un efecto eufórico.
- 40 24.- La composición de las reivindicaciones 1-22, que libera dicha sustancia controlada en una forma farmacológicamente activa cuando se administra a un paciente humano mediante la vía oral.
- 25.- La composición de las reivindicaciones 1-22, que es resistente a la liberación y/o a la absorción de dicha

sustancia controlada en una forma farmacológicamente activa cuando se administra mediante la vía intranasal, disminuyendo o evitando con ello un efecto eufórico.

5 26.- La composición de las reivindicaciones 1-22, que es resistente a la liberación y/o a la absorción de dicha sustancia controlada en una forma farmacológicamente activa cuando se administra mediante inhalación, disminuyendo o evitando con ello un efecto eufórico.

27.- La composición de las reivindicaciones 1-22, en la que dicha sustancia controlada se libera en forma activa en presencia del ácido en el estómago, o en presencia de las enzimas en el tracto intestinal o en el suero sanguíneo.

10 28.- La composición de las reivindicaciones 1-22, formulada para la administración oral, en la que dicha sustancia controlada se libera en forma activa en presencia del ácido presente en el estómago, o en presencia de las enzimas presentes en el tracto intestinal.

29.- La composición de las reivindicaciones 1-22, que es resistente a la absorción a través de la barrera hematoencefálica de dicha sustancia controlada en una forma farmacológicamente activa cuando se administra mediante inyección parenteral, disminuyendo o evitando con ello un efecto eufórico.

15 30.- La composición según cualquier reivindicación anterior, para su uso como medicamento oral para administrar una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto terapéutico, pero no un efecto eufórico sustancial.

31.- La composición según cualquier reivindicación anterior, para su uso como medicamento administrado por vía parenteral para administrar una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto terapéutico, pero no un efecto eufórico sustancial.

20 32.- La composición según cualquier reivindicación anterior, para su uso como medicamento oral para prevenir el efecto eufórico de una sustancia controlada, que comprende proporcionar una sustancia controlada unida covalentemente a un carbohidrato.

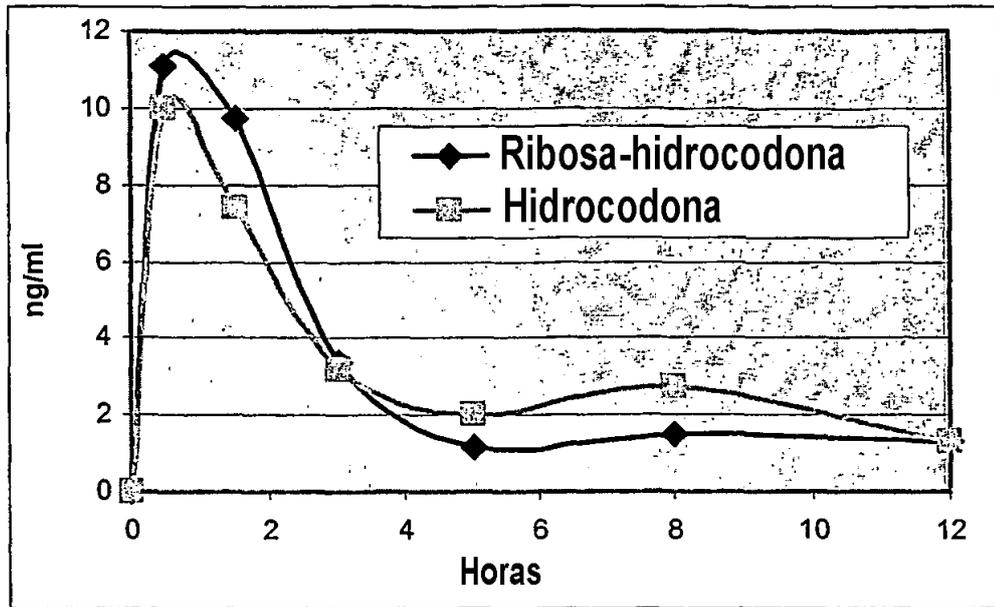


Figura 1

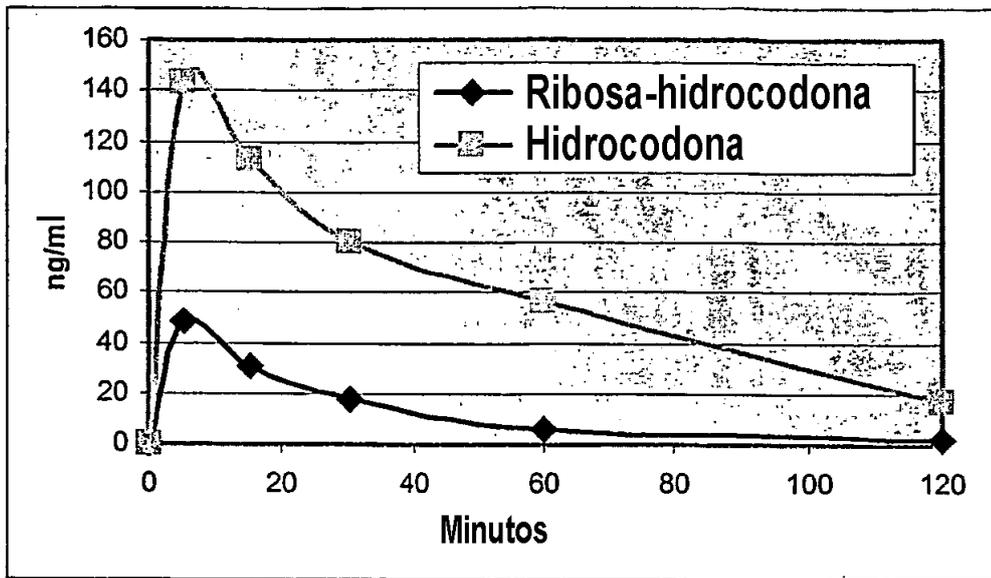


Figura 2

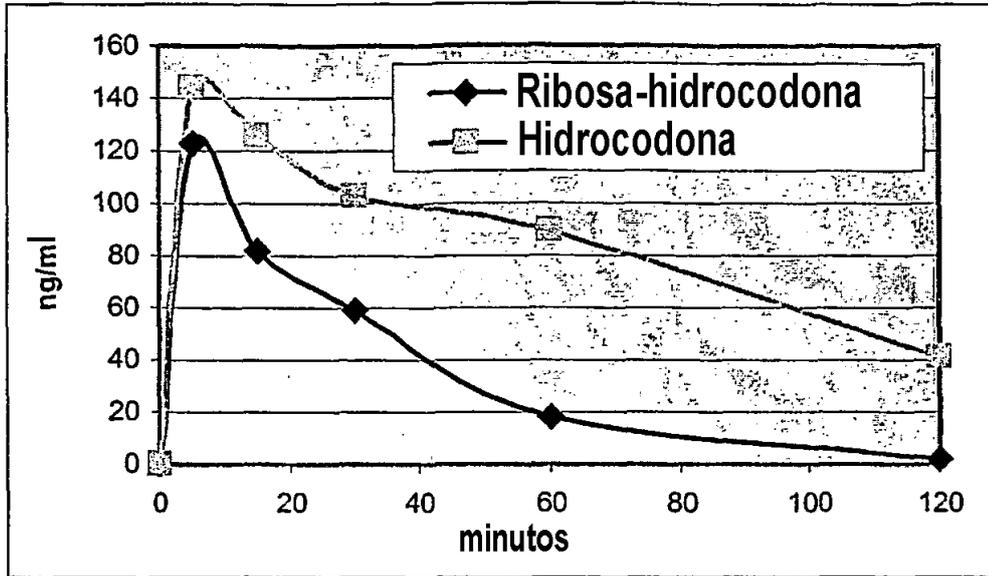


Figura 3

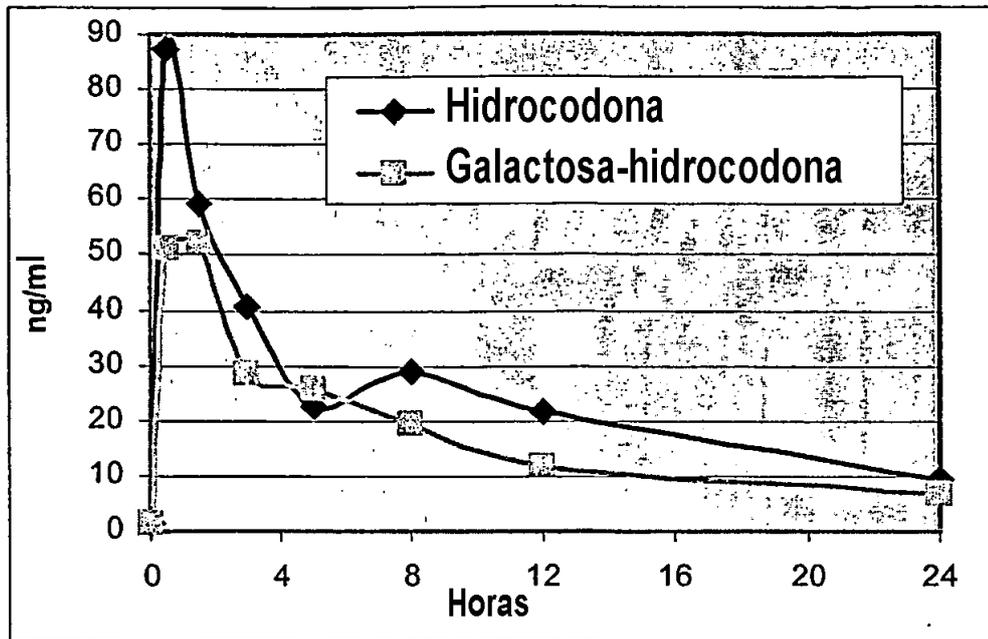


Figura 4

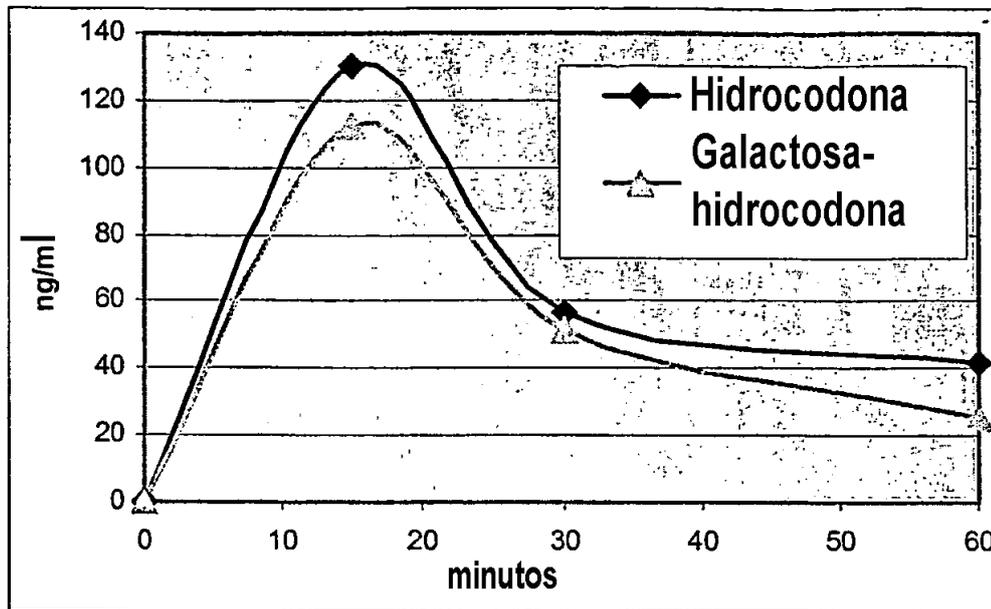


Figura 5