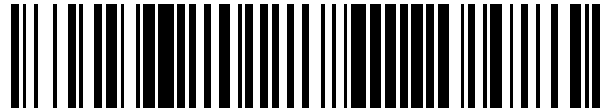


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 500 117**

51 Int. Cl.:

A61K 47/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.02.2003 E 03716144 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.08.2014 EP 1531844**

54 Título: **Novedosos compuestos farmacéuticos de liberación sostenida para prevenir el abuso de sustancias controladas**

30 Prioridad:

22.02.2002 US 358368 P
07.03.2002 US 362082 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.09.2014

73 Titular/es:

SHIRE LLC (100.0%)
9200 Brookfield Court
Florence, KY 41042, US

72 Inventor/es:

PICCARIELLO, THOMAS y
KIRK, RANDAL J.

74 Agente/Representante:

LAZCANO GAINZA, Jesús

ES 2 500 117 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

Novedosos compuestos farmacéuticos de liberación sostenida para prevenir el abuso de sustancias controladas

5 Antecedentes de la invención:

(i) Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a compuestos farmacéuticos novedosos y más particularmente a sustancias controladas que se enlazan covalentemente a una porción química y así se inactivan farmacéuticamente hasta que se rompen por medios enzimáticos y/o químicos de una manera dependiente del tiempo después de la administración oral. La liberación demorada del conjugado previene picos de niveles de fármaco y permite la liberación gradual durante un período de tiempo extendido prolongado. Las condiciones enzimáticas y/o químicas necesarias para la liberación de la sustancia controlada no están presentes o tienen mínima actividad cuando el compuesto farmacéutico novedoso se introduce nasalmente, inhalado, 15 o inyectado, así, además previene los picos cuando se administra por estas rutas. Las sustancias controladas con estas propiedades novedosas tienen menos probabilidades de abuso debido a un efecto de "prisa" disminuido de la sustancia controlada modificada. Consecuentemente, el valor terapéutico de estos productos farmacéuticos aumenta al disminuir la euforia mientras aumentan la duración del efecto analgésico.

20 (ii) Descripción de la técnica relacionada

Ciertos agentes activos covalentemente unidos a una porción química se han descrito en la técnica. Por ejemplo, Hughes y *otros* desarrollaron un sistema de liberación de fármaco que comprende la conjugación de aminoácidos y péptidos lipídicos a morfina. El sistema utilizó aminoácidos con cadenas de hidrocarbóno largas para aumentar el paso del compuesto activo a 25 través de las membranas biológicas. El documento investiga la habilidad de los aminoácidos y péptidos lipídicos para mejorar la absorción oral de morfina.

La conjugación de agentes activos para proteínas se describió en US3843696, US4025501, US3878187 y EP10827502. Todas estas referencias se dirigen hacia el acoplamiento de un agente activo a un antígeno para generar anticuerpos hacia el agente activo respectivo. Tales conjugados no se pretende sean como una forma de dosificación oral para proporcionar beneficio terapéutico para un paciente. 30

Se desarrolló un conjugado que comprende un dipéptido acoplado a un fármaco para VIH para mejorar las características de transporte del fármaco. Kuchimanchi y *otros* desarrollaron un conjugado de diglicina o ácido diaspártico con el agente anti-VIH, cosalano. Anteriormente la biodisponibilidad oral del compuesto era muy baja y los investigadores encontraron que el conjugado mejoró la absorción intestinal. 35

Bennett y *otros* 1988 reportaron un profármaco con múltiples compuestos de agentes activos unidos a un único compuesto polimérico tal como un péptido largo. Estos trabajadores fueron capaces de obtener una velocidad de liberación de orden cero para ciertos fármacos. La velocidad de liberación del fármaco se dijo era dependiente de su difusión a través de la matriz de polímero y por lo tanto el sistema promovía la liberación a largo-plazo del fármaco. 40

Un número de compuestos farmacológicamente útiles son además sustancias controladas comúnmente abusadas. En particular, el abuso de los analgésicos que se prescriben para el manejo del dolor agudo y crónico ha aumentado durante las últimas décadas. Por ejemplo, el aumento en la prescripción de oxicodona en los últimos pocos años llevó al abuso extendido de este fármaco. Las anfetaminas son otro ejemplo de sustancias controladas con usos farmacológicos importantes que son altamente adictivas y comúnmente abusadas. 45

Hay considerable información fácilmente disponible a los individuos que enseña cómo derivar formas purificadas de las sustancias controladas a partir de productos de prescripción. Estas técnicas están simples y bien descritas en múltiples sitios de red. La mayoría de estos procedimientos usan agua fría, aunque se describen, agua caliente, cambios en el pH y otros disolventes. Los ejemplos de estos procedimientos se describen más abajo. 50

La descripción de estos procedimientos se encontró en la red en febrero del 2003 en <http://codeine.50g.com/info/extraction.html#ex.coldw> y se parafrasea más abajo. La extracción en agua fría se usa para extraer una sustancia opiato/opioide a partir de combinaciones de tabletas. Este método subvierte el hecho de que los opiatos son generalmente muy solubles en agua fría, mientras el paracetamol, la aspirina, y el ibuprofeno son solamente muy ligeramente solubles. Estas técnicas son lo suficientemente sofisticadas para reconocer que la pseudoefedrina y la 55

cafeína son solubles en agua y permanecerán en la solución y que las tabletas dispersas hacen difícil extraer sustancias secundarias. La descripción de los equipos requeridos deja claro que estos procedimientos hacen el abuso fácilmente disponible. Los equipos incluyen un mínimo de dos vasos o tazas, filtros de papel (sirven filtros de café no blanqueados) y un vaso de medida. Las porciones de los procedimientos se proporcionan más abajo:

- 5 1. Triture las tabletas y disuélvalas en agua fría (20 °C).
2. Enfríe la solución hasta aproximadamente 5 °C agitando ocasionalmente.
3. Deje la solución en un lugar frío por aproximadamente 20 minutos.
- 10 4. Humedezca el filtro(s) con agua muy fría para prevenir que absorban la solución y colóquelo en el vaso. Pegue una banda elástica/de goma alrededor del contenedor para mantener el filtro en su lugar.
5. Vierta la solución a través del filtro para obtener por filtrado la sustancia secundaria a partir de la codeína.
6. Deseche los filtros usados con los remanentes sólidos de sustancia secundaria.

15 Sin embargo, cuando se vio que estos procedimientos no proporcionaban suficiente rendimiento se diseñaron métodos mejorados para extraer la codeína que simplemente requieren la adición de cloroformo o solventes similares tales como el cloruro de metileno. Esta técnica usa métodos que alteran los aspectos de pH de la solución para mejorar la extracción e incluso proporciona instrucciones en como re-salar el producto. Las porciones del procedimiento se describen más abajo.

- 20 1. Coloque T3's u otro producto APAP/codeína sin triturar en un vaso pequeño o recipiente y cúbralo con agua destilada suficiente de forma que las pastillas se descompongan en una pasta fina.
2. Añada *carbonato de sodio* seco para reducir el *fosfato de codeína* a codeína base. El pH de la mezcla debe ser aproximadamente 11 o mayor.
3. Vierta la mezcla en una cacerola de pírax y enjuague el recipiente con unos pocos ml de agua destilada y añada el agua de enjuague a la mezcla en la cacerola.
- 25 4. Envuelva en material seco en un filtro de café y muele la pasta.
5. Vierta la mezcla seca triturada en una botella de cristal con una tapa de rosca y vierta dentro suficiente cloroformo para cubrirlo completamente.
6. Agite y filtre.

30 Mientras ha habido considerables esfuerzos para proporcionar sustancias controladas que son resistentes al abuso los productos actuales fallan en alcanzar la estabilidad requerida para prevenir el abuso. La presente invención sin embargo, proporciona métodos y composiciones que retienen su estabilidad aun cuando se someten a métodos de abuso actuales, y por lo tanto proporcionan un producto muy necesitado pero menos adictivo y/o menos propenso al abuso.

35 Resumen de la invención

Así, existe una clara necesidad en la técnica de versiones más "seguras en la calle" de sustancias controladas, que permitirían obtener los efectos terapéuticamente beneficios de estas sustancias por un lado mientras evitan los efectos de euforia que llevan al abuso de sustancia por otro lado. Es, por lo tanto, un objetivo primario de la presente invención cumplir esta necesidad al proporcionar sustancias controladas que se modifican químicamente para liberarse solamente bajo las condiciones seleccionadas y, aún después, solamente a una velocidad controlada que no produce un efecto de euforia.

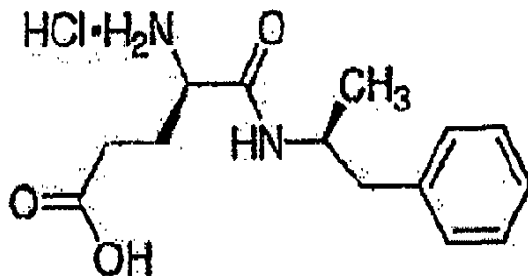
45 Más particularmente, es un objetivo de la presente invención proporcionar sustancias de liberación controlada químicamente modificadas que son ellas mismas inactivas y resistentes a la absorción hasta que se rompen por medios químicos o enzimáticos en la localización objetivo deseada, tal como por ejemplo bajo las condiciones ácidas del estómago y/o la actividad enzimática presente en el tracto gastrointestinal.

50 Es otro objetivo de la invención proporcionar sustancias de liberación controlada químicamente modificadas que se liberan solamente en el suero sanguíneo, nuevamente a velocidades de liberación controladas que no producen un efecto de euforia.

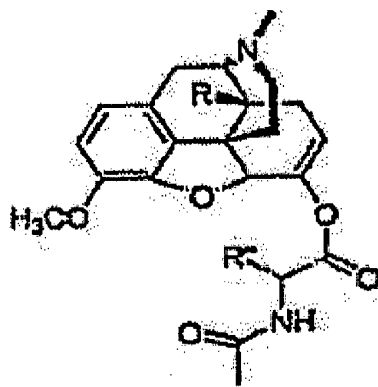
Declaración de la invención

55 Un conjugado que comprende una sustancia controlada covalentemente unida a un péptido o aminoácido seleccionado del grupo que consiste de:

poliserina-naltrexona en donde la naltrexona se une a poliserina mediante un enlace carbonato; glu-anfetamina de fórmula (I):



15 glu-glu-anfetamina; ser-anfetamina; phe-anfetamina; hidrocodona u oxycodona conjugadas de fórmula (II)



35 en donde R es OH para oxycodona o R es H para hidrocodona, y R' es -CH₂CH₂CO₂H (Glu), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ (Lys), -CH₂CH(CH₃)₂(Leu), -H (Gly) o -CH₂OH (Ser);

conjugados seleccionados de glu-pro-hidrocodona, glu-leu-hidrocodona y ala-pro-hidrocodona donde la hidrocodona está atada mediante el nitrógeno en el residuo de aminoácido;

40 glu-glu-hidrocodona; glu-glu-glu-hidrocodona; pro-pro-glu-hidrocodona; gly-gly-leu-hidrocodona; phe-hidrocodona; ile-hidrocodona; ala-pro-hidrocodona; gly-gly-glu-hidrocodona; gly-gly-ile-hidrocodona; gly-gly-phe-hidrocodona; gly-gly-aib-hidrocodona; gly-leu-ile-hidrocodona; gly-phe-ile-hidrocodona; gly-leu-leu-hidrocodona; gly-phe-leu-hidrocodona; leu-pro-glu-hidrocodona; leu-pro-leu-hidrocodona; leu-pro-phe-hidrocodona; pro-pro-glu-hidrocodona;

45 pro-pro-leu-hidrocodona; pro-pro-ile-hidrocodona; pro-pro-phe-hidrocodona; glu-glu-glu-hidrocodona; leu-leu-glu-hidrocodona; leu-leu-leu-hidrocodona; glu-glu-glu-glu-glu-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-leu-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-ile-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-aib-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-phe-hidrocodona; gly-gly-glu-glu-glu-hidrocodona; glu-glu-gly-gly-aib-hidrocodona; glu-gu-gly-gly-leu-hidrocodona; y glu-glu-gly-gly-ile-hidrocodona.

50 La presente invención además se refiere a una sustancia controlada que se inactiva o se inactiva sustancialmente que comprende dicha sustancia controlada covalentemente unida a una porción química que comprende un aminoácido o con mayor preferencia un oligopéptido.

55 La presente invención además se refiere a una sustancia controlada que se inactiva o se inactiva sustancialmente que comprende dicha sustancia controlada covalentemente unida a una porción química que comprende un aminoácido o con mayor preferencia un oligopéptido que se rompe bajo las condiciones ácidas del estómago y/o la actividad enzimática presente en el tracto gastrointestinal.

En las composiciones orales definidas anteriormente, la absorción de la sustancia controlada en el flujo sanguíneo a partir de la liberación oral ocurre en forma de liberación sostenida y los picos de concentración del fármaco disminuyen en comparación al fármaco no conjugado dado en dosificación y formulación similares. La liberación sostenida puede definirse

más aun como la liberación del agente activo en la circulación sanguínea sistémica durante un período de tiempo prolongado en relación a la liberación del agente activo en formulaciones convencionales a través de rutas de liberación similares.

5 Los compuestos de la presente invención se pueden usar para suministrar una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto de euforia terapéutico pero no sustancial, que comprende administrar oralmente las composiciones anteriores al paciente.

10 La presente invención se refiere a la liberación de una sustancia controlada a un paciente para obtener un efecto de euforia terapéutico pero no sustancial, que comprende administrar parenteralmente las composiciones anteriores al paciente.

La invención se ilustra además con dibujos (figuras) y tablas de datos. La siguiente es una lista de ilustraciones que describen la invención en detalle.

15 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Ilustra la síntesis de conjugados poliserina-naltrexona (enlazadas por carbonato);

Figura 2. Ilustra las curvas de concentración medias de ratas dosificadas oralmente con el conjugado BB272 poliserina-naltrexona contra naltrexona;

20 Figura 3. Curvas de concentración medias de ratas dosificadas oralmente con el conjugado BB301 poliserina-naltrexona contra naltrexona (dosis iguales) contra naltrexona (1/2 dosis a 0 horas y a 6.5 horas);

Figura 4. comparativa Ilustra las curvas de concentración en el suero de hidrocodona contra conjugados de Etilcarbonato/hidrocodona;

Figura 5. Ilustra cómo se pueden sintetizar los conjugados aminoácido/narcótico;

25 Figura 6. Ilustra las curvas de concentración en el suero de oxicodona contra conjugado de glutamato/oxicodona;

Figura 7. Ilustra las curvas de concentración en el suero de de anfetamina contra conjugado Glu-anfetamina;

Figura 8. Curvas de concentración en el suero de conjugados péptido-anfetamina contra anfetamina;

Figura 9. Ilustra las curvas de concentración en el suero de hidrocodona contra conjugado GGL-hidrocodona;

Figura 10. Ilustra las curvas de concentración en el suero de hidrocodona contra conjugado EEE-hidrocodona;

30 Figura 11. Ilustra las curvas de concentración en el suero de hidrocodona contra conjugados E-hidrocodona contra EE hidrocodona contra EEE-hidrocodona contra EpE-hidrocodona contra GGL-hidrocodona;

Figura 12 comparativa. Ilustra las curvas de concentración en el suero de hidrocodona contra conjugado ribosa-hidrocodona;

Figura 13 comparativa. Ilustra las curvas de concentración en el suero de hidrocodona contra conjugado Aminoácido butilado/hidrocodona;

35 Figura 14. Ilustra la Latencia de lamerse la pata contra tiempo de ProProLeu-HC e hidrocodona; y

Figura 15. Ilustra la Latencia de lamerse la pata contra tiempo de LeuLeuLeu-HC-contra ProProIle-HC contra GliGliGliIleu-HC contra GliGliGliIleu-HC(2x) contra hidrocodona.

40 Descripción detallada

La presente invención proporciona métodos para alterar sustancias controladas en una manera que disminuye su potencial para el abuso. Los novedosos compuestos se pueden combinar en tabletas con excipientes adecuados o formularse en solución para el suministro oral. Cuando se suministra por la ruta oral la sustancia controlada se libera de manera dependiente del tiempo (liberación sostenida) por hidrólisis ácida y/o clivaje enzimático. Cuando se administra por inyección la sustancia controlada se libera de manera dependiente del tiempo (liberación sostenida) por vía de las enzimas del suero.

50 A lo largo de esta aplicación el uso de "péptido" significa incluir un único aminoácido, un dipéptido, un tripéptido, un oligopéptido, un polipéptido, o un péptido portador. Oligopéptido significa que incluye de 2 aminoácidos a 5 aminoácidos. Además, a veces la invención se describe como que es un agente activo unido a un aminoácido, un dipéptido, un tripéptido, un oligopéptido, o polipéptido para ilustrar modalidades específicas para el conjugado del agente activo. Longitudes preferidas de los conjugados y otras modalidades preferidas se describen en la presente descripción. En otra modalidad el número de aminoácidos se selecciona de 1, 2, 3, 4, o 5 aminoácidos.

55 Términos definidos

Sustancia controlada - una sustancia sometida a regulaciones federales de su fabricación, venta, o distribución debido al potencial para, o evidencia probada de, abuso; debido a su potencial para la dependencia física o fisiológica; debido a que

constituye un riesgo a la salud pública; debido a las evidencias científicas de su efecto farmacológico; o por su papel como un precursor de otras sustancias controladas.

5 Porción química - una sustancia hecha de elementos químicos y caracterizada por una composición molecular definida. Puede existir como parte de un fármaco conjugado y puede estar separada del conjugado. Los ejemplos incluyen un aminoácido, un oligopéptido o un polipéptido, pero pueden ser cualquier número de otras sustancias.

10 Aunque la discusión que sigue se enfocará en la administración oral de la sustancia controlada, se apreciará que las composiciones y métodos de la presente invención se pueden aplicar igualmente a administración inyectables de la sustancia controlada.

15 La unión covalente de una porción química a una sustancia controlada puede rendir la sustancia farmacológicamente inactiva y resistente a la absorción. La eliminación de la porción química por medios enzimáticos o químicos, sin embargo, puede restaurar la actividad y la habilidad de absorberse. Las condiciones ácidas del estómago y/o la actividad enzimática presente en el tracto gastrointestinal pueden por lo tanto afectar la liberación de la sustancia controlada activa. Siempre que la liberación no ocurra demasiado rápidamente, el agente farmacológicamente activo se absorberá en el flujo sanguíneo por un mecanismo de liberación en el tiempo después de la administración oral.

20 Un objetivo de la invención es disminuir el potencial para el abuso por el establecimiento de una liberación oral prolongada mediante modificación covalente. Aunque esto teóricamente disminuiría el potencial para el abuso, idealmente probablemente solamente disminuiría el potencial en aproximadamente la mitad para la administración oral. Por ejemplo, igual AUC con una curva roma ($C_{m\acute{a}x}$ - 50%) disminuiría solamente el abuso oral potencial en la mitad (es decir dos pastillas anti-abuso presumiblemente inducirían aproximadamente el mismo efecto de euforia que una pastilla control). La DEA informa que el abuso que comienza con la administración oral en última instancia lleva al abuso intranasal o intravenoso debido a la tolerancia. Una vez que se establece la tolerancia el efecto de prisa buscado requiere la ruta intranasal o intravenosa.

30 Cuando se abusa, las sustancias controladas son típicamente suministradas por medio de rutas diferentes a la oral, a saber por: i) inyección parenteral; ii) suministro intranasal; o iii) inhalación. La administración por estas rutas resulta en la absorción rápida en el flujo sanguíneo y el subsecuente efecto de "prisa" buscado por el adicto. De esto se desprende que un conjugado opioide que produce un efecto de euforia significativamente disminuido cuando se da IN o IV, en comparación en términos relativos a su efecto analgésico por administración oral, es valioso en disminuir su potencial para el abuso. Así cuando se da por estas rutas, el compuesto covalentemente modificado de la invención (adoptado por descomposición en el estómago o tracto intestinal): i) no se expone a las necesarias condiciones químicas y/o enzimáticas necesarias para la liberación del agente activo; o ii) la actividad requerida no está presente en cantidades suficientes para afectar la liberación/absorción rápida. La sustancia controlada covalentemente modificada, por lo tanto, no produce el efecto de euforia buscado por los adictos.

40 Mientras otros aspectos de la invención, por ejemplo la liberación sostenida etc. proporcionan beneficios adicionales a los pacientes un aspecto preferido de la invención es diseñar un producto conjugado opioide que tiene una vida útil (seguridad en estante) razonable que no puede abusarse a través de las prácticas actuales. Es una modalidad preferida de la invención, sin embargo, que el conjugado opioide no libere el opioide por acción química antes de la administración.

45 Hay un número de mecanismos por los que el potencial para abusar de un analgésico se puede disminuir, que incluyen:

1. Disminución de la eficacia de la habilidad de los fármacos de cruzar la barrera IN.

2. Disminución de la eficacia de la habilidad de los fármacos de cruzar la barrera hematoencefálica.

nota: 1 y 2 probablemente se correlacionan.

50 3. Aumentar la vida media de un conjugado una vez que alcanza la CSF (siempre que el conjugado sea todavía efectivo como un analgésico).

nota: requiere que el fármaco-conjugado alcance el CSF.

4. Disminuir la conversión del conjugado opioide a un metabolito más activo (por ejemplo conversión de codeína a morfina).

55 En el caso de los opioides puede no ser necesario (o aun deseado) que toda la liberación del fármaco ocurra en el intestino. Si algo, o todo, el fármaco entra como un conjugado todavía es valioso como agente terapéutico siempre que pueda todavía alcanzar el CSF y tenga un efecto analgésico. En este sentido la "liberación prolongada" (con más precisión analgesia prolongada) se puede lograr después de la absorción. Esto se puede lograr por: 1) prolongada vida media en el suero 2)

prolongada vida media en el CSF 3) absorción temporal a través de la barrera hematoencefálica (siempre que se convierta eventualmente al fármaco parental y no tenga efectos secundarios por sí mismo).

5 En una modalidad preferida la invención proporciona un portador y agente activo que están unidos uno al otro pero que de cualquier otra forma no tienen modificación en la estructura. Esta modalidad puede describirse más aun como el portador que tiene un carboxi y/o amina terminal libres y/o grupos de cadena lateral diferentes del lugar de unión del agente activo. En una modalidad de mayor preferencia el portador, ya sea un único aminoácido, dipéptido, tripéptido, oligopéptido o polipéptido comprende solo aminoácidos de origen natural.

10 La porción química que comprende la invención puede ser cualquier sustancia química que se pueda unir a la sustancia controlada en una manera que la hace farmacológicamente inactiva. Los analgésicos y estimulantes producen sus efectos farmacológicos a través de la unión a receptores específicos o la captación de proteínas. La unión de ciertas porciones químicas puede por lo tanto prevenir que la sustancia activa se una a su receptor(s) o sitio de reconocimiento en su proteína de captación. Más aun, sin atarnos por la teoría, la modificación covalente se cree que previene los efectos farmacológicos al prevenir que el fármaco cruce la barrera hematoencefálica. Preferentemente, la unión de la porción química a la sustancia controlada prevendrá o demorará sustancialmente la absorción del compuesto, particularmente cuando el compuesto se suministra por rutas diferentes a la administración oral.

20 Preferentemente, la porción química unida es un aminoácido o con mayor preferencia un oligopéptido. El oligopéptido preferentemente comprende menos de 6 aminoácidos. El oligopéptido puede comprender (i) un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos de origen natural, (ii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos de origen natural.

25 En una modalidad, la porción química unida covalentemente se separa por el contenido ácido del estómago si la sustancia controlada está unida a través de un enlace lábil al ácido. Con mayor preferencia, la porción química covalentemente unida se puede separar por la actividad enzimática encontrada por el compuesto en el estómago y/o tracto intestinal. El estómago y tracto intestinal están bañados en enzimas degradativas. Por ejemplo, el páncreas libera en el intestino delgado innumerables enzimas hidrolíticas tales como proteasas, lipasas, y amilasas, y nucleasas. Adicionalmente, las células del epitelio intestinal que recubren la superficie del tracto GI producen varias enzimas degradativas asociadas a la superficie e intracelulares (por ejemplo peptidasas del borde en cepillo, esterases). Estas enzimas degradan proteínas, lípidos, carbohidratos, y ácidos nucleicos contenidos en el alimento ingerido. Así, se puede esperar que la sustancia controlada se liberará de la porción química unida cuando encuentre la enzima(s) adecuada en el tracto gastrointestinal.

35 En otra modalidad de la invención, la porción química se une a la sustancia controlada en una manera en que no se libera fácilmente por las condiciones encontradas en la boca (saliva), la cavidad intranasal, la superficie de los pulmones, o en el suero. Las condiciones ácidas extremas encontradas en el estómago no están presentes en otros lugares en los humanos. Por lo tanto, cualquier mecanismo dependiente de la liberación por ácido ocurrirá solamente después de la administración oral. Aunque, las enzimas degradativas están presentes en los ambientes mencionados anteriormente, no están generalmente presentes en las altas concentraciones encontradas en el tracto intestinal. Así, la liberación de la sustancia controlada por clivaje enzimático no ocurrirá rápidamente cuando los compuestos novedosos se administran por rutas diferentes al suministro oral.

45 En otra modalidad de la invención, el analgésico (por ejemplo oxidodona o hidrocodona) se une a un polímero de serina (u otro aminoácido que contiene una cadena lateral hidroxilo por ejemplo treonina, tirosina) mediante los grupos hidroxilo de la cadena lateral. Alternativamente, la unión es a un polímero de ácido glutámico a través del grupo carboxilo del carbono delta del ácido glutámico. Los enlaces éster resultantes (carbonato) pueden hidrolizarse por lipasas (esterasas) encontradas en el intestino delgado. Las esterases no están presentes en altos niveles en la saliva o en las superficies mucosales de la cavidad nasal, pulmones, o cavidad oral. Así, las sustancias controladas unidas al ácido poliglutámico por este método no se liberarían rápidamente por la saliva o cuando se suministran intranasalmente o por inhalación.

50 En otra modalidad de la invención, el analgésico se une a un oligopéptido, que preferentemente consiste de entre uno y cinco aminoácidos, en una modalidad adicional de la invención los aminoácidos son una mezcla heterogénea de los veinte aminoácidos de origen natural. Los aminoácidos hidrofílicos tenderán a prevenir la absorción pasiva del conjugado analgésico péptido a través de las membranas nasales. Así es una modalidad preferida de la invención que los aminoácidos hidrofílicos se incluyan en el oligopéptido. Es una modalidad preferida adicional de la invención que los aminoácidos lipofílicos se unan más cerca del analgésico para óptima estabilidad. Ambas propiedades lipofílicas e hidrofílicas (es decir, anfifílicas) se pueden satisfacer con entre tres y cinco aminoácidos. Así es una modalidad de mayor preferencia de la invención que el oligopéptido que está unido al analgésico sea un tripéptido anfifílico.

5 Los aminoácidos/oligopéptidos anfífilos preferidos se pueden seleccionar de (i) aminoácidos hidrofóbicos, preferentemente en las posiciones a continuación del agente activo para proporcionar una estabilidad aumentada; (ii) secuencias de aminoácidos designadas para clivarse por enzimas intestinales (por ejemplo pepsina, tripsina, quimotripsina, elastasa, carboxipeptidasas A y B, etc.) que proporcionan una biodisponibilidad aumentada; (iii) péptidos mayores que tres aminoácidos para una estabilidad aumentada, anti-abuso aumentado por ejemplo menos permeabilidad en la membrana, y potencialmente la digestión intestinal más eficaz por ejemplo las proteínas y polipéptidos objetivo de las enzimas intestinales fundamentales, (iv) o mezclas de estos. En una modalidad preferida la porción portadora del conjugado está diseñada para el clivaje intestinal.

10 La presente invención proporciona la unión covalente de agentes activos a un péptido. La invención puede distinguirse de las tecnologías mencionadas anteriormente en virtud de unir covalentemente el agente activo directamente, que incluye, por ejemplo, fármacos farmacéuticos y nutrientes, al N-terminal, el C-terminal o la cadena lateral de un aminoácido, un oligopéptido o un polipéptido, además denominados en la presente descripción como un péptido portador.

15 En otra modalidad, la invención proporciona una composición que comprende un péptido y un agente activo covalentemente unidos péptido. Preferentemente, el péptido es (i) un oligopéptido, (ii) un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos de origen natural (isómeros L o D), o un isómero, análogo, o derivado de estos, (iii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos de origen natural (isómeros L o D), o un isómero, análogo, o derivados de estos.

20 La invención proporciona composiciones que comprenden un péptido portador y un agente activo covalentemente unido al péptido portador. Preferentemente, el péptido portador es (i) un aminoácido, (ii) un dipéptido, (iii) un tripéptido, (iv) un oligopéptido, o (v) polipéptido. El péptido portador puede además ser (i) un homopolímero de unos aminoácidos de origen natural, (ii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos de origen natural.

25 En otra modalidad, la invención proporciona adicionalmente una composición que comprende un único aminoácido, un dipéptido o un tripéptido con un agente activo covalentemente unido. Preferentemente, el aminoácido, dipéptido o tripéptido son (i) uno de los veinte aminoácidos de origen natural (isómeros L o D), o un isómero, análogo, o derivado de estos, (ii) dos o más aminoácidos de origen natural (isómeros L o D), o un isómero, análogo, o derivado de estos. Los ácidos se seleccionan de L aminoácidos para la digestión por proteasas.

30 En otra modalidad, el péptido portador puede prepararse por medio del uso de técnicas convencionales. Una técnica preferida es la copolimerización de mezclas de aminoácido N-carboxianhidridos. En otra modalidad, el péptido se puede preparar a través de un proceso de fermentación de microorganismos recombinantes seguido por la recogida y purificación del péptido adecuado. Alternativamente, si se desea una secuencia específica de aminoácidos, un sintetizador automático de péptidos se puede usar para producir un péptido con propiedades fisicoquímicas específicas para características específicas de desempeño.

35 En otra modalidad, la invención además proporciona compuestos que se pueden usar para suministrar un agente activo a un paciente, sea el paciente un humano o un animal no-humano, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un péptido y un agente activo covalentemente unido al péptido. En una modalidad preferida, el agente activo es liberado de la composición por enzimas catalíticas. En otra modalidad preferida, el agente activo se libera de manera dependiente del tiempo basado en la farmacocinética de la liberación catalizada por enzimas.

40 En otra modalidad preferida, los conjugados de agente activo pueden incorporar adyuvantes de forma tal que las composiciones se diseñan para interactuar con receptores específicos de forma que se logre el suministro dirigido. Estas composiciones proporcionan un suministro dirigido en todas las regiones del intestino y en sitios específicos a lo largo de la pared intestinal. En otra modalidad preferida, el agente activo se libera como el agente activo de referencia del péptido conjugado antes de entrar a la célula objetivo. En otra modalidad preferida, las secuencias de aminoácido específicas usadas no se dirigen a receptores específicos de las células o se diseñan para el reconocimiento por una secuencia genética específica. En una modalidad de mayor preferencia, el péptido portador se diseña para reconocimiento y/o no se reconoce por células promotoras de tumor.

45 En otra modalidad preferida, el sistema de liberación del agente activo no requiere que el agente activo se libere dentro de una célula específica o intracelularmente. En una modalidad preferida el portador y/o el conjugado sí resultan en un reconocimiento específico en el cuerpo. (por ejemplo por una célula tumoral, por cebadores, para un actividad quimotáctica mejorada, por secuencia para un sitio de unión específico para proteínas del suero (por ejemplo quininas o eicosanoides).

5 En otra modalidad el agente activo puede unirse a un adyuvante reconocido y captado por un transportador activo. En un ejemplo de mayor preferencia el transportador activo no es el transportador activo de ácido biliar. En otra modalidad, la presente invención no requiere la unión del agente activo a un adyuvante reconocido y captado por un transportador activo para su suministro.

En una modalidad preferida el conjugado de agente activo no se une a un portador inmovilizado, sino que más bien se diseña para transporte y transición a través del sistema digestivo.

10 Mientras las microesferas/cápsulas se pueden usar en combinación con las composiciones de la invención, las composiciones preferentemente no se incorporan con microesferas/cápsulas y no requieren aditivos adicionales para mejorar la liberación sostenida.

15 En una modalidad preferida la invención proporciona un portador y agente activo que están unidos uno al otro pero que de cualquier otra forma no tienen modificación en la estructura. En una modalidad de mayor preferencia el portador, ya sea un único aminoácido, dipéptido, tripéptido, oligopéptido o polipéptido comprende solo aminoácidos de origen natural.

20 En otra modalidad preferida, la composición de la invención está en la forma de una tableta o cápsula ingerible, una preparación intravenosa, una preparación intramuscular, una preparación subcutánea, un implante de depósito, una preparación transdérmica, una suspensión oral, una preparación sublingual, una preparación intranasal, inhaladores, o supositorios anales. En otra modalidad, el péptido es capaz de liberar el agente activo de la composición en una manera dependiente del pH. En otra modalidad preferida el agente activo se prepara y/o administra a través de medios diferentes de la implantación e/o inyectables.

25 Las modalidades de la presente invención preferentemente no se enlazan a un adyuvante reconocido y/o se captan por un transportador activo. Preferentemente, los conjugados del agente activo de la presente invención no se unen a transportadores activos, o agentes antigénicos tales como secuencias que reconocen receptores encontradas en células y tumores. Preferentemente, el conjugado de agente activo de la presente invención no se conecta a o constituye un polímero implantable, que no se biodegradaría en menos de 48 horas, preferentemente entre 12 y 24 horas. Los conjugados de agente activo de la presente invención se diseñan preferentemente para liberar el agente activo en la sangre, después de la absorción a partir del intestino, como el agente activo de referencia.

35 Una modalidad de la invención se refiere a fármacos narcóticos de acción prolongada que tienen un potencial de abuso significativamente reducido. El agente activo se enlaza covalentemente a un péptido/oligopéptido o aminoácido, que rinde el agente activo farmacéuticamente inactivo hasta su liberación. Preferentemente el mecanismo de liberación es la acción enzimática. Después de la administración oral las enzimas intestinales liberan el fármaco. Las condiciones enzimáticas y/o químicas necesarias para la liberación de las sustancias controladas no está presente o está mínimamente activa cuando el conjugado fármaco-péptido se introduce por inhalación o inyección. Así se espera que no ocurrirá un efecto de euforia cuando el conjugado fármaco-péptido se inhale o inyecte. Más aun, la liberación prolongada del narcótico previene picos de niveles del fármaco lo que proporciona el efecto analgésico deseado con una euforia más baja o ausente. Las sustancias controladas con estas propiedades novedosas tienen menos probabilidades de abuso debido a un efecto de "prisa" disminuido de la sustancia controlada modificada. Consecuentemente, aumenta la disminución de la euforia mientras aumenta la duración del efecto analgésico y reducir la probabilidad de aumento del abuso aumenta el valor terapéutico de estos productos farmacéuticos. La invención además proporciona métodos reproducibles para composiciones que son libres de abuso para sustancias controladas, estables bajo una variedad de condiciones químicas, reducen el efecto de euforia y prolongan la absorción en el flujo sanguíneo.

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración.

50 Ejemplos

Ejemplo 1: Naltrexona

55 Naltrexona, un antagonista opioide, se escogió como compuesto modelo para probar los conjugados para la hipótesis de que los conjugados de fármacos opioides pueden lograr la liberación prolongada, mientras además disminuyen el potencial para abuso. La naltrexona es químicamente similar a los analgésicos suministrados oralmente tales como oxicodona e hidromorfona y por lo tanto dócil para sintetizar conjugados para probar el desempeño *in vitro* e *in vivo*.

Síntesis

Los conjugados polisierina-naltrexona (enlazado por carbonato) se sintetizaron por el siguiente método:

- 5 1) Activación del polímero El éster de metil polisierina N-acetilada (0.69 g, 7.9 mmol) se disolvió en N-metilpirolidinona (15 ml) y se dejó agitar bajo argón a temperatura ambiente. Se añadió carbonildiimidazol (CDI, 1.93g, 11.9 mmol) y la reacción se dejó agitar durante la noche bajo argón. Después, se añadieron 100 ml de acetonitrilo y la mezcla se dejó asentar a 4 °C por 2 horas. El precipitado que se formó se recogió por centrifugación y el precipitado resultante después se resuspendió en acetonitrilo. Esta suspensión se centrifugó y el precipitado se secó durante la noche bajo vacío.
- 10 2) La sal de tetrabutilamonio de naltrexona. El clorhidrato de naltrexona (1.5 g, 3.979 mmol) se disolvió en agua (~50 ml) y esta solución titulada con 1N LiOH a un pH de ~11-12. Se añadió después cloruro de tetrabutilamonio (2.6g, 4.0 mmol). La solución acuosa se extrajo después con 3 volúmenes iguales de cloroformo (20 ml cada uno). Las soluciones orgánicas se reunieron y se secaron con sulfato magnésico. El solvente se eliminó después por medio del uso de un evaporador rotatorio, y el sólido resultante se secó durante la noche bajo un alto vacío.
- 15 3) Reacción de conjugación. El material sólido de la etapa 1 se disolvió/resuspendió en 15 ml de N-metilpirolidinona y la solución resultante se colocó bajo argón. La sal de naltrexona de la Etapa 2 se añadió después, y la reacción después se dejó calentar hasta ~50-60 °C. La reacción después se dejó agitar dos días bajo estas condiciones, punto en que se añadió agua (~200 ml). La solución acuosa después se concentró por ultrafiltración (valor de corte 1000 mw). La solución concentrada (~5 ml) se diluyó después hasta un volumen de 50 ml con agua. La solución acuosa se tituló a pH 3 con 1N HCl y después se concentró por ultrafiltración. Este proceso se repitió dos o más veces. Después de la concentración final, la solución acuosa (~5 ml) se liberó después del solvente por medio del uso de un evaporador rotatorio y alto vacío. El sólido resultante se almacenó después durante la noche bajo alto vacío. Esto produjo 50 mg del sólido marrón. Una relación de serina:naltrexona de aproximadamente 1:6 (BB272) y 1:10 (BB301) se estimó por resonancia magnética nuclear (NMR). Un esquema de la síntesis se muestra en la Figura 1.
- 20 25

Ejemplo 2: Desempeño *in vivo* del conjugado de polisierina-naltrexona (modelo de rata)

- 30 Conjugados de polisierina-naltrexona se probaron en ratas Sprague-dawley (~ 250 g). Las dosis definidas se suministraron oralmente en cápsulas de gelatina que contienen polvo seco purificado de conjugados de polisierina-naltrexona o naltrexona. No se añadieron excipientes a las cápsulas.

- 35 El contenido de naltrexona en el conjugado de polisierina-naltrexona BB272 se estimó que era el 30% basado en una relación 1:6 de naltrexona:serina determinado por NMR. El conjugado de polisierina-naltrexona se dio a cuatro ratas a una dosis de 12 mg que contenía 3.6 mg de naltrexona. Dosis de naltrexona (3.6 mg) equivalentes al contenido de naltrexona del conjugado se dieron además a cuatro ratas. Las cápsulas se suministraron oralmente a las ratas en el tiempo cero por medio del uso de una jeringa de dosificación de cápsulas. El suero se recogió de las ratas 2, 4, 6, 9, y 12 horas después del suministro de las cápsulas. Las concentraciones de naltrexona del suero se determinaron por ELISA por medio del uso de un kit disponible comercialmente (Nalbufina, producto #102819, Neogen Corporation, Lansing MI).
- 40

Tabla 1. Las concentraciones del suero (ng/ml) de las ratas individuales alimentadas con el conjugado de polisierina-naltrexona BB272 contra Naltrexona

Horas	Polisierina-naltrexona				Naltrexona			
	Rata #1	Rata #2	Rata #3	Rata #4	Rata #1	Rata #2	Rata #3	Rata #4
2	58	35	22	22	33	91	37	22
4	66	46	14	27	6	25	12	3
6	34	21	11	26	13	10	8	6
9	22	13	4	10	3	6	2	1
12	8	16	3	5	1	2	1	2

Los niveles en suero de los animales se muestran en la Tabla 1. Las medias de los niveles en suero se muestran en la Tabla 3. (Ejemplo 2). Como se muestra en la Figura 2, los niveles en suero tienen un pico más temprano para la naltrexona (2 horas) que para el fármaco administrado como un conjugado poliserina-naltrexona (4 horas). Los niveles en suero de naltrexona para el conjugado poliserina-naltrexona permanecieron elevados por un tiempo considerablemente más largo que para la naltrexona. Adicionalmente, el nivel pico fue considerablemente más bajo para el conjugado poliserina-naltrexona. Debe notarse que el punto de tiempo a las 2 horas fue la primera medición de los niveles en suero de naltrexona. A partir de que este fue el nivel pico medido para la naltrexona no puede determinarse si los niveles tuvieron un pico a una concentración más alta más temprano o no. Consecuentemente, no fue posible determinar con precisión $C_{m\acute{a}x}$ o el área bajo la curva de concentración en suero (AUC) para la naltrexona en este experimento.

Ejemplo 3: Desempeño *in vivo* del conjugado de poliserina-naltrexona

Conjugados de poliserina-naltrexona se probaron en ratas Sprague-dawley (~ 250 g). Las dosis definidas se suministraron oralmente en cápsulas de gelatina que contienen polvo seco purificado de conjugados de poliserina-naltrexona o naltrexona. No se añadieron excipientes a las cápsulas.

El contenido de naltrexona en el conjugado de poliserina-naltrexona BB272 se estimó que era el 30 % basado en una relación 1:6 de naltrexona:serina determinado por NMR. El conjugado de poliserina-naltrexona se dio a cuatro ratas a una dosis de 12.9 mg que contenía 3.6 mg de naltrexona. Dosis equivalentes a la naltrexona contenida en el lote de poliserina-naltrexona (BB301) se administraron además a cinco ratas. Adicionalmente, la mitad de la dosis equivalente (1.8 mg) se dio al tiempo cero, seguido por una segunda media dosis a las 6.5 horas a cinco ratas.

Las cápsulas se suministraron oralmente a ratas en el tiempo cero por medio del uso de una jeringa de dosificación de cápsulas. El suero se recogió a las 0.5, 1.5, 3, 5, 8, 12, 15 y 24 horas después del suministro de las cápsulas para las ratas dosificadas con la poliserina-naltrexona (BB301) y el equivalente de naltrexona. El suero se recogió a las 0.5, 1.5, 3, 5, 8, 11.5, 14.5 y 24 horas después del suministro de las cápsulas para las ratas dosificadas con la mitad de las dosis equivalentes a las 0 y 6.5 horas. Las concentraciones de naltrexona en suero se determinaron por ELISA por medio del uso de un kit disponible comercialmente (Nalbufina, producto #102819, Neogen Corporation, Lansing MI).

Tabla 2. Las concentraciones en suero (ng/ml) de ratas individuales alimentadas con el conjugado de poliserina-naltrexona BB301 contra Naltrexona

Horas	Poliserina-naltrexona					Naltrexona (igual dosis)				
	Rata #1	Rata #2	Rata #3	Rata #4	Rata #5	Rata #1	Rata #2	Rata #3	Rata #4	Rata #5
0.5	0	0	0	1	0	141	128	126	142	39
1.5	5	4	12	38	23	85	79	46	95	102
3	21	12	24	16	52	62	44	30	46	91
5	20	17	23	38	37	193	16	8	19	45
8	22	14	32	32	13	6	2	5	4	19
12	10	47	29	19	7	1	2	3	2	3
15	8	7	13	9	5	1	1	2	2	4
24	4	4	4	4	3	1	1	3	2	2

5

Tabla 3. Las medias de las concentraciones en suero de poliserina-naltrexona BB301 contra Naltrexona (dosis iguales) contra. Naltrexona (1/2 dosis X2)

Horas	Poliserinaltrexona (ng/ml +/- SD)	Naltrexona (igual) (ng/ml +/- SD)	Naltrexona (1/2 X2) (ng/ml +/- SD)
0.5	0	115 +/- 47	72 +/- 69
1.5	17 +/- 14	82 +/- 25	44 +/- 46
3	25 +/- 16	55 +/- 26	13 +/- 11
5	27 +/- 10	56 +/- 16	4 +/- 3
8	23 +/- 9	7 +/- 8	68 +/- 32
11.5	NA	NA	11 +/- 9
12	22 +/- 16	2 +/- 1	NA
14.5	NA	NA	10 +/- 3
15	8 +/- 3	2 +/- 1	NA
24	4 +/- 0.4	2 +/- 1	6 +/- 1

10

15

20

25

30 Los niveles de suero de los animales se muestran en la Tabla 2. Las medias de los niveles en suero se muestran en la Tabla 3. Como se muestra en la Figura 3, los niveles en suero de la naltrexona alcanzaron un pico más temprano (0.5 horas) para la naltrexona que para el fármaco administrado como un conjugado poliserina-naltrexona (5 horas). Los niveles en el suero de naltrexona para el conjugado poliserina-naltrexona permanecieron elevados por un tiempo considerablemente más largo (> 12 horas) que para el control de naltrexona monomérico. (< 8 h). Las curvas de concentración de suero se cruzaron aproximadamente a las 7 horas. Adicionalmente, la media del nivel de concentración pico ($C_{m\acute{a}x}$) fue significativamente más baja para la naltrexona conjugada (Tabla 4). Más aun, el tiempo medio para la concentración pico ($T_{m\acute{a}x}$) fue significativamente más largo para el conjugado poliserina-naltrexona (Tabla 4). La AUC media del conjugado poliserina-naltrexona fue aproximadamente 75 % de la AUC media de naltrexona (Tabla 4). Estadísticamente las AUCs medias no fueron significativamente diferentes ($P < 0.05$). Los niveles en suero de ratas alimentadas con media dosis (1.8 mg) en el tiempo cero y a las 6.5 horas se compararon a aquellos de las ratas alimentadas con el conjugado poliserina-naltrexona. Los niveles de concentración permanecieron elevados para el conjugado pasado aquellos para la segunda dosis de naltrexona, con las curvas cruzadas a aproximadamente 2.5 horas y nuevamente a aproximadamente 11 horas (doble cruce de las curvas de concentración de suero).

35

40

45

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos medios de BB301 Poliserina-naltrexona contra Naltrexona

Forma de dosificación	$C_{m\acute{a}x}$ +/- SD (ng/ml)	$T_{m\acute{a}x}$ +/- SD (horas)	AUC 0-24h +/-SD (ng h/ml)
Poliserina-naltrexona	38.2 +/- 11.9	7.3 +/- 3.1	356 +/- 66
Naltrexona	124.5 +/- 16.6	0.7 +/- 0.5	477 +/- 183

50

Ejemplo 4 Síntesis de un análogo de hidrocodona

55 Un análogo sintetizado de hidrocodona, el compuesto, 6-O-etoxicarbonil hidrocodona (EtOCO hidrocodona), se preparó por reacción del enolato de hidrocodona con etilclorofornato. La porción hidrocodona no se liberó bajo un amplio intervalo de pH's y temperaturas. EtOCO hidrocodona se estudió en un modelo de ratas y su farmacocinética fue casi idéntica a la del fármaco de referencia (Figura 4). El AUC de Etoxicarbonilhidrocodona es el 90% del AUC de hidrocodona.

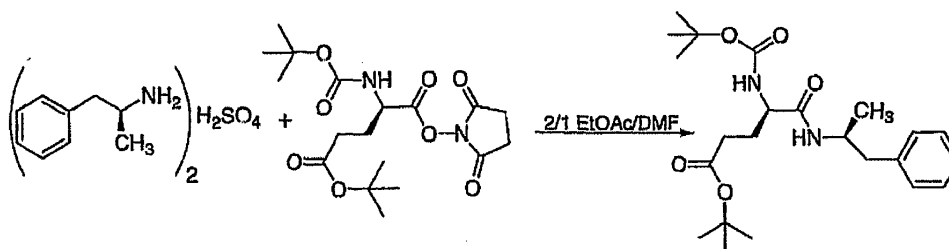
EtOCO hidrocodona cumple los criterios para un narcótico libre de abuso (es decir, estabilidad y liberación *in vivo*) cuando se inyecta.

Más aun, el C-terminal del ácido glutámico, leucina, prolina, lisina, serina y glicina se unió a la posición 6-O de la hidrocodona y el C-terminal del ácido glutámico a la posición 6-O de la oxycodona. La Figura 5 muestra un esquema general de cómo se sintetizan los conjugados aminoácido/narcótico por medio del uso de oxycodona e hidrocodona como ejemplos. El anión de oxycodona(o hidrocodona) reaccionó con el éster de N-hidroxisuccinimida (OSu) del aminoácido respectivo protegido, que está completamente desprotegido en HCl/dioxano para rendir el producto final. Por ejemplo, el enolato de oxycodona reacciona con BocGlu(OtBu)OSu para rendir 6-O-BocGlu(OtBu)-oxycodona, que cuando se desprotege da 6-O,α - glutamiloxycodona. Este derivado de oxycodona mostró farmacocinéticas similares y tenía 20% mayor AUC en relación al fármaco parental en un modelo de rata. (Figura 6).

Ejemplo 5: Protocolo sintético para el conjugado de aminoácido de (S)-anfetamina

Síntesis del conjugado protegido, Ejemplo = BOC-Glu(OtBu)-SAMP La materia prima para todas estas síntesis es sulfato de dextroamfetamina que se obtuvo de Sigma/Aldrich. A partir de que la configuración relativa denotada por el término "dextro" puede no ser relevante a los conjugados, el material se denomina aquí como el (S)-isómero. Esta configuración absoluta no cambia durante las secuencias de reacción.

A una solución de sulfato de S-anfetamina (750 mg, 4.07 mmol) en 5 ml de DMF anhidro que se agita a temperatura ambiente en un frasco de 50 ml que se secó en el horno bajo una atmósfera de Ar se añadieron 2.11 ml de diisopropiletilamina (DIPEA, 12.21 mmol). Después de 5 minutos, se añadió BOC-Glu(OtBu)-OSu (1.709 g, 4.07 mmol) en 10 ml de EtOAc anhidro y la mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante la noche. El tlc (9/1 CHCl₃/MeOH) indica que la materia prima de anfetamina desapareció ya que el punto activo a la UV en la línea de base ya no está presente.



La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de EtOAc y se lavó con 2 X 50 ml de HCl diluido en agua (pH 3) y 50 ml de NaCl saturado. Después de secar sobre MgSO₄, la solución se filtró y el solvente se redujo por evaporación rotatoria. El residuo se recogió en una cantidad mínima de cloruro de metileno y se corrió a través de la columna de sílice ultrarápida eluyendo con 50/1 CH₂Cl₂/MeOH (se añade progresivamente más MeOH) a 30/1 CH₂Cl₂/MeOH. El producto que corre rápido se separó fácilmente de los componentes más polares. Después de la evaporación rotatoria del solvente y el secado durante la noche por alto vacío, el producto purificado (1.625 g, 95 %) estuvo listo para la próxima reacción. La NMR en CDCl₃ fue consistente con la estructura.

Síntesis del conjugado desprotegido, Ejemplo = Glu-SAMP-HCl

Una mezcla de BOC-Glu(OtBu)-SAMP (1.36 g, 3.23 mmol) y 10 ml de 4M HCl en dioxano se agitó a temperatura ambiente en un frasco que se secó en el horno bajo atmósfera de Ar durante la noche. En este momento, el intermediario protegido que se mueve rápido ya no fue visible en tlc. Se eliminó el solvente por evaporación rotatoria y el material se secó bajo alto vacío lo que dejó 886 mg (91%) de la sal de HCl. La nmr (dmsó-d₆) fue consistente con el producto.



5

Datos de los experimentos de farmacocinética en ratas que comparan anfetamina con los conjugados de péptido

10

Experimentos que involucran ratas Sprague-Dawley machos (peso 250-300g) dosificadas al tiempo cero por sonda oral con una solución de sulfato de d-anfetamina (anfetamina) o una solución equimolar de uno de los conjugados de péptidos. Las muestras de suero se obtuvieron por sangrado del ojo y las concentraciones se determinaron por ensayos de ELISA. (Figuras 7 y 8).

15

Ejemplo 6: Desempeño in vivo de los conjugados de anfetamina.

Farmacocinéticas por administración oral

20

Los conjugados péptido-anfetamina y una cantidad equivalente de la anfetamina parental contenida en el conjugado se administraron oralmente separadamente a ratas Sprague-Dawley machos. (~250 g). Los fármacos se suministraron como soluciones orales en agua. El contenido de anfetamina de cada conjugado se determinó por análisis de NMR. Los niveles de anfetamina en el suero se analizaron por ELISA (Neogene, Lexington, KY, kit de Anfetamina. 109319).

25

GluGlu-anfetamina y Phe-anfetamina tuvieron casi igual $C_{m\acute{a}x}$ y AUC a aquellos del fármaco parental (Tabla 5'). Las curvas de concentración en suero se muestran en la Figura 8. No se observó ningún cambio en la forma de la curva para los conjugados de anfetamina.

Tabla 5 Parámetros Farmacocinéticos de los conjugados péptido-Anfetamina

30

Fármaco	$C_{m\acute{a}x}$	Porcentaje de anfetamina	AUC 0-12 h	Porcentaje de anfetamina
Anfetamina	193 +/- 113	100	530	100
GluGlu-Amp	189 +/- 153	98	448	B4
Ser-Amp	146 +/- 85	76	290	55
Pre-Amp	175 +/- 77	91	505	95

35

40

Ejemplo 7: Desempeño In Vivo de conjugados de Narcóticos.

Farmacocinética por administración oral

45

Se administraron oralmente conjugados péptido-narcótico y una cantidad equivalente del narcótico parental (hidrocodona u oxicodona) contenida en el conjugado de forma separada a ratas Sprague-Dawley machos. (~250 g). Los fármacos se suministraron como soluciones orales en agua o salina amortiguada con fosfato o como un sólido en cápsulas de gelatina. El contenido de narcótico de cada conjugado se determinó por análisis de HPLC. Los niveles en suero de hidrocodona y oxicodona se analizaron por ELISA (Neogene, Lexington, KY, kit de Oximorfona/oxicodona. 102919 y kit hidromorfona/hidrocodona. 106610-I).

50

Tabla 6 Desempeño In Vivo de conjugados opioides administrados oralmente

55

<u>Clase de compuesto</u>	<u>Compuesto</u>	<u>Número de Lote</u>	Administración oral - Suero			
			%AUC	%C _{máx}	Tiempo Pico	Forma de la curva
Dipéptido	Ala-Pro-HC	TMB19	48	106	1X	++ Aclaramiento
Dipéptido	Glu-Glu-HC	BB2-121A	98	124	1X	Ningún cambio
Tripéptido	GluGluGlu-HC	DL124	117	111	1X	Ningún cambio
Tripéptido	GluGluGlu-HC	DL124	NA	314	NA	Punto de tiempo único
Tripéptido	GluGluGlu-HC	TMB40	NA	164	NA	Punto de tiempo único
Tripéptido	ProProGlu-HC	DL126	65	66	1X	Ningún cambio
Tripéptido	gly-gly-Leu-HC	TMB35	82	126	1X	+ Aclaramiento

Bioequivalencia Oral

Los estudios orales se resumen en la Tabla 6. Diecisiete conjugados de narcóticos se probaron por biodisponibilidad oral contra el fármaco parental. Estos incluyen 13 conjugados de péptidos, 2 conjugados de monosacáridos, y 2 conjugados de lípidos. Once de los nueve conjugados de péptidos tenían 60 % o mayor biodisponibilidad basada en AUC. Los ejemplos, que cuando se comparan a una dosis equivalente del fármaco parental, incluyen: Glu-oxicodona que fue 121 % biodisponible (Figura 6); GliGliLeu-hidrocodona que fue 82 % biodisponible (Figura 9), y GluGluGlu-HC que fue 117 % biodisponible (Figura 10). El conjugado Ribosa-HC tenía 106 % cuando se comparó a una dosis equivalente del fármaco parental (Fig 11).

Cinética oral

Se observó un perfil de liberación sostenida con uno de los conjugados de aminoácido Glu-oxicodona (Figura 6). El compuesto mostró una curva roma (disminución en C_{máx}) combinada con un aumento de 2 veces en el tiempo para la concentración pico (T_{máx}) y aproximadamente equivalente AUC. Glu-Oxicodona, sin embargo, no es suficientemente estable para garantizar consideración como un producto anti-abuso. Ningún otro compuesto narcótico probado hasta la fecha mostró una cinética de liberación sostenida con igual AUC. Otro compuesto, Glu-Leu-HC protegido, mostró un aumento en T_{máx} sin AUC igual.

Farmacocinética por Administración Intranasal

Tabla 7 Desempeño In Vivo de conjugado de opioides administrados intranasalmente

Clase de compuesto	Compuesto	Número de lote	Administración Intranasal - Suero				
			%AUC	%C _{máx}	Tiempo Pico	Comentarios	Amortiguador
Fármaco parental	Hidrocodona	NA	100	100	1X	Absorción Rápida	PBS
AA único	Glu-HC	BB2-131	60	55	6X	Curva plana c/cruce afuera	PBS
Dipéptido	Glu-Glu-HC	BB2-121A	23	22	6X	Curva plana c/cruce afuera	PBS
Tripéptido	Glu-Glu-Glu-HC	DL124	36	33	6X	Curva plana c/cruce afuera	PBS
Tripéptido	Glu-Glu-Glu-HC	TMB40	47	58	1X	Ningún cambio en la curva	PBS
Tripéptido	Glu-Glu-Glu-HC	TMB40	70	88	1X	Ningún cambio en la curva	Agua
Tripéptido	gly-gly-Leu-HC	TMB35	77	62	6X	Curva plana c/cruce afuera	PBS

Biodisponibilidad Intranasal

Los estudios intranasales (IN) se resumen en la Tabla 7. Todos los conjugados de péptidos probados hasta ahora disminuyeron la absorción por la ruta intranasal. Los datos preliminares sugieren que la inhibición de la absorción se correlaciona con 1) longitud del péptido, 2) polaridad, y 3) carga. GluGlu-HC y GluGluGlu-HC se inhibieron más que Glu-HC. Un tripéptido relativamente lipofílico GliGliLeu no se inhibió tanto como el tripéptido más polar GluGluGlu-HC. GlupiroGlu-HC se absorbió más rápidamente que GluGlu-HC, que tiene una mayor carga neta (negativa) (Figura 12).

La absorción IN de Ribosa-HC (Figura 13) se inhibió significativamente (aproximadamente 80 %). Este compuesto particular todavía contiene pequeñas cantidades de hidrocodona libre; por lo tanto, la inhibición de la absorción puede haber sido esencialmente completa.

El modelo IN se usó para probar la absorción de EEE-HC en agua y en salina (PBS, pH 7.4). La inhibición de la absorción IN se inhibió más significativamente en PBS que en agua. Por lo tanto otros compuestos deberían probarse en el modelo IN en agua y quizá otros amortiguadores.

Ejemplo 8: Estabilidad de conjugados de narcóticos

Es posible además estabilizar más aun cualquier conjugado inestable atándolo a un péptido más largo. Para ilustrar este punto, los precursores sintéticos, 6-O-BocGlu(OtBu)hidrocodona y 6-O-BocLys(NHBoc)-hidrocodona, que son completamente estables en agua a temperatura ambiente y bajo condiciones de calor como se muestra en la Tabla 8 y Tabla 9. Los conjugados son además estables en un amplio intervalo de pH's.

Tabla 8: Velocidad de hidrólisis de los conjugados aminoácido/narcótico en agua

Conjugado Aminoácido/Narcótico	% de liberación del narcótico en agua (pH neutro)			
	0 Horas	1 Hora	6 Horas	24 Horas
6-O-Glu-hidrocodona	0	4	19	42
6-O-gly-hidrocodona	6	8	11	32
6-O-Pro-hidrocodona	4	11	25	71
6-O-Glu-Oxicodona	3	5	22	55

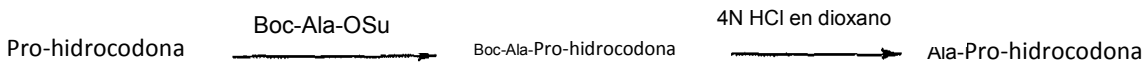
Tabla 9 Estabilidad de los conjugados opioides

Clase de compuesto	Compuesto	Lote Número	Prueba de resistencia a abuso	
			H2O (24h, RT)	H2O (1h, 90C)
AA único	Ser-HC	TMB10	45	98
AA único	Glu-Oxi	TMB12	55	N/A
AA único	Glu-HC	BB2-131(99)	79	100
AA único	gly-HC	TM304f	26	63
AA único	Pro-HC	TMB9	71	97
AA único	phe-HC	BB2-158		54
AA único	Leu-HC	CM171	10	49
AA único	Ile-HC	BB2-154	16	46
AA único	Aib-HC	BB2-153	0	45
Dipéptido	Ala-Pro-HC	TMB19	100	100
Dipéptido	Glu _{piro} -Glu-HC	BB2-132	11	50
Dipéptido	Glu-Glu-HC	BB2-121A	45	N/A
Tripéptido	gly-gly-Leu-HC	TMB35	5	16
Tripéptido	gly-gly-Glu-HC	BB2-147	13	97
Tripéptido	gly-gly-Ile-HC	BB2-163		0
Tripéptido	gly-gly-Fe-HC			
Tripéptido	Gly-Gly-Aib-HC	BB2-160		9
Tripéptido	Gly-Gly-Leu-Ile HC			
Tripéptido	Gly-Phe Ile-HC			
Tripéptido	Gly-Leu-Leu-HC			
Tripéptido	Gly-Phe-Leu-HC			
Tripéptido	Leu-Pro-Glu-HC	DL125	3	65
Tripéptido	Leu-Pro-Leu-HC	DL127	0	2

5	Tripéptido	Leu-Pro-Phe-HC			
	Tripéptido	Pro-Pro-Glu-HC	DL126	1	51
	Tripéptido	Pro-Pro-Leu-HC	DL128	0	1
10	Tripéptido	Pro-Pro-Ile-HC	BB2-165		0
	Tripéptido	Pro-Pro Phe-HC			
	Tripéptido	Glu-Glu-Glu-HC	DL124	19	61
15	Tripéptido	Leu-Leu-Glu-HC			
	Tripéptido	Leu-Leu-Leu-HC			
20	Pentapéptido	Glu5-HC	DL1-147		53
	Pentapéptido	Gly4-Leu-HC			
	Pentapéptido	Gly4-Ile-HC			
	Pentapéptido	Gly4-Aib-HC			
25	Pentapéptido	Gly4-Phe-HC			
	Pentapéptido	Gly2-Glu3-HC			
	Pentapéptido	Glu2-Gly2-Aib-HC			
30	Pentapéptido	Glu2-Gly2-Leu-HC			
	Pentapéptido	Glu2-Gly2-Ile-HC			
	Pentapéptido				
35	Pentapéptido				
40	Pentapéptido				
	Misc. Ester	C18-HC	TM301	0	

45 La estabilidad de los conjugados aminoácido/narcótico se puede aumentar atándolos a un péptido más largo mediante el nitrógeno en un residuo de aminoácido. Esto además extenderá la absorción del fármaco administrado oralmente. Por ejemplo los dipéptidos añadidos a la hidrocodona incluyen GluGlu, LeuGlu, AlaPro, GluPro y GluLeu.

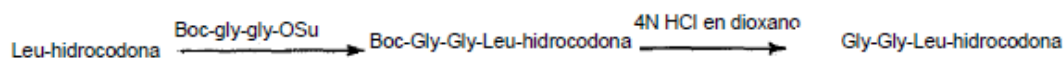
50 Ejemplo 9: Preparación de Ala-Pro-hidrocodona



55

4H), 2.18 (m, 1H), 2.71 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.96 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 3.81-3.84 (m, 10H), 4.22 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.74 (dd, 2H), 8.16 (br s, 4H), 8.38 (br s, 1H), 8.74 (br s, 1H), 11.42 (br s, 1H).

Ejemplo 11: Preparación de Gly-Gly-Leu-hidrocodona



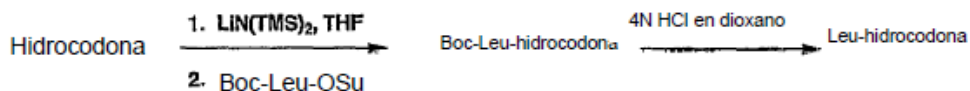
Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
Leu-hidrocodona	484	2.21g	4.56	1.0
Boc-Gly-Gly-OSu	329	3.00g	9.12	2.0
NMM	101	5.0ml	45.6	10
DMF	-	100ml	-	-

Gly-Gly-Leu-hidrocodona

A una solución de Leu-hidrocodona en DMF se añadió NMM seguido por Boc-Gly-Gly-OSu. La solución se agitó a temperaturas ambiente por 18 horas. Se eliminó el solvente. El material crudo se purificó por medio del uso de HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18, 30X250 mm, 5µM, 100Å; Gradiente: 90 agua/10 0.1 % TFA-MeCN → 0/100; 30ml/min.). El sólido se recogió como un polvo ligeramente amarillo (2.08g, 73% de rendimiento): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.88 (dd, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.53-1.72 (m, 5H), 1.89 (d, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.56 (d, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.98 (s, 1H), 4.35 (q, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.59 (d, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.85 (d, 1H), 7.04 (t, 1H), 8.01 (t, 1H), 8.30 (d, 1H), 9.99 (br s, 1H).

A la Boc-Gly-Gly-Leu-hidrocodona (2.08g) se añadieron 50ml de 4N HCl en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperaturas ambiente por 18 horas. Se eliminó el solvente y el producto final se secó al vacío. El sólido se recogió como un sólido ligeramente amarillo (1.72g, 86% de rendimiento): ¹H NMR (DMSO-d₆) δ 0.89 (dd, 6H), 1.50-1.87 (m 5H), 2.26 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.82-2.97 (m, 5H), 3.21 (m, 2H), 3.60 (m, 4H), 3.88 (m, 5H), 4.37 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 5.60 (s, 1H), 6.79 (d, 2H), 8.07 (br s, 3H), 8.54 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 11.29 (br s, 1H).

Ejemplo 12: Preparación de Leu-hidrocodona



Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
1. Hidrocodona	299	1.00g	3.34	1.0
1. LiN(TMS) ₂ en THF	1M	10.5ml	10.5	3.15
1. THF	-	25ml	-	-
2. Boc-Leu-OSu	328	3.28g	10.0	3.0

Leu-hidrocodona

A una solución de hidrocodona en THF se añadió LiN(TMS)₂ en THF a través de una jeringa. La solución se agitó a temperaturas ambiente por 5 minutos, después se añadió Boc-Leu-OSu. La mezcla de reacción resultante se agitó a

temperaturas ambiente por 18 horas. La reacción se neutralizó hasta pH7 con 6M HCl. Se eliminó el solvente. El material crudo se tomó en CHCl_3 (100ml), se lavó con NaHCO_3 sat. (3X100ml), se secó sobre MgSO_4 , se filtró, y el solvente se eliminó. El sólido se recogió como un polvo amarillo (1.98g, 95% de rendimiento): $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.86 (dd, 6H), 1.31 (s, 9H), 1.46 (s, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.69 (m, 1H), 1.87 (dt, 1H), 2.07 (dt, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.43 (m, 2H), 2.93 (d, 1H), 3.11 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.88 (dt, 1H), 4.03 (dt, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.51 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 6.73 (d, 1H), 6.90 (s, 1H).

A la Boc-Leu-hidrocodona se añadieron 25ml de 4N HCl en dioxano. La mezcla resultante se agitó a temperaturas ambiente por 18 horas. Se eliminó el solvente y el producto final se secó al vacío. El sólido se recogió como un sólido ligeramente amarillo (1.96g, 97% de rendimiento): $^1\text{H NMR}$ (DMSO-d_6) δ 0.94 (d, 6H), 1.52 (m, 1H), 1.75-1.90 (m, 4H), 2.22 (dt, 1H), 2.34 (dt, 1H), 2.64 (q, 1H), 2.75 (s, 3H), 2.95-3.23 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.91 (d, 1H), 4.07 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 5.72 (d, 1H), 6.76 (d, 1H), 6.86 (d, 1H), 8.73 br s, 3H).

Ejemplo 13: Analgesia de GlyGlyGln-HC y ProProLen-HC contra HC inyectados subcutáneamente

Los conjugados péptido-narcótico GlyGlyGlu-HC y ProProLeu-HC y una cantidad equivalente de HC contenida en los conjugados se administraron subcutáneamente separadamente a ratas Sprague-Dawley machos (-250 g). El nivel de analgesia se registró por el método de PLL (latencia de lamerse la pata) por medio del uso del modelo nociceptivo de placa caliente como se describe (Tomkins, D.M., y otros. J Pharmacol Experimental Therapeutics, 1997, 280:1374-1382). La Tabla 10 muestra la respuesta de latencia de GlyGlyGlu-HC contra H.C. Los tiempos basales de PLL de las ratas no tratadas se sustrajeron de los PLLs del conjugado y la hidrocodona. A los treinta minutos la analgesia de GlyGlyGlu-HC fue 54 % y a los 45 minutos fue 8 %, cuando PPLs por encima del nivel basal se compararon a HC lo que indica que la analgesia se inhibió significativamente por el tripéptido unido. La respuesta de latencia de ProProLeu-HC contra HC se muestra en la Figura 15 y la Tabla 11. Los tiempos de PLL por encima del nivel basal de 0 hora de las ratas pretratadas se registró a los 15, 30, 45, y 60 minutos. En el pico de analgesia a los treinta minutos ProProLeu-HC fue 9 % del de la hidrocodona. El registro de latencia PPL de ProProLeu-HC gradualmente aumentó en el tiempo, sin embargo, a los 60 minutos era solamente el 43% del de la hidrocodona. (nota: un valor de corte de tiempo de 45 segundos se usó en el registro de PLL con el objetivo de minimizar el daño a los animales. La mayoría de los animales tratados con hidrocodona alcanzaron los 45 segundos a analgesia pico).

Tabla 10 Latencia de lamerse la pata de GlyGlyGlu-HC contra hidrocodona

Muestra	30 minutos			45 minutos		
	PLL	Delta	Porcentaje	PLL	Delta	Porcentaje
control	6.5	0	NA	6.8	0	NA
HC	40	34	100	26.7	19.9	100
GGE-C	24.5	18	54	8.4	1.6	8

Tabla 11 Latencia de lamerse la pata de PoProLeu-HC contra hidrocodona

Fármaco	Basal (0h)	15 min.	30 min	45 min.	60 min.
Hidrocodona	5.5	25.5	42.4	36.3	26.6
PPL-HC	6-0	10.3	9.4	13.7	15.1

La respuesta de latencia de LeuLeuLeu-HC, ProProLeu-HC, GlyGlyGlyGlyLeu-HC y GlyGlyGlyGly-HC (2X la dosis equivalente) se muestra en la Tabla 12 y Figura 16. Los tiempos de PLL por encima del nivel basal de 0 horas de las ratas tratadas se registró a los 15, 30, y 60 minutos. Al pico de treinta minutos de analgesia

Tabla 12 Latencia de lamerse la pata de péptido-HCs contra hidrocodona				
Fármaco	Basal (0h)	15 min.	30 min	60
Hidrocodona	5.6	31.9	24.5	15.1
LLL-HC	4.1	5.7	3.9	3.2
PPI-HG	4.1	4.9	5.2	5.6
GGGGL-HC	7,5	6.8	5.6	3.6
GGGGL-HC2X	2.2	3	5.6	5

La hidrocodona fue el único grupo de prueba que mostró alguna respuesta. Los registros de latencia PPL de los conjugados de péptidos no se elevaron por encima de la repuesta basal, lo que incluye el grupo tratado con GlyGlyGlyGly-HC que recibió dos veces la dosis control de hidrocodona.

Ejemplo 14: Enumeración del agente activo

El agente activo que se une al péptido portador puede tener uno o más grupos funcionales diferentes. Los grupos funcionales incluyen una amina, ácido carboxílico, alcohol, cetona, amido (o su equivalente químico),tiol o sulfato. Ejemplos de estos agentes activos, sus grupos funcionales y sitios de unión al péptido portador se proporcionan en la sección más abajo. Una persona con experiencia en la técnica reconocerá las técnicas necesarias para unir covalentemente un péptido a los agentes activos como se describe a través de la aplicación.

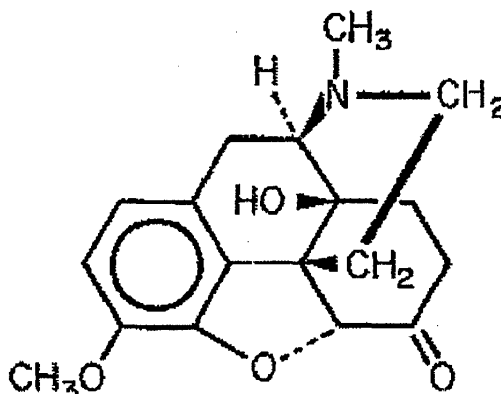
Hidrocodona

La hidrocodona es un agente farmacéutico conocido que se usa en el tratamiento del dolor. La composición de la invención comprende hidrocodona covalentemente unida a un péptido.

En la presente invención, la hidrocodona se une covalentemente a un péptido mediante un grupo cetona y un enlazador. Este enlazador puede ser una molécula pequeña lineal o cíclica que contiene 2-6 átomos con uno o más heteroátomos y uno o más grupos funcionales (tales como aminas, amidas, alcoholes o ácidos). Por ejemplo, la glucosa podría ser adecuada como un enlazador. Alternativamente, la hidrocodona se puede unir directamente a través de un enolato.

Oxicodona

La oxicodona es un agente farmacéutico conocido que se usa en el tratamiento del dolor. La estructura de la oxicodona es:



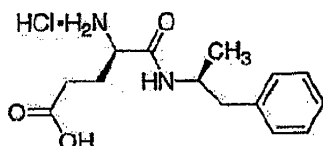
La composición de la invención comprende oxycodona covalentemente unida a un péptido.

- 5 En la presente invención, la oxycodona se une covalentemente a un péptido mediante un grupo cetona y un enlazador. Este enlazador puede ser una molécula pequeña lineal o cíclica que contiene 2-6 átomos con uno o más heteroátomos y uno o más grupos funcionales (tales como aminas, amidas, alcoholes o ácidos). Por ejemplo, la glucosa podría ser adecuada como un enlazador. Alternativamente, la hidrocodona se puede unir directamente a través de un enolato.

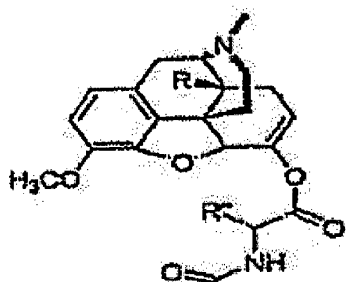
Reivindicaciones

1. Un conjugado que comprende una sustancia controlada covalentemente enlazada a un péptido o aminoácido seleccionado del grupo que consiste de:

poliserina-naltrexona en donde la naltrexona se enlaza a la poliserina mediante un enlace carbonato; glu-anfetamina de fórmula (I):



glu-glu-anfetamina;
ser-anfetamina;
phe-anfetamina;
conjugados de hidrocodona u oxycodona de la Fórmula (II)



en donde R es OH para oxycodona o R es H para hidrocodona, y R' es -CH₂CH₂CO₂H (Glu), -CH₂CH₂CH₂CH₂NH₂ (Lys), -CH₂CH(CH₃)₂(Leu), -H (Gli) o -CH₂H (Ser);

pro-hidrocodona en donde el C-terminal de la prolina se une a la posición 6-O de la hidrocodona; conjugados seleccionados de glu-pro-hidrocodona, glu-leu-hidrocodona y ala-pro-hidrocodona donde la hidrocodona se ata mediante el nitrógeno al residuo de aminoácido;

glu-glu-hidrocodona;
glu-glu-glu-hidrocodona;
pro-pro-glu-hidrocodona;
gly-gly-leu-hidrocodona;
phe-hidrocodona;
ile-hidrocodona;
ala-pro-hidrocodona;
gly-gly-glu-hidrocodona;
gly-gly-ile-hidrocodona;
gly-gly-phe-hidrocodona;
gly-gly-aib-hidrocodona;
gly-leu-ile-hidrocodona;
gly-phe-ile-hidrocodona;
gly-leu-leu-hidrocodona;
gly-phe-leu-hidrocodona;
leu-pro-glu-hidrocodona;
leu-pro-leu-hidrocodona;

- leu-pro-phe-hidrocodona;
 pro-pro-glu-hidrocodona;
 pro-pro-leu-hidrocodona;
 pro-pro-ile-hidrocodona;
 5 pro-pro-phe-hidrocodona;
 glu-glu-glu-hidrocodona;
 leu-leu-glu-hidrocodona;
 leu-leu-leu-hidrocodona;
 glu-glu-glu-glu-glu-hidrocodona;
 10 gly-gly-gly-gly-leu-hidrocodona;
 gly-gly-gly-gly-ile-hidrocodona;
 gly-gly-gly-gly-aib-hidrocodona;
 gly-gly-gly-gly-phe-hidrocodona;
 gly-gly-glu-glu-glu-hidrocodona;
 15 glu-glu-gly-gly-aib-hidrocodona;
 glu-gu-gly-gly-leu-hidrocodona; y
 glu-glu-gly-gly-ile-hidrocodona.
2. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el conjugado es poliserina-naltrexona, y la naltrexona está enlazada a la poliserina mediante un enlace carbonato.
3. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el conjugado se selecciona de glu-glu-anfetamina, ser-anfetamina y phe-anfetamina.
4. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el conjugado se selecciona de glu-oxicodona y lisoxicodona.
5. El conjugado de la reivindicación 1, en donde el conjugado se selecciona de glu-hidrocodona; glu-pro-hidrocodona; glu-leu-hidrocodona; ala-pro-hidrocodona; glu-glu-hidrocodona; glu-glu-glu-hidrocondone; pro-pro-glu-hidrocodona; gly-gly-leu-hidrocodona; ser-hidrocodona; gly-hidrocodona; pro-hidrocodona; phe-hidrocodona; leu-hidrocodona; ile-hidrocodona; ala-pro-hidrocodona; gly-gly-glu-hidrocodona; gly-gly-ile-hidrocodona; gly-gly-phe-hidrocodona; gly-gly-aib-hidrocodona; gly-leu-ile-hidrocodona; gly-phe-ile-hidrocodona; gly-leu-leu-hidrocodona; gly-phe-leu-hidrocodona; leu-pro-glu-hidrocodona; leu-pro-leu-hidrocodona; leu-pro-phe-hidrocodona; pro-pro-glu-hidrocodona; pro-pro-leu-hidrocodona; pro-pro-ile-ydrocodone; pro-pro-phe-hidrocodona; glu-glu-glu-hidrocodona; leu-leu-glu-hidrocodona; leu-leu-leu-hidrocodona; glu-glu-glu-glu-glu-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-leu-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-ile-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-aib-hidrocodona; gly-gly-gly-gly-phe-hidrocodona; gly-gly-glu-glu-glu-hidrocodona; glu-glu-gly-gly-alb-hidrocodona; glu-gu-gly-gly-leu-hidrocodona; y glu-glu-gly-gly-ile-hidrocodona.
6. Una composición que comprende el conjugado de la Reivindicación 1 y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

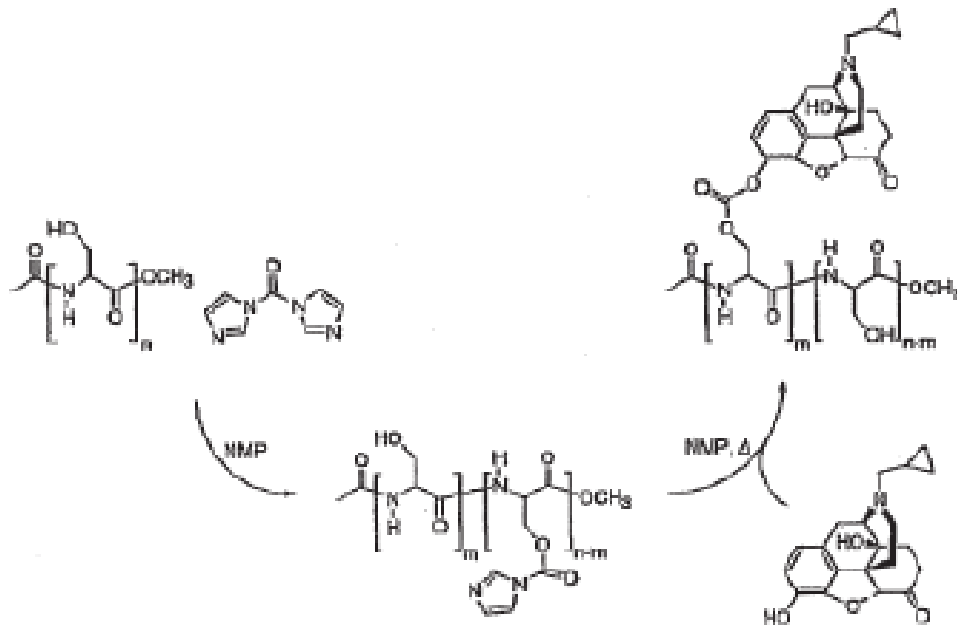


Figura 1

Figura 2

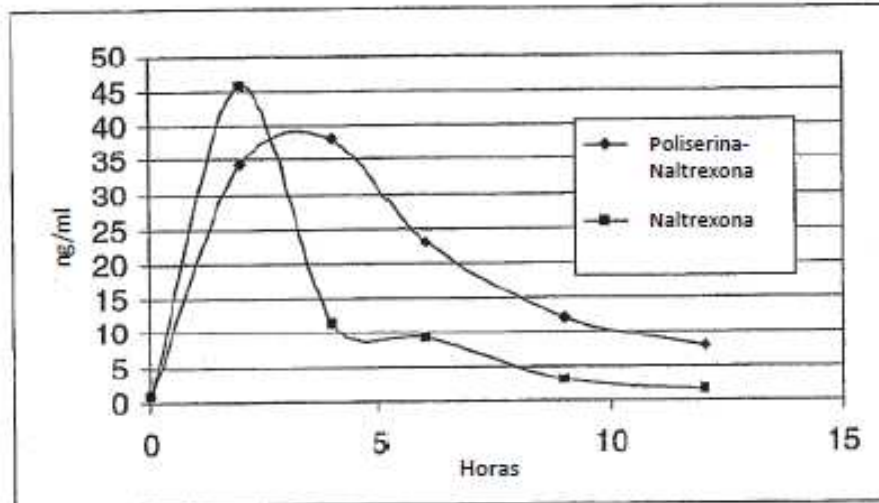


Figura 8

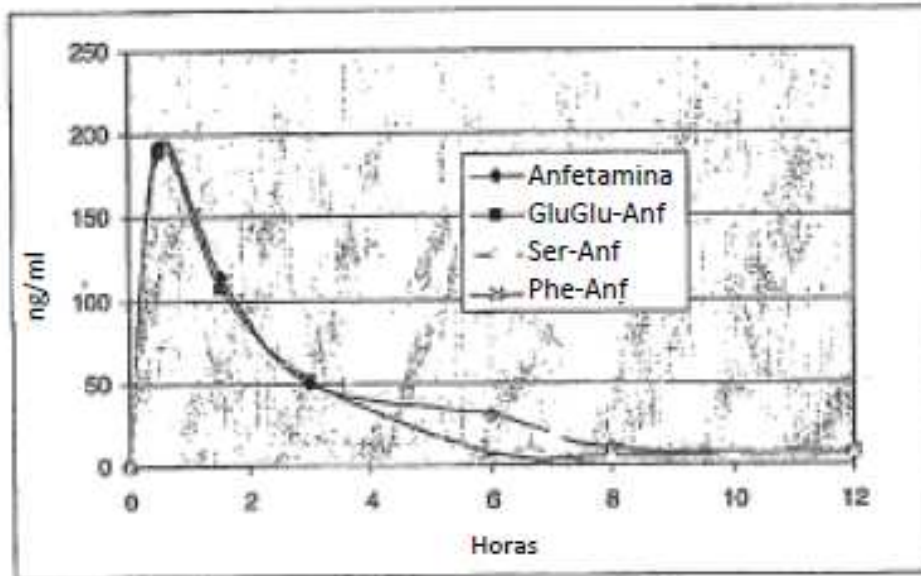


Figura 3

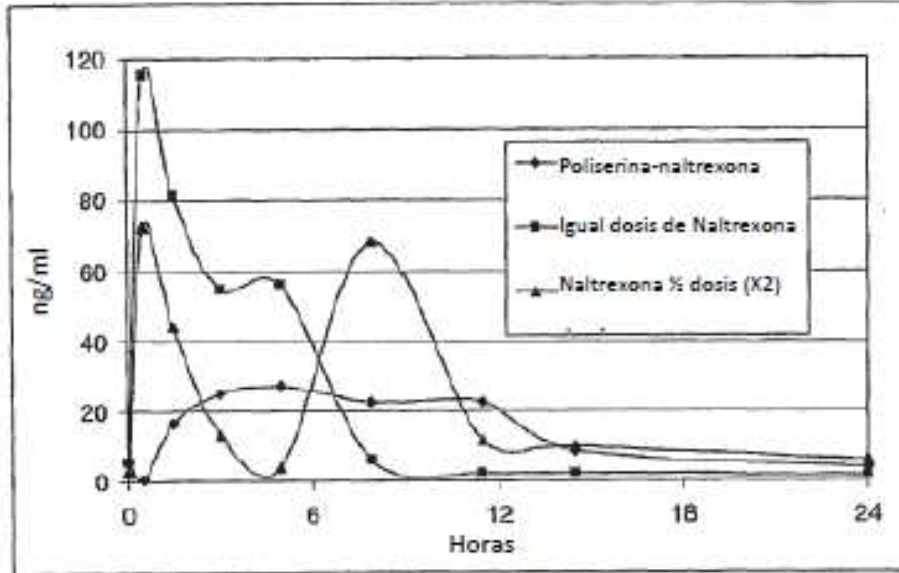


Figura 9

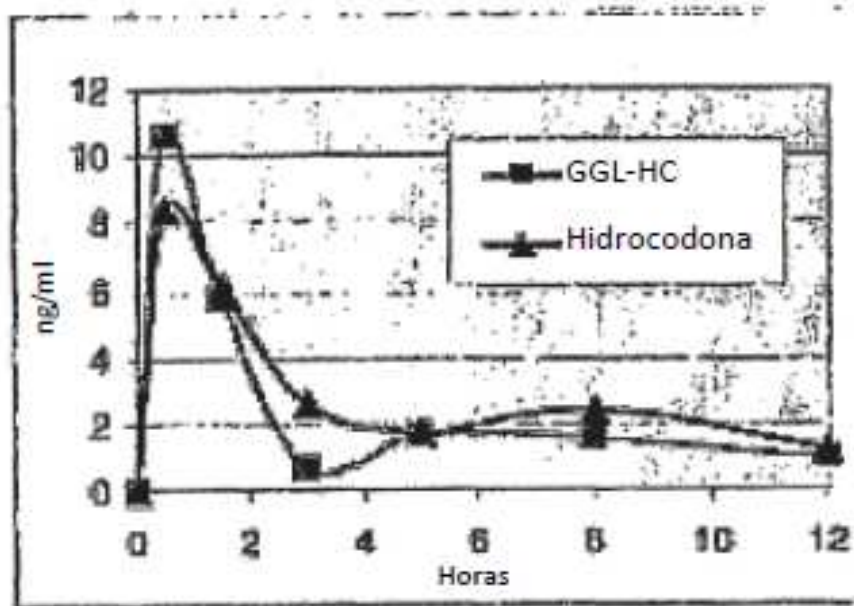


Figura 10

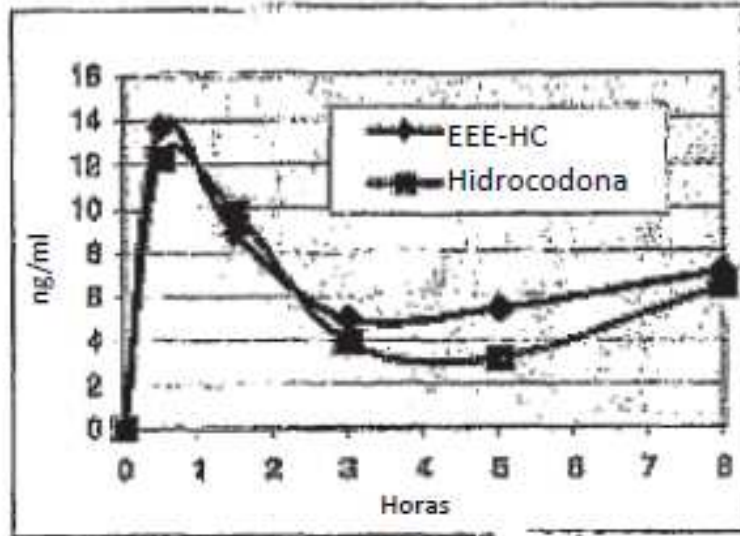


Figura 11

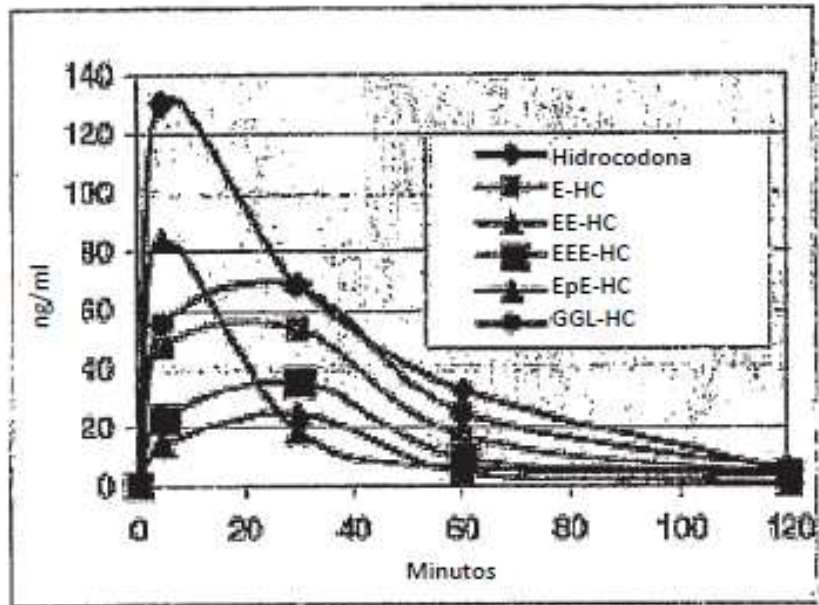


Figura 12

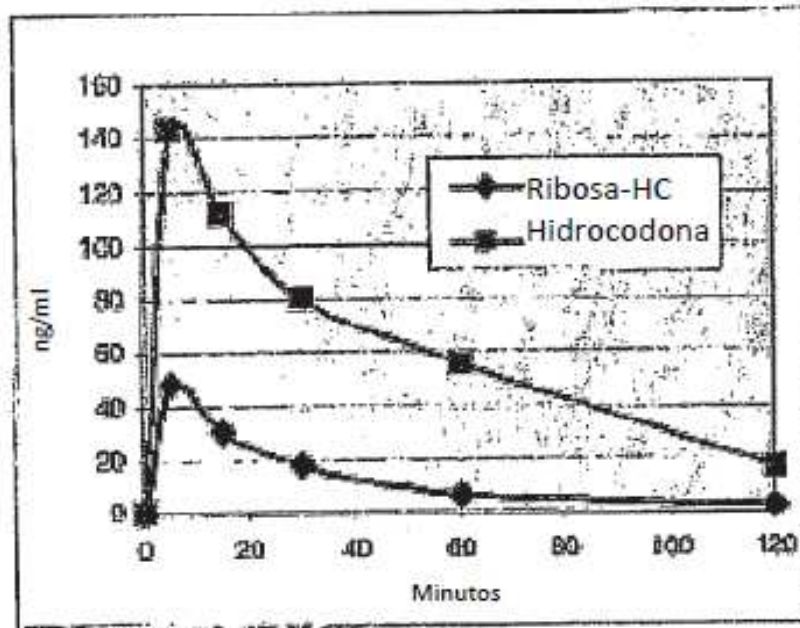


Figura 4

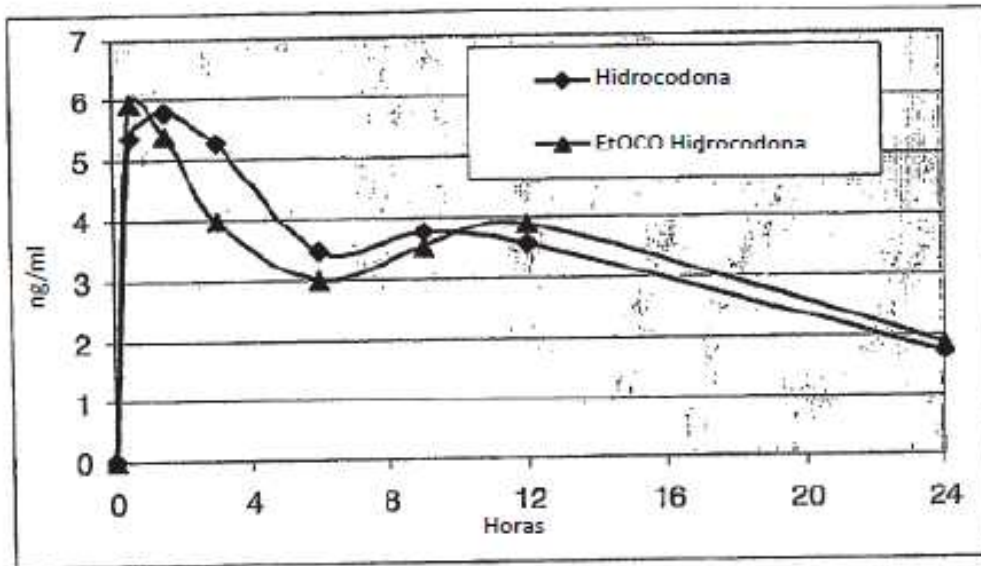


Figura 5

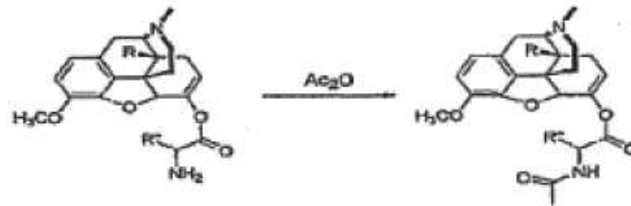
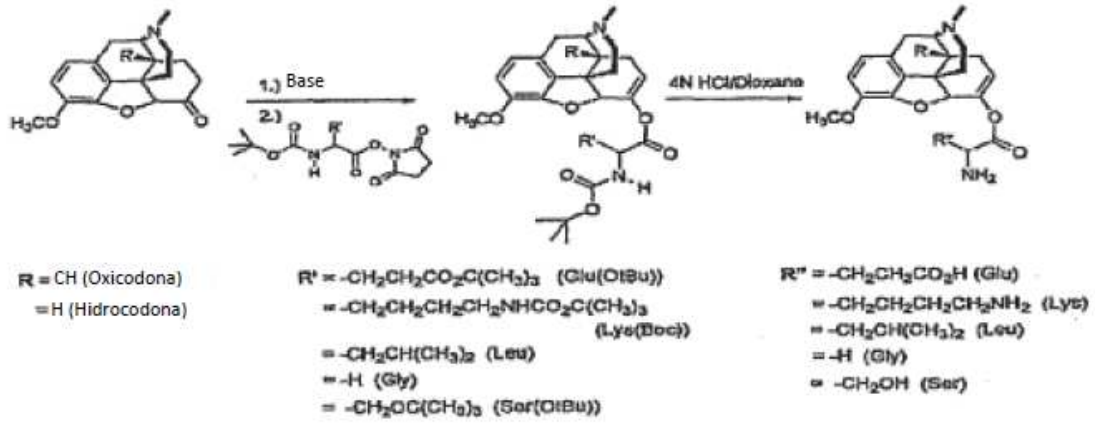


Figura 6

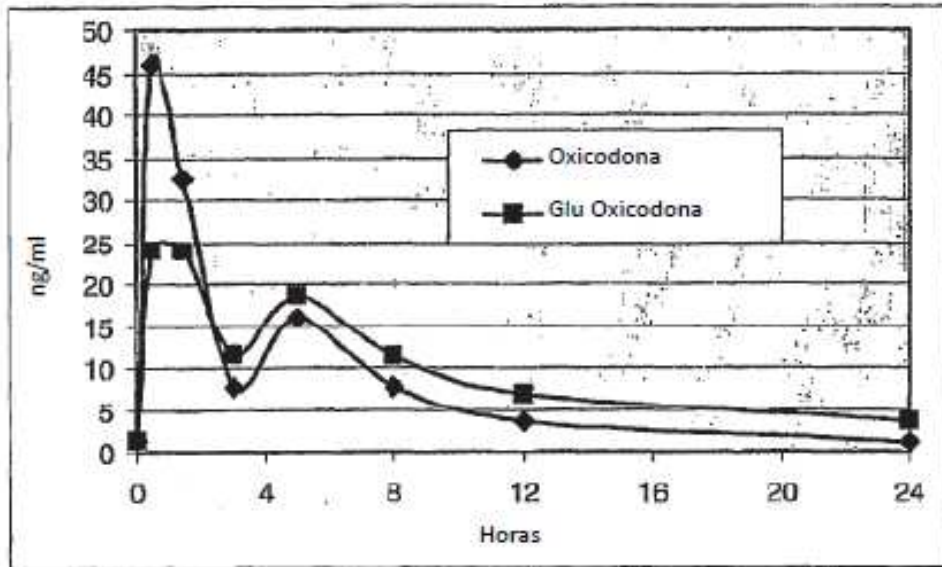


Figura 13

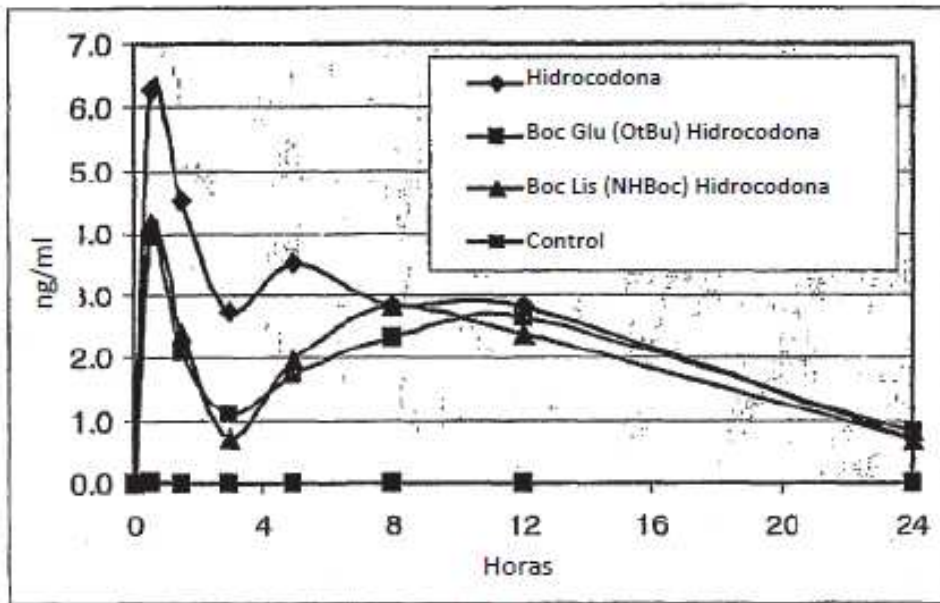


Figura 7

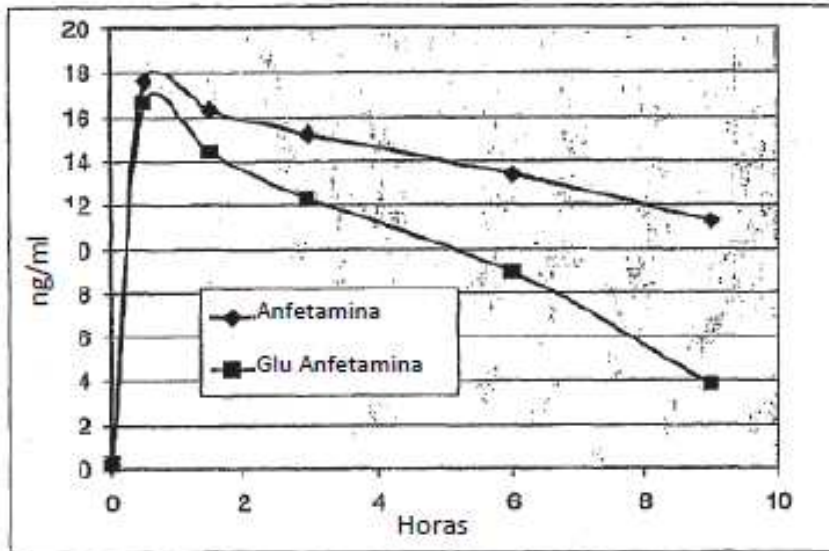


Figura 15

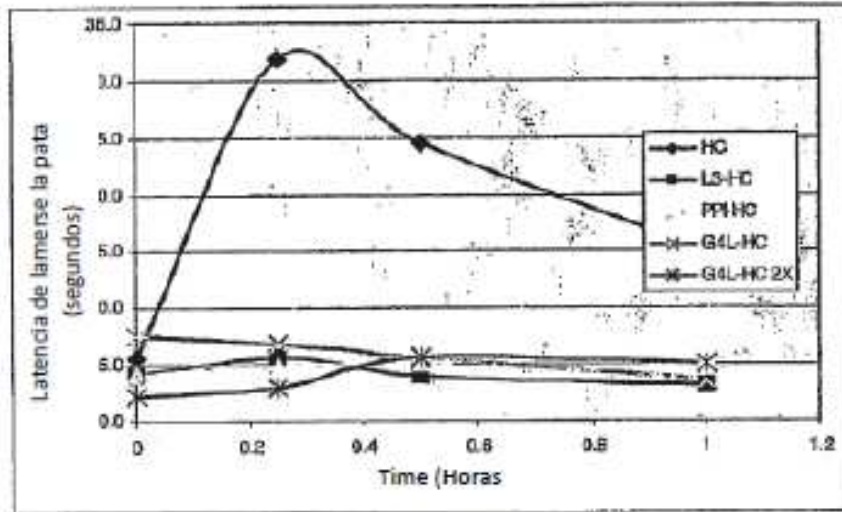


Figura 14

