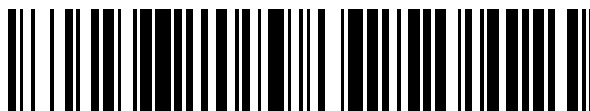


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 634**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2012 E 12734573 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.06.2016 EP 2663187**

54 Título: **Composiciones que comprenden un profármaco de oxidodona escindible enzimáticamente**

30 Prioridad:

11.01.2011 US 201161431781 P

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

28.09.2016

73 Titular/es:

**SIGNATURE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
75 Shoreway Road, Suite D
San Carlos, CA 94070, US**

72 Inventor/es:

**JENKINS, THOMAS E. y
HUSFELD, CRAIG O.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 584 634 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

Composiciones que comprenden un profármaco de oxycodona escindible enzimáticamente

5 **Introducción**

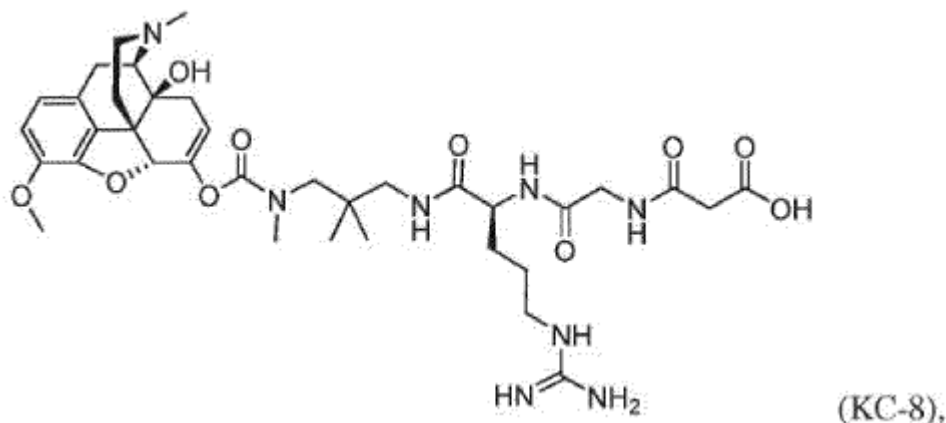
Los opioides que contienen cetonas, tales como la hidrocodona y la oxycodona, son susceptibles al mal uso, abuso o sobredosis. Por lo tanto, se necesita controlar el uso y el acceso a estos fármacos. El control del acceso a los fármacos es costoso de realizar y puede dar lugar a la denegación de tratamiento a los pacientes que no sean capaces de presentarse para la dosificación. Por ejemplo, a los pacientes que sufren dolor agudo se les puede negar el tratamiento con un opioide, a menos que hayan sido ingresados en un hospital. Además, el control del uso suele ser ineficaz, dando lugar a una morbilidad sustancial y a consecuencias sociales perjudiciales.

El documento EP 1782834 A2 (Controlled Chemicals, Inc.; 9 de mayo de 2007) describe ciertos conjugados de oxycodona (en los que el grupo alquilo o alquilo cíclico o fenólico o hidroxilo enólico del fármaco está enlazado de manera covalente a un grupo acilo, formando un profármaco de éster) con un menor potencial de mal uso y una duración de la acción prolongada.

El documento WO 2010/112942 A1 (Shire LLC; 7 de octubre de 2010) describe ciertos profármacos de aminoácidos y péptidos enlazados a ácidos dicarboxílicos de analgésicos opioides y su uso, incluyendo métodos de alivio del dolor, reduciendo los efectos secundarios gastrointestinales adversos del analgésico opioide y aumentando la biodisponibilidad del analgésico opioide.

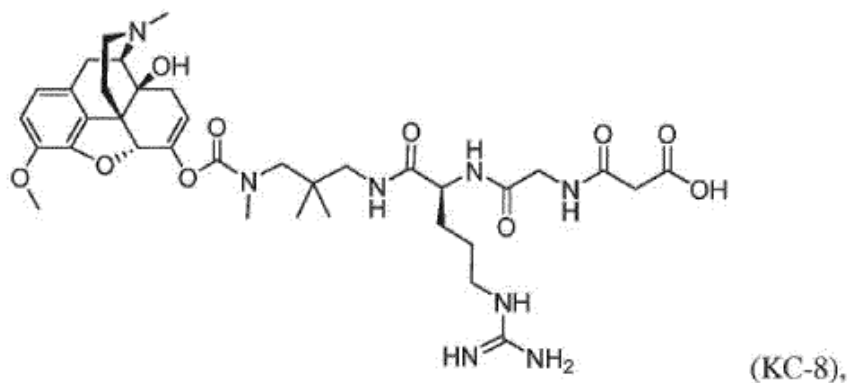
25 **Sumario**

Las realizaciones proporcionan el Compuesto KC-8, ácido *N*-1-[3-(oxycodona-6-enol-carbonilmetil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico, que se muestra a continuación:



30 o sales, solvatos e hidratos aceptables del mismo. El Compuesto KC-8 es un profármaco que proporciona una liberación controlada de oxycodona.

35 Las realizaciones proporcionan una composición que comprende ácido *N*-1-[3-(oxycodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico, Compuesto KC-8, que se muestra a continuación:



o sales, solvatos, e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La divulgación proporciona el Compuesto KC-8, un profármaco opioide modificado con cetona que proporciona una liberación controlada de oxycodona. En un profármaco opioide modificado con cetona, hay un prorroto unido a la oxycodona a través del átomo de oxígeno enólico de la oxycodona. En un profármaco opioide modificado con cetona, el átomo de hidrógeno del grupo enólico correspondiente de oxycodona está reemplazado por un enlace covalente con un prorroto. El prorroto comprende un resto escindible enzimáticamente y un grupo saliente espaciador ciclable, de modo que el Compuesto KC-8 proporciona una liberación controlada de oxycodona a través de la escisión enzimática, seguida de ciclación intramolecular. El Compuesto KC-8 proporciona una administración eficaz de oxycodona cuando se ingiere.

También se describen en el presente documento composiciones farmacéuticas y sus métodos de uso, en los que las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco, el compuesto KC-8, que proporciona una liberación controlada de oxycodona mediante escisión enzimática, seguida de ciclación intramolecular. Dichas composiciones pueden proporcionar opcionalmente un inhibidor, tal como un inhibidor de la tripsina, que interactúa con la enzima que media la liberación controlada de oxycodona desde el profármaco para atenuar la escisión enzimática del profármaco. La divulgación proporciona la enzima, que es una enzima gastrointestinal (GI), tal como la tripsina.

Breve descripción de las Figuras

La Figura 1 es un esquema que representa el efecto de aumentar el nivel de un inhibidor de la tripsina ("inhibidor", eje X) en un parámetro farmacocinético (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) (eje Y) para una dosis fija de profármaco. El efecto del inhibidor sobre un parámetro farmacocinético del profármaco puede variar de no detectable a moderado, para completar la inhibición (es decir, liberación del fármaco no detectable).

La Figura 2 proporciona esquemas de concentración de fármaco en plasma (eje Y) con el tiempo. El Panel A es un esquema de un perfil farmacocinético (PK) tras la ingestión del profármaco con un inhibidor de la tripsina (línea discontinua), en el que el $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifica con respecto a la del profármaco sin inhibidor (línea continua). El Panel B es un esquema de un perfil PK tras la ingestión del profármaco con inhibidor (línea discontinua), en el que el $C_{m\acute{a}x}$ y el $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifican con respecto a las del profármaco sin inhibidor (línea continua). El Panel C es un esquema de un perfil PK tras la ingestión del profármaco con inhibidor (línea discontinua), en el que el $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifica con respecto a la del profármaco sin inhibidor (línea continua).

La Figura 3 proporciona esquemas que representan los perfiles PK de concentración-dosis diferenciales que se pueden producir como consecuencia de la dosificación de múltiplos de una unidad de dosis (eje X) de la presente divulgación. Los diferentes perfiles PK (como se ilustran en el presente documento para un parámetro PK representativo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco (eje Y)) se pueden proporcionar mediante el ajuste de la cantidad relativa de profármaco e inhibidor de la tripsina contenidos en una sola unidad de dosificación o mediante el uso de un profármaco o inhibidor diferente en la unidad de dosis.

La Figura 4 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de oxycodona después de la administración por vía oral a ratas de dosis crecientes de profármaco de Compuesto KC-8.

La Figura 5 compara las concentraciones medias en plasma de oxycodona a lo largo del tiempo después de la administración por vía oral a perros de profármaco de Compuesto KC-8, profármaco de Compuesto KC-3, comprimidos de OxyContin® o HCl de oxycodona.

La Figura 6A y la Figura 6B comparan las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de la oxycodona después de la administración por vía oral a ratas de dos dosis de Compuesto KC-8, cada una administrada junto con cantidades crecientes de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

La Figura 7A compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de oxycodona después de la administración por vía oral a ratas de una y varias dosis de profármaco de Compuesto KC-8 en ausencia de inhibidor de la tripsina. La Figura 7B compara las concentraciones medias plasma a lo largo del tiempo de la liberación de oxycodona después de la administración por vía oral a ratas de unidades de una y varias dosis que comprenden profármaco de Compuesto KC-8 y Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

La Figura 8 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de oxycodona después de la administración por vía oral a perros de profármaco de Compuesto KC-8 en ausencia o en presencia de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

Términos y expresiones

Los siguientes términos y expresiones tienen el siguiente significado a menos que se indique lo contrario. Cualquiera de los términos no definidos tiene su significado reconocido en la técnica.

"Unidad de dosis", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de un profármaco escindible con tripsina (por ejemplo, profármaco escindible con tripsina) y un inhibidor de la tripsina. Una "unidad monodosis" es una sola unidad de una combinación de un profármaco escindible con tripsina (por ejemplo, profármaco escindible con tripsina) y un inhibidor de la tripsina, donde la unidad monodosis proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco (es decir, una cantidad suficiente de fármaco para efectuar un efecto terapéutico, por ejemplo, una dosis dentro de la ventana terapéutica o del intervalo terapéutico del respectivo

fármaco). "Unidades multidosis" o "múltiplos de una unidad de dosis" o un "múltiplo de una unidad de dosis" se refieren a al menos dos unidades de dosis individuales.

"Enzima gastrointestinal" o "enzima GI" se refiere a una enzima ubicada en el tracto gastrointestinal (GI), que abarca los sitios anatómicos de la boca al ano. La tripsina es un ejemplo de una enzima GI.

"Resto escindible por una enzima gastrointestinal" o "resto escindible por una enzima GI" se refieren a un grupo que comprende un sitio susceptible a la escisión por una enzima GI. Por ejemplo, un "resto escindible por tripsina" se refiere a un grupo que comprende un sitio susceptible a la escisión por tripsina.

"Inhibidor de la enzima gastrointestinal" o "inhibidor de la enzima GI" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de una enzima gastrointestinal sobre un sustrato. La expresión también abarca sales de inhibidores de la enzima gastrointestinal. Por ejemplo, un "inhibidor de la tripsina" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de la tripsina sobre un sustrato.

"Paciente" incluye a los seres humanos, y también a otros mamíferos, tales como animales de granja, animales de zoológico y animales de compañía, tales como un gato, un perro o un caballo.

"Composición farmacéutica" se refiere a al menos un compuesto, y puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable con el que el compuesto se administra a un paciente.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o vehículo con el que, o en el que, se administra un compuesto.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto. Dichas sales incluyen: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares; o las formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido 4-clorobenzenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido alcanfosulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido lauril-sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico y similares; o (2) sales formadas cuando un protón de carácter ácido en el compuesto original está reemplazado por un ión metálico, por ejemplo, un ión de un metal alcalino, un ión alcalinotérreo o un ión aluminio; o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, *N*-metilglucamina y similares.

"Perfil farmacodinámico (PD)" se refiere a un perfil de la eficacia de un fármaco en un paciente (o sujeto o usuario), que se caracteriza por los parámetros PD. Los "parámetros PD" incluyen "Emáx del fármaco" (la máxima eficacia del fármaco), "CE50 del fármaco" (la concentración del fármaco al 50 % de la Emáx) y los efectos secundarios.

"Parámetro PK" se refiere a una medida de la concentración del fármaco en sangre o plasma, tal como: 1) "Cmáx del fármaco", la concentración máxima de fármaco alcanzada en la sangre o en el plasma; 2) "Tmáx del fármaco", tiempo transcurrido tras la ingestión hasta alcanzarse la Cmáx; y 3) "exposición al fármaco", la concentración total de fármaco presente en la sangre o en el plasma en un periodo de tiempo seleccionado, que se puede medir usando el área bajo la curva (AUC) de un curso de tiempo de liberación del fármaco durante un periodo de tiempo seleccionado (t). La modificación de uno o más parámetros PK proporciona un perfil PK modificado.

"Perfil PK" se refiere a un perfil de concentración de fármaco en sangre o plasma. Dicho perfil puede ser una relación de la concentración de fármaco en el tiempo (es decir, un "perfil PK de concentración-tiempo") o una relación de la concentración de fármaco frente al número de dosis ingeridas (es decir, un "perfil PK de concentración-dosis"). Un perfil PK está caracterizado por los parámetros PK.

"Prevenir" o "prevención" o "profilaxis" se refieren a una reducción del riesgo de que aparezca una afección, tal como dolor.

"Profármaco" se refiere a un derivado de un agente activo que requiere una transformación dentro del organismo para liberar el agente activo. En ciertas realizaciones, la transformación es una transformación enzimática. En ciertas realizaciones, la transformación es una transformación de ciclación. En ciertas realizaciones, la transformación es una combinación de una transformación enzimática y una reacción de ciclación. Con frecuencia, los profármacos son, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivos hasta que se convierten en el agente activo.

"Prorresto" se refiere a una forma de grupo protector que, cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un agente activo, convierte el agente activo en un profármaco. Por lo general, el prorresto se unirá al fármaco a

través de uno o varios enlaces que se escinden por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

5 "Solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a un complejo o agregado formado por una o más moléculas de un soluto, por ejemplo, un profármaco o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una o más moléculas de un disolvente. Dichos solvatos normalmente son sólidos cristalinos que tienen una relación molar esencialmente fija de soluto y disolvente. Los disolventes representativos incluyen, a modo de ejemplo, agua, metanol, etanol, isopropanol, ácido acético, y similares. Cuando el disolvente es agua, el solvato formado es un hidrato.

10 "Cantidad terapéuticamente aceptable" significa la cantidad de un compuesto (por ejemplo, profármaco) que, cuando se administra a un paciente para prevenir o tratar una afección tal como un dolor, es suficiente para efectuar dicho tratamiento. La "cantidad terapéuticamente aceptable" variará en función del compuesto, de la afección y de su gravedad, y de la edad, del peso, etc. del paciente.

15 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier afección, tal como dolor, se refiere, en ciertas realizaciones, a mejorar la afección (es decir, detener o reducir el desarrollo de la afección). En ciertas realizaciones "tratar" o "tratamiento" se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la inhibición de la afección, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o
20 ambos. En ciertas realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refieren a retrasar el inicio de la afección.

Descripción detallada

25 Antes de seguir describiendo la presente invención, se ha de entender que la presente invención no se limita a las realizaciones descritas en particular, pues como tal, es evidente que puede variar.

Hay que señalar que, como se usan en el presente documento y en las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Cabe señalar además que las reivindicaciones se pueden redactar para excluir cualquier elemento
30 opcional. Como tal, dicha afirmación pretende servir como base antecedente para el uso de terminología excluyente tal como "solamente", "solo" y similares en relación con la mención del elemento de la reivindicación o el uso de una limitación "negativa".

35 Se ha de entender que, como se usa en el presente documento, la expresión "una" entidad se refiere a una o más de esa entidad. Por ejemplo, un compuesto se refiere a uno o más compuestos. Como tal, los términos "un" y "una", y las expresiones "uno o más" y "al menos uno" se pueden usar indistintamente. Análogamente, las expresiones "que comprende", "que incluye" y "que tiene" se pueden usar indistintamente.

40 Las publicaciones descritas en el presente documento se proporcionan únicamente para su divulgación antes de la fecha de presentación de la presente solicitud. Nada en el presente documento debe interpretarse como una admisión de que la presente invención no tenga derecho a antedatar a dicha publicación en virtud de la invención anterior. Además, las fechas de publicación proporcionadas pueden ser diferentes de las fechas de publicación reales, que pueden necesitar ser confirmadas de forma independiente.

45 A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en el presente documento tienen el mismo significado comúnmente entendido por un experto habitual en la materia a la que pertenece la presente invención. Aunque, en la práctica o en el ensayo de la presente invención, también se puede usar cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en el presente documento, ahora se describen los métodos y materiales preferidos.
50

A menos que se indique lo contrario, los métodos y las técnicas de las presentes realizaciones, generalmente, se realizan de acuerdo con métodos convencionales bien conocidos en la técnica y descritos en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se describen a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, London, "Organic Chemistry", cuarta edición, Nueva York: Oxford University Press, 2002, pág. 360-361, 1084-1085; Smith y March, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", quinta edición, Wiley-Interscience, 2001.
55

La nomenclatura usada en el presente documento para nombrar los presentes compuestos se ilustra en los ejemplos del presente documento. En ciertos casos, esta nomenclatura se obtiene usando el software AutoNom disponible en el mercado (MDL, San Leandro, Calif.).
60

Se aprecia que ciertas características de la invención, que, para mayor claridad, se describen en el contexto de realizaciones separadas, también pueden proporcionarse combinadas en una sola realización. Por el contrario, diversas características de la invención, que, por brevedad, se describen en el contexto de una sola realización, también pueden proporcionarse por separado o en cualquier subcombinación adecuada. Todas las combinaciones de las realizaciones pertenecientes a los grupos químicos representados por las variables están englobadas
65

específicamente por la presente invención y se desvelan en el presente documento como si todas y cada una de las combinaciones se desvelaran de forma individual y explícita, en la medida en que dichas combinaciones abarcan compuestos que son compuestos estables (es decir, compuestos que se pueden aislar, caracterizar y ensayar para determinar la actividad biológica). Además, todas las subcombinaciones de los grupos químicos mencionados en las realizaciones que describen dichas variables también están englobadas específicamente por la presente invención, y se desvelan en el presente documento como si todas y cada una de dichas subcombinaciones de grupos químicos se divulgaran individual y explícitamente en el presente documento.

Procedimientos de síntesis generales

Hay muchas referencias generales que proporcionan esquemas y condiciones de síntesis química conocidas comúnmente, que son útiles para sintetizar los compuestos desvelados (véase, por ejemplo, Smith y March, "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", quinta edición, Wiley-Interscience, 2001; o Vogel, "A Textbook of Practical Organic Chemistry, Including Qualitative Organic Analysis", cuarta edición, Nueva York: Longman, 1978).

Los compuestos descritos en el presente documento se pueden purificar mediante cualquiera de los medios conocidos en la técnica, incluyendo medios cromatográficos tales como cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC), cromatografía en capa fina preparativa, cromatografía en columna ultrarrápida y cromatografía de intercambio de iones. Se puede usar cualquier fase estacionaria adecuada, incluyendo fases normales e inversas, así como resinas iónicas. Véase, por ejemplo, "Introduction to Modern Liquid Chromatography", 2ª edición, ed. L. R. Snyder y J. J. Kirkland, John Wiley and Sons, 1979; y "Thin Layer Chromatography", ed E. Stahl, Springer-Verlag, Nueva York, 1969.

Durante cualquiera de los procesos de preparación de los compuestos de la presente divulgación, puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o reactivos en cualquiera de las moléculas implicadas. Esto se puede realizar por medio de grupos protectores convencionales según lo descrito en obras convencionales tales como T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores se pueden eliminar en una etapa posterior conveniente usando métodos conocidos de la técnica.

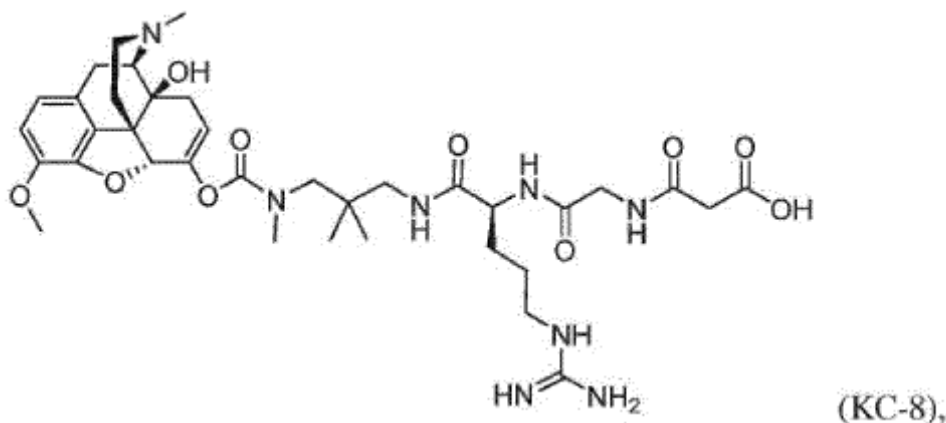
Los compuestos descritos en el presente documento pueden contener uno o más centros quirales y/o dobles enlaces y, por lo tanto, pueden existir como estereoisómeros tales como isómeros de doble enlace (es decir, isómeros geométricos), enantiómeros o diastereómeros. Por consiguiente, todos los posibles enantiómeros y estereoisómeros de los compuestos, incluyendo la forma estereoisoméricamente pura (por ejemplo, geoméricamente pura, enantioméricamente pura o diastereoméricamente pura) y las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se incluyen en la descripción de los compuestos del presente documento. Las mezclas enantioméricas y estereoisoméricas se pueden resolver en sus enantiómeros o estereoisómeros usando técnicas de separación o técnicas de síntesis quiral bien conocidas por el experto en la materia. Los compuestos también pueden existir en varias formas tautoméricas, incluyendo la forma enol, la forma ceto y mezclas de las mismas. Por consiguiente, las estructuras químicas representadas en la presente memoria abarcan todas las posibles formas tautoméricas de los compuestos ilustrados.

Los compuestos descritos también incluyen compuestos marcados isotópicamente, donde uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar a los compuestos desvelados en el presente documento incluyen, pero sin limitación, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , etc. Los compuestos pueden existir en formas no solvatadas, así como en formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas. En general, los compuestos pueden estar hidratados o solvatados. Ciertos compuestos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados en el presente documento, y se pretende que estén dentro del alcance de la presente divulgación.

Realizaciones representativas

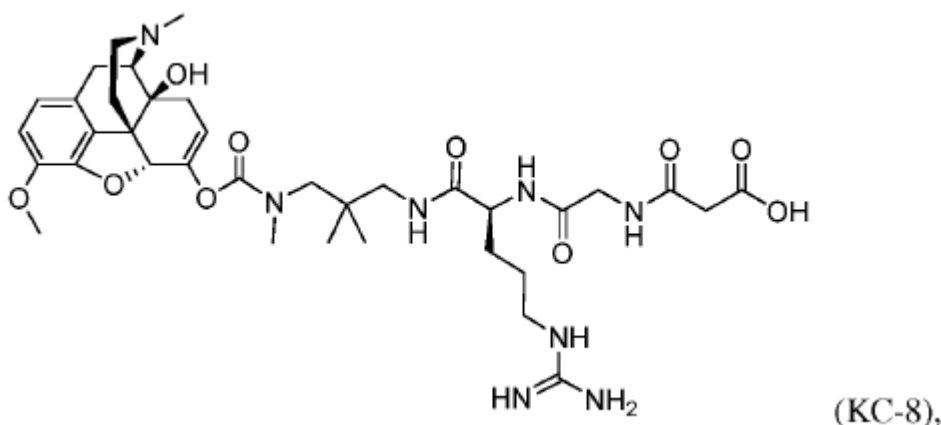
Ahora, se hará referencia en detalle a diversas realizaciones. Se entenderá que la invención no se limita a estas realizaciones.

Las realizaciones proporcionan el Compuesto KC-8, ácido *N*-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonilmetil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico, que se muestra a continuación:



o sales, solvatos e hidratos aceptables del mismo.

- 5 Las realizaciones proporcionan una composición que comprende ácido *N*-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico, Compuesto KC-8, que se muestra a continuación:



- 10 o sales, solvatos, e hidratos farmacéuticamente aceptables del mismo.

La divulgación proporciona el Compuesto KC-8, un profármaco opioide modificado con cetona que proporciona una liberación controlada de oxicodona. En un profármaco opioide modificado con cetona, hay un prorrosto unido a la oxicodona a través del átomo de oxígeno enólico de la oxicodona. En un profármaco opioide modificado con cetona, el átomo de hidrógeno del grupo enólico correspondiente de oxicodona está reemplazado por un enlace covalente con un prorrosto.

En el Compuesto KC-8, el prorrosto comprende un grupo saliente espaciador ciclizable y un resto escindible. En el Compuesto KC-8, el profármaco de oxicodona modificado con cetona es un compuesto correspondiente en el que el átomo de oxígeno enólico se ha sustituido con un grupo saliente espaciador que porta un nucleófilo de nitrógeno que está protegido con un resto escindible enzimáticamente, siendo la configuración del grupo saliente espaciador y del nucleófilo de nitrógeno tal que, tras la escisión enzimática del resto escindible, el nucleófilo de nitrógeno es capaz de formar una urea cíclica, liberando el compuesto del grupo saliente espaciador, proporcionando oxicodona.

La enzima capaz de escindir el resto escindible enzimáticamente puede ser una peptidasa, también denominada proteasa - comprendiendo el prorrosto el resto escindible enzimáticamente que está enlazado al nucleófilo de nitrógeno a través de un enlace de amida (por ejemplo, un péptido: -NHC(O)-). En algunas realizaciones, la enzima es una enzima digestiva de una proteína. La divulgación proporciona una enzima que es una enzima GI, tal como tripsina y un resto escindible enzimáticamente que es un resto escindible por una enzima GI, tal como un resto escindible por tripsina.

El profármaco correspondiente proporciona la liberación controlada de la oxicodona activada tras la administración. El profármaco requiere la escisión enzimática para iniciar la liberación de la oxicodona y, por lo tanto, la velocidad de liberación de la oxicodona depende tanto de la velocidad de escisión enzimática como de la velocidad de ciclación. El Compuesto KC-8 proporciona una liberación controlada eficaz de la oxicodona debido a una combinación de una

alta velocidad de escisión enzimática y una alta velocidad de ciclación intramolecular. El profármaco está configurado de manera que no proporcione niveles excesivamente altos del fármaco activo en plasma si se administra de forma inapropiada, y no se puede descomponer fácilmente, proporcionando el fármaco activo de otra manera que no sea mediante la escisión enzimática seguida de la ciclación controlada.

5 El grupo cíclico formado cuando se libera la oxicodeona es convenientemente farmacéuticamente aceptable, en particular, urea cíclica farmacéuticamente aceptable. Se apreciará que las ureas cíclicas, en general, son muy estables y tienen una baja toxicidad.

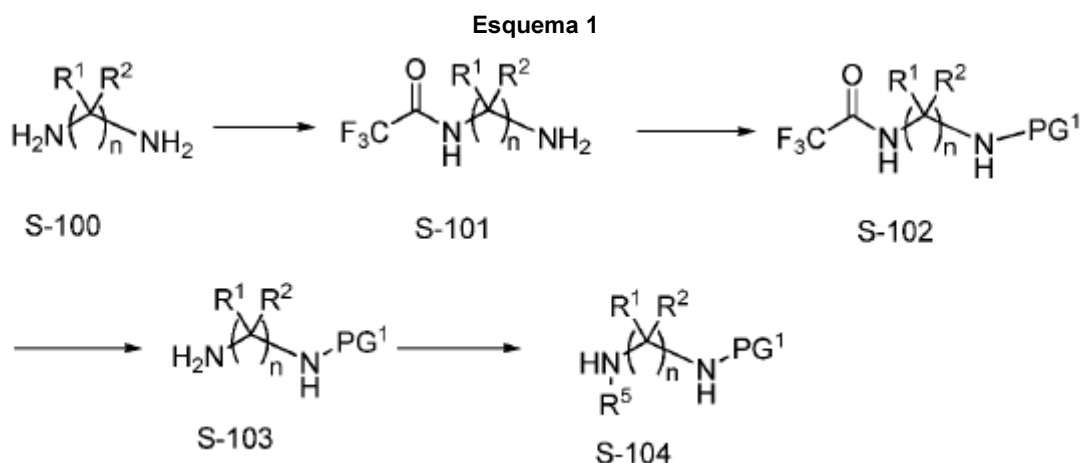
10 **Procedimientos generales de síntesis para los compuestos**

A continuación, se muestran los esquemas de síntesis representativos para los compuestos desvelados en el presente documento. El Compuesto KC-8 se puede sintetizar mediante el uso de los métodos desvelados.

15 **Esquemas de síntesis representativos**

En el Esquema 1, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto S-104. En el Esquema 1, para el Compuesto KC-8, n es 3; el primer y tercer R¹ y R² geminales son hidrógeno; el segundo R¹ y R² geminales son metilo; R⁵ es metilo; y PG¹ es un grupo protector amino.

20



25 En el Esquema 1, el Compuesto S-100 es un material de partida disponible en el mercado. Como alternativa, el Compuesto S-100 se puede sintetizar a través de varias vías de síntesis diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales.

30 Continuando con referencia al Esquema 1, el Compuesto S-100 se protege en el grupo amino con un grupo trifluoroacetilo para formar el Compuesto S-101. Se puede formar un grupo trifluoroacetilo con la reacción usando reactivos tales como trifluoroacetato de etilo, cloruro de trifluoroacetilo o 1,1,1-tricloro-3,3,3-trifluoroacetona.

35 El Compuesto S-101 se protege en el otro grupo amino para formar el Compuesto S-102, en el que PG¹ es un grupo protector amino. Los grupos protectores de amino se pueden encontrar en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley, Nueva York 2006. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, grupos formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

40 En ciertas realizaciones, PG¹ es Boc. Las condiciones para la formación de grupos Boc en el Compuesto S-102 se pueden encontrar en Greene y Wuts. Un método es la reacción del Compuesto S-101 con dicarbonato de di-*tert*-butilo. La reacción, opcionalmente, se puede ejecutar en presencia de un agente de activación tal como DMAP. En el Esquema 1, en ciertas realizaciones, el grupo protector de trifluoroacetilo y PG¹, tal como Boc, son grupos protectores ortogonales.

45 Continuando con referencia al Esquema 1, el grupo trifluoroacetilo del Compuesto S-102 se desprotege para formar el Compuesto S-103. Las condiciones para retirar el grupo trifluoroacetilo se pueden encontrar en Greene y Wuts. Los métodos para retirar el grupo trifluoroacetilo incluyen la hidrólisis del Compuesto S-102. Ciertas condiciones para la hidrólisis incluyen la reacción con hidróxido de sodio o hidróxido de litio.

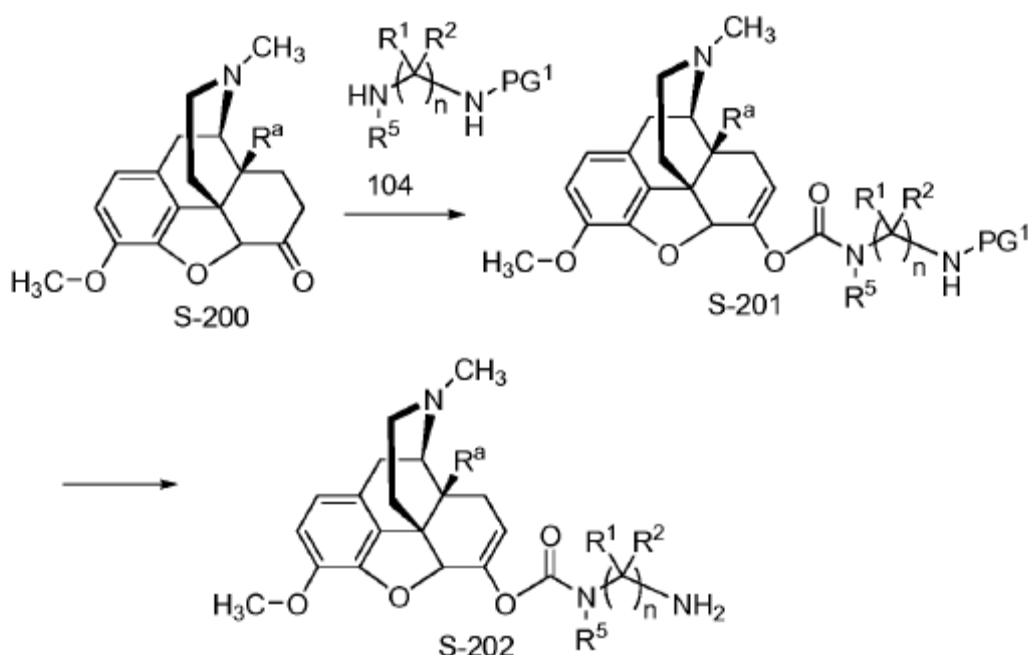
50 Continuando con referencia al Esquema 1, se añade el grupo R⁵ al Compuesto S-103 para formar el Compuesto S-

104. La adición del grupo R^5 al grupo amino del Compuesto S-103 se puede facilitar con el uso de grupos protectores/activadores. En ciertas realizaciones, se añade un grupo nosilo al grupo amino del Compuesto S-103 antes de la adición del grupo R^5 . Un grupo nosilo se puede añadir con el uso de cloruro de nosilo.

5 En ciertas realizaciones, el grupo R^5 es metilo y se añade a través del uso de yoduro de metilo. Tras la adición del grupo R^5 , se puede retirar el grupo protector/activador para producir el Compuesto S-104. Por ejemplo, la retirada del grupo nosilo se puede realizar con tiofenol.

10 En el Esquema 2, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto S-202. En el Esquema 2, para el Compuesto KC-8, R^a es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R^1 y R^2 geminales son hidrógeno; el segundo R^1 y R^2 geminales son metilo; R^5 es metilo; y PG^1 es un grupo protector de amino.

Esquema 2



15

En el Esquema 2, el Compuesto S-200 es un material de partida disponible en el mercado. Como alternativa, el Compuesto S-200 se puede obtener semisintéticamente de materiales naturales o sintetizados a través de varias vías de síntesis diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales.

20

Continuando con referencia al Esquema 2, el Compuesto S-200 se hace reaccionar con el Compuesto S-104 para formar el Compuesto S-201. En esta reacción, el Compuesto S-200 reacciona con el grupo amino del Compuesto S-104 con un reactivo de formación de carbamato, produciendo el Compuesto S-201. Los reactivos de formación de carbamato adecuados incluyen cloroformiatos tales como cloroformiato de 4-nitrofenilo.

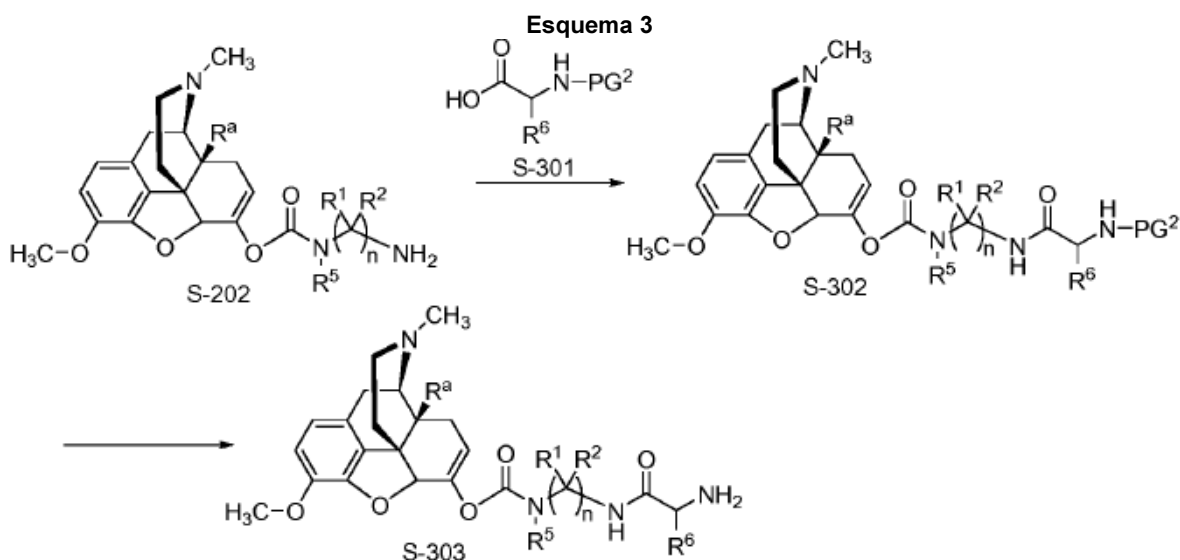
25

Continuando con referencia al Esquema 2, el grupo protector PG^1 se retira del Compuesto S-201 para formar el Compuesto S-202. Las condiciones para retirar grupos amino se pueden encontrar en Greene y Wuts. Cuando PG^1 es un grupo Boc, el grupo protector se puede retirar en condiciones ácidas, tales como el tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

30

En el Esquema 3, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto S-303. En el Esquema 3, para el Compuesto KC-8, R^a es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R^1 y R^2 geminales son hidrógeno; el segundo R^1 y R^2 geminales son metilo; R^5 es metilo; R^6 es la cadena lateral de arginina; y PG^2 es un grupo protector amino opcional.

35

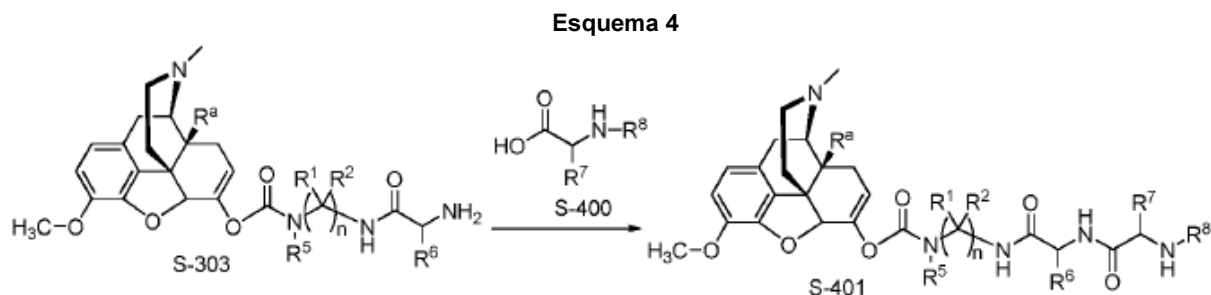


Con referencia al Esquema 3, el Compuesto S-202 reacciona con el Compuesto S-301 para formar el Compuesto S-302 en una reacción de acoplamiento de péptidos. En ciertas realizaciones, R⁶ es la cadena lateral de arginina y está opcionalmente protegido. Los grupos protectores de la cadena lateral de arginina son conocidos por los expertos en la materia, y se pueden encontrar en Greene y Wuts. En ciertos casos, el grupo protector para la cadena lateral de arginina es un grupo protector de tipo sulfonilo, tal como 2,2,4,6,7-pentametilhidrobenzofurano (Pbf). Otros grupos protectores incluyen 2,2,5,7,8-pentametilcromano (Pmc) y 1,2-dimetilindol-3-sulfonilo (MIS).

Una reacción de acoplamiento de péptidos normalmente emplea un reactivo de acoplamiento de péptidos convencional y se realiza en condiciones de reacción de acoplamiento convencionales, normalmente, en presencia de una trialkilamina, tal como etildisopropilamina o diisopropiletilamina (DIEA). Los reactivos de acoplamiento adecuados para su uso incluyen, a modo de ejemplo, carbodiimidas tales como etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC), diciclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y similares, y otros reactivos de acoplamiento bien conocidos tales como *N,N'*-carbonildiimidazol, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y similares. Opcionalmente, en esta reacción, se pueden emplear promotores de acoplamiento bien conocidos, tales como *N*-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares. Por lo general, esta reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas en un diluyente inerte, tal como THF o DMF. En ciertos casos, el Compuesto S-202 reacciona con el Compuesto S-301 para formar el Compuesto S-302 en presencia de HATU.

Continuando con referencia al Esquema 3, el Compuesto S-302 se transforma en el Compuesto S-303 con la retirada del grupo protector amino. Las condiciones para retirar grupos amino se pueden encontrar en Greene y Wuts. Cuando el PG² es un grupo Boc, el grupo protector se puede retirar en condiciones ácidas, tales como el tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

En el Esquema 4, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto S-401. En el Esquema 4, para Compuesto KC-8, R^a es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R¹ y R² geminales son hidrógeno; el segundo R¹ y R² geminales son metilo; R⁵ es metilo; R⁶ es la cadena lateral de arginina; R⁷ es la cadena lateral de glicina; y R⁸ es el grupo malonilo.



En el Esquema 4, el Compuesto S-400 es un material de partida disponible en el mercado. Como alternativa, el Compuesto S-400 se puede sintetizar a través de varias vías de síntesis diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales.

5 Con referencia al Esquema 4, el Compuesto S-303 reacciona con el Compuesto S-400 para formar el Compuesto S-401 en una reacción de acoplamiento de péptidos. Una reacción de acoplamiento de péptidos normalmente emplea un reactivo de acoplamiento de péptidos convencional y se realiza en condiciones de reacción de acoplamiento convencionales, normalmente, en presencia de una trialkilamina, tal como etildiisopropilamina o diisopropiletilamina (DIEA). Los reactivos de acoplamiento adecuados para su uso incluyen, a modo de ejemplo, carbodiimidas tales como etil-3-(3-dimetilamino)propilcarbodiimida (EDC), dicitclohexilcarbodiimida (DCC), diisopropilcarbodiimida (DIC) y similares, y otros reactivos de acoplamiento bien conocidos tales como *N,N'*-carbonildiimidazol, 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina (EEDQ), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxi-tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HATU) y similares. Opcionalmente, en esta reacción, se pueden emplear promotores de acoplamiento bien conocidos, tales como *N*-hidroxisuccinimida, 1-hidroxibenzotriazol (HOBT), 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT), *N,N*-dimetilaminopiridina (DMAP) y similares. Por lo general, esta reacción de acoplamiento se realiza a una temperatura que varía de aproximadamente 0 °C a aproximadamente 60 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 72 horas en un diluyente inerte, tal como THF o DMF. En ciertos casos, el Compuesto S-303 reacciona con el Compuesto S-400 para formar el Compuesto S-401 en presencia de HATU

20 En ciertos casos, en el Esquema 4, cuando se hace reaccionar el Compuesto S-400 con el Compuesto S-303 con R⁸ como hidrógeno, se añade el grupo R⁹ como un grupo malonilo después de la reacción de acoplamiento de aminoácidos. Se puede unir un grupo malonilo a través de una reacción con malonato de mono-*terc*-butilo. La reacción usando malonato de mono-*terc*-butilo se puede ayudar del uso de reactivos de activación tales como anhídridos simétricos, hexafluorofosfato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N',N'*-tetrametiluronio (HBTU), diisopropilcarbodiimida de dicitclohexilcarbodiimida (DCC) (DIC)/1-hidroxibenzotriazol (HOBT) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP). También se puede unir un grupo malonilo usando *terc*-butiléster de ácido *N*-carboximetilmalónico.

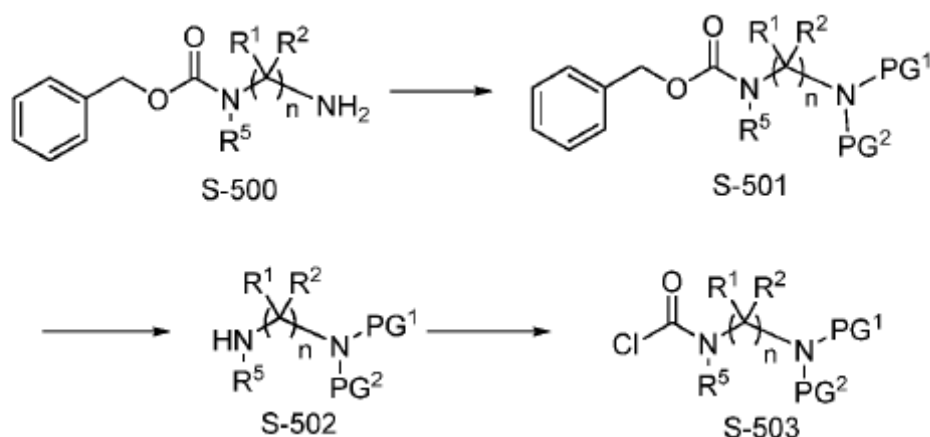
30 Continuando con referencia al Esquema 4, se puede realizar la retirada de otros grupos protectores si se usan otros grupos protectores tales como los grupos protectores presentes en el resto R⁶. Las condiciones para la retirada de otros grupos protectores dependen de la identidad del grupo protector, y son conocidas por los expertos en la materia. Las condiciones también se pueden encontrar en Greene y Wuts.

35 Otros esquemas de síntesis representativos

En el Esquema 5, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto S-503. En el Esquema 5, para el Compuesto KC-8, *n* es 3; el primer y tercer R¹ y R² geminales son hidrógeno; el segundo R¹ y R² geminales son metilo; R⁵ es metilo; y PG¹ y PG² son grupos protectores de amino opcionales.

40

Esquema 5



45 En el Esquema 5, el Compuesto S-500 es un material de partida disponible en el mercado. Como alternativa, el Compuesto S-500 se puede sintetizar a través de varias vías de síntesis diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales.

50 Continuando con referencia al Esquema 5, el Compuesto S-500 se protege en el grupo amino para formar el Compuesto S-501, en el que PG¹ y PG² son grupos protectores de amino. Los grupos protectores de amino se pueden encontrar en T. W. Greene y P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", cuarta edición, Wiley,

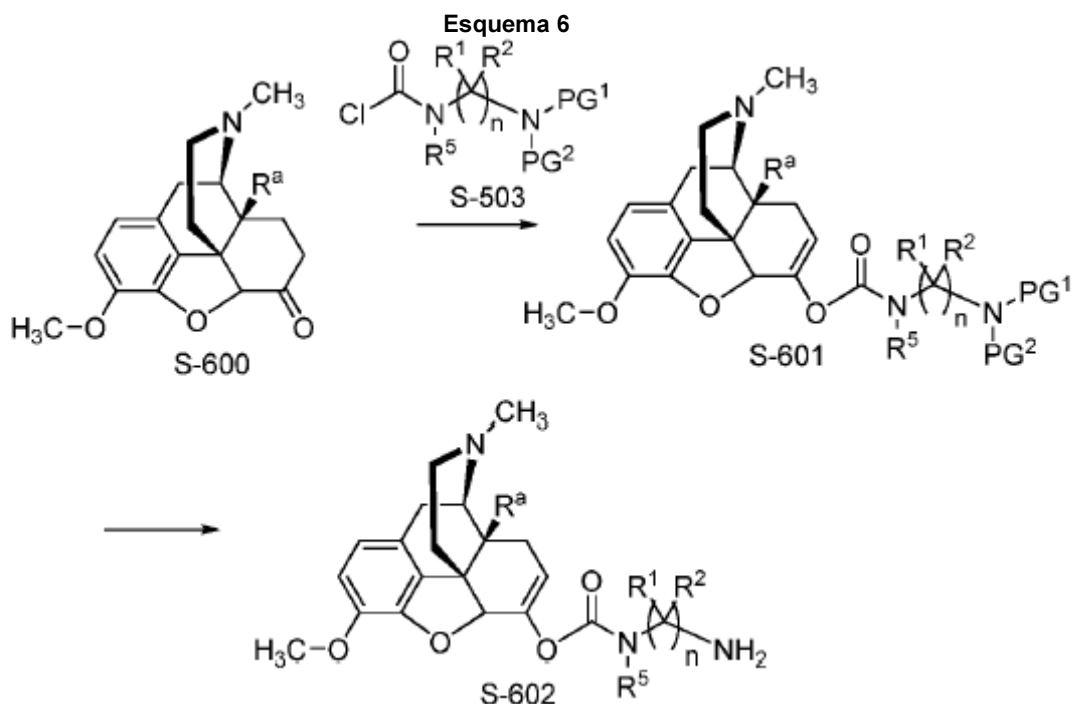
5 Nueva York, 2006. Los grupos protectores de amino representativos incluyen, pero sin limitación, grupos formilo; grupos acilo, por ejemplo, grupos alcanoilo tales como acetilo; grupos alcoxicarbonilo tales como *tert*-butoxicarbonilo (Boc); grupos arilmetoxicarbonilo tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc); grupos arilmetilo tales como bencilo (Bn), tritilo (Tr) y 1,1-di-(4'-metoxifenil)metilo; grupos sililo tales como trimetilsililo (TMS) y *tert*-butildimetilsililo (TBS); y similares.

10 En ciertas realizaciones, PG¹ y PG² son grupos Boc. Las condiciones de formación de grupos Boc en el Compuesto S-501 se pueden encontrar en Greene y Wuts. Un método es la reacción del Compuesto S-500 con dicarbonato de di-*tert*-butilo. La reacción se puede ejecutar opcionalmente en presencia de un agente de activación, tal como DMAP.

15 Continuando con referencia al Esquema 5, el grupo carboxibencilo del Compuesto S-501 se desprotege para formar el Compuesto S-502. Las condiciones para retirar el grupo carboxibencilo se pueden encontrar en Greene y Wuts. Los métodos de retirada del grupo carboxibencilo incluyen la hidrogenólisis del Compuesto S-501 o el tratamiento del Compuesto S-501 con HBr. Un método de retirada del grupo carboxibencilo es la reacción del Compuesto S-501 con hidrógeno y paladio.

20 Continuando con referencia al Esquema 5, el Compuesto S-502 se hace reaccionar con fosgeno para formar el Compuesto S-503. La reacción con fosgeno forma un cloruro de acilo en el grupo amino del Compuesto S-502. Otros reactivos pueden actuar como sustitutos de fosgeno, tales como difosgeno o trifosgeno.

25 En el Esquema 6, se muestra una síntesis representativa para el Compuesto S-602. En el Esquema 6, para el Compuesto KC-8, R^a es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R¹ y R² geminales son hidrógeno; el segundo R¹ y R² geminales son metilo; R⁵ es metilo; y PG¹ y PG² son grupos protectores de amino opcionales.



30 En el Esquema 6, el Compuesto S-600 es un material de partida disponible en el mercado. Como alternativa, el Compuesto S-600 se puede obtener ser semisintéticamente de materiales naturales o sintetizados a través de varias vías de síntesis diferentes usando materiales de partida disponibles en el mercado y/o materiales de partida preparados mediante métodos de síntesis convencionales.

35 Continuando con referencia al Esquema 6, el Compuesto S-600 se hace reaccionar con el Compuesto S-503 para formar el Compuesto S-601. En esta reacción, el enolato del Compuesto S-600 reacciona con el cloruro de acilo del Compuesto S-503 para formar un carbamato.

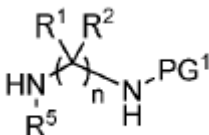
40 Continuando con referencia al Esquema 6, los grupos protectores opcionales PG¹ y PG² se retiran del Compuesto S-601 para formar el Compuesto S-602. Las condiciones para retirar los grupos amino se pueden encontrar en Greene y Wuts. Cuando PG¹ y/o PG² son grupos Boc, los grupos protectores se pueden retirar con condiciones ácidas tales como el tratamiento con ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético.

El Compuesto S-602 se puede usar como en los esquemas anteriores, tales como los Esquemas 3 y 4, para

preparar el compuesto KC-8.

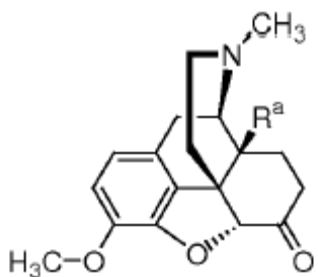
5 Como se describe más detalladamente en el presente documento, se describen procesos y productos intermedios útiles para preparar los compuestos de la presente divulgación, o una sal o un solvato o un estereoisómero de los mismos. Por consiguiente, se describe un proceso de preparación de un compuesto de la presente divulgación, proceso que implica:

poner en contacto un compuesto de fórmula:



10

con un compuesto de fórmula:



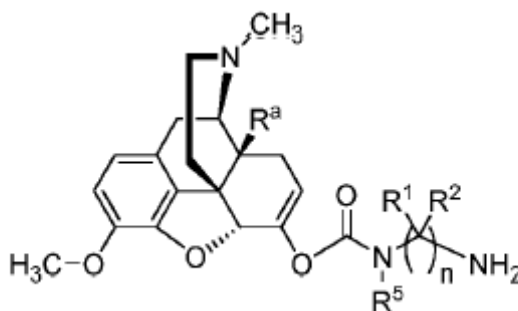
15

en la que Ra es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R1 y R2 geminales son hidrógeno; el segundo R1 y R2 geminales son metilo; R5 es metilo; y PG1 es un grupo protector de amino, en presencia de un reactivo de formación de carbamato.

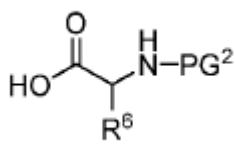
Por consiguiente y como se describe más detalladamente en el presente documento, se describe un proceso de preparación de un compuesto, proceso que implica:

20

poner en contacto un compuesto de fórmula:



con un compuesto de fórmula



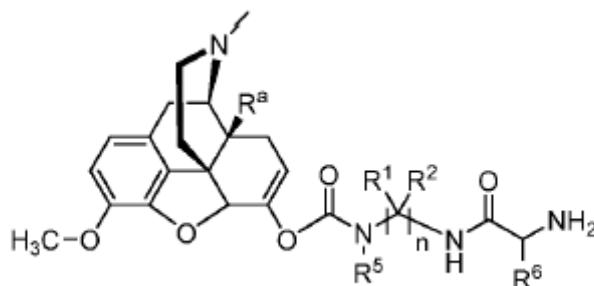
25

en la que Ra es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R1 y R2 geminales son hidrógeno; el segundo R1 y R2 geminales son metilo; R5 es metilo; R6 es la cadena lateral de arginina; y PG2 es un grupo protector de amino.

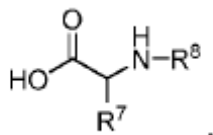
Por consiguiente y como se describe más detalladamente en el presente documento, se describe un proceso de preparación de un compuesto, proceso que implica:

30

poner en contacto un compuesto de fórmula:



con compuesto de la fórmula:



5 en la que R^a es hidroxilo; n es 3; el primer y tercer R^1 y R^7 geminales son hidrógeno; el segundo R^1 y R^7 geminales son metilo; R^5 es metilo; R^6 es la cadena lateral de arginina; R^7 es la cadena lateral de glicina; y R^8 es malonilo.

10 En un caso, el proceso anterior puede implicar además una etapa de formación de una sal de un compuesto de la presente divulgación. Las realizaciones se dirigen a los otros procesos descritos en el presente documento; y al producto preparado mediante cualquiera de los procesos descritos en el presente documento.

Inhibidores de la tripsina

15 Como se divulga en el presente documento, la presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas, y su uso en los métodos de tratamiento, en los que las composiciones farmacéuticas comprenden un profármaco, el Compuesto KC-8, que proporciona la liberación controlada de oxicodona mediante la escisión enzimática, seguida de la ciclación intramolecular, y un inhibidor de la tripsina que interactúa con la enzima que media la liberación mediada enzimáticamente de la oxicodona a partir del profármaco para atenuar la escisión enzimática del profármaco. Dicha divulgación proporciona que la enzima es tripsina.

20 Como se usa en el presente documento, la expresión "inhibidor de la tripsina" se refiere a cualquier agente capaz de inhibir la acción de la tripsina sobre un sustrato. La expresión "inhibidor de la tripsina" también engloba las sales de los inhibidores de tripsina. La capacidad de un agente para inhibir la tripsina se puede medir usando ensayos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, en un ensayo típico, una unidad corresponde a la cantidad de inhibidor que reduce la actividad de la tripsina en una unidad de etiléster de benzoil-L-arginina (BAEE-U). Una BAEE-U es la cantidad de enzima que aumenta la absorbancia a 253 nm en 0,001 por minuto a pH 7,6 y 25 °C. Véase, por ejemplo, K. Ozawa, M. Laskowski, 1966, *J. Biol. Chem.* 241, 3955 y Y. Birk, 1976, *Meth. Enzymol.* 45, 700. En ciertos casos, un inhibidor de la tripsina puede interactuar con un sitio activo de la tripsina, tal como el bolsillo S1 y el bolsillo S3/4. El bolsillo S1 tiene un resto de aspartato que tiene afinidad por un resto cargado positivamente. El bolsillo S3/4 es un bolsillo hidrófobo. La divulgación proporciona inhibidores de tripsina específicos e inhibidores de serina proteasa no específicos.

35 Hay muchos inhibidores de tripsina conocidos en la técnica, tanto los específicos de la tripsina como los que inhiben la tripsina y otras proteasas tales como la quimotripsina. La divulgación proporciona inhibidores de tripsina que son proteínas, péptidos y moléculas pequeñas. La divulgación proporciona inhibidores de tripsina que son inhibidores irreversibles o inhibidores reversibles. La divulgación proporciona inhibidores de tripsina que son inhibidores competitivos, inhibidores no competitivos o inhibidores incompetivos. La divulgación proporciona inhibidores de tripsina naturales, sintéticos o semisintéticos.

40 Los inhibidores de tripsina se pueden obtener de varias fuentes animales o vegetales: por ejemplo, soja, maíz, lima y otros granos, calabaza, girasol, páncreas y pulmón bovinos y de otros animales, clara de huevo de pollo y de pavo, fórmula infantil basada en soja y sangre de mamíferos. Los inhibidores de tripsina también pueden ser de origen microbiano, por ejemplo, antipaína; véase, por ejemplo, H. Umezawa, 1976, *Meth. Enzymol.* 45, 678. Un inhibidor de la tripsina puede ser también mímico de arginina o de lisina, u otro compuesto sintético: por ejemplo, arilguanidina, benzamidina, 3,4-dicloroisocoumarina, fluorofosfato de diisopropilo, mesilato de gabexato, fluoruro de fenilmetanosulfonilo, o versiones sustituidas o análogos de los mismos. En ciertas realizaciones, los inhibidores de tripsina comprenden un grupo modificable de manera covalente, tal como un resto clorocetona, un resto aldehído o un resto epóxido. Otros ejemplos de inhibidores de la tripsina son aprotinina, camostat y pentamidina.

50 Como se usa en el presente documento, un mímico de arginina o lisina es un compuesto que es capaz de unirse al bolsillo P¹ de la tripsina y/o interferir con la función del sitio activo de la tripsina. El mímico de arginina o lisina puede

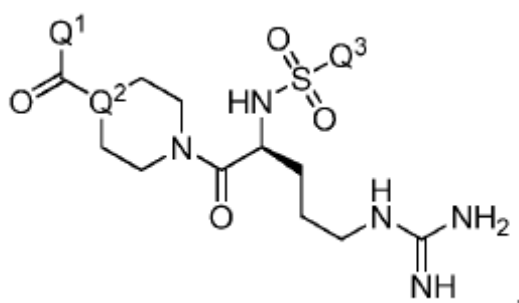
ser un resto escindible o no escindible.

En una realización, el inhibidor de la tripsina se obtiene de la soja. Los inhibidores de tripsina procedentes de la soja (*Glycine max*) se pueden obtener fácilmente y se consideran seguros para el consumo humano. Estos incluyen, pero sin limitación, SBTI, que inhibe la tripsina, y el inhibidor de Bowman-Birk, que inhibe la tripsina y la quimotripsina. Dichos inhibidores de la tripsina se encuentran disponibles, por ejemplo, en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.

Se apreciará que la composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones puede comprender además uno o más de otros inhibidores de tripsina.

Como se ha indicado anteriormente, un inhibidor de la tripsina puede ser un mímico de arginina o de lisina u otro compuesto sintético. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es un mímico de arginina o un mímico de lisina, en el que el mímico de arginina o el mímico de lisina es un compuesto sintético.

Ciertos inhibidores de la tripsina incluyen los compuestos de fórmula:

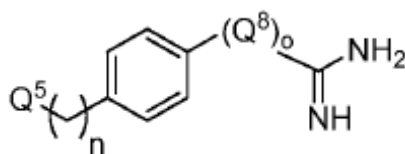


en la que:

Q¹ se selecciona entre -O-Q⁴ o -Q⁴-COOH, donde Q⁴ es alquilo C₁-C₄; Q² es N o CH; y Q³ es arilo o arilo sustituido.

Ciertos inhibidores de la tripsina incluyen compuestos de fórmula:

25



en la que:

Q⁵ es -C(O)-COOH o -NH-Q⁶-Q⁷-SO₂-C₆H₅, donde

Q⁶ es -(CH₂)_p-COOH;

Q⁷ es -(CH₂)_r-C₆H₅;

Q⁸ es NH;

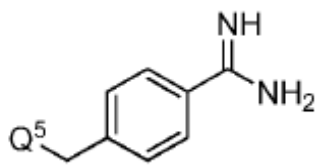
n es un número de cero a dos;

o es cero o uno;

35 p es un número entero de uno a tres; y

r es un número entero de uno a tres.

Ciertos inhibidores de la tripsina incluyen compuestos de fórmula:

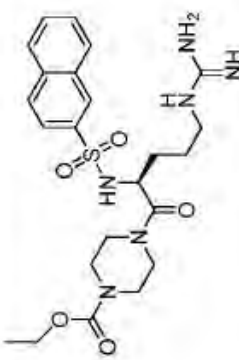
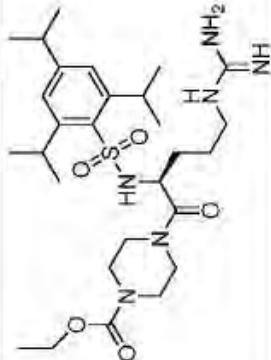
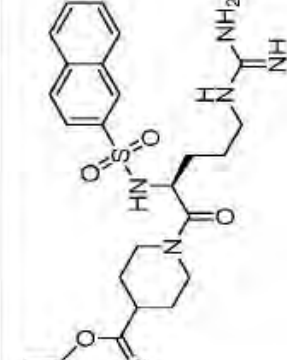
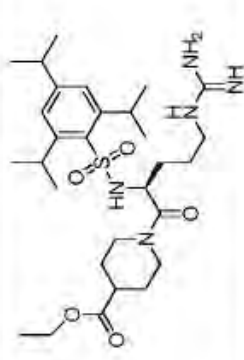


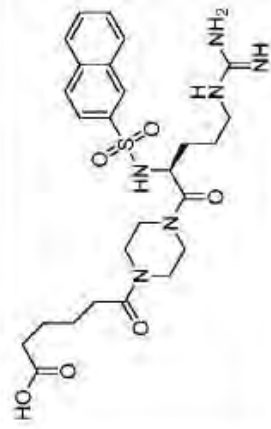
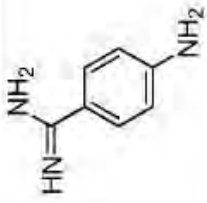
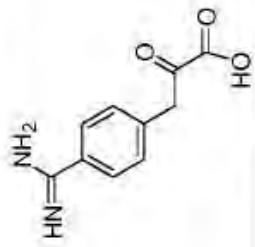
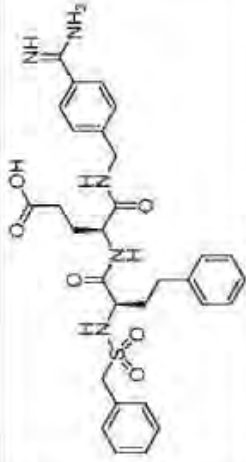
40

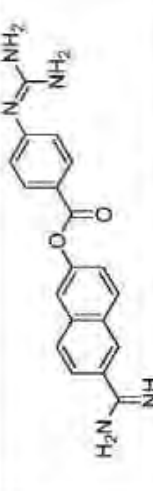

en la que:

- 5 Q^5 es $-C(O)-COOH$ o $-NH-Q^6-Q^7-SO_2-C_6H_5$, donde
 Q^6 es $-(CH_2)_p-COOH$;
 Q^7 es $-(CH_2)_r-C_6H_5$; y
 p es un número entero de uno a tres; y
 r es un número entero de uno a tres.

10 Ciertos inhibidores de la tripsina son las siguientes:

<p>Compuesto 101</p>		<p>4-(5-guanidin-2-(naftalen-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (S)-etilico</p>
<p>Compuesto 102</p>		<p>4-(5-guanidin-2-(2,4,6-trisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (S)-etilico</p>
<p>Compuesto 103</p>		<p>(S)-etil-1-(5-guanidin-2-(naftalen-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato</p>
<p>Compuesto 104</p>		<p>1-(5-guanidin-2-(2,4,6-trisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (S)-etilico</p>

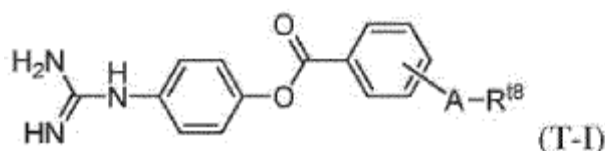
<p>Compuesto 105</p>		<p>ácido (S)-6-(4-(5-guanidin-2-(naftalen-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico</p>
<p>Compuesto 106</p>		<p>4-aminobenzimidamida (también 4-aminobenzimidina)</p>
<p>Compuesto 107</p>		<p>ácido 3-(4-carbamimidofenil)-2-oxopropanoico</p>
<p>Compuesto 108</p>		<p>ácido (S)-5-(4-carbamimidobencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-(fenilmetilsulfonamido)butanamido)pentanoico</p>

<p>Compuesto 109</p>		<p>6-carbamimidoinaftalen-2-il-4-(diaminometileno)benzoato</p>
<p>Compuesto 110</p>		<p>4,4'-(pentan-1,5-diilbis(oxi))dibencimidamida</p>

En la publicación internacional PCT n.º WO 2010/045599A1, publicada el 22 de abril de 2010, se proporciona una descripción de los métodos de preparación del Compuesto 101, Compuesto 102, Compuesto 103, Compuesto 104, Compuesto 105, Compuesto 107 y Compuesto 108. El Compuesto 106, el Compuesto 109 y el Compuesto 110 se encuentran disponibles en el mercado, por ejemplo, en Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.

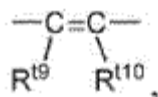
5 En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es SBTI, BBSI, Compuesto 101, Compuesto 106, Compuesto 108, Compuesto 109 o Compuesto 110. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es camostat.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es un Compuesto de fórmula T-I:

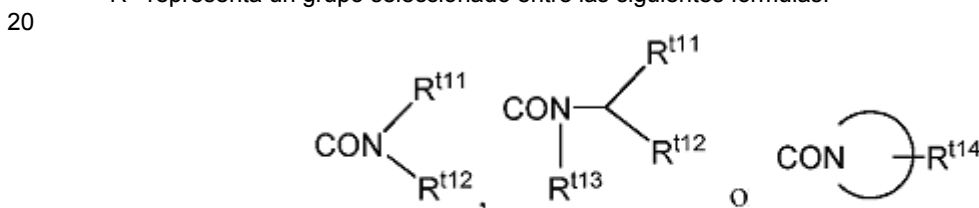


10 en la que

A representa un grupo de la siguiente fórmula:



15 cada R^{t9} y R^{t10} representa independientemente un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₄, R^{t8} representa un grupo seleccionado entre las siguientes fórmulas:



en las que cada R^{t11}, R^{t12} y R^{t13} representa independientemente:

- 25
- (1) un átomo de hidrógeno,
 - (2) un grupo fenilo,
 - (3) un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo fenilo,
 - (4) un grupo alquilo C₁₋₁₀,
 - (5) un grupo alcoxilo C₁₋₁₀,
 - 30 (6) un grupo alquenilo C₂₋₁₀ que tiene de 1 a 3 dobles enlaces,
 - (7) un grupo alquínilo C₂₋₁₀ que tiene de 1 a 2 triples enlaces,
 - (8) un grupo de fórmula: R^{t15}-C(O)XR^{t16},

35 en la que R^{t15} representa un enlace simple o un grupo alquilenilo C₁₋₈, X representa un átomo de oxígeno o un grupo NH- y R^{t16} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄, un grupo fenilo o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo fenilo, o

(9) un grupo cicloalquilo C₃₋₇; la estructura:

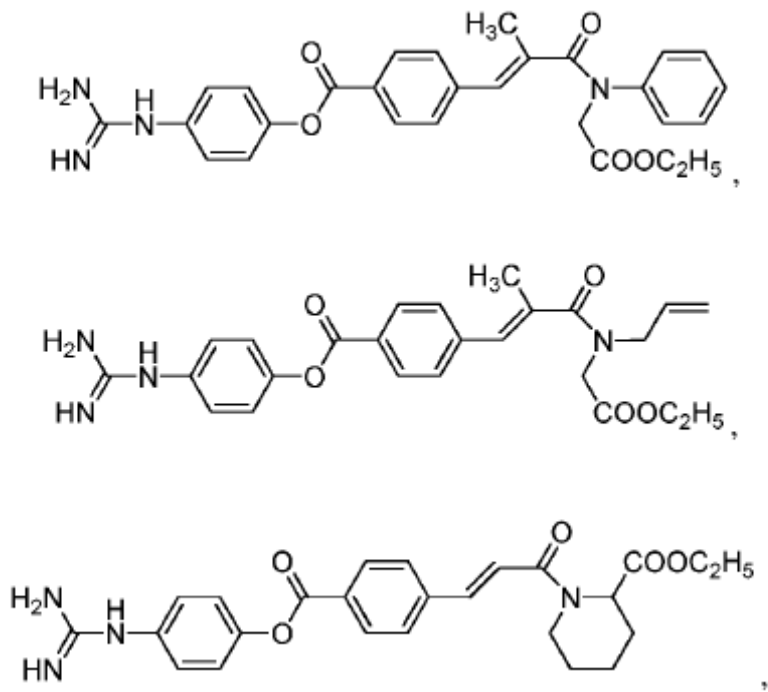


40 representa un hetero-anillo monocíclico de 4 a 7 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de nitrógeno o de oxígeno,

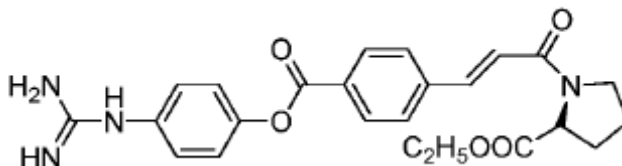
45 R^{t14} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo fenilo o un grupo de fórmula: COOR^{t17}, en la que R^{t17} representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₄ o un grupo alquilo C₁₋₄ sustituido con un grupo fenilo;

siempre que R^{11} , R^{12} y R^{13} no representen simultáneamente átomos de hidrógeno; o sales no tóxicas, sales de adición de ácido o sus hidratos.

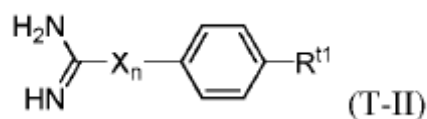
5 En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es un compuesto seleccionado entre:



10 o



En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es un de fórmula T-II:



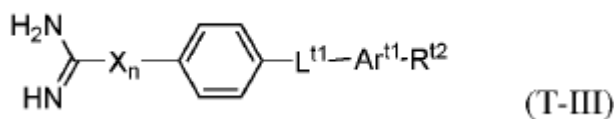
15 en la que

20 X es NH;
 n es cero o uno; y
 R^{11} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, acilo, aminoacilo, guanidina, amidino, carbamida, amino, amino sustituido, hidroxilo, ciano y $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$, en las que cada m es independientemente de cero a 2; y R^{n1} y R^{n2} se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C_{1-4} .

25 En ciertas realizaciones, en la fórmula T-II, R^{11} es guanidino o amidino.

En ciertas realizaciones, en la fórmula T-II, R^{11} es $-(CH_2)_m-C(O)-O-(CH_2)_m-C(O)-N-R^{n1}R^{n2}$, en la que m es uno, y R^{n1} y R^{n2} son metilo.

30 En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es un compuesto de fórmula T-III:



en la que

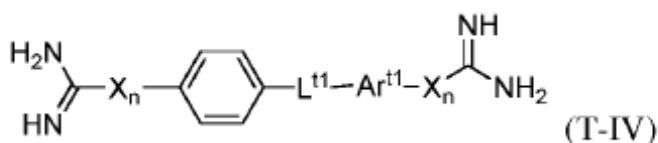
- 5 X es NH;
n es cero o uno;
L^{t1} se selecciona entre -C(O)-O-; -O-C(O)-; -O-(CH₂)_m-O-; -OCH₂-Ar^{t2}-CH₂O-; -C(O)-NR^{t3}-; y -NR^{t3}-C(O)-;
R^{t3} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido;
Ar^{t1} y Ar^{t2} son independientemente un grupo arilo sustituido o no sustituido;
- 10 m es un número de 1 a 3; y
R^{t2} se selecciona entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, acilo, aminoacilo, guanidina, amidino, carbamida, amino, amino sustituido, hidroxilo, ciano y -(CH₂)_m-C(O)-O-(CH₂)_m-C(O)-N-Rⁿ¹Rⁿ², en las que cada m es independientemente de cero a 2; y Rⁿ¹ y Rⁿ² se seleccionan independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄.

15 En ciertas realizaciones, en la fórmula T-III, R^{t2} es guanidino o amidino.

En ciertas realizaciones, en la fórmula T-III, R^{t2} es -(CH₂)_m-C(O)-O-(CH₂)_m-C(O)-N-Rⁿ¹Rⁿ², en la que m es uno, y Rⁿ¹ y Rⁿ² son metilo.

20

En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es un compuesto de fórmula T-IV:



25 en la que

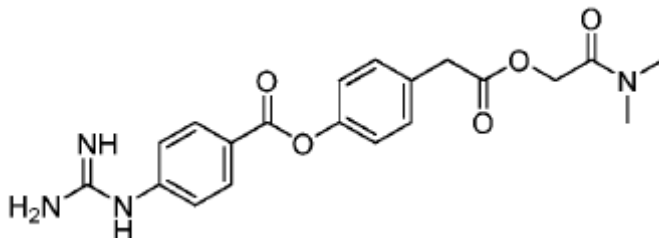
- cada X es NH;
cada n es independientemente cero o uno;
L^{t1} se selecciona entre -C(O)-O-; -O-C(O)-; -O-(CH₂)_m-O-; -OCH₂-Ar^{t2}-CH₂O-; -C(O)-NR^{t3}-; y -NR^{t3}-C(O)-;
30 R^{t3} se selecciona entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo sustituido C₁₋₆;
Ar^{t1} y Ar^{t2} son independientemente un grupo arilo sustituido o no sustituido; y
m es un número de 1 a 3.

35 En ciertas realizaciones, en la fórmula T-IV, Ar^{t1} o Ar^{t2} es fenilo.

En ciertas realizaciones, en la fórmula T-IV, Ar^{t1} o Ar^{t2} es naftilo.

En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es el Compuesto 109.

40 En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es



En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es el Compuesto 110 o una variante de bis-arilamidina del mismo; véase, por ejemplo, J. D. Geratz, M. C.-F. Cheng y R. R. Tidwell (1976) *J Med. Chem.* 19, 634-639.

45

Se ha de apreciar que se pueden usar inhibidores de otras enzimas implicadas en la asimilación de proteínas en combinación con el Compuesto KC-8 para atenuar la liberación de la oxicodeona a partir del profármaco.

Combinaciones de profármaco e inhibidor de la tripsina

5 Como se ha descrito anteriormente, la presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la tripsina y el Compuesto KC-8, un profármaco de oxicodona modificado con cetona, que comprende un prorrresto que comprende un resto escindible por la tripsina que, cuando se escinde, facilita la liberación de la oxicodona. A continuación, se describen ejemplos de composiciones que contienen el Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina.

10 Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmulas T-I a T-IV y el Compuesto KC-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica que comprende el Compuesto 109 y el Compuesto KC-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Ciertas realizaciones proporcionan una combinación de Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina, en la que el inhibidor de la tripsina se muestra en la siguiente tabla.

Profármaco	Inhibidor de la tripsina
Compuesto KC-8	SBTI
Compuesto KC-8	BBSI
Compuesto KC-8	Compuesto 101
Compuesto KC-8	Compuesto 106
Compuesto KC-8	Compuesto 108
Compuesto KC-8	Compuesto 109
Compuesto KC-8	Compuesto 110
Compuesto KC-8	camostat

Combinaciones de Compuesto KC-8 y otros fármacos

20 La divulgación proporciona el Compuesto KC-8 y un profármaco o fármaco adicional incluido en una composición farmacéutica. Dicho profármaco o fármaco proporcionaría analgesia adicional u otros beneficios. Los ejemplos incluyen opioides, acetaminofeno, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y otros analgésicos. En una realización, el Compuesto KC-8 se combinaría con un profármaco o fármaco antagonista de opioides. Otros ejemplos incluyen fármacos o profármacos que tienen beneficios distintos de, o además de, la analgesia. Las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica que comprende el Compuesto KC-8 y el acetaminofeno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 Dichas composiciones también pueden comprender un inhibidor de la tripsina. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina se selecciona entre SBTI, BBSI, Compuesto 101, Compuesto 106, Compuesto 108, Compuesto 109 y Compuesto 110. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es el Compuesto 109. En ciertas realizaciones, el inhibidor de la tripsina es camostat.

35 En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica puede comprender el Compuesto KC-8, un fármaco no opioide y al menos un opioide o profármaco de opioide.

Composiciones farmacéuticas y métodos de uso

40 Como se desvela en el presente documento, las realizaciones proporcionan una composición que comprende ácido N-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico, Compuesto KC-8. La composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones puede comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición se formula convenientemente en una forma adecuada para la administración oral (incluyendo bucal y sublingual), por ejemplo, como un comprimido, una cápsula, una película delgada, un polvo, una suspensión, una solución, un jarabe, una dispersión o una emulsión. La composición puede contener componentes convencionales en preparados farmacéuticos, por ejemplo, uno o más vehículos, aglutinantes, lubricantes, excipientes (por ejemplo, para conferir características de liberación controlada), modificadores del pH, edulcorantes, agentes de carga, agentes colorantes o agentes activos adicionales.

50 Los pacientes pueden ser seres humanos y también otros mamíferos tales como animales de granja, animales de zoológico y animales de compañía, tales como un gato, perro o caballo.

55 En otro aspecto, las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica según lo descrito anteriormente en el presente documento para su uso en el tratamiento del dolor. La composición farmacéutica de acuerdo con las realizaciones es útil, por ejemplo, en el tratamiento de un paciente que padece o está en riesgo de padecer dolor. Por consiguiente, el Compuesto KC-8 y sus composiciones se desvelan para su uso en métodos de tratamiento o prevención del dolor en un sujeto, métodos que implican la administración al sujeto de una composición desvelada.

La presente divulgación proporciona una composición desvelada para su uso en la terapia o la prevención o como un medicamento. La presente divulgación también proporciona el uso de una composición desvelada para la fabricación de un medicamento, especialmente, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor.

5 Las composiciones de la presente divulgación se pueden usar en el tratamiento o en la prevención del dolor incluyendo, pero sin limitación a incluir, dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor traumático agudo, dolor artrítico, dolor artrósico, dolor de artritis reumatoide, dolor muscular esquelético, dolor dental postquirúrgico, dolor dental, dolor miofascial, dolor por cáncer, dolor visceral, dolor diabético, dolor muscular, dolor neurálgico postherpético, dolor pélvico crónico, dolor por endometriosis, dolor inflamatorio pélvico y dolor relacionado con el parto. El dolor agudo incluye, pero sin limitación, dolor traumático o postquirúrgico agudo. El dolor crónico incluye, pero sin limitación, dolor neuropático, dolor artrítico, dolor osteoartrítico, dolor de artritis reumatoide, dolor esquelético muscular, dolor dental, dolor miofascial, dolor por cáncer, dolor diabético, dolor visceral, dolor muscular, dolor neurálgico postherpético, dolor pélvico crónico, dolor por endometriosis, dolor inflamatorio pélvico y dolor de espalda.

La presente divulgación también proporciona el Compuesto KC-8 para su uso en un método de tratamiento del dolor. La presente divulgación también proporciona el Compuesto KC-8 para su uso en un método de prevención del dolor. La presente divulgación proporciona el uso del Compuesto KC-8 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del dolor. La presente divulgación proporciona el uso del Compuesto KC-8 en la fabricación de un medicamento para la prevención del dolor. En otro aspecto, las realizaciones proporcionan una composición farmacéutica del Compuesto KC-8 para su uso en un método de tratamiento del dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en el presente documento. En otro aspecto, las realizaciones proporcionan el Compuesto KC-8 o una composición del mismo para su uso en un método de prevención del dolor en un paciente que lo necesita, que comprende administrar una cantidad eficaz de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en el presente documento.

La cantidad de composición desvelada en el presente documento que se administrará a un paciente para que sea eficaz (es decir, proporcionando niveles en sangre de oxicodona suficientes para que sean eficaces en el tratamiento o en la profilaxis del dolor) dependerá de la biodisponibilidad de la composición en particular, de la susceptibilidad de la composición en particular hacia la activación de la enzima en el intestino, así como de otros factores tales como la especie, la edad, el peso, el género y el estado del paciente, la forma de administración y el juicio del médico tratante. Si la composición también comprende un inhibidor de la tripsina, la cantidad de composición desvelada en el presente documento que se administrará a un paciente también dependerá de la cantidad y de la potencia del inhibidor de la tripsina presente en la composición. En general, la dosis de la composición puede ser tal que el Compuesto KC-8 esté en el intervalo de 0,01 miligramos de profármaco por kilogramo a 20 miligramos de profármaco por kilogramo de peso corporal (mg/kg).

Por ejemplo, una composición que comprende el Compuesto KC-8 se puede administrar a una dosis equivalente a la administración de oxicodona libre en el intervalo de 0,02 a 0,5 mg/kg de peso corporal o de 0,01 mg/kg a 10 mg/kg de peso corporal o de 0,01 a 2 mg/kg de peso corporal. En una realización, la composición se puede administrar a una dosis tal que el nivel de oxicodona alcanzado en la sangre está en el intervalo de 0,5 ng/ml a 10 ng/ml.

Como se ha desvelado anteriormente, la presente divulgación también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la tripsina y el Compuesto KC-8, un profármaco de oxicodona modificado con fenol, que comprende un prorroto que comprende un resto escindible por la tripsina que, cuando se escinde, facilita la liberación de la oxicodona. En dichas composiciones farmacéuticas, la cantidad de un inhibidor de la tripsina que se administrará al paciente para que sea eficaz (es decir, para atenuar la liberación de la oxicodona cuando la administración del Compuesto KC-8 solo llevaría a la sobreexposición de la oxicodona) dependerá de la dosis eficaz del Compuesto KC-8 y de la potencia del inhibidor de la tripsina en particular, así como de otros factores tales como la especie, la edad, el peso, el género y el estado del paciente, el modo de administración y el juicio del médico prescriptor. En general, la dosis de inhibidor de la tripsina puede estar en el intervalo de 0,05 mg a 50 mg por mg de Compuesto KC-8. En una determinada realización, la dosis de inhibidor de la tripsina puede estar en el intervalo de 0,001 mg a 50 mg por mg de Compuesto KC-8. En una realización, la dosis de inhibidor de la tripsina puede estar en el intervalo de 0,01 nanomoles a 100 micromoles por mg de Compuesto KC-8.

Realizaciones representativas de unidades de dosis de profármaco de Compuesto KC-8 e inhibidor de la tripsina con un perfil farmacocinético deseado

Las realizaciones incluyen una composición que comprende (a) un profármaco que comprende oxicodona unida covalentemente a través del oxígeno enólico a un prorroto que comprende un resto escindible por la tripsina, en el que la escisión del resto escindible por la tripsina mediante la tripsina media la liberación de la oxicodona, en la que el profármaco es el Compuesto KC-8 y (b) un inhibidor de la tripsina que interacciona con la tripsina que media la liberación controlada enzimáticamente de la oxicodona a partir del profármaco tras la ingestión de la composición.

Las realizaciones incluyen una unidad de dosis que comprende una composición, tal como una composición farmacéutica que comprende el Compuesto KC-8, un profármaco modificado con cetona y un inhibidor de la tripsina, donde el Compuesto KC-8 y el inhibidor de la tripsina están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz, proporcionando un perfil farmacocinético (PK) preseleccionado tras la ingestión. En realizaciones adicionales, el perfil PK preseleccionado comprende al menos un valor de parámetro PK que es inferior al valor de parámetro PK de la oxicodona liberada tras la ingestión de una dosis equivalente de Compuesto KC-8 en ausencia de inhibidor. En realizaciones adicionales, el valor de parámetro PK se selecciona entre un valor de $C_{m\acute{a}x}$ de la oxicodona, un valor de exposición de la oxicodona y un valor de $(1/T_{m\acute{a}x})$ de la oxicodona).

En ciertas realizaciones, la unidad de dosis proporciona un perfil PK preseleccionado tras la ingestión de al menos dos unidades de dosis. En realizaciones relacionadas, el perfil PK preseleccionado de dichas unidades de dosis se modifica en relación con el perfil PK tras la ingestión de una dosis equivalente de Compuesto KC-8 sin inhibidor. En realizaciones relacionadas, dicha unidad de dosis proporciona que la ingestión de un número creciente de las unidades de dosis proporcione un perfil PK lineal. En realizaciones relacionadas, dicha unidad de dosis proporciona que la ingestión de un número creciente de las unidades de dosis proporcione un perfil PK no lineal. En realizaciones relacionadas, el valor de parámetro PK del perfil PK de dicha unidad de dosis se selecciona entre un valor de $C_{m\acute{a}x}$ de oxicodona, un valor de $(1/T_{m\acute{a}x})$ de la oxicodona y un valor de exposición de la oxicodona.

Las realizaciones incluyen el Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina o unidades de dosis de los mismos para su uso en métodos de tratamiento de un paciente que comprenden administrar cualquiera de las composiciones, tales como composiciones farmacéuticas, que comprenden el Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente que lo necesita. Estas incluyen métodos para reducir los efectos secundarios de una terapia que comprende la administración de cualquiera de dichas composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente que lo necesita. Las realizaciones incluyen el uso de KC-8, o sus composiciones, para su uso en métodos para mejorar la observancia por parte del paciente de una terapia prescrita por un médico que comprende dirigir la administración de cualquiera de dichas composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas, o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente que lo necesita. Dichas realizaciones pueden proporcionar la mejora de la observancia por parte del paciente de una terapia prescrita en comparación con la observancia del paciente de una terapia prescrita usando el fármaco y/o usando el profármaco sin inhibidor en comparación con el profármaco con inhibidor.

Las realizaciones incluyen el Compuesto KC-8, o sus composiciones, para su uso en métodos de reducción del riesgo de sobredosis no intencionada de oxicodona, que comprenden dirigir la administración de cualquiera de dichas composiciones, por ejemplo, composiciones farmacéuticas o unidades de dosis descritas en el presente documento a un paciente en necesidad de tratamiento. Las realizaciones incluyen métodos de fabricación de una unidad de dosis que comprenden combinar el Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina en una unidad de dosis, en los que el Compuesto KC-8 y el inhibidor de la tripsina están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de la oxicodona a partir del Compuesto KC-8.

Las realizaciones incluyen el uso de KC-8, sus composiciones o unidades de dosis para su uso en métodos disuasorios del uso indebido o abuso de múltiples unidades de dosis del Compuesto KC-8, que comprenden combinar el Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina en una unidad de dosis, en los que el **Compuesto KC-8** y el inhibidor de la tripsina están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de la oxicodona a partir del Compuesto KC-8, de modo que la ingestión de múltiples de unidades de dosis por un paciente no proporcione una liberación proporcional de oxicodona. En **métodos** adicionales, la liberación de fármaco se reduce en comparación con la liberación de fármaco por una dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor.

En el presente documento, también se describe un método de identificación de un inhibidor de la tripsina y profármaco de Compuesto KC-8 adecuado para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método se puede realizar en forma de, por ejemplo, un ensayo *in vitro*, un ensayo *in vivo* o un ensayo *ex vivo*.

En el presente documento, también se describen métodos de identificación de un inhibidor de la tripsina y profármaco de Compuesto KC-8 adecuados para la formulación en una unidad de dosis, que comprenden combinar el profármaco de Compuesto KC-8, un inhibidor de la tripsina y tripsina en una mezcla de reacción, y detectar la conversión del profármaco, en los que una reducción de la conversión del profármaco en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión del profármaco en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el inhibidor de la tripsina y el profármaco de Compuesto KC-8 son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

En el presente documento, también se describen métodos de identificación de un inhibidor de la tripsina y profármaco de Compuesto KC-8 adecuados para la formulación en una unidad de dosis, que comprenden administrar a un animal un inhibidor de la tripsina y profármaco de Compuesto KC-8, y detectar la conversión de profármaco, en los que una reducción de la conversión de la oxicodona en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión de la oxicodona en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el inhibidor de la

tripsina y el profármaco de Compuesto KC-8 son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. En ciertos **métodos**, la administración comprende la administración al animal de dosis crecientes de inhibidor administradas junto con una dosis fija seleccionada de profármaco. La detección de la conversión del profármaco puede facilitar la identificación de una dosis de inhibidor y una dosis de profármaco que proporcione un perfil farmacocinético (PK) preseleccionado. Dichos métodos se pueden realizar en forma de, por ejemplo, un ensayo *in vivo* o un ensayo *ex vivo*.

En el presente documento, también se describen métodos de identificación de un inhibidor de la tripsina y profármaco de Compuesto KC-8 adecuados para la formulación en una unidad de dosis, que comprenden administrar a un tejido animal un inhibidor de la tripsina y profármaco de Compuesto KC-8, y detectar la conversión del profármaco, en los que una reducción de la conversión del profármaco en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión del profármaco en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el inhibidor de la tripsina y el profármaco de Compuesto KC-8 son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

Unidades de dosis de profármaco de Compuesto KC-8 e inhibidor de la tripsina con un perfil farmacocinético deseado

La presente divulgación proporciona unidades de dosis de profármaco e inhibidor que pueden proporcionar un perfil farmacocinético (PK) deseado. Las unidades de dosis pueden proporcionar un perfil PK modificado en comparación con un perfil PK de referencia según lo desvelado en el presente documento. Se apreciará que un perfil PK modificado puede proporcionar un perfil farmacodinámico (PD) modificado. La ingestión de múltiplos de dicha unidad de dosis también puede proporcionar un perfil PK deseado.

A menos que se indique específicamente lo contrario, "unidad de dosis", como se usa en el presente documento, se refiere a una combinación de un profármaco escindible por la tripsina y un inhibidor de la tripsina. Una "unidad de dosis individual" es una sola unidad de una combinación de un profármaco de escindible por la tripsina y un inhibidor de la tripsina, donde la unidad de dosis individual proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de fármaco (es decir, una cantidad suficiente de fármaco para efectuar un efecto terapéutico, por ejemplo, una dosis dentro de la ventana terapéutica o del intervalo terapéutico del fármaco respectivo). "Unidades de dosis múltiples" o "múltiplos de una unidad de dosis" o un "múltiplo de una unidad de dosis" se refieren a al menos dos unidades de dosis individuales.

Como se usa en el presente documento, un "perfil PK" se refiere a un perfil de concentración de fármaco en sangre o en plasma. Dicho perfil puede ser una relación de la concentración de fármaco en el tiempo (es decir, una "perfil PK de concentración-tiempo") o una relación de la concentración de fármaco en función del número de dosis ingeridas (es decir, un "perfil PK de concentración-dosis"). Un perfil PK se caracteriza por parámetros PK.

Como se usa en el presente documento, un "parámetro PK" se refiere a una medida de la concentración del fármaco en sangre o en plasma, tal como: 1) "C_{máx} del fármaco", la concentración máxima de fármaco alcanzada en la sangre o en el plasma; 2) "T_{máx} del fármaco", el tiempo transcurrido tras la ingestión hasta alcanzar la C_{máx}; y 3) "exposición al fármaco", la concentración total de fármaco presente en la sangre o en el plasma en un período de tiempo seleccionado, que se puede medir usando el área bajo la curva (AUC) de un transcurso de tiempo de liberación del fármaco durante un período seleccionado de tiempo (t). La modificación de uno o más parámetros PK proporciona un perfil PK modificado.

Con el fin de describir las características de las unidades de dosis de la presente divulgación, los "valores de los parámetros PK" que definen un perfil PK incluyen la C_{máx} del fármaco (por ejemplo, C_{máx} de la oxicodona), la exposición total al fármaco (por ejemplo, área bajo la curva) (por ejemplo, la exposición a la oxicodona) y 1/(T_{máx} del fármaco) (de manera que una disminución de 1/T_{máx} es indicativa de un retraso de T_{máx} en relación con un T_{máx} de referencia) (por ejemplo, 1/T_{máx} de la oxicodona). Por lo tanto, una disminución de un valor de parámetro PK con relación a un valor de parámetro PK de referencia puede indicar, por ejemplo, una disminución de la C_{máx} del fármaco, una disminución de la exposición al fármaco y/o un T_{máx} retardado.

Las unidades de dosis de la presente divulgación se pueden adaptar, proporcionando un perfil PK modificado, por ejemplo, un perfil PK que sea diferente del alcanzado a partir de la dosificación de una dosis dada de profármaco en ausencia de inhibidor (es decir, sin inhibidor). Por ejemplo, las unidades de dosis pueden proporcionar al menos una de entre la reducción de la C_{máx} del fármaco, el retardo del T_{máx} del fármaco y/o la reducción de la exposición al fármaco en comparación con la ingestión de una dosis de profármaco en la misma cantidad, pero en ausencia de inhibidor. Dicha modificación se debe a la inclusión de un inhibidor en la unidad de dosis.

Como se usa en el presente documento, "un perfil farmacodinámico (PD)" se refiere a un perfil de la eficacia de un fármaco en un paciente (o sujeto o usuario), que se caracteriza por parámetros PD. Los "parámetros PD" incluyen "E_{máx} del fármaco" (la eficacia máxima del fármaco), "CE₅₀ del fármaco" (la concentración de fármaco al 50 % de la E_{máx}) y los efectos secundarios.

La Figura 1 es un esquema que ilustra un ejemplo del efecto de aumentar las concentraciones de inhibidor en el

parámetro PK de $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco para una dosis fija de profármaco. A bajas concentraciones de inhibidor, puede que no haya ningún efecto detectable en la liberación del fármaco, como se ilustra con la parte de la meseta de la gráfica de $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco (eje Y) frente a la concentración de inhibidor (eje X). A medida que aumenta la concentración de inhibidor, se alcanza una concentración a la que se atenúa la liberación del fármaco a partir del profármaco, causando una reducción o supresión de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco. Por lo tanto, el efecto del inhibidor sobre un parámetro PK del profármaco para una unidad de dosis de la presente divulgación puede variar de no detectable a moderada, para completar la inhibición (es decir, la liberación del fármaco no detectable).

Una unidad de dosis se puede adaptar, proporcionando un perfil PK deseado (por ejemplo, un perfil PK de concentración-tiempo) tras la ingestión de una sola dosis. Una unidad de dosis se puede adaptar, proporcionando un perfil PK deseado (por ejemplo, un perfil PK de concentración-dosis) tras la ingestión de múltiples unidades de dosis (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o más unidades de dosis).

Unidades de dosis que proporcionan perfiles PK modificados

Una combinación de un profármaco y un inhibidor en una unidad de dosis puede proporcionar un perfil PK deseado (o "preseleccionado") (por ejemplo, un perfil PK de concentración-tiempo) tras la ingestión de una sola dosis. El perfil PK de dicha unidad de dosis se puede caracterizar por uno o más de entre $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco preseleccionada, un $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco preseleccionado o exposición al fármaco preseleccionada. El perfil PK de la unidad de dosis se puede modificar en comparación con un perfil PK alcanzado a partir de la dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor (es decir, una dosis que es igual a la unidad de dosis excepto que carece de inhibidor).

Un perfil PK modificado puede tener una disminución del valor de parámetro PK con respecto a un valor de parámetro PK de referencia (por ejemplo, un valor de parámetro PK de un perfil PK tras la ingestión de una dosis de profármaco que es equivalente a una unidad de dosis, excepto sin inhibidor). Por ejemplo, una unidad de dosis puede proporcionar una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, una reducción de la exposición al fármaco y/o un retardo del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco.

La Figura 2 presenta gráficos esquemáticos que muestran ejemplos de perfiles PK de concentración-tiempo modificados de una unidad de dosis individual. El panel A es un esquema de la concentración de fármaco en sangre o en plasma (eje Y) después de un período de tiempo (eje X) tras la ingestión de profármaco en ausencia o presencia de inhibidor. La línea superior continua del Panel A muestra un ejemplo de la concentración del fármaco tras la ingestión de profármaco sin inhibidor. La línea inferior discontinua del Panel A representa la concentración de fármaco tras la ingestión de la misma dosis de profármaco con inhibidor. La ingestión de inhibidor con profármaco proporciona una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco producida como consecuencia de la ingestión de la misma cantidad de profármaco en ausencia de inhibidor. El Panel A también ilustra que la exposición total al fármaco tras la ingestión del profármaco con inhibidor también se reduce con respecto a la ingestión de la misma cantidad de profármaco sin inhibidor.

El Panel B de la Figura 2 proporciona otro ejemplo de una unidad de dosis que tiene un perfil PK de concentración-tiempo modificado. Al igual que en el Panel A, la línea superior continua representa la concentración de fármaco en el tiempo en la sangre o en el plasma tras la ingestión del profármaco sin inhibidor, mientras que la línea inferior discontinua representa la concentración del fármaco tras la ingestión de la misma cantidad de profármaco con inhibidor. En este ejemplo, la unidad de dosis proporciona un perfil PK que tiene una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, una reducción de la exposición al fármaco y un retardo del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco (es decir, reducción de $(1/T_{m\acute{a}x})$ del fármaco) con respecto a la ingestión de la misma dosis de profármaco sin inhibidor.

El Panel C de la Figura 2 proporciona otro ejemplo de una unidad de dosis que tiene un perfil PK de concentración-tiempo modificado. Al igual que en el Panel A, la línea continua representa la concentración de fármaco a lo largo del tiempo en la sangre o en el plasma tras la ingestión del profármaco sin inhibidor, mientras que la línea discontinua representa la concentración de fármaco tras la ingestión de la misma cantidad de profármaco con inhibidor. En este ejemplo, la unidad de dosis proporciona un perfil PK que tiene un retardo del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco (es decir, reducción de $(1/T_{m\acute{a}x})$ del fármaco) con respecto a la ingestión de la misma dosis de profármaco sin inhibidor.

Las unidades de dosis que proporcionan un perfil PK modificado (por ejemplo, una reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco y/o un retardo del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco en comparación con un perfil PK de fármaco o un perfil PK de profármaco sin inhibidor) encuentran uso en la adaptación de la dosis de fármaco de acuerdo con las necesidades del paciente (por ejemplo, a través de la selección de una determinada unidad de dosis y/o la selección de una pauta posológica), la reducción de los efectos secundarios y/o la mejora de la observancia del tratamiento por parte del paciente (en comparación con los efectos secundarios o la observancia del tratamiento por parte del paciente asociados con el fármaco o con el profármaco sin inhibidor). Como se usa en el presente documento, "observancia del tratamiento por parte del paciente" se refiere a si un paciente sigue las directrices de un clínico (por ejemplo, un médico) incluyendo la ingestión de una dosis que no sea significativamente superior ni significativamente inferior a la prescrita. Dichas unidades de dosis también reducen el riesgo de uso indebido, abuso o sobredosis por un paciente en comparación con dicho/s riesgo/s asociado/s con el fármaco o profármaco sin inhibidor. Por ejemplo, las unidades de dosis con una menor $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco proporcionan menos placer tras su ingestión que una dosis de

la misma cantidad de fármaco y/o la misma cantidad de profármaco sin inhibidor.

Unidades de dosis que proporcionan perfiles PK modificados tras la ingestión de múltiples unidades de dosis

5 Una unidad de dosis de la presente divulgación se puede adaptar, proporcionando un perfil PK deseado (por ejemplo, un perfil PK de concentración-tiempo o un perfil PK de concentración-dosis) tras la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o más unidades de dosis). Un perfil PK de concentración-dosis se refiere a la relación entre un parámetro PK seleccionado y un número de unidades de dosis individuales ingeridas. Dicho perfil puede ser proporcional a la dosis, lineal (un perfil PK lineal) o no lineal (un perfil PK no lineal). Un perfil de PK de concentración-dosis modificado se puede proporcionar mediante el ajuste de las cantidades relativas de profármaco e inhibidor contenidas en una sola unidad de dosis y/o mediante el uso de un profármaco y/o inhibidor diferente.

15 La Figura 3 proporciona esquemas de ejemplos de perfiles PK de concentración-dosis (ilustrados por la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, eje Y) que se pueden proporcionar mediante la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis (eje X) de la presente divulgación. Cada perfil puede compararse con un perfil PK de concentración-dosis proporcionado por dosis crecientes de fármaco solo, en el que la cantidad de fármaco en sangre o plasma de una dosis representa una cantidad terapéuticamente eficaz equivalente a la cantidad de fármaco liberada en la sangre o en el plasma por una
20 unidad de dosis de la divulgación. Dicho un perfil PK de "fármaco solo" normalmente es proporcional a la dosis, con una pendiente lineal positiva en ángulo de cuarenta y cinco grados. También se ha de apreciar que un perfil PK de concentración-dosis resultante de la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis de la divulgación también se puede comparar con otras referencias tales como un perfil PK de concentración-dosis proporcionado por la ingestión de un número creciente de dosis de profármaco sin inhibidor, en el que la cantidad de fármaco liberada en la sangre o en el plasma por una sola dosis de profármaco en ausencia de inhibidor representa una cantidad terapéuticamente eficaz equivalente a la cantidad de fármaco liberada en la sangre o en el plasma en una unidad de dosis de la divulgación.

30 Como se ilustra mediante la relación entre la concentración de profármaco y de inhibidor en la Figura 1, una unidad de dosis puede incluir inhibidor en una cantidad que no afecte de forma detectable a la liberación del fármaco tras la ingestión. La ingestión de múltiplos de dicha unidad de dosis pueden proporcionar un perfil PK de concentración-dosis tal que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y el valor de parámetro PK sea lineal con una pendiente positiva, lo que es similar a, por ejemplo, un perfil PK proporcional a la dosis de cantidades crecientes de profármaco solo. El Panel A de la Figura 3 representa dicho perfil. Las unidades de dosis que proporcionan un perfil PK de concentración-dosis que tiene dicho cambio no detectable en la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco *in vivo* en comparación con el perfil de profármaco solo pueden encontrar uso en la inhibición de la conversión enzimática del profármaco a partir de una unidad de dosis que tenga suficiente inhibidor para reducir o prevenir la escisión *in vitro* del profármaco escindible enzimáticamente por su respectivo enzima.

40 El Panel B de la Figura 3 representa un perfil PK de concentración-dosis tal que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro PK es lineal con pendiente positiva, en el que el perfil presenta una pendiente reducida con relación al panel A. Dicha unidad de dosis proporciona un perfil que tiene un valor de parámetro PK reducido (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) en relación con un valor de parámetro PK de referencia que presenta proporcionalidad de la dosis.

45 Los perfiles PK de concentración-dosis tras la ingestión de múltiplos de una unidad de dosis pueden ser no lineales. El Panel C de la Figura 3 representa un ejemplo de un perfil PK de concentración-dosis no lineal, bifásico. En este ejemplo, el perfil PK de concentración-dosis bifásico contiene una primera fase durante la que el perfil PK de concentración-dosis tiene un aumento positivo, y luego una segunda fase durante la que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro PK (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) es relativamente plana (sustancialmente lineal con pendiente cero). Para dicha unidad de dosis, por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco se puede aumentar para un número seleccionado de unidades de dosis (por ejemplo, 2, 3 o 4 unidades de dosis). Sin embargo, la ingestión de unidades de dosis adicionales no proporciona un aumento significativo de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco.

55 El Panel D de la Figura 3 representa otro ejemplo de un perfil PK de concentración-dosis no lineal, bifásico. En este ejemplo, el perfil PK de concentración-dosis bifásico se caracteriza por una primera fase durante la que el perfil PK de concentración-dosis tiene un aumento positivo, y una segunda fase durante la que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro PK (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) se reduce. Las unidades de dosis que proporcionan este perfil PK de concentración-dosis proporcionan un aumento de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco para un número seleccionado de unidades de dosis ingeridas (por ejemplo, 2, 3, o 4 unidades de dosis). Sin embargo, la ingestión de más unidades de dosis adicionales no proporciona un aumento significativo de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco y, en su lugar, proporciona la reducción de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco.

65 El Panel E de la Figura 3 representa un perfil PK de concentración-dosis en el que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un parámetro PK (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) es lineal con pendiente cero.

Dichas unidades de dosis no proporcionan un aumento ni una reducción significativos de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco con la ingestión de múltiplos de unidades de dosis.

5 El Panel F de la Figura 3 representa un perfil PK de concentración-dosis en el que la relación entre el número de unidades de dosis ingeridas y un valor de parámetro PK (por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco) es lineal con una pendiente negativa. Así pues, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco disminuye a medida que aumenta el número de unidades de dosis ingeridas.

10 Las unidades de dosis que proporcionan perfiles PK de concentración-dosis cuando se ingieren múltiplos de una unidad de dosis encuentran uso en la adaptación de una pauta posológica, proporcionando un nivel terapéutico de fármaco liberado al tiempo que reducen el riesgo de sobredosis, mal uso o abuso. Dicha reducción del riesgo se puede comparar con una referencia, por ejemplo, con la administración de fármaco solo o profármaco solo. En una realización, se reduce el riesgo en comparación con la administración de un fármaco o profármaco que proporciona un perfil PK de concentración-dosis proporcional. Una unidad de dosis que proporciona un perfil PK de concentración-dosis puede reducir el riesgo de sobredosis para el paciente a través de la ingestión accidental de unidades de dosis por encima de una dosis prescrita. Dicha unidad de dosis puede reducir el riesgo de uso indebido del paciente (por ejemplo, mediante automedicación). Dicha unidad de dosis puede desalentar el abuso a través de la ingestión deliberada de múltiples unidades de dosis. Por ejemplo, una unidad de dosis que proporciona un perfil PK de concentración-dosis bifásico puede permitir un aumento de la liberación del fármaco para un número limitado de unidades de dosis ingeridas, tras el que no se produzca un aumento de la liberación del fármaco con la ingestión de más unidades de dosis. En otro ejemplo, una unidad de dosis que proporciona un perfil PK de concentración-dosis de pendiente cero puede permitir la retención de un perfil de liberación del fármaco similar, con independencia del número de unidades de dosis ingeridas.

25 La ingestión de múltiplos de una unidad de dosis puede proporcionar el ajuste de un valor de parámetro PK respecto a la ingestión de múltiplos de la misma dosis (ya sea como fármaco solo o como un profármaco) en ausencia de inhibidor de manera que, por ejemplo, la ingestión de un número seleccionado (por ejemplo, 2, 3, 4 o más) de una unidad de dosis individual proporciona una disminución de un valor de parámetro PK en comparación con la ingestión del mismo número de dosis en ausencia de inhibidor.

30 Las composiciones farmacéuticas incluyen aquellas que tienen un inhibidor, proporcionando la protección de un compuesto terapéutico de la degradación en el tracto GI. El inhibidor se pueden combinar con un fármaco (es decir, no un profármaco), proporcionando la protección del fármaco de la degradación en el sistema GI. En este ejemplo, la composición de inhibidor y fármaco proporciona un perfil PK modificado mediante el aumento de un parámetro PK. 35 El inhibidor también se puede combinar con un profármaco que sea susceptible a la degradación por un enzima GI y que tenga un sitio de acción fuera del tracto GI. En esta composición, el inhibidor protege el profármaco ingerido en el tracto GI antes de su distribución fuera del tracto GI y de la escisión en un sitio de acción deseado.

40 **Métodos usados para definir las cantidades relativas de profármaco e inhibidor en una unidad de dosis**

Se pueden elaborar unidades de dosis que proporcionen un perfil PK deseado, tales como un perfil PK de concentración-tiempo deseado y/o un perfil PK de concentración-dosis deseado, mediante la combinación de un fármaco y un inhibidor en una unidad de dosis en cantidades relativas eficaces, proporcionando la liberación del fármaco que proporcione un perfil PK de fármaco deseado tras ser ingerida por un paciente.

45 Los profármacos se pueden seleccionar como adecuados para su uso en una unidad de dosis mediante la determinación de la competencia de liberación de fármaco mediada por la tripsina del profármaco. Esto se puede realizar *in vitro*, *in vivo* o *ex vivo*.

50 Se pueden realizar ensayos *in vitro* mediante la combinación de un profármaco con tripsina en una mezcla de reacción. La tripsina se puede proporcionar en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para catalizar la escisión del profármaco. Los ensayos se realizan en condiciones adecuadas y, opcionalmente, pueden realizarse en condiciones que imiten a las que se encuentran en el tracto GI de un sujeto, por ejemplo, de un ser humano. La "conversión del profármaco" se refiere a la liberación de fármaco a partir del profármaco. La conversión del profármaco puede evaluarse mediante la detección de un nivel de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado) y/o mediante la detección de un nivel de profármaco que se mantiene en presencia de tripsina. La conversión del profármaco también puede evaluarse mediante la detección de la velocidad a la que se produce un producto de conversión del profármaco o la velocidad a la que desaparece el profármaco. Un aumento del fármaco liberado, o una disminución del profármaco, indican que se ha producido la conversión del profármaco. 55 Los profármacos que presentan un nivel aceptable de conversión del profármaco en presencia de tripsina dentro de un período de tiempo aceptable son adecuados para su uso en una unidad de dosis en combinación con un inhibidor de la tripsina. 60

Los ensayos *in vivo* pueden evaluar la idoneidad de un profármaco para su uso en una unidad de dosis mediante la administración del profármaco a un animal (por ejemplo, un ser humano o un animal, por ejemplo, rata, perro, cerdo, etc.). Dicha administración puede ser enteral (por ejemplo, administración oral). La conversión del profármaco se

puede detectar, por ejemplo, mediante la detección de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado o un metabolito de fármaco liberado) o la detección de profármaco en sangre o plasma del animal en uno o varios puntos temporales deseados después de la administración.

- 5 Los ensayos *ex vivo*, tales como un ensayo de bucle intestinal o ensayo de bucle intestinal invertido, pueden evaluar la idoneidad de un profármaco para su uso en una unidad de dosis, por ejemplo, mediante la administración del profármaco en una sección ligada del intestino de un animal. La conversión de profármaco se puede detectar, por ejemplo, detectando un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado o un metabolito de fármaco liberado) o detectando el profármaco en el bucle intestinal ligado del animal en uno o varios puntos temporales deseados tras la administración.

15 En general, los inhibidores se seleccionan basándose, por ejemplo, en la actividad de interacción con la tripsina que media la liberación de fármaco a partir de un profármaco con el que el inhibidor se va a administrar. Dichos ensayos pueden realizarse en presencia de la enzima ya sea con o sin profármaco. Los inhibidores también se pueden seleccionar de acuerdo con propiedades tales como la semivida en el sistema GI, la potencia, la avidéz, la afinidad, el tamaño molecular y/o el perfil de inhibición enzimática (por ejemplo, la pendiente de la curva de inhibición en un ensayo de actividad enzimática, la velocidad de inicio de la inhibición). Los inhibidores para su uso en combinaciones profármaco-inhibidor se pueden seleccionar mediante el uso de ensayos *in vitro*, *in vivo* y/o *ex vivo*.

20 Una realización es un método de identificación de un profármaco y un inhibidor de la tripsina adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende combinar un profármaco (por ejemplo, el Compuesto KC-8), un inhibidor de la tripsina y tripsina en una mezcla de reacción, y detectar la conversión del profármaco. Dicha combinación se ensaya para determinar una interacción entre el profármaco, el inhibidor y la enzima, es decir, se ensaya para determinar cómo el inhibidor va a interactuar con la enzima que media la liberación controlada enzimáticamente del fármaco a partir del profármaco. En una realización, una disminución de la conversión de profármaco en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión de profármaco en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el profármaco y el inhibidor de la tripsina son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método puede ser un ensayo *in vitro*.

30 **También se describe en el presente documento** un método de identificación de un profármaco y un inhibidor de la tripsina adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende administrar a un animal un profármaco (por ejemplo, el Compuesto KC-8) y un inhibidor de la tripsina, y detectar la conversión de profármaco. En una realización, una disminución de la conversión de profármaco en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión de profármaco en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el profármaco y el inhibidor de la tripsina son adecuados para la formulación en una unidad de dosis. Dicho método puede ser un ensayo *in vivo*; por ejemplo, el profármaco y el inhibidor de la tripsina se pueden administrar por vía oral. Dicho método también puede ser un ensayo *ex vivo*; por ejemplo, el profármaco y el inhibidor de la tripsina se pueden administrar por vía oral o en un tejido tal como un intestino, puesto al descubierto al menos temporalmente. La detección puede producirse en la sangre o en el plasma o en el tejido respectivo. Como se usa en el presente documento, tejido se refiere al propio tejido y también puede referirse al contenido del tejido.

45 Una realización es un método de identificación de un profármaco y un inhibidor de la tripsina adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende administrar un profármaco y un inhibidor de la tripsina a un tejido animal que se ha extirpado de un animal, y detectar la conversión de profármaco. En una realización, una disminución de la conversión de profármaco en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión de profármaco en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el profármaco y el inhibidor de la tripsina son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

50 Los ensayos *in vitro* pueden realizarse mediante la combinación de un profármaco, un inhibidor de la tripsina y tripsina en una mezcla de reacción. La tripsina se puede proporcionar en la mezcla de reacción en una cantidad suficiente para catalizar la escisión del profármaco, y realizar los ensayos en condiciones adecuadas, opcionalmente, en condiciones que imitan a las que se encuentran en un tracto GI de un sujeto, por ejemplo, un ser humano. La conversión de profármaco se puede evaluar mediante la detección de un nivel de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco liberado) y/o mediante la detección de un nivel de profármaco mantenido en presencia de tripsina. La conversión de profármaco también puede evaluarse mediante la detección de la velocidad a la que se produce un producto de conversión de profármaco o la velocidad a la que desaparece el profármaco. La conversión de profármaco que se modifica en presencia de inhibidor en comparación con un nivel de conversión de profármaco en ausencia de inhibidor indica que el inhibidor es adecuado para atenuar la conversión del profármaco y para su uso en una unidad de dosis. Las mezclas de reacción que tienen una cantidad fija de profármaco y cantidades crecientes de inhibidor, o una cantidad fija de inhibidor y cantidades crecientes de profármaco, se pueden usar para identificar las cantidades relativas de profármaco e inhibidor que proporcionan una modificación deseada de la conversión de profármaco.

65 Los ensayos *in vivo* pueden evaluar combinaciones de profármacos e inhibidores mediante la administración conjunta de profármaco e inhibidor a un animal. Dicha administración conjunta puede ser enteral. "Administración conjunta" se refiere a la administración de profármaco e inhibidor como dosis separadas o una dosis combinada (es

decir, en la misma formulación). La conversión de profármaco se puede detectar mediante, por ejemplo, la detección de un producto de la conversión del profármaco (por ejemplo, fármaco o metabolito de fármaco liberado) o la detección de profármaco en la sangre o el plasma del animal en uno o varios puntos temporales deseados tras la administración. Se pueden identificar combinaciones de profármaco e inhibidor que proporcionen un nivel de conversión de profármaco que produzca un perfil PK deseado en comparación con, por ejemplo, el profármaco sin inhibidor.

Las combinaciones de cantidades relativas de profármaco e inhibidor que proporcionan un perfil PK deseado se pueden identificar mediante la administración a animales de una cantidad fija de profármaco y cantidades crecientes de inhibidor, o de una cantidad fija de inhibidor y cantidades crecientes de profármaco. Luego, se pueden determinar uno o más parámetros PK, por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco y la exposición al fármaco. Las cantidades relativas de profármaco e inhibidor que proporcionan un perfil PK deseado se identifican como las cantidades de profármaco e inhibidor para su uso en una unidad de dosis. El perfil PK de la combinación de profármaco e inhibidor se puede caracterizar, por ejemplo, por una reducción del valor del parámetro PK en relación con el profármaco sin inhibidor. Una disminución del valor del parámetro PK de una combinación de inhibidor con respecto al profármaco (por ejemplo, una disminución de la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco, una reducción de $1/T_{m\acute{a}x}$ del fármaco (es decir, un retardo del $T_{m\acute{a}x}$ del fármaco) o una reducción de la exposición al fármaco) con relación a un valor del parámetro PK correspondiente después de la administración de profármaco sin inhibidor puede ser indicativo de una combinación de inhibidor con respecto a profármaco que puede proporcionar un perfil PK deseado. Los ensayos se pueden realizar con diferentes cantidades relativas de inhibidor y profármaco.

Se pueden usar ensayos *in vivo* para identificar combinaciones de profármaco e inhibidor que proporcionen unidades de dosis que proporcionen un perfil PK de concentración-dosis deseado tras la ingestión de múltiplos de la unidad de dosis (por ejemplo, al menos 2, al menos 3, al menos 4 o más). Los ensayos *ex vivo* se pueden realizar mediante la administración directa de profármaco e inhibidor en un tejido y/o su contenido de un animal, tal como el intestino, incluyendo la introducción mediante inyección en el lumen de un intestino ligado (por ejemplo, un ensayo de bucle intestinal o asa intestinal, o un ensayo de intestino invertido). Un ensayo *ex vivo* también se puede realizar mediante la escisión de un tejido y/o su contenido de un animal y la introducción de profármaco e inhibidor en dichos tejidos y/o contenidos.

Por ejemplo, se selecciona una dosis de profármaco que se desee para una unidad de dosis individual (por ejemplo, una cantidad que proporcione un nivel eficaz de fármaco en plasma). Un múltiplo de unidades de dosis individuales para el que luego se seleccione una relación entre ese múltiplo y un parámetro PK que se vaya a ensayar. Por ejemplo, si se va a diseñar un perfil PK de concentración-dosis para la ingestión de 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 unidades de dosis, entonces se determina la cantidad de profármaco equivalente a la ingestión de ese mismo número de dosis (denominada "dosis alta"). El múltiplo de unidades de dosis se puede seleccionar basándose en el número de píldoras ingeridas a la que la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco se modifica con respecto a la ingestión de la unidad de dosis individual. Si, por ejemplo, el perfil se va a proporcionar para disuadir del abuso, entonces, se puede seleccionar un múltiplo de 10, por ejemplo. Se puede ensayar varios inhibidores diferentes (por ejemplo, de un panel de inhibidores) usando diferentes cantidades relativas de inhibidor y profármaco. Los ensayos se pueden usar para identificar una o varias combinaciones adecuadas de inhibidor y profármaco para obtener una sola unidad de dosis que sea terapéuticamente eficaz, de manera que dicha combinación, cuando se ingiera como un múltiplo de unidades de dosis, proporcione un parámetro PK modificado en comparación con la ingestión del mismo múltiplo de solo fármaco o profármaco (en el que una sola dosis bien de fármaco o de profármaco solo libere en la sangre o en el plasma la misma cantidad de fármaco que es liberada por una sola unidad de dosis).

Entonces, se administran conjuntamente cantidades crecientes de inhibidor a los animales con la dosis alta de profármaco. Se identifica el nivel de dosis de inhibidor que proporciona una $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco deseada tras la ingestión de la dosis alta de profármaco y se determina la proporción de inhibidor con respecto al profármaco resultante.

Entonces, se administran el profármaco y el inhibidor conjuntamente en cantidades equivalentes a la proporción de inhibidor con respecto al profármaco que proporcione el resultado deseado a la dosis alta de profármaco. Después, se evalúa el valor del parámetro PK de interés (por ejemplo, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco). Si se produce un valor del parámetro PK deseado tras la ingestión de la unidad de dosis equivalente, entonces se identifican las unidades de dosis individuales que proporcionan un perfil PK de concentración-dosis deseado. Por ejemplo, cuando se desea un perfil lineal de dosis cero, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco tras la ingestión de una unidad de dosis individual no aumenta significativamente tras la ingestión de un número múltiple de las unidades de dosis individuales.

Métodos de fabricación, formulación y envasado de unidades de dosis

Las unidades de dosis de la presente divulgación se pueden fabricar usando métodos de fabricación disponibles en la técnica, y pueden ser de varias formas adecuadas para la administración enteral (incluyendo oral, bucal y sublingual), por ejemplo, como un comprimido, cápsula, película delgada, en polvo, suspensión, solución, jarabe, dispersión o emulsión. La unidad de dosis puede contener componentes convencionales en las preparaciones farmacéuticas, por ejemplo, uno o más vehículos, aglutinantes, lubricantes, excipientes (por ejemplo, para conferir

características de liberación controlada), modificadores del pH, agentes aromatizantes (por ejemplo, edulcorantes), agentes de carga, agentes colorantes o agentes activos adicionales. Las unidades de dosis de la presente divulgación pueden incluir un recubrimiento entérico o de otro/s componente/s para facilitar la protección del ácido del estómago, cuando se desee.

5 Las unidades de dosis pueden ser de cualquier tamaño o forma adecuados. La unidad de dosis puede ser de cualquier forma adecuada para la administración enteral, por ejemplo, elipsoide, lenticular, circular, rectangular, cilíndrica, y similares.

10 Las unidades de dosis proporcionadas como unidades de dosis en seco pueden tener un peso total de aproximadamente 1 microgramo a aproximadamente 1 gramo, y pueden ser de aproximadamente 5 microgramos a 1,5 gramos, de aproximadamente 50 microgramos a 1 gramo, de aproximadamente 100 microgramos a 1 gramo, de 50 microgramos a 750 miligramos, y puede ser de aproximadamente 1 microgramo a 2 gramos.

15 Las unidades de dosis pueden comprender componentes en cualquier cantidad relativa. Por ejemplo, las unidades de dosis pueden ser del aproximadamente 0,1 % al 99 % en peso de principios activos (es decir, profármacos e inhibidor) por peso total de la unidad de dosis (del 0,1 % al 99 % de peso total combinado de profármaco e inhibidor por peso total de unidad de dosis individual). En algunas realizaciones, las unidades de dosis pueden ser del 10 % al 50 %, del 20 % al 40 %, o del aproximadamente 30 % en peso de principios activos por unidad de dosis de peso total.

20 Las unidades de dosis se pueden proporcionar en varias formas diferentes y, opcionalmente, proporcionarse en una forma adecuada para el almacenamiento. Por ejemplo, las unidades de dosis pueden estar dispuestas dentro de un recipiente adecuado para contener una composición farmacéutica. El recipiente puede ser, por ejemplo, un bote (por ejemplo, con un dispositivo de cierre, tal como una tapa), un paquete de ampollas (por ejemplo, que pueda proporcionar el recinto de una o más unidades de dosis por ampolla), un vial, envases flexibles (por ejemplo, bolsas de plástico o Mylar selladas), una ampolla (para las unidades de dosis individuales en solución), un cuentagotas, una película delgada, un tubo y similares.

25 Los recipientes pueden incluir una tapa (por ejemplo, tapón de rosca) que esté conectada de manera desmontable al recipiente sobre una abertura a través de la cual se pueda acceder a las unidades de dosis dispuestas dentro del recipiente.

30 Los recipientes pueden incluir un sello que puede servir como un elemento resistente a prueba de manipulación y/o manipulación indebida, de manera que el sello se rompa al acceder a una unidad de dosis dispuesta dentro del recipiente. Dichos elementos de sellado pueden ser, por ejemplo, un elemento frangible que se rompa o se modifique de otro modo cuando se acceda a una unidad de dosis dispuesta dentro del recipiente. Los ejemplos de dichos elementos de sellado frangibles incluyen un sello colocado sobre una abertura del recipiente de manera que el acceso a una unidad de dosis dentro del recipiente requiera la interrupción del sello (por ejemplo, mediante el pelado y/o la perforación del sello). Los ejemplos de elementos de sellado frangibles incluyen un anillo frangible dispuesto alrededor de una abertura del recipiente y en conexión con una tapa de manera que el anillo se rompa tras abrir la tapa para acceder a las unidades de dosis del recipiente.

35 Se pueden colocar unidades de dosis en secos y líquidas en un recipiente (por ejemplo, bote o envase, por ejemplo, una bolsa flexible) de un tamaño y una configuración adaptados a mantener la estabilidad de las unidades de dosis durante un período en el que las unidades de dosis se dispensen bajo prescripción. Por ejemplo, los recipientes pueden ser de un tamaño y una configuración que contenga 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 o más unidades de dosis individuales secas o líquidas. Los recipientes pueden estar sellados o con cierre. Los recipientes se pueden envasar en un cartón (por ejemplo, para el envío desde un fabricante a una farmacia u otro dispensario). Dicho cartón puede ser cajas, tubos, o tener otra configuración, y pueden ser de cualquier material (por ejemplo, cartón, plástico y similares). El sistema de envasado y/o recipientes dispuestos en su interior pueden tener una o más etiquetas adosadas (por ejemplo, proporcionando información tal como el número de lote, el tipo de unidad de dosis, fabricante, y similares).

40 El recipiente puede incluir una barrera a la humedad y/o barrera a la luz, por ejemplo, para facilitar el mantenimiento de la estabilidad de los principios activos en las unidades de dosis contenidas en el mismo. Cuando la unidad de dosis es una unidad de dosis en seco, el recipiente puede incluir un paquete de desecante que esté dispuesto dentro del recipiente. El recipiente puede estar adaptado para contener una unidad de dosis individual o múltiplos de una unidad de dosis. El recipiente puede incluir un mecanismo de control de la dispensación, tal como un mecanismo de bloqueo que facilite el mantenimiento de la pauta posológica.

45 Las unidades de dosis se pueden proporcionar en forma sólida o semisólida, y pueden ser una unidad de dosis en seco. "Unidad de dosis en seco" se refiere a una unidad de dosis que está en una forma que no sea completamente líquida. Los ejemplos de unidades de dosis en seco incluyen, por ejemplo, comprimidos, cápsulas (cápsulas sólidas, cápsulas que contienen líquido), película delgada, micropartículas, gránulos, polvo y similares. Las unidades de dosis se pueden proporcionar como unidades de dosis líquidas, de manera que las unidades de dosis se pueden

proporcionar como dosis individuales o múltiples de una formulación que contenga profármaco e inhibidor en forma líquida. Las dosis individuales de una unidad de dosis en seco o líquida pueden estar dispuestas dentro de un recipiente sellado, y los recipientes sellados, opcionalmente, se proporcionan en un sistema de envasado, por ejemplo, para proporcionar un número prescrito de dosis, para proporcionar el envío de unidades de dosis, y similares.

Las unidades de dosis se pueden formular de manera que el profármaco y el inhibidor estén presentes en el mismo vehículo, por ejemplo, disueltos o suspendidos dentro de la misma matriz. Como alternativa, las unidades de dosis pueden estar compuestas de dos o más porciones, en las que el profármaco y el inhibidor se pueden proporcionar en la misma o diferentes porciones, y se pueden proporcionar en porciones adyacentes o no adyacentes.

Las unidades de dosis pueden proporcionarse en un recipiente en el que se dispongan, y se pueden proporcionar como parte de un sistema de envasado (opcionalmente, con instrucciones de uso). Por ejemplo, las unidades de dosis que contienen diferentes cantidades de profármaco se pueden proporcionar en recipientes separados, recipientes que se pueden disponer en un recipiente de mayor tamaño (por ejemplo, para facilitar la protección de las unidades de dosis para el envío). Por ejemplo, se pueden proporcionar una o más unidades de dosis descritas en el presente documento en recipientes separados, en los que se proporcionen unidades de dosis de diferente composición en recipientes separados, y que los recipientes separados estén dispuestos dentro del envase para su dispensación.

En otro ejemplo, las unidades de dosis se pueden proporcionar en un dispensador de doble cámara, en el que una primera cámara contiene una formulación de profármaco y una segunda cámara contiene una formulación de inhibidor. El dispensador puede estar adaptado a proporcionar la mezcla de una formulación de profármaco y una formulación de inhibidor antes de la ingestión. Por ejemplo, las dos cámaras del dispensador pueden estar separadas por una pared extraíble (por ejemplo, pared frangible) que se rompa o se retire antes de la administración para permitir la mezcla de las formulaciones de las dos cámaras. Las primera y segunda cámaras pueden terminar en una salida de dispensación, opcionalmente, a través de una cámara común. Las formulaciones se pueden proporcionar en forma seca o líquida, o una combinación de las mismas. Por ejemplo, la formulación de la primera cámara puede ser líquida y la formulación de la segunda cámara puede ser seca, ambas pueden ser secas, o ambas pueden ser líquidas.

En la presente divulgación, se contemplan las unidades de dosis que proporcionan una liberación controlada de profármaco, de inhibidor, o tanto de profármaco como de inhibidor, en las que "liberación controlada" se refiere a la liberación de uno o tanto de profármaco como de inhibidor de la unidad de dosis durante un período seleccionado de tiempo y/o de una manera seleccionada previamente.

Métodos de uso de unidades de dosis

Las unidades de dosis son ventajosas debido a que encuentran uso en métodos de reducción de los efectos secundarios y/o de mejora de la tolerabilidad de los fármacos en pacientes que lo necesitan mediante, por ejemplo, la limitación de un parámetro PK desvelado en el presente documento. **También se describen en el presente documento** métodos de reducción de los efectos secundarios mediante la administración de una unidad de dosis de la presente divulgación a un paciente que lo necesite para proporcionar una reducción de los efectos secundarios en comparación con los asociados con la administración del fármaco y/o en comparación con la administración de profármaco sin inhibidor. **También se describen en el presente documento** métodos de mejora de la tolerancia de los fármacos mediante la administración de una unidad de dosis de la presente divulgación a un paciente que lo necesite para proporcionar la mejora de la tolerabilidad en comparación con la administración del fármaco y/o en comparación con la administración del profármaco sin inhibidor.

Las unidades de dosis encuentran uso en métodos de aumento de la observancia del tratamiento por parte de un paciente con una terapia prescrita por un médico, implicando dichos métodos dirigir la administración de una unidad de dosis descrita en el presente documento a un paciente en necesidad de terapia para proporcionar una mayor conformidad del paciente en comparación con una terapia que implique la administración de fármacos y/o en comparación con administraciones de profármaco sin inhibidor. Dichos métodos pueden ayudar a aumentar la probabilidad de que una terapia especificada por un médico tenga lugar según lo prescrito.

Las unidades de dosis pueden proporcionar una mayor observancia del tratamiento por parte del paciente y un mayor control clínico. Por ejemplo, al limitar un parámetro PK (por ejemplo, la C_{\max} del fármaco o la exposición al fármaco) cuando se ingieran múltiples unidades de dosis (por ejemplo, dos o más, tres o más, o cuatro o más), un paciente que requiera una dosis mayor de fármaco debe buscar la ayuda de un médico. Las unidades de dosis pueden proporcionar el control del grado al que un paciente pueda "automedicarse" fácilmente y, además, pueden permitir que el paciente se ajuste la dosis a una dosis dentro de un intervalo permisible. Las unidades de dosis pueden proporcionar efectos secundarios reducidos, por ejemplo, proporcionando la administración de fármaco a una dosis eficaz, pero con un perfil PK modificado durante un período de tratamiento, por ejemplo, según lo definido por un parámetro PK reducido (por ejemplo, C_{\max} del fármaco reducida, exposición al fármaco reducida).

Las unidades de dosis encuentran uso en métodos de reducción del riesgo de sobredosis involuntaria de fármaco que puede seguir a la ingestión de múltiples dosis tomadas al mismo tiempo o en un corto período de tiempo. Dichos métodos de la presente divulgación pueden proporcionar la reducción del riesgo de sobredosis involuntaria en comparación con el riesgo de sobredosis involuntaria de fármaco y/o en comparación con el riesgo de sobredosis involuntaria de profármaco sin inhibidor. Dichos métodos implican dirigir la administración de una dosis descrita en el presente documento a un paciente en necesidad de fármaco liberado mediante la conversión del profármaco. Dichos métodos pueden ayudar a evitar la sobredosis involuntaria debido al mal uso voluntario o involuntario de la unidad de dosis.

La presente divulgación proporciona métodos de reducción del mal uso y el abuso de un fármaco, así como de reducción del riesgo de sobredosis, que puede acompañar a la ingestión de múltiples de dosis de un fármaco, por ejemplo, ingeridas al mismo tiempo. Dichos métodos, en general, implican la combinación en una unidad de dosis de un profármaco y un inhibidor de la tripsina que media la liberación del fármaco a partir del profármaco, estando el inhibidor presente en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación del fármaco a partir del profármaco, por ejemplo, tras la ingestión de múltiples de unidades de dosis por un paciente. Dichos métodos proporcionan un perfil PK de concentración-dosis modificado, al tiempo que proporcionan niveles terapéuticamente eficaces de una unidad de dosis individual, según lo prescrito por el médico tratante. Dichos métodos pueden proporcionar, por ejemplo, la reducción de los riesgos que pueden acompañar al mal uso y/o abuso de un profármaco, en particular, cuando la conversión del profármaco proporciona la liberación de un narcótico u otra droga (por ejemplo, opioides). Por ejemplo, cuando el profármaco proporciona la liberación de un fármaco susceptible al consumo excesivo, las unidades de dosis pueden proporcionarse para la reducción del placer que puede seguir a la ingestión de múltiples de unidades de dosis de fármaco de este tipo.

Las unidades de dosis pueden proporcionar a los médicos una mayor flexibilidad en la prescripción de fármacos. Por ejemplo, un médico puede prescribir una pauta posológica que implique diferentes concentraciones de dosis, que pueda implicar dos o más unidades de dosis diferentes de profármaco e inhibidor que tengan diferentes cantidades relativas de profármaco, diferentes cantidades de inhibidor o diferentes cantidades tanto de profármaco como de inhibidor. Dichas unidades de dosis de diferente concentración pueden proporcionar la administración del fármaco de acuerdo con diferentes parámetros PK (por ejemplo, la exposición al medicamento, la $C_{m\acute{a}x}$ del fármaco y similares según lo descrito en el presente documento). Por ejemplo, una primera unidad de dosis puede proporcionar la administración de una primera dosis del fármaco tras la ingestión, y una segunda unidad de dosis puede proporcionar la administración de una segunda dosis de fármaco tras la ingestión. La primera y segunda dosis de profármacos de las unidades de dosis pueden ser de diferente concentración, por ejemplo, la segunda dosis puede ser mayor que la primera dosis. Por lo tanto, un médico puede prescribir un conjunto de dos o más, o tres o más unidades de dosis de diferente concentración, que pueden ir acompañadas de instrucciones para facilitar un grado de automedicación, por ejemplo, para aumentar la administración de un fármaco opioide de acuerdo con las necesidades del paciente para tratar el dolor.

Impedimento de la manipulación mediante la liberación mediada por la tripsina de oxycodona desde el profármaco

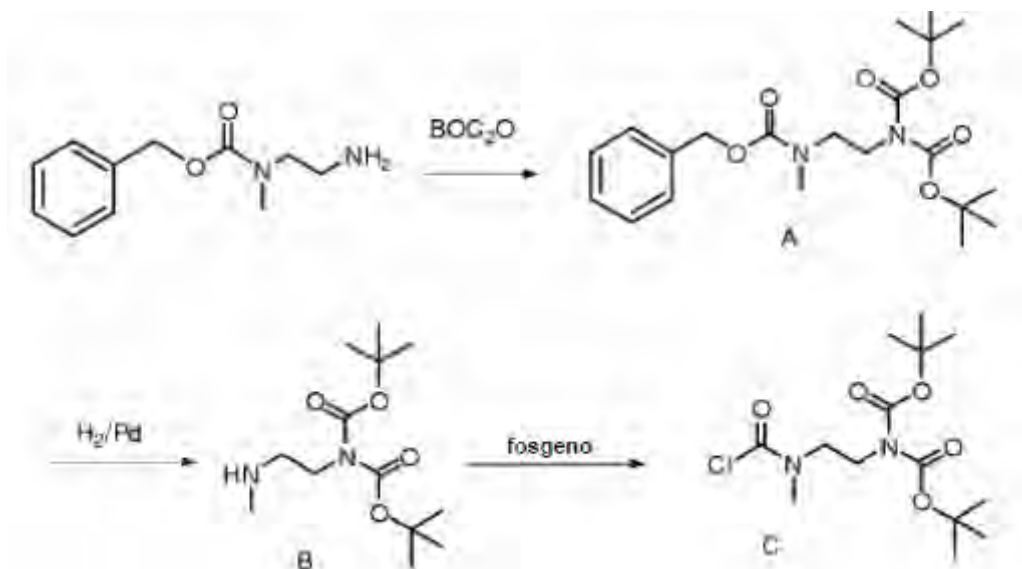
La divulgación proporciona una composición que comprende el Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina que reduce el potencial de abuso del fármaco. Un inhibidor de la tripsina puede frustrar la capacidad de un usuario para aplicar tripsina con el fin de efectuar la liberación de oxycodona a partir del profármaco de oxycodona modificado con cetona, el Compuesto KC-8, *in vitro*. Por ejemplo, si un consumidor intenta incubar tripsina con una composición de las realizaciones que incluye Compuesto KC-8 y un inhibidor de la tripsina, el inhibidor de la tripsina puede reducir la acción de la tripsina añadida, frustrando de esta manera los intentos de liberar oxycodona con el fin de consumirla en exceso.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se exponen para proporcionar a los expertos habituales en la materia una divulgación y descripción completas de cómo hacer y usar las realizaciones, y no pretenden limitar el alcance de lo que los inventores consideran su invención ni pretenden representar que los experimentos que se presentan a continuación sean todos o los únicos experimentos realizados. Se han hecho esfuerzos para asegurar la exactitud con respecto a los números usados (por ejemplo, cantidades, temperatura, etc.), pero se deberían tener en cuenta algunos errores y desviaciones experimentales. A menos que se indique lo contrario, las partes son partes en peso, el peso molecular es el peso molecular medio en peso, la temperatura está en grados centígrados y la presión es la presión atmosférica o próxima. Se pueden usar abreviaturas convencionales.

Síntesis de profármacos opioides modificados con cetona

Ejemplo 1: Síntesis de 6-(N-metil-N-(2-amino)etilcarbamato de oxycodona (Compuesto KC-19)



Preparación del Compuesto A

- 5 Se disolvió benciléster de ácido 2-(aminoetil)metil-carbámico (2,0 g, 9,6 mmol) en dicloroetano (DCE) (20 ml) a temperatura ambiente. Se añadió trietilamina (NEt_3) (1,40 ml, 11,5 mmol), seguida de dicarbonato de di-*terc*-butilo (BOC_2O) (10,5 g, 48 mmol) y dimetilaminopiridina (DMAP) (120 mg). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno (N_2) durante 2 h y después se calentó a 60 °C durante 16 h. A continuación, se concentró la mezcla de reacción. Se purificó el residuo mediante cromatografía en gel de sílice, usando hexanos/ EtOAc 4/1, dando el Compuesto A en un rendimiento del 86 % (3,4 g, 8,3 mmol). MS: (m/z) calc.: 408,2; observ.: ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 431,9.

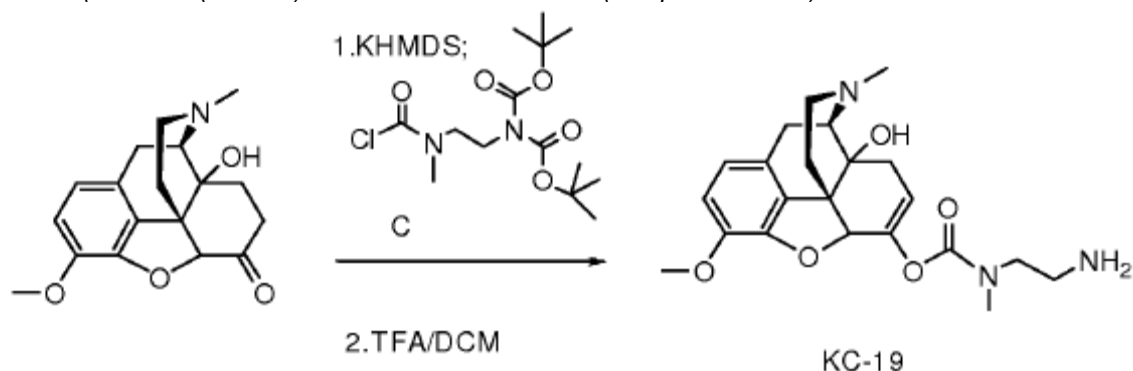
Preparación del Compuesto B

- 15 Se disolvió el Compuesto A (1,3 g, 3,18 mmol) en metanol/ EtOAc (10 ml/3 ml, respectivamente). La mezcla se desgasificó y se saturó con N_2 . Se añadió paladio sobre carbono (Pd/C) (330 mg, 5 % sobre carbono). La mezcla se agitó en un matraz hidrogenador Parr (344,738 kPa [50 psi] de H_2) durante 4 h. A continuación, se filtró la mezcla a través de un lecho corto de celite, y se concentró el filtrado, dando el Compuesto B (1,08 g, el rendimiento superó el cuantitativo). El Compuesto B se usó sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto C

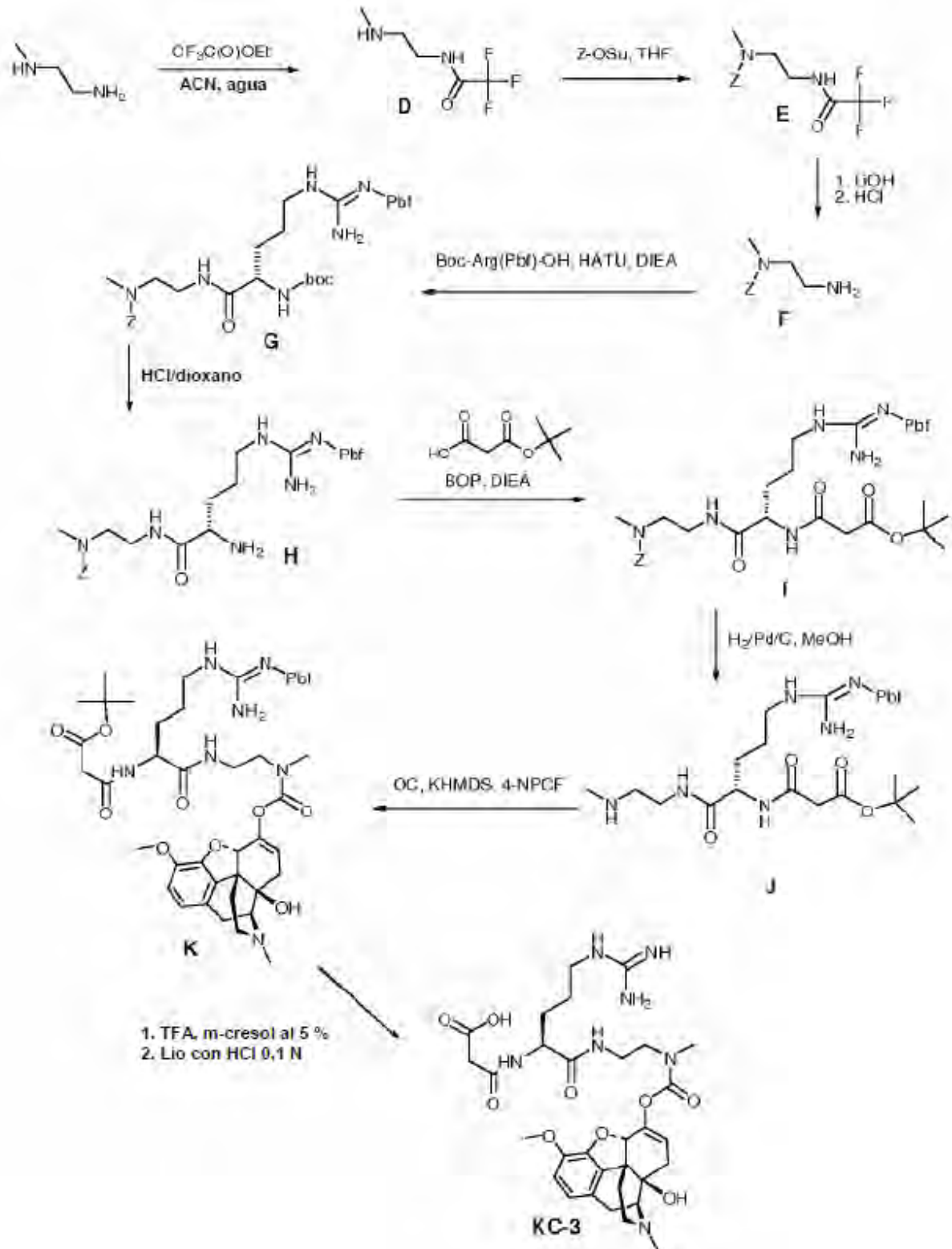
- 25 Se mezclaron el Compuesto B (500 mg, 1,82 mmol) y NEt_3 (0,4 ml, 2,74 mmol) entre sí en diclorometano (4 ml). Se añadió la mezcla a una solución de fosgeno previamente enfriada hasta 0 °C (5,5 ml, 0,5 M en tolueno). Se agitó la mezcla de reacción a 0 °C durante 1 h, seguido de la dilución con éter (20 ml) y la filtración a través de papel de filtro. Se concentró el filtrado y se pasó a través de una columna corta de gel de sílice (10 cm x 3 cm), y se eluyó con hexanos/ EtOAc 3/1. Se concentraron las fracciones, dando *N,N*-bis(*terc*-butil)*N'*-2-(clorocarbonil(metil)amino)etilcarbamato (Compuesto C) en forma de un sólido incoloro con un rendimiento cuantitativo (615 mg, 1,82 mmol). MS: (m/z) calc.: 336,1; observ. ($\text{M}+\text{Na}^+$) = 359,8.

Síntesis de 6-(*N*-metil-*N'*-(2-amino)etilcarbamato de oxicodona (Compuesto KC-19)



Se disolvió base libre de oxicodona (6,5 g, 20,6 mmol) en tetrahidrofurano desgasificado, seco (120 ml), y se enfrió la mezcla hasta -10 °C usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió bis(trimetilsilil)amida de potasio (KHMDs) (103,0 ml, 51,6 mmol, 0,5 M en tolueno) mediante una cánula. La mezcla se agitó bajo N₂ por debajo de -5 °C durante 30 min. A continuación, se añadió *N,N*-bis(*tert*-butil)*N'*-2-(clorocarbonil(metil)amino)etilcarbamato (8,0 g, 23,7 mmol), (Compuesto C) en THF (30 ml) a través de una cánula durante 15 min. La mezcla se agitó a -5 °C durante 30 min. Se añadió otra porción de cloruro de carbamoilo (4,0 g, 11,9 mmol) en THF (10 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió bicarbonato de sodio (10 ml, ac. sat.). Se concentró la mezcla al vacío hasta la mitad de su volumen inicial. Se añadió EtOAc (50 ml), y se separaron las capas. La fase orgánica se lavó adicionalmente con agua (3 x 20 ml) y salmuera (40 ml), y después se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, usando DCM/MeOH (gradiente de 100/1 a 100/15), produciéndose una espuma blanca con un rendimiento del 55 % (7,0 g, 13,4 mmol). Este material se disolvió en una mezcla 1:1 de DCM/ácido trifluoroacético (TFA) (20 ml/20 ml) a temperatura ambiente, y se agitó durante 1 h. Después, se concentró la solución al vacío, proporcionando una sal de TFA de 6-(*N*-metil-*N'*-(2-amino)etilcarbamato de oxicodona (Compuesto KC-19) en forma de un aceite espeso (7,3 g, 11,4 mmol, 99 % de pureza) . MS: (m/z) calc.: 415,2; observ.: (M+H⁺) = 416,5.

Ejemplo 2: Síntesis de ácido *N*-1-[2-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)etilamina]-arginina-malónico (Compuesto KC-3) [también denominado: ácido *N*-{(S)-4-guanidino-1-[2-(metil-[(5*R*,9*R*,13*S*,14*S*)-4,5a-epoxi-6,7-dideshidro-14-hidroxi-3-metoxi-17-metilmorfinan-6-oxi]carbonil-amino)etilcarbamoi]butil}malónico]



Preparación del Compuesto D

- 5 Se sometió a reflujo una solución de *N*-metiletilendiamina (27,0 g, 364 mmol) y trifluoroacetato de etilo (96,6 ml, 812 mmol) en una mezcla de ACN (350 ml) y agua (7,8 ml, 436 mmol) con agitación durante la noche. Se evaporaron los disolventes al vacío. Se volvió a evaporar el residuo con *i*-PrOH (3 x 100 ml), seguido de la cristalización de frío-calor en DCM (500 ml). Se filtraron los cristales formados, se lavaron con DCM y se secaron al vacío, proporcionando el Compuesto D (88,3 g, 85 %) en forma de un polvo sólido blanco.

Preparación del Compuesto E

Se enfrió una solución del Compuesto **D** (88,2 g, 311 mmol) y DIEA (54,1 ml, 311 mmol) en THF (350 ml) en un baño de hielo, seguido de la adición de una solución de *N*-(benciloxicarbonil)succinimida (76,6 g, 307 mmol) en THF (150 ml) gota a gota durante el período de 20 min. Se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente y se continuó agitando durante 30 min más. Se evaporaron los disolventes y el residuo resultante se disolvió en EtOAc (600 ml). Se extrajo la capa orgánica con solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (2 x 150 ml) y salmuera (150 ml). Se evaporó la capa orgánica, proporcionando el Compuesto **E** en forma de un aceite amarillento. LC-MS [M+H] 305,1 (C₁₃H₁₅F₃N₂O₃ + H; calc.: 305,3). El Compuesto **E** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación como una solución de MeOH.

Preparación del Compuesto F

A una solución de Compuesto **E** (~311 mmol) en MeOH (1,2 l) se añadió una solución de LiOH (14,9 g, 622 mmol) en agua (120 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 h. Se evaporaron los disolventes hasta el 75 % del volumen inicial, seguido de la dilución con agua (400 ml). Se extrajo la solución con EtOAc (2 x 300 ml). Se lavó la capa orgánica con salmuera (200 ml), se secó sobre MgSO₄ y se evaporó al vacío. El residuo se disolvió en éter (300 ml) y se trató con HCl 2 N/éter (200 ml). Se filtró el precipitado formado, se lavó con éter y se secó al vacío, proporcionando la sal clorhidrato del Compuesto **F** (67,8 g, 89 %) en forma de un sólido blanco. LC-MS [M+H] 209,0 (C₁₁H₁₆N₂O₂ + H; calc.: 209,3). El Compuesto **F** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación como una solución de DMF.

Preparación del Compuesto G

Se enfrió una solución de Boc-Arg(Pbf)-OH (16,0 g, ~30,4 mmol), clorhidrato del Compuesto **F** (8,2 g, 33,4 mmol) y DIEA (16,9 ml, 97,2 mmol) en DMF (150 ml) en un baño de hielo, seguido de la adición de una solución de HATU (13,8 g, 36,4 mmol) gota a gota durante 20 min. Se elevó la temperatura de la mezcla de reacción hasta la temperatura ambiente, y se siguió agitando durante 1 h más. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (1 l) y se extrajo con agua (3 x 200 ml) y salmuera (200 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó, proporcionando el Compuesto **G** (24,4 g, rendimiento superior al cuantitativo) en forma de un aceite amarillento. LC-MS [M+H] 717,4 (C₃₅H₅₂N₆O₈S + H, calc.: 717,9). El Compuesto **G** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación como una solución de dioxano.

Preparación del Compuesto H

Se disolvió el Compuesto **G** (24,4 g, ~30,4 mmol) en dioxano (150 ml) y se trató con HCl 4 N/dioxano (150 ml, 600 mmol) a temperatura ambiente durante 1 h. A continuación, se evaporó el disolvente. El residuo se suspendió en *i*-PrOH (100 ml), y se evaporó la mezcla (el procedimiento se repitió dos veces). Luego, se secó el residuo al vacío, proporcionando el Compuesto **H** (21,1 g, rendimiento superior al cuantitativo) en forma de un sólido amarillento. LC-MS [M+H] 617,5 (C₃₀H₄₄N₆O₆S + H, calc.: 617,8). El Compuesto **H** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación en forma de una solución de DMF.

Preparación del Compuesto I

Se mantuvo una solución del Compuesto **H** (21,1 g, ~30,4 mmol), malonato de mono-*terc*-butilo (5,9 ml, 36,7 mmol), BOP (16,2 g, 36,7 mmol) y DIEA (14,9 ml, 83,5 mmol) en DMF (100 ml) a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó la mezcla de reacción con EtOAc (1 l) y se extrajo con agua (500 ml), solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (500 ml), agua (3 x 500 ml) y salmuera (500 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄, se filtró y después se evaporó, proporcionando el Compuesto **I** (24,5 g, 97 %) en forma de un sólido amorfo amarillento. LC-MS [M+H] 759,6 (C₃₇H₅₄N₆O₉S + H, calc.: 759,9). El Compuesto **I** se usó sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto J

Se disolvió el Compuesto **I** (12,3 g, 16,7 mmol) en metanol (100 ml), seguido de la adición de una suspensión de Pd/C (5 % en peso, 2,0 g) en agua (2 ml). Se sometió la mezcla de reacción a hidrogenación (aparato Parr, 482,633 kPa [70 psi] de H₂) a temperatura ambiente durante 1 h. Se filtró el catalizador y se lavó con metanol. Se evaporó el filtrado al vacío, proporcionando el Compuesto **J** (10,0 g, 99 %) en forma de un sólido amorfo incoloro. LC-MS [M+H] 625,5 (C₂₉H₄₈N₆O₇S + H, calc.: 625,8). El Compuesto **J** se usó sin purificación adicional.

Preparación de base libre de oxycodona

Se disolvió clorhidrato de oxycodona (10,0 g, 28,5 mmol) en cloroformo (150 ml) y se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ al 5 % (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre MgSO₄ y se evaporó. El residuo se secó durante la noche al vacío, proporcionando la base libre de oxycodona (8,3 g, 93 %) en forma de un sólido blanco.

65

Preparación del Compuesto K

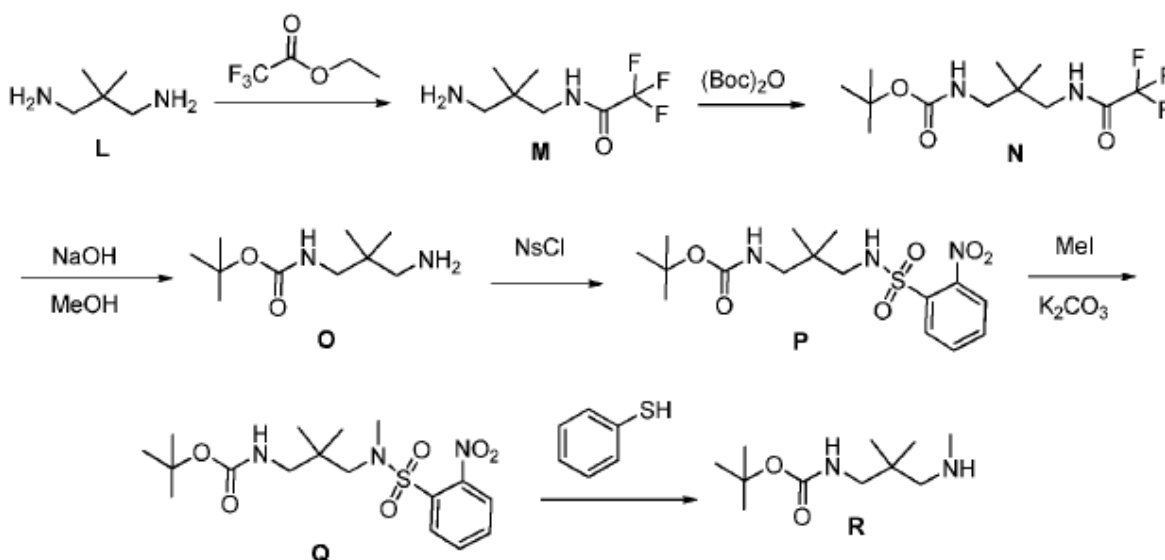
Se enfrió una solución de la base libre de oxicodona (6,6 g, 21,0 mmol) en THF (400 ml) hasta -20°C , seguido de la adición de una solución 0,5 M de KHMDS en tolueno (46,3 ml, 23,1 mmol). Se añadió entonces la solución obtenida a una solución de cloroformiato de 4-nitro-fenilo (4,3 g, 21,0 mmol) en THF (100 ml) gota a gota durante el período de 20 min a -20°C . La reacción se mantuvo a -20°C durante 1 h más, seguido de la adición de una solución del Compuesto J (10,0 g, 16,1 mmol) en THF (200 ml) a -20°C . Se dejó que la mezcla de reacción se calentara hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se evaporaron los disolventes al vacío. Se disolvió el residuo resultante en EtOAc (20 ml) y se precipitó con éter (1 l). Se filtró el precipitado formado, se lavó con éter y se secó al vacío, proporcionando el Compuesto K (13,6 g, 87 %) en forma de un sólido blanquecino. LC-MS [M+H] 966,9 ($\text{C}_{48}\text{H}_{67}\text{N}_7\text{O}_{12}\text{S} + \text{H}$, calc.: 966,2).

Síntesis de ácido N-1-[2-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)etilamina]-arginina-malónico (Compuesto KC-3)

Se disolvió el Compuesto K (13,6 g, 14,1 mmol) en una mezcla de *m*-cresol al 5 %/TFA (100 ml). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h, seguido de la dilución con éter etílico (1 l). Se filtró el precipitado formado, se lavó con éter y hexano, y se secó al vacío, proporcionando una sal de TFA del Compuesto KC-3 (11,4 g, 81 %) en forma de un sólido de color blanquecino. LC-MS [M+H] 658,6 ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_9 + \text{H}$, calc.: 658,7).

Se disolvió la sal de TFA del Compuesto KC-3 en bruto (11,4 g, 11,4 mmol) en agua (50 ml). Se sometió la solución obtenida a purificación por HPLC. [columna Nanosyn-Pack YMC-GEL-ODS A (100-10) C-18 (75 x 500 mm); caudal: 250 ml/min; volumen de inyección de 50 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; elución isocrática de B al 0 % en 4 min, elución en gradiente de B del 0 % al 10 % en 20 min, elución isocrática de B al 10 % en 30 min, gradiente de elución de B del 10 % al 30 % en 41 min; detección a 254 nm]. Se combinaron las fracciones que contienen el Compuesto KC-3 y se concentraron al vacío. Se reemplazó el contraión de TFA de este último por un contraión de HCl mediante liofilización usando HCl 0,1 N, proporcionando una sal HCl del Compuesto KC-3 (4,2 g, rendimiento del 41 %) en forma de un sólido blanco. LC-MS [M+H] 658,6 ($\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{N}_7\text{O}_9 + \text{H}$, calc.: 658,7).

Ejemplo 3: Síntesis de N-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil propilamina] (Compuesto KC-22) y ácido N-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico (Compuesto KC-8)



35

Preparación del Compuesto M

Se enfrió una solución de 2,2-dimetil-1,3-diamino-propano (Compuesto L) (48,0 g, 470,6 mmol) en THF (1,0 l) en un baño de hielo. Se añadió trifluoroacetato de etilo (56 ml, 471 mmol) durante 30 min mediante una jeringa. Se dejó que la mezcla se calentara hasta la temperatura ambiente, y se siguió agitando durante 14 h. Después, se concentró la mezcla al vacío hasta la mitad de su volumen original, dando el Compuesto M en bruto en forma de una solución de THF, que se usó sin purificación adicional en la siguiente reacción. LC-MS [M+H] 199,6 ($\text{C}_7\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_2\text{O} + \text{H}$, calc.: 199,1).

45

Preparación del Compuesto N

A una solución del Compuesto **M** en bruto (de la etapa anterior) en THF (500 ml) y enfriada en un baño de hielo, se añadió (Boc)₂O en pequeñas porciones durante 15 min. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Después, se concentró la reacción al vacío, dando el Compuesto intermedio **N** con un rendimiento del 84 % (en dos etapas) (120,0 g, 402,4 mmol) en forma de un aceite pegajoso. LC-MS [M+H] 299,2 (C₁₂H₂₁F₃N₂O₃ + H, calc.: 299,2). El Compuesto **N** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto O

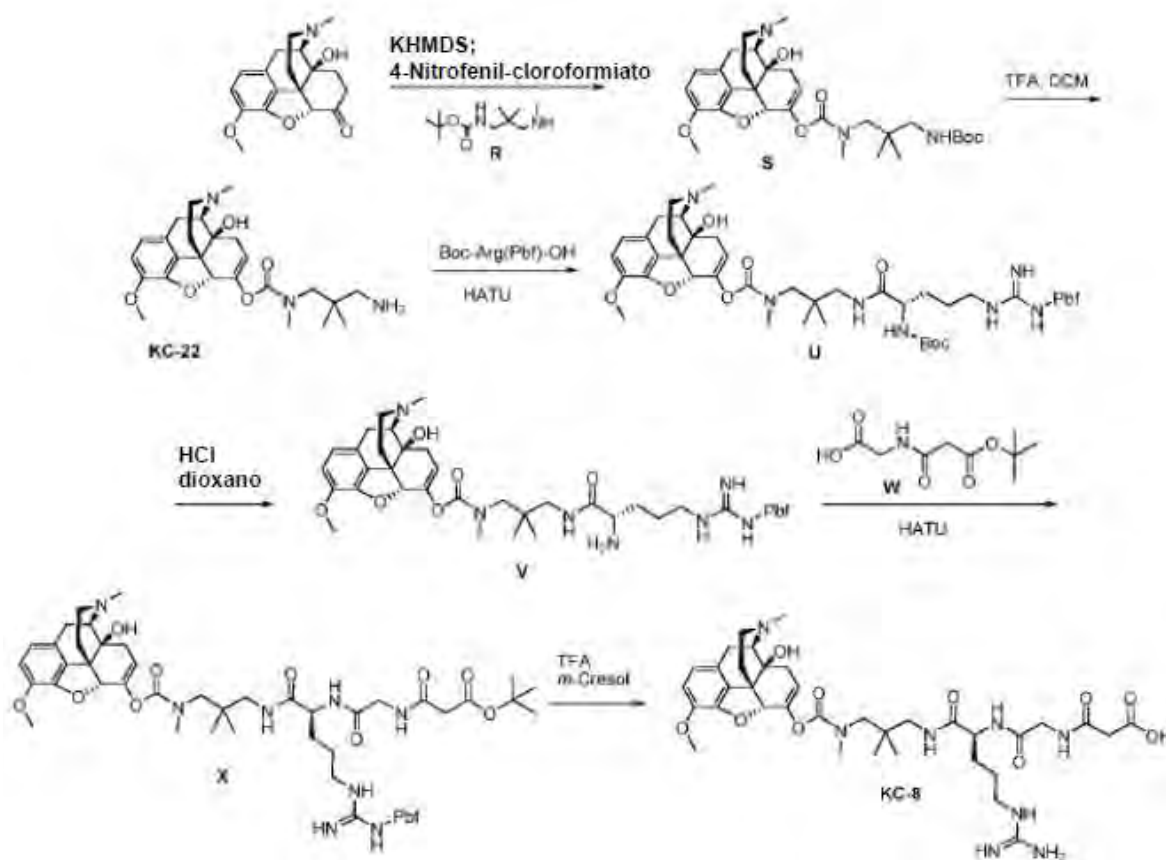
Se disolvió el Compuesto **N** (120 g, 403 mmol) en CH₃OH (500 ml), y se agitó a la temperatura ambiente. Se añadió NaOH (100 ml, 10 N ac.) gota a gota. Después, se agitó la mezcla en un baño de aceite precalentado a 50 °C durante 3 h. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente y se diluyó con agua (500 ml). Se retiraron los disolventes al vacío. El residuo se extrajo con CHCl₃ (3 x 100 ml). Se secó la solución de CHCl₃ combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío, proporcionando el Compuesto **O** en bruto con un rendimiento del 95 % (77,0 g, 381 mmol). LC-MS [M+H] 203,8 (C₁₀H₂₂N₂O₂ + H, calc.: 203,2). El Compuesto **O** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Preparación del Compuesto P

Se disolvió el Compuesto **O** (97,0 g, 480 mmol) en CH₂Cl₂ (750 ml). A esto, se añadió K₂CO₃ (75,0 g, 542,6 mmol) en una porción, seguido de la adición en porciones de cloruro de 2-nosilo (108,0 g, 487,3 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 15 h. Después, se añadió agua (200 ml), y se separaron las capas. Se volvió a extraer la capa acuosa con CH₂Cl₂. Se secó la solución de CH₂Cl₂ combinada sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice usando hexanos/EtOAc 3/1, dando el Compuesto intermedio **P** en un rendimiento del 83 % (155,0 g, 400,5 mmol) en forma de un sólido blanco. LC-MS [M+H] 388,8 (C₁₆H₂₅N₃O₆S + H, calc.: 388,1).

Preparación del Compuesto R

Se disolvió el Compuesto **P** (155,0 g, 400,5 mmol) en DMF (500 ml) a temperatura ambiente. Se añadió K₂CO₃ (83,0 g, 600 mmol) en una porción. Se enfrió la mezcla en un baño de agua con hielo. Se añadió Mel (37,0 ml, 593 mmol) en pequeñas porciones mediante una jeringa durante 10 min. Después, se calentó la mezcla hasta la temperatura ambiente, y se siguió agitando a esta temperatura durante otras 2 h. Se concentró la mezcla al vacío hasta que quedaron ~50 ml. El resto de la mezcla que contenía el Compuesto intermedio **Q** se enfrió en un baño de agua helada. Mientras se agitaba, se añadió tiofenol (100 ml, 978 mmol) mediante una jeringa. Se agitó la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió agua (500 ml). Se extrajo la mezcla con EtOAc (100 ml, luego 2 x 500 ml). Se extrajeron los extractos de EtOAc combinados con HCl 2 N (400 ml, luego 2 x 200 ml). Se combinaron los extractos de HCl y se lavaron con DCM (500 ml). Después, se enfrió la solución ácida en un baño de agua helada y se basificó mediante la adición de NaOH 10 N hasta pH ~13. A continuación, se usó CHCl₃ (400 ml, luego 2 x 200 ml) para extraer la solución acuosa. Se secó la solución de CHCl₃ combinada sobre Na₂SO₄ y se filtró. La evaporación de los disolventes al vacío proporcionó el Compuesto **R** con un rendimiento del 67 % (58,0 g, 268,5 mmol) en forma de un aceite ligeramente amarillento. LC-MS [M+H] 217,6 (C₁₁H₂₄N₂O₂ + H, calc.: 217,2).



Preparación del Compuesto S

- 5 Se disolvió base libre de oxidodona (10,0 g, 31,75 mmol) en THF seco (150 ml), y la mezcla se enfrió hasta $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando un baño de hielo seco/acetona. Se añadió KHMDS (64,0 ml, 128,0 mmol, 0,5 M en tolueno) mediante una jeringa durante 15 min. La mezcla se agitó bajo N_2 durante 30 min más (temperatura del baño de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$). En un matraz separado, se añadieron cloroformiato de 4-nitrofenilo (6,4 g, 31,75 mmol) y THF (10 ml). Esta mezcla también se enfrió hasta $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ usando un baño de hielo seco/acetona. Después, se transfirió la mezcla del primer matraz (que contenía oxidodona desprotonada) mediante una cánula al segundo matraz (que contenía cloroformiato de 4-nitrofenilo). La transferencia tuvo lugar durante ~ 30 min, manteniéndose la temperatura de ambos matraces a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ en el transcurso de la transferencia. Se agitó la mezcla de reacción resultante adicionalmente a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Después, se añadió una solución del Compuesto R (6,9 g, 31,94 mmol) en THF (15 ml) mediante una jeringa. Se dejó agitando la mezcla a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min, y después se concentró al vacío, proporcionando un residuo de tipo gel ($\sim 90\%$ de eliminación del disolvente). Se dejó el residuo en reposo a temperatura ambiente durante 15 h. A continuación, se recogió en EtOAc (200 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO_3 (5 x 50 ml), agua (3 x 40 ml) y salmuera (50 ml). Después, se purificó el residuo de la capa de EtOAc concentrada mediante cromatografía en gel de sílice, usando $\text{CH}_3\text{Cl}/\text{MeOH}$ 10/1, dando Compuesto S en un rendimiento del 62 % (11,0 g, 19,7 mmol). LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 559,1 ($\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_7 + \text{H}$, calc.: 558,3).

20

Preparación de N-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil propilamina] (Compuesto KC-22)

- Se trató una solución del Compuesto S (11,0 g, 19,7 mmol) con una mezcla de TFA y DCM (30 ml/30 ml) durante 2 h a temperatura ambiente. Se retiraron los disolventes al vacío hasta que quedó un volumen de ~ 5 ml. Se añadió Et_2O (250 ml) para precipitar el producto. Se filtró el precipitado resultante, se lavó con Et_2O (50 ml) y se secó, proporcionando el Compuesto KC-22 en bruto en un rendimiento del 97 % (11,0 g, 19,2 mmol, 90 % de pureza) en forma de un sólido blanco. LC-MS $[\text{M}+\text{H}]$ 458,9 ($\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5 + \text{H}$, calc.: 458,3). El Compuesto KC-22 se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

30

Preparación del Compuesto U

- Se enfrió una solución de Boc-Arg(Pbf)-OH (9,4 g, 17,8 mmol), Compuesto KC-22 (11,0 g, 19,7 mmol, 90 % de pureza) y NEt_3 (10,0 ml, 71,7 mmol) en DMF (80 ml) en un baño de hielo, seguido de la adición de HATU (6,8 g, 17,9 mmol) en porciones durante 10 min. Después, se retiró el baño de hielo, y se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h más. Se diluyó la mezcla con EtOAc (150 ml) y se extrajo con agua (3 x 50 ml) y

35

salmuera (50 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtró; la retirada de los disolventes al vacío proporcionó el Compuesto **U** en bruto. El Compuesto **U** se purificó mediante cromatografía ultrarrápida usando CH₂Cl₂ y MeOH, proporcionando el Compuesto **U** con un rendimiento del 79 % (13,7 g, 14,2 mmol) en forma de un sólido espumoso. LC-MS [M+H] 967,5 (C₄₉H₇₁N₇O₁₁S + H, calc.: 966,5).

5

Preparación del Compuesto **V**

Se trató una solución del Compuesto **U** (13,7 g, 14,2 mmol) con HCl (solución 4,0 M en 1,4-dioxano, 40 ml) a temperatura ambiente durante 90 min. Se retiraron los disolventes al vacío, y el residuo se trató con Et₂O (100 ml).

10 Se separó el precipitado resultante por filtración, se lavó con Et₂O (2 x 25 ml) y se secó, proporcionando el Compuesto **V** en bruto en un rendimiento del 91 % (12,1 g, 12,9 mmol) en forma de un sólido blanco. LC-MS [M+H] 867,8 (C₄₄H₆₃N₇O₉S + H, calc.: 866,4). El Compuesto **V** se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

15 Preparación del Compuesto **X**

A una solución de Compuesto **V** (73,3 g, 78,14 mmol, como sal HCl), éster *terc*-butílico del ácido *N*-carboximetil-malónico (Compuesto **W**) (17,0 g, 78,34 mmol) y NEt₃ (33,0 ml, 236,7 mmol) en DMF (500 ml) a 0 °C, se añadió HATU (30,6 g, 80,47 mmol) en porciones durante 10 min. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (500 ml) y se extrajo a mezcla con EtOAc (750 ml). Se lavaron los extractos de EtOAc con agua (2 x 250 ml), NaHCO₃ (2 x 200 ml) y salmuera (250 ml). Se secó la capa orgánica sobre Na₂SO₄ y se filtró. Se concentró la solución, y el residuo se purificó mediante una columna de gel de sílice, usando un gradiente de MeOH al 1-10 % en CH₂Cl₂, proporcionando el Compuesto **X** con un rendimiento del 43 % (36,0 g, 33,8 mmol) en forma de un sólido blanco. LC-MS [M+H] 1067,2 (C₅₃H₇₆N₈O₁₃S + H, calc.: 1065,5).

25

Preparación de ácido *N*-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-glicina-malónico (Compuesto **KC-8**)

30 Se trató el Compuesto **X** (36,0 g, 33,8 mmol) con una mezcla de TFA (60 ml) y *m*-cresol (2,0 ml) a temperatura ambiente. Se monitorizó el progreso de la reacción mediante LC/MS. Después de 4 h, se concentró la mezcla al vacío para eliminar la mayor parte de las sustancias volátiles (~90 % de disolvente eliminado). Se trató el residuo con éter etílico (1 l), y se formó un precipitado blanco. Se retiró el sobrenadante transparente y el precipitado se lavó con éter etílico (1 l). Se concentró el sólido y se sometió a purificación por HPLC. [columna Nanosyn-Pack Microsorb (100-10) C-18 (50 x 300 mm); caudal: 100 ml/min; volumen de inyección de 15 ml; fase móvil A: agua al 100 %, TFA al 0,1 %; fase móvil B: ACN al 100 %, TFA al 0,1 %; elución en gradiente de B del 0 % al 20 % en 30 min, elución isocrática de B al 20 % en 30 min, elución en gradiente de B del 20 % al 45 % B en 35 min; detección a 254 nm]. Se combinaron las fracciones que contenían el compuesto deseado y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en ACN (60 ml) y HCl 0,1 N (200 ml), y se liofilizó, proporcionando el Compuesto **KC-8** con un rendimiento del 69,6 % (19,5 g, 23,5 mmol, pureza del 99,4 %) en forma de una espuma blanca. LC-MS [M+H] 758,5 (C₅₆H₅₂N₈O₁₀ + H, calc.: 757,4).

40

Datos biológicos

Ejemplo 4: Farmacocinética del Compuesto **KC-8** tras la administración por vía oral a ratas

45

El presente ejemplo demuestra la liberación de oxicodona en el plasma cuando el Compuesto **KC-8** se administra por vía oral a ratas.

50 Se administraron soluciones salinas de Compuesto **KC-8** (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) como se indica en la Tabla 1 mediante sonda nasogástrica a ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular (4 por grupo) que se habían mantenido en ayunas durante 16-18 h antes de la dosificación oral. En los puntos temporales especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 100 microlitros (μl) de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 μl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con movimientos vorticiales durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis por HPLC/MS.

55

60 La Tabla 1 y la Figura 4 proporcionan los resultados de la exposición a la oxicodona de ratas que recibieron diferentes dosis de Compuesto **KC-8**. Los resultados de la Tabla 1 se presentan, para cada grupo de ratas, como (a) la concentración máxima en plasma (C_{máx}) de oxicodona (OC) (media ± desviación típica); (b) el tiempo tras la administración del Compuesto **KC-8** para alcanzarse la concentración máxima de oxicodona (T_{máx}) (media ± desviación típica); y (c) el área bajo la curva (AUC) de 0 a 24 h (media ± desviación típica).

Tabla 1. Valores de C_{máx}, T_{máx} y AUC de la oxycodona en plasma de rata

Dosis, mg/kg	Dosis, µmol/kg	C _{máx} de OC ± desviación típica, ng/ml	T _{máx} ± desviación típica, h	AUC ± desviación típica, (ng x h)/ml
2,8	3,4	0,281 ± 0,49*	2,00 ± 0,0	0,373 ± 0,65
5	6,0	1,39 ± 0,84 [^]	2,00 ± 0,0	5,34 ± 1,9
10	12	3,47 ± 1,6*	2,25 ± 0,50	13,9 ± 3,2
23	28	10,4 ± 3,0 [^]	1,75 ± 0,50	41,1 ± 18
45	54	14,7 ± 9,3*	2,75 ± 1,5	52,9 ± 24
50	60	21,9 ± 5,3*	2,00 ± 0,0	83,8 ± 24
*El límite inferior de la cuantificación fue de 0,500 ng/ml				
[^] El límite inferior de la cuantificación fue de 0,100 ng/ml				

5 La Figura 4 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de oxycodona tras la administración por vía oral de dosis crecientes de Compuesto KC-8 a ratas.

Los resultados de la Tabla 1 y la Figura 4 indican que las concentraciones en plasma de oxycodona aumentan proporcionalmente con dosis del Compuesto KC-8 en ratas.

10 Ejemplo 5: Farmacocinética del Compuesto KC-8 tras la administración por vía oral a perros

El presente ejemplo demuestra la liberación de oxycodona en plasma al administrarse el Compuesto KC-8 por vía oral a perros. El presente ejemplo también compara dicha liberación con la del Compuesto KC-3, un profármaco de oxycodona que, a diferencia de Compuesto KC-8, no contiene grupos dimetilo geminales en su grupo saliente espaciador ciclable y carece de glicina en su resto escindible por la tripsina. También se comparan los niveles en plasma de oxycodona de los perros que reciben oxycodona o comprimidos OxyContin®.

Estudio A

20 Se mantuvieron perros Beagle de pura raza machos adultos jóvenes/adultos en ayunas durante la noche. Se administraron dosis crecientes de Compuesto KC-8 (como se indica en la Tabla 2A), 4,15 mg/kg (5,7 µmol/kg) de Compuesto KC-3 (pudiéndose preparar cada uno de ellos como se describe en los ejemplos del presente documento) o 2 mg/kg (5,7 µmol/kg) de HCl de oxycodona (Johnson Matthey Pharmaceutical Materials, West Deptford, NJ, EE.UU.) en agua a través de una sonda nasogástrica (la Tabla 2A indica el número de perros por grupo). Además, se administró a un grupo de 4 perros un comprimido de 20 mg de OxyContin® (de liberación controlada de HCl de oxycodona) C-II por perro (NDC 59011-420-10, Purdue Pharma, Stamford, CT, EE.UU.). A la dosis de comprimido le siguieron aproximadamente 5 ml de agua para facilitar la deglución. Las dosis de oxycodona y de comprimidos de OxyContin® se seleccionaron para proporcionar cantidades aproximadamente equimolares. Se recogió sangre de cada animal a través de una vena yugular en varios momentos durante un período de 24 h, se centrifugó y se transfirieron 0,8 ml de plasma a un tubo recién preparado que contenía 8 µl de ácido fórmico; las muestras se agitaron en movimientos vorticiales, después se colocaron inmediatamente en hielo seco y se almacenaron en un congelador a -80°C hasta su análisis por HPLC/MS.

35 La Tabla 2A y la Figura 5 proporcionan los resultados de la exposición a la oxycodona de perros que recibieron los compuestos indicados. Los resultados de la Tabla 2A se presentan, para cada grupo de perros, como (a) la concentración máxima en plasma (C_{máx}) de oxycodona (OC) (media ± desviación típica); (b) el tiempo tras la administración del compuesto para alcanzarse la concentración máxima de oxycodona (T_{máx}) (media ± desviación típica); y (c) el área bajo la curva (AUC) de 0 a 24 h (media ± desviación típica).

40 Tabla 2A. Valores de C_{máx}, T_{máx} y AUC de oxycodona en plasma de perro

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis, µmol/kg	C _{máx} de OC ± desviación típica, ng/ml	T _{máx} ± desviación típica, h	AUC ± desviación típica, (ng x h)/ml 0-24 h	Número de perros
KC-8	4,55	5,5	23,5 ± 1,8	1,00 ± 0,0	159 ± 12	3
	9,1	11	36,2 ± 4,4	2,33 ± 1,2	277 ± 20	3
KC-3	4,15	5,7	10,2 ± 3,3	4,00 ± 0,00	65,6 ± 22	4
Oxycodona	2	5,7	193 ± 69	0,50 ± 0,00	418 ± 54	4
OxyContin®	Comprimido de 20 mg		64,7 ± 8,8	2,75 ± 0,96	329 ± 160	4
El límite inferior de la cuantificación fue de 0,0250 ng/ml						

La Figura 5 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la oxycodona después de la administración por vía oral del Compuesto KC-8, Compuesto KC-3, comprimidos de OxyContin® o HCl de oxycodona a perros.

Los resultados de la Tabla 2A y la Figura 5 indican que la administración oral del Compuesto KC-8 a los perros conduce a una supresión de la C_{máx} de la oxycodona, un retardo del T_{máx} de la oxycodona y una prolongación del tiempo de exposición a la oxycodona (AUC) en comparación con la administración de oxycodona. El Compuesto KC-8 también proporciona una liberación significativamente mejor de oxycodona en el plasma de los perros (C_{máx} y AUC superiores) que el Compuesto KC-3. El perfil PK en plasma de liberación de oxycodona por el Compuesto KC-8 administrado por vía oral a los perros se asemeja al de los comprimidos de OxyContin® más que al de la oxycodona; la duración de la exposición al fármaco es al menos tan larga para el Compuesto KC-8 como para los comprimidos de OxyContin®.

10 *Estudio B*

También se administró Compuesto KC-8 a los perros en un experimento separado a las dosis indicadas en la Tabla 2B, y se recogieron muestras en diversos momentos durante un período de 48-h. En cuanto al resto, los procedimientos fueron iguales a los descritos para el Estudio A.

15 La Tabla 2B proporciona los resultados de la exposición a la oxycodona para los perros que recibieron dosis crecientes de Compuesto KC-8. Los resultados se presentan como se ha descrito para la Tabla 2A, a excepción del AUC, que se calcula de 0 a 48 h.

20 **Tabla 2B. Valores de C_{máx}, T_{máx} y AUC de oxycodona en plasma de perro**

Compuesto	Dosis, mg/kg	Dosis, µmol/kg	C _{máx} de OC ± desviación típica, ng/ml	T _{máx} ± desviación típica, h	AUC ± desviación típica, (ng x h)/ml 0-48 h	Número de perros
KC-8	4,55	5,48	17,2 ± 9,8**	2,00 ± 1,4	123 ± 42	4
KC-8	9,1 [#]	11,0	29,8 ± 9,1 [§]	2,00 ± 0,0	264 ± 71	4
KC-8	18,2	21,9	63,1 ± 5,4**	3,50 ± 1,7	589 ± 56	4

[§]El límite inferior de la cuantificación fue de 0,100 ng/ml
 **El límite inferior de la cuantificación fue de 0,0125 ng/ml
[#]Administrado en un día diferente

Los resultados de la Tabla 2B muestran que el Compuesto KC-8 tiene un perfil PK oral reproducible en los perros que es proporcional a la dosis.

25 **Ejemplo 6: Escisión de profármaco mediada por la tripsina *in vitro* y velocidad de ciclación del grupo saliente espaciador del Compuesto KC-8**

El presente ejemplo evalúa la capacidad de la tripsina para escindir el profármaco de oxycodona Compuesto KC-8. El presente ejemplo también evalúa la velocidad de ciclación y de liberación de oxycodona por el Compuesto KC-22, que es idéntico al Compuesto KC-8, excepto que el Compuesto KC-22 carece del resto escindible por la tripsina.

30 Se incubó el Compuesto KC-8 con tripsina de páncreas bovino (n.º de catálogo T8003, Tipo I, ~10.000 unidades de BAEE/mg de proteína, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, EE.UU.). En concreto, las reacciones incluían 0,761 mM del Compuesto KC-8 • 2HCl, cloruro de calcio 22,5 mM, Tris 40-172 mM pH 8 y DMSO al 0,25 % con actividades variables de tripsina. Las reacciones se realizaron a 37 °C durante 24 h. Las muestras se recogieron en puntos temporales especificados, se transfirieron a ácido fórmico al 0,5 % en acetonitrilo para detener la actividad de la tripsina y se almacenaron a menos de -70 °C hasta el análisis por LC-MS/MS.

40 Las velocidades de liberación de ciclación se midieron siguiendo la velocidad de desaparición del Compuesto KC-22 (concentración inicial de 2,18 mM) en un tampón fosfato 50 mM a pH 7,4 a 20 °C.

45 La Tabla 3 indica los resultados de la exposición del Compuesto KC-8 a la tripsina. Los resultados se expresan como la semivida del profármaco cuando se expone a la tripsina (es decir, semivida de la tripsina del fármaco) en horas y la velocidad de formación de oxycodona en µmoles por hora por unidad por unidad de BAEE (µmol/h/U de BAEE) de tripsina. La Tabla 3 también indica la velocidad de ciclación del grupo saliente espaciador ciclable del Compuesto KC-22. Los resultados se expresan como la semivida de la desaparición del compuesto.

Tabla 3. Escisión de Compuesto KC-8 mediada por la tripsina *in vitro* y velocidad de ciclación del Compuesto KC-22

Profármaco	Semivida de tripsina del profármaco, h	Velocidad de formación de OC, µmol/h/U de BAEE	Compuesto	Semivida de desaparición, h
KC-8	0,188 ± 0,0080	0,296 ± 0,044	KC-22	10,4 ± 0,0060

*Ajustado a 4.815 U de BAEE/ml de tripsina

50 Los resultados de la Tabla 3 indican que el Compuesto KC-8 puede ser escindido por la tripsina, y que el grupo saliente espaciador del Compuesto KC-8 puede ciclarse, mostrándose este último resultado directamente por la

velocidad de ciclación del Compuesto KC-22.

Ejemplo 7: Administración oral del Compuesto KC-8 junto con el Compuesto 109 inhibidor de la tripsina a ratas

5 El presente ejemplo demuestra la capacidad de un inhibidor de la tripsina para afectar a la capacidad del Compuesto KC-8 para liberar la oxicodona en plasma cuando el Compuesto KC-8 se administra por vía oral a ratas.

10 Se administraron soluciones salinas de profármaco Compuesto KC-8 (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) como se indica en la Tabla 4. Se administraron también concentraciones crecientes de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience, Ellisville, MO, EE.UU., o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology, Carmel, IN, EE.UU.) a través de una sonda nasogástrica a ratas macho Sprague Dawley con una cánula en la vena yugular (4 por grupo) que se habían mantenido en ayunas durante 16-18 h antes de la dosificación oral. En los puntos temporales especificados, se extrajeron muestras de sangre, se recogieron para el plasma a través de centrifugación a 5.400 rpm a 4 °C durante 5 min, y se transfirieron 15 100 microlitros (µl) de plasma de cada muestra a un tubo recién preparado que contenía 2 µl de ácido fórmico al 50 %. Se agitaron los tubos con movimientos vorticiales durante 5-10 segundos, se colocaron inmediatamente en hielo seco, y luego se almacenaron en un congelador a -80 °C hasta su análisis por HPLC/MS.

20 **Tabla 4. Administración conjunta de profármaco Compuesto KC-8 y Compuesto 109 inhibidor de la tripsina**

Dosis de Compuesto KC-8, mg/kg	Dosis de Compuesto KC-8, µmol/kg	Dosis de Compuesto 109, mg/kg	Dosis de Compuesto 109, µmol/kg
5	6	0	0
5	6	0,1	0,2
5	6	0,5	0,9
5	6	1	1,9
50	60	0	0
50	60	1	1,9
50	60	5	9
50	60	10	19

La Figura 6A y la Figura 6B proporcionan los resultados de exposición a la oxicodona para las ratas que recibieron con diferentes dosis de Compuesto KC-8 en presencia o en ausencia del Compuesto 109.

25 La Figura 6A compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de la oxicodona después de la administración por vía oral de 5 mg/kg (6 µmol/kg) de profármaco Compuesto KC-8 con cantidades crecientes de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina administrado conjuntamente a ratas.

30 La Figura 6B compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de la oxicodona después de la administración por vía oral de 50 mg/kg (60 µmol/kg) de profármaco Compuesto KC-8 con cantidades crecientes de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina administrado conjuntamente a ratas.

35 Los resultados de la Figura 6A y la Figura 6B indican la capacidad del Compuesto 109 para atenuar la capacidad del Compuesto KC-8 para liberar la oxicodona en ratas de una manera dependiente de la dosis, como se indica por la $C_{máx}$ suprimida y/o el $T_{máx}$ retardado.

Ejemplo 8: Administración oral de una unidad de dosis individual y de múltiples unidades de dosis de una composición que comprende profármaco Compuesto KC-8 y Compuesto 109 inhibidor de la tripsina en ratas

40 El presente ejemplo demuestra el efecto de la administración oral de unidades de dosis individuales y múltiples que comprenden profármaco Compuesto KC-8 y Compuesto 109 inhibidor de la tripsina a ratas.

45 Se administraron soluciones salinas de Compuesto KC-8 (que se pueden preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) por vía oral a ratas (4 ratas por grupo) a concentraciones crecientes que variaban de 5 a 50 mg/kg (6-60 µmol/kg), de modo que una dosis individual se representa como 5 mg/kg (6 µmol/kg) de Compuesto KC-8 en ausencia de inhibidor de la tripsina.

50 Se administraron a un segundo conjunto de ratas (4 ratas por grupo) conjuntamente por vía oral profármaco Compuesto KC-8 y Compuesto 109 inhibidor de la tripsina (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience, o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology) como se describe a continuación y se indica en la Tabla 5. En concreto, se administró una solución salina de una composición que comprendía 5 mg/kg (6 µmol/kg) de Compuesto KC-8 y 0,5 mg/kg (1 µmol/kg) de Compuesto 109, representativos de una unidad de dosis individual, a través de una sonda nasogástrica a un grupo de 4 ratas. Cabe señalar que la relación molar del inhibidor de la tripsina con respecto al profármaco (109 con respecto a KC-8) es de 0,17 con respecto a 1; como tal, dicha unidad de dosis se denomina en el presente documento unidad de dosis de 109 con respecto a KC-8 (0,17 con respecto a 1). De igual

manera, se administraron soluciones salinas representativas de 2 unidades de dosis, 3 unidades de dosis, 4 unidades de dosis, 6 unidades de dosis, 8 unidades de dosis y 10 unidades de dosis (es decir, como se indica en la Tabla 5) de la unidad de dosis de 109 con respecto a KC-8 (0,17 con respecto a 1) a grupos adicionales de 4 ratas.

5 Todas las ratas eran ratas Sprague Dawley macho con una cánula aplicada en la vena yugular que se habían mantenido en ayunas durante 16 a 18 h antes de la dosificación oral. Los procedimientos de administración, muestreo y análisis fueron similares a los descritos en el Ejemplo 4.

10 La Tabla 5 (mitad superior) y la Figura 7A proporcionan los resultados de la exposición a la oxycodona en plasma para ratas que recibieron 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 dosis de Compuesto KC-8 en ausencia de inhibidor de la tripsina. La Tabla 5 (mitad inferior) y la Figura 7B proporcionan los resultados de la exposición a la oxycodona en plasma para ratas que recibieron 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 unidades de dosis de la unidad de dosis de 109 con respecto a KC-8 (0,17 con respecto a 1). Los valores de la $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y AUC de la oxycodona se presentan como se describe en el Ejemplo 4.

15

Tabla 5. Valores de la $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$ y AUC de la oxycodona en plasma de rata

Cantidad (múltiplo)	Dosis de KC-8, mg/kg	Dosis de KC-8, $\mu\text{mol/kg}$	Dosis de 109, mg/kg	Dosis de 109, $\mu\text{mol/kg}$	$C_{m\acute{a}x}$ de OC \pm desviación típica, ng/ml	$T_{m\acute{a}x} \pm$ desviación típica, h	AUC \pm desviación típica, (ng x h)/ml
1 dosis de KC-8	5	6	0	0*	1,39 \pm 0,84	2,00 \pm 0,0	5,34 \pm 1,9
2 dosis de KC-8	10	12	0	0#	3,47 \pm 1,6	2,25 \pm 0,50	13,9 \pm 3,2
3 dosis de KC-8	15	18	0	0^	4,23 \pm 2,2	2,50 \pm 0,58	24,3 \pm 16
4 dosis de KC-8	20	24	0	0^	3,68 \pm 1,7	2,25 \pm 0,50	25,2 \pm 14
6 dosis de KC-8	30	36	0	0^	7,42 \pm 1,7	3,50 \pm 3,0	65,1 \pm 25
8 dosis de KC-8	40	48	0	0^	9,16 \pm 5,3	2,25 \pm 0,50	45,1 \pm 26
10 dosis de KC-8	50	60	0	0#	21,9 \pm 5,3	2,00 \pm 0,0	83,8 \pm 24
1 unidad de dosis	5	6	0,5	1*	1,09 \pm 0,55	3,25 \pm 1,3	5,66 \pm 2,0
2 unidades de dosis	10	12	1	2^	2,82 \pm 0,97	3,50 \pm 1,0	11,6 \pm 1,5
3 unidades de dosis	15	18	1,5	3^	2,13 \pm 0,75	4,50 \pm 1,0	10,3 \pm 4,3
4 unidades de dosis	20	24	2	4^	3,34 \pm 2,1	7,25 \pm 1,5	14,6 \pm 9,1
6 unidades de dosis							
8 unidades de dosis	40	48	4	7^	4,63 \pm 3,3	4,50 \pm 1,0	45,2 \pm 39
10 unidades de dosis	50	60	5	9#	4,24 \pm 0,71	6,50 \pm 1,7	20,0 \pm 3,5
*El límite inferior de la cuantificación fue de 0,100 ng/ml							
^El límite inferior de la cuantificación fue de 0,0500 ng/ml							
#El límite inferior de la cuantificación fue de 0,500 ng/ml							

20 La Figura 7A compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de la oxycodona después de la administración por vía oral de una dosis individual y de dosis múltiples de Compuesto KC-8 administrado en ausencia de inhibidor de la tripsina.

25 La Figura 7B compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de la oxycodona después de la administración por vía oral de una unidad de dosis individual y múltiples unidades de dosis de una composición que comprende profármaco Compuesto KC-8 y Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

Los resultados de la Tabla 5, la Figura 7A y la Figura 7B indican que la administración de múltiples unidades de dosis (como se ilustra por 1, 2, 3, 4, 6, 8 y 10 unidades de dosis de 109 con respecto a KC-8 (de 0,17 con respecto a 1) da lugar a un perfil PK de concentración-tiempo de oxycodona en plasma que no es proporcional a la dosis al perfil PK de concentración-tiempo de oxycodona en plasma de la unidad de dosis individual. Además, el perfil PK de las

múltiples unidades de dosis (por ejemplo, Figura 7B) se modificó en comparación con el perfil PK de la dosis equivalente de profármaco en ausencia de inhibidor de la tripsina (por ejemplo, Figura 7A).

Ejemplo 9: Administración oral del Compuesto KC-8 administrado junto con el Compuesto 109 inhibidor de la tripsina a perros

El presente ejemplo demuestra la capacidad de un inhibidor de la tripsina para afectar a la capacidad del Compuesto KC-8 para liberar la oxicodeona en plasma cuando el Compuesto KC-8 se administra por vía oral a perros.

Se mantuvieron perros Beagle de pura raza machos adultos jóvenes/adultos en ayunas durante la noche. Se administró Compuesto KC-8 (que se puede preparar como se describe en los ejemplos del presente documento) a 18,2 mg/kg (22 μ mol/kg) con o sin la administración conjunta de 1,8 mg/kg (3,3 μ mol/kg) de Compuesto 109 (n.º de catálogo 3081, Tocris Bioscience, o n.º de catálogo WS38665, Waterstone Technology) en agua a través de una sonda nasogástrica como se indica en la Tabla 6. Se recogió la sangre, se trató y se analizó como en el Ejemplo 5.

La Tabla 6 y la Figura 8 proporcionan los resultados de exposición a la oxicodeona para perros que recibieron Compuesto KC-8, en presencia o ausencia del Compuesto 109. Los resultados de la Tabla 6 se presentan para cada grupo de cuatro perros, como se describe en el Ejemplo 5.

Tabla 6. Administración por vía oral a perros del Compuesto KC-8 en ausencia o en presencia del Compuesto 109

Dosis de KC-8, mg/kg	Dosis de KC-8, μ mol/kg	Dosis de Compuesto 109, mg/kg	Dosis de Compuesto 109, μ mol/kg	C _{máx} de OC \pm desviación típica, ng/ml	T _{máx} \pm desviación típica, h	AUC \pm desviación típica, (ng x h)/ml
18,2	22	0	0	63,1 \pm 5,4	3,50 \pm 1,7	589 \pm 56
18,2	22	1,8	3,3	8,86 \pm 1,8	8,00 \pm 0,0	98,4 \pm 25

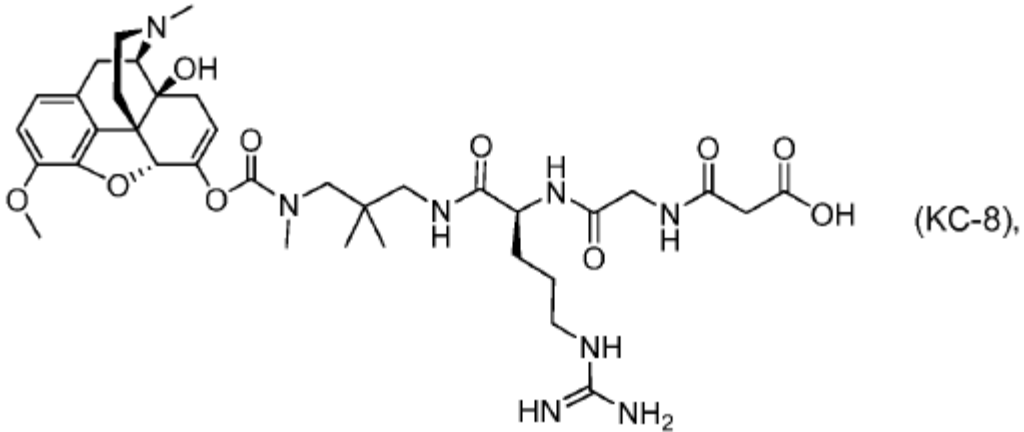
El límite inferior de la cuantificación fue de 0,0125 ng/ml

La Figura 8 compara las concentraciones medias en plasma a lo largo del tiempo de la liberación de la oxicodeona después de la administración por vía oral a perros del Compuesto KC-8 con o sin la administración conjunta de Compuesto 109 inhibidor de la tripsina.

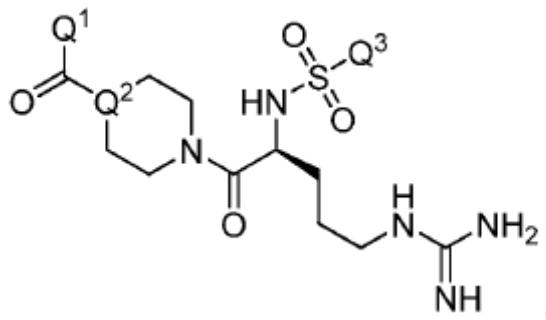
Los resultados de la Tabla 6 y de la Figura 8 indican capacidad del Compuesto 109 para atenuar la capacidad del Compuesto KC-8 para liberar la oxicodeona, tanto mediante la supresión de la C_{máx} y de la AUC, como mediante el retardo de T_{máx}.

REIVINDICACIONES

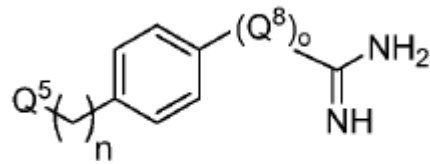
1. Un compuesto que es: ácido *N*-1-[3-(oxicodona-6-enol-carbonil-metil-amino)-2,2-dimetil-propilamina]-arginina-malónico, Compuesto KC-8, que se muestra a continuación:



- 5
- o una sal, un solvato o un hidrato farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 10 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el Compuesto KC-8 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que es el Compuesto KC-8.
- 15 4. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la composición comprende el Compuesto KC-8, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
- 20 6. Una composición de acuerdo con las reivindicaciones 4 o 5, que comprende además un inhibidor de la tripsina.
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la tripsina es:
- (a) un compuesto de fórmula:



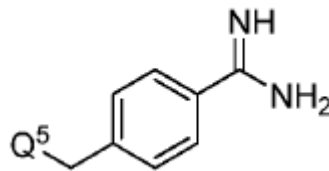
- 25 en la que:
- 30 Q¹ está seleccionado entre -O-Q⁴ o -Q⁴-COOH, donde Q⁴ es alquilo C₁-C₄;
 Q² es N o CH; y
 Q³ es arilo o arilo sustituido;
- (b) un compuesto de fórmula:



en la que:

- 5 Q⁵ es -C(O)-COOH o -NH-Q⁶-Q⁷-SO₂-C₆H₅,
 donde
 Q⁶ es -(CH₂)_p-COOH;
 Q⁷ es -(CH₂)_r-C₆H₅;
 Q⁸ es NH;
 10 n es un número de cero a dos;
 o es cero o uno;
 p es un número entero de uno a tres; y
 r es un número entero de uno a tres;

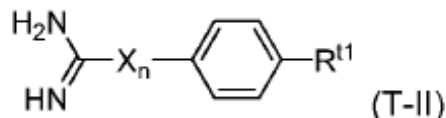
- 15 (c) un compuesto de fórmula:



en la que:

- 20 Q⁵ es -C(O)-COOH o -NH-Q⁶-Q⁷-SO₂-C₆H₅,
 donde
 Q⁶ es -(CH₂)_p-COOH;
 Q⁷ es -(CH₂)_r-C₆H₅; y
 25 p es un número entero de uno a tres; y
 r es un número entero de uno a tres;

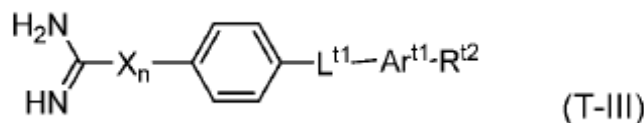
(d) un compuesto de fórmula:



- 30 en la que

- X es NH;
 n es cero o uno; y
 35 R^{t1} está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, acilo, aminoacilo, guanidina, amidino, carbamida, amino, amino sustituido, hidroxilo, ciano y -(CH₂)_m-C(O)-O-(CH₂)_m-C(O)-N-Rⁿ¹Rⁿ², en donde cada m es independientemente cero a 2; y Rⁿ¹ y Rⁿ² están seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

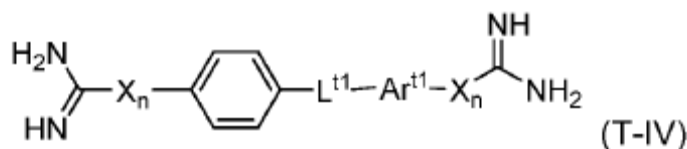
- 40 (e) un compuesto de fórmula:



en la que

- 5 X es NH;
 n es cero o uno;
 L^{t1} está seleccionado entre -C(O)-O-; -O-C(O)-; -O-(CH₂)_m-O-; -OCH₂-Ar^{t2}-CH₂O-; -C(O)-NR^{t3}-; y -NR^{t3}-C(O)-;
 R^{t3} está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido;
 Ar^{t1} y Ar^{t2} son independientemente un grupo arilo sustituido o no sustituido;
 10 m es un número de 1 a 3; y
 R^{t2} está seleccionado entre hidrógeno, halógeno, nitro, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, carboxilo, alcoxycarbonilo, acilo, aminoacilo, guanidina, amidino, carbamida, amino, amino sustituido, hidroxilo, ciano y
 -(CH₂)_o-C(O)-O-(CH₂)_o-C(O)-N-Rⁿ¹Rⁿ², en donde cada o es independientemente cero a 2; y
 Rⁿ¹ y Rⁿ² están seleccionados independientemente entre hidrógeno y alquilo C₁₋₄;

(f) un compuesto de fórmula:



20 en la que

- cada X es NH;
 cada n es independientemente cero o uno;
 L^{t1} está seleccionado entre -C(O)-O-; -O-C(O)-; -O-(CH₂)_m-O-; -OCH₂-Ar^{t2}-CH₂O-; -C(O)-NR^{t3}-; y -NR^{t3}-C(O)-;
 25 R^{t3} está seleccionado entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆ y alquilo C₁₋₆ sustituido;
 Ar^{t1} y Ar^{t2} son independientemente un grupo arilo sustituido o no sustituido; y
 m es un número de 1 a 3; o

(g) está seleccionado entre:

- 30 4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (S)-etilico;
 4-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperazin-1-carboxilato (S)-etilico;
 1-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (S)-etilico;
 1-(5-guanidino-2-(2,4,6-triisopropilfenilsulfonamido)pentanoil)piperidin-4-carboxilato (S)-etilico;
 35 ácido (S)-6-(4-(5-guanidino-2-(naftaleno-2-sulfonamido)pentanoil)piperazin-1-il)-6-oxohexanoico;
 4-aminobencimidamida;
 ácido 3-(4-carbamimidoilfenil)-2-oxopropanoico;
 ácido (S)-5-(4-carbamimidoilbencilamino)-5-oxo-4-((R)-4-fenil-2-(fenilmetilsulfonamido)butanamido)-
 40 pentanoico;
 6-carbamimidoilnaftalen-2-il-4-(diaminometilenamino)benzoato (Compuesto 109); y
 4,4'-(pentano-1,5-diilbis(oxi))dibencimidamida.

8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la tripsina es 6-carbamimidoilnaftalen-2-il-4-(diaminometilenamino)benzoato (Compuesto 109).

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, para su uso en terapia médica.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, para su uso en un método de tratamiento o de prevención del dolor.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 8, para su uso en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención del dolor.

55

12. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 o su composición para su uso en un método de reducción del potencial de abuso del fármaco, método que comprende:

5 combinar dicho compuesto con un inhibidor de la tripsina, de modo que dicho inhibidor de la tripsina reduzca la capacidad de un usuario para liberar oxycodona desde dicho compuesto mediante la adición de tripsina.

13. Una unidad de dosis que comprende una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en la que el compuesto y el inhibidor de la tripsina están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para proporcionar un perfil farmacocinético (PK) previamente seleccionado tras la ingestión.

10 14. Una unidad de dosis de acuerdo con la reivindicación 13, en la que la unidad de dosis proporciona un perfil PK previamente seleccionado tras la ingestión de al menos dos unidades de dosis.

15 15. Un método de fabricación de una unidad de dosis, método que comprende:

combinar en una unidad de dosis:

20 un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3; y
un inhibidor de la tripsina que interactúa con la tripsina que media la liberación controlada enzimáticamente de la oxycodona desde el compuesto;
en donde el compuesto y el inhibidor de la tripsina están presentes en la unidad de dosis en una cantidad eficaz para atenuar la liberación de oxycodona desde el compuesto, de modo que la ingestión de múltiplos de unidades de dosis por un paciente no proporciona una liberación proporcional de oxycodona.

25 16. Un método de identificación de un compuesto y un inhibidor de la tripsina adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende:

30 combinar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, un inhibidor de la tripsina y tripsina en una mezcla de reacción, y
detectar la conversión del compuesto en oxycodona,
en el que una reducción de la conversión del compuesto en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión del compuesto en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el compuesto y el inhibidor de la tripsina son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

35 17. Un método de identificación de un compuesto y un inhibidor de la tripsina adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende:

40 administrar en un tejido animal que ha sido extirpado de un animal, un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un inhibidor de la tripsina, y
detectar la conversión del compuesto, en donde una reducción de la conversión del compuesto en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión del compuesto en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el compuesto y el inhibidor de la tripsina son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

45 18. Un método de identificación de un compuesto y un inhibidor de la tripsina adecuados para la formulación en una unidad de dosis, método que comprende:

50 administrar no terapéuticamente a un animal no humano un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un inhibidor de la tripsina; y
detectar la conversión del compuesto en oxycodona,
en donde una reducción de la conversión del compuesto en presencia del inhibidor de la tripsina en comparación con la conversión del compuesto en ausencia del inhibidor de la tripsina indica que el compuesto y el inhibidor de la tripsina son adecuados para la formulación en una unidad de dosis.

Figura 1

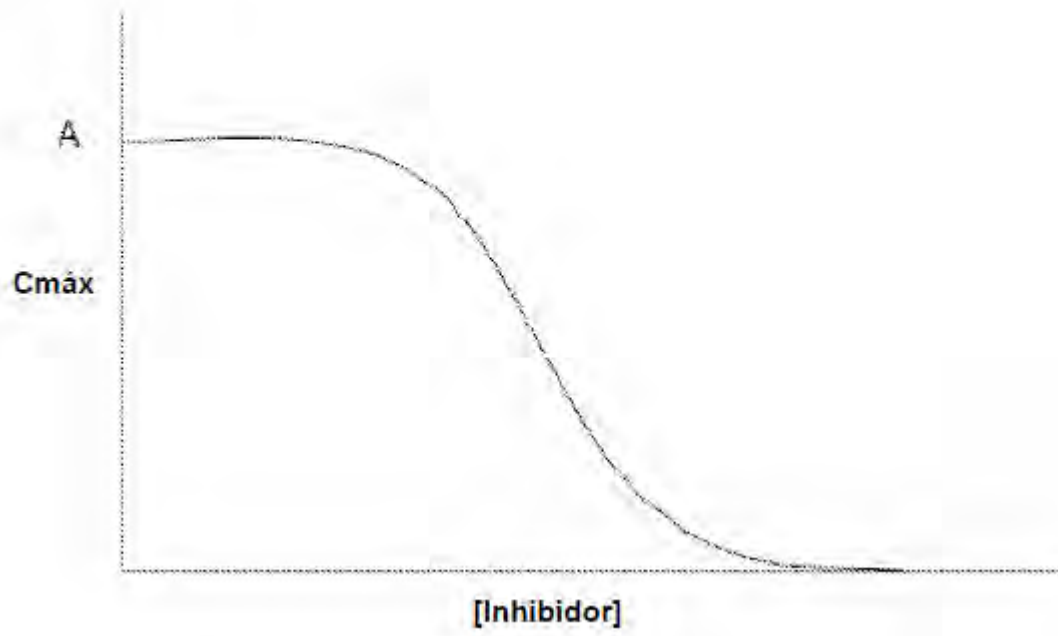


Figura 2

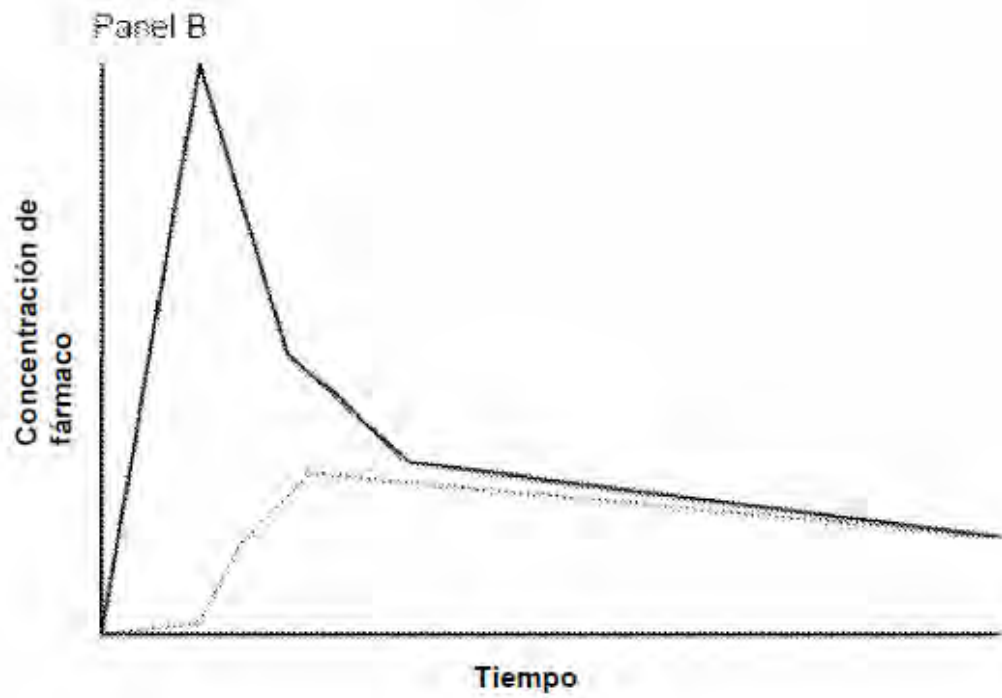
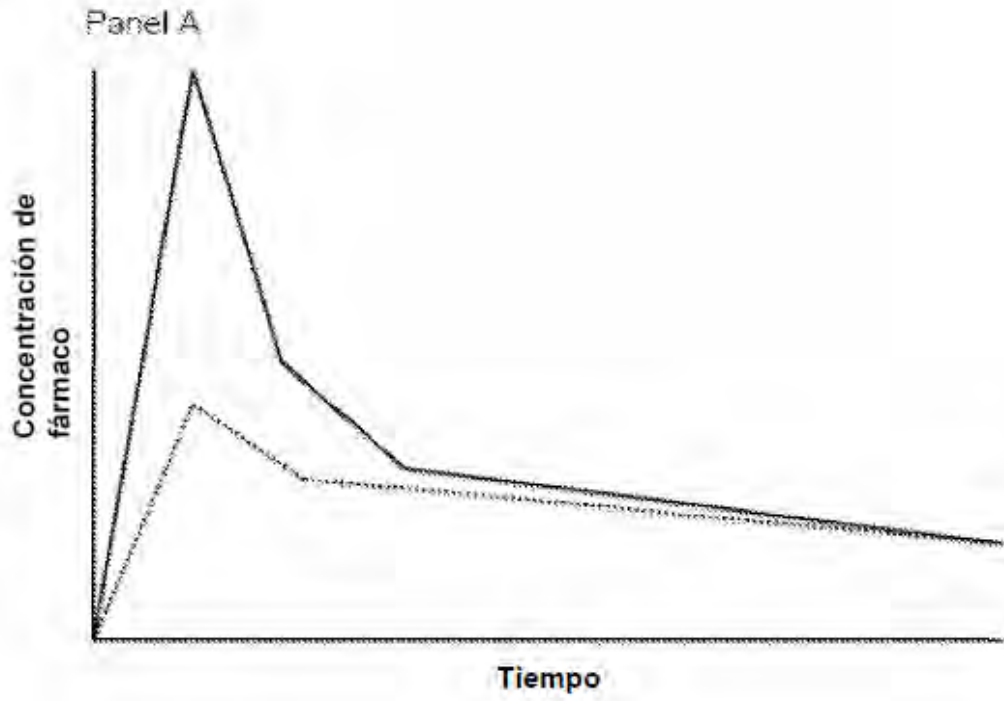


Figura 2 (continuación)

Panel C

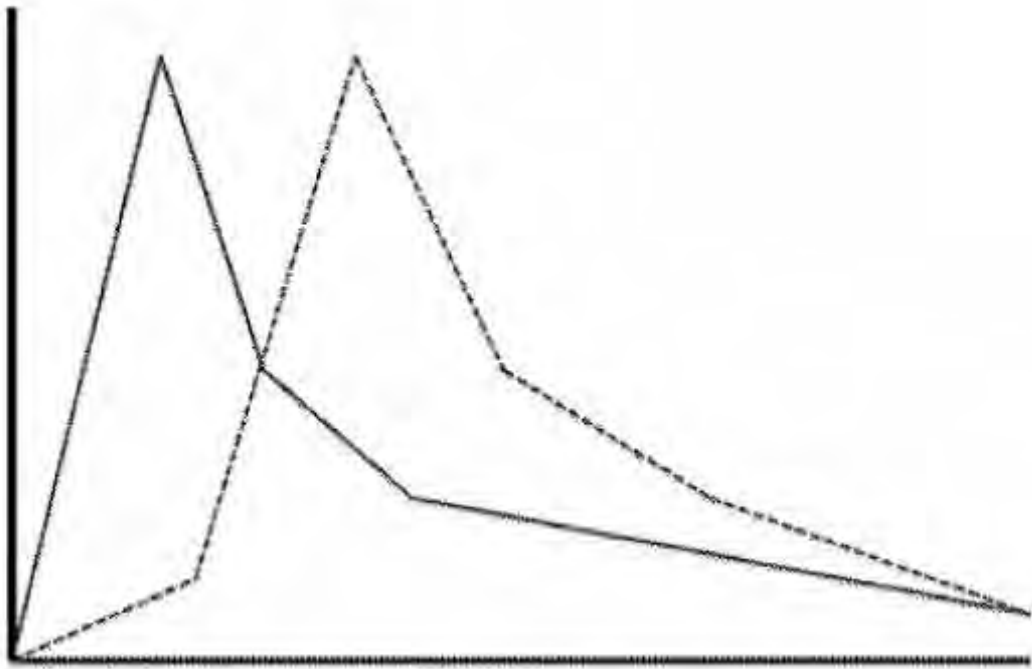


Figura 3

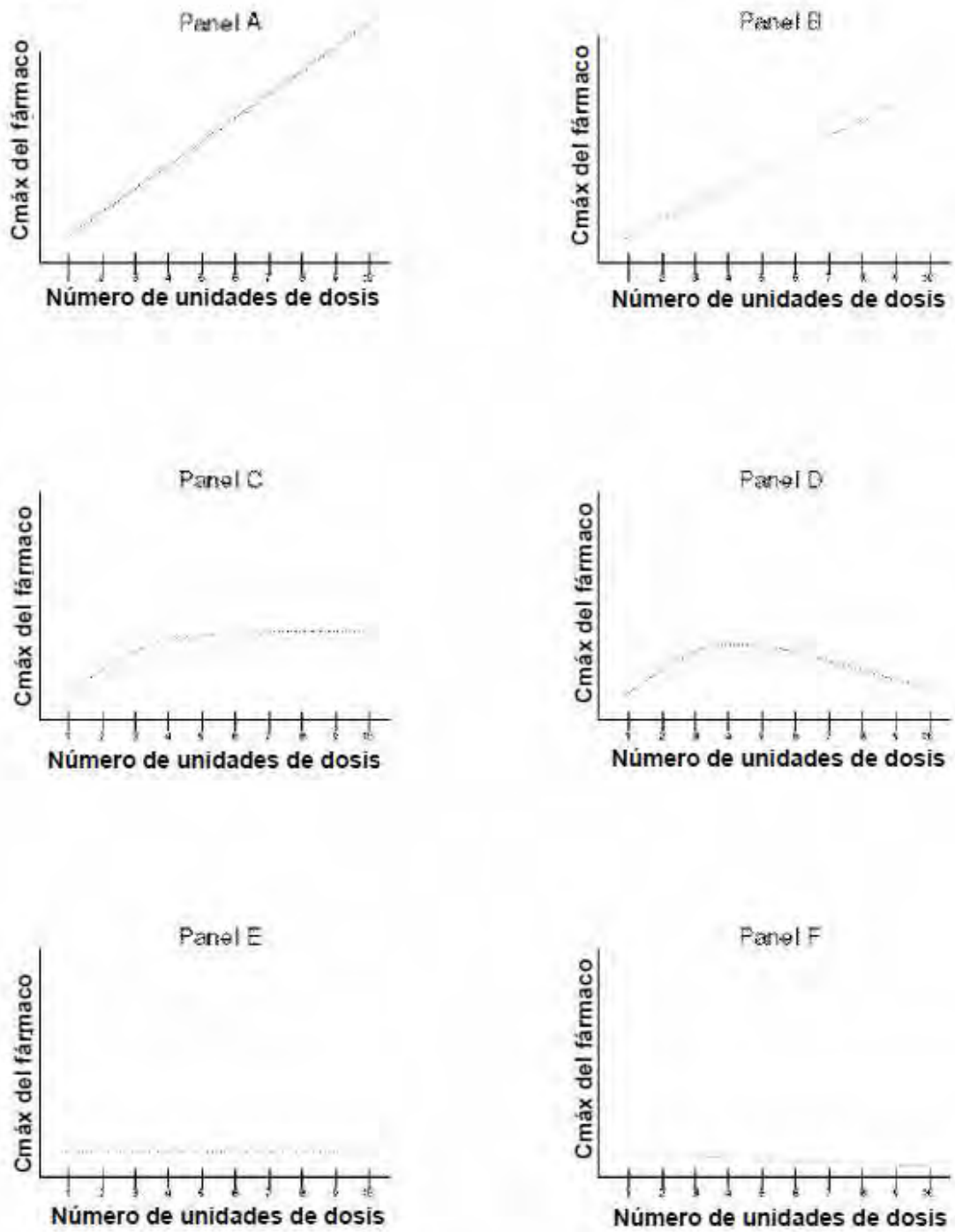


Figura 4

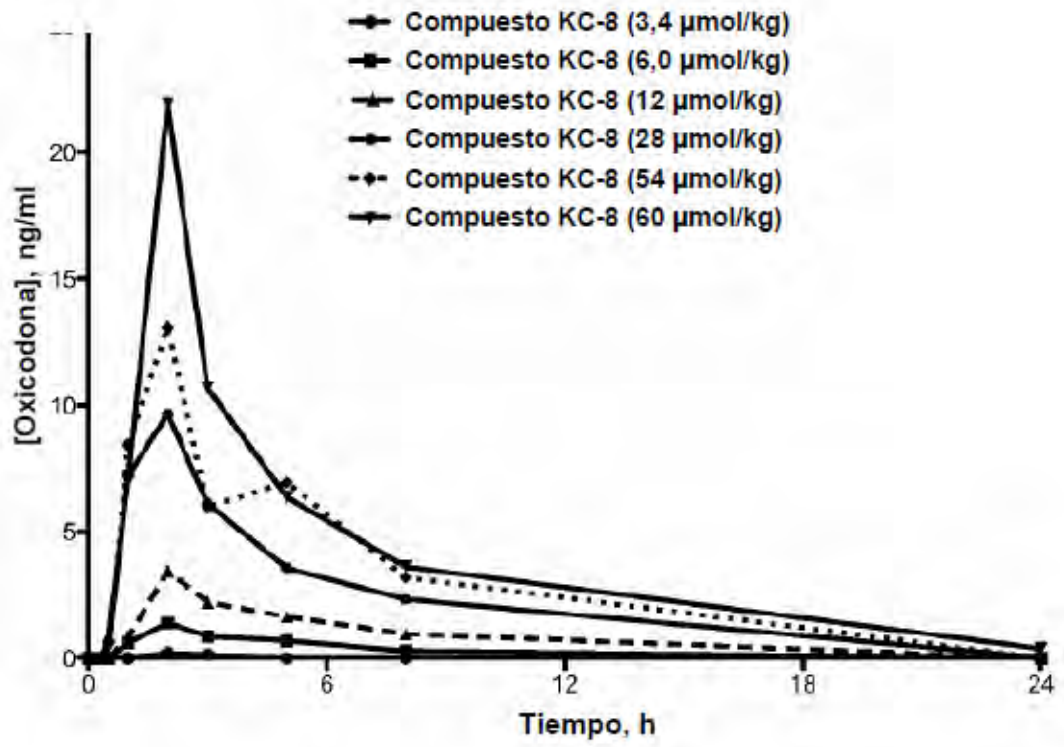


Figura 5

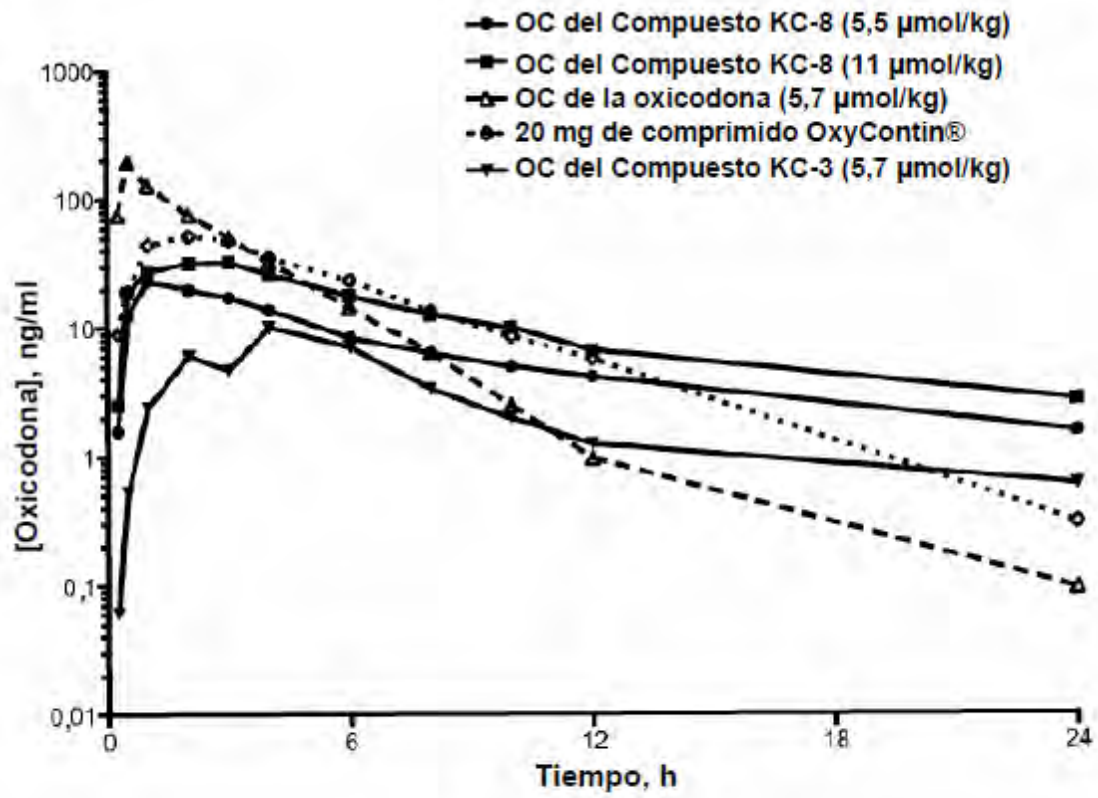


Figura 6A

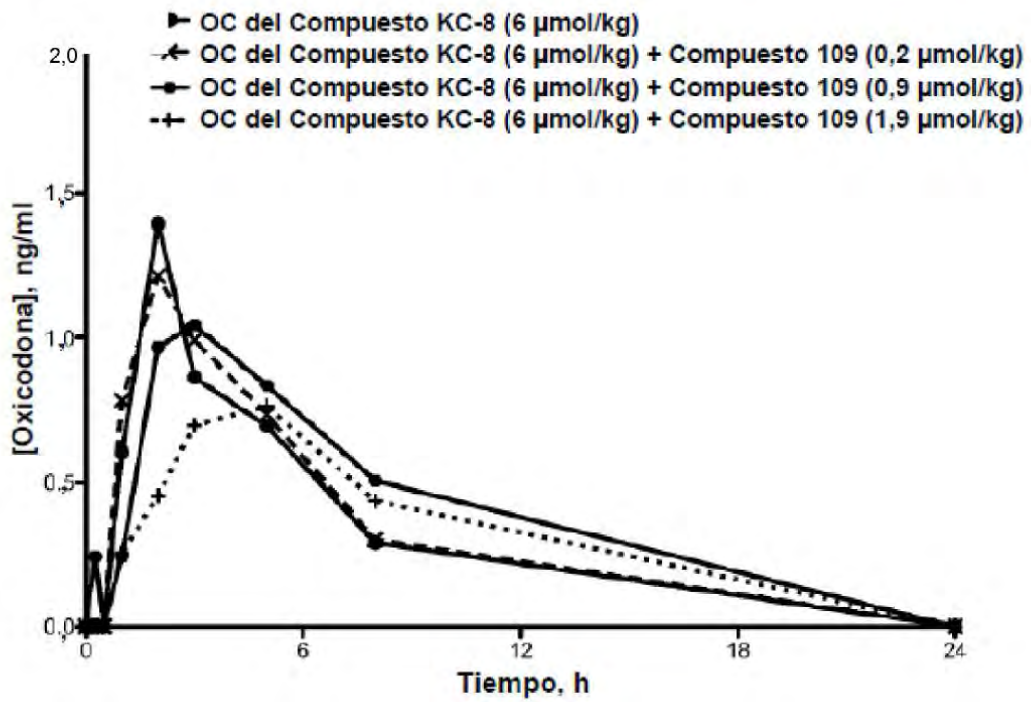


Figura 6B

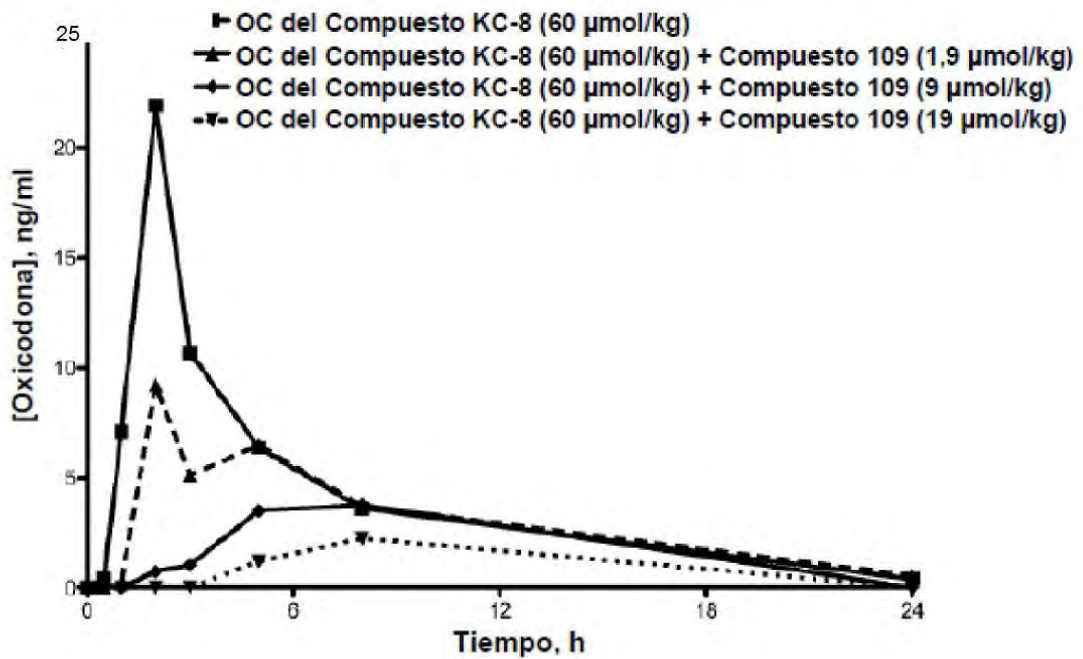


Figura 7A

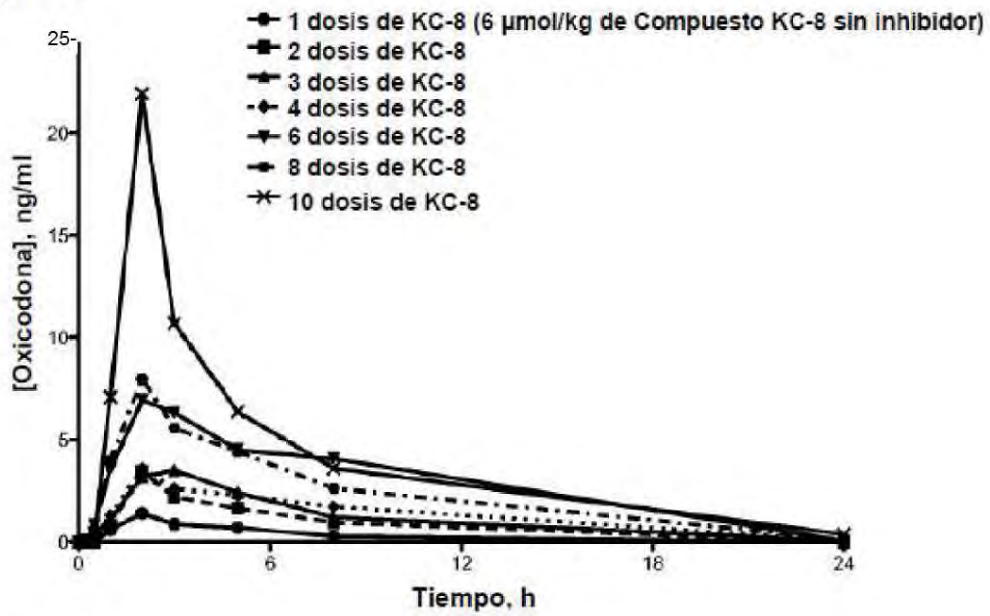


Figura 7B

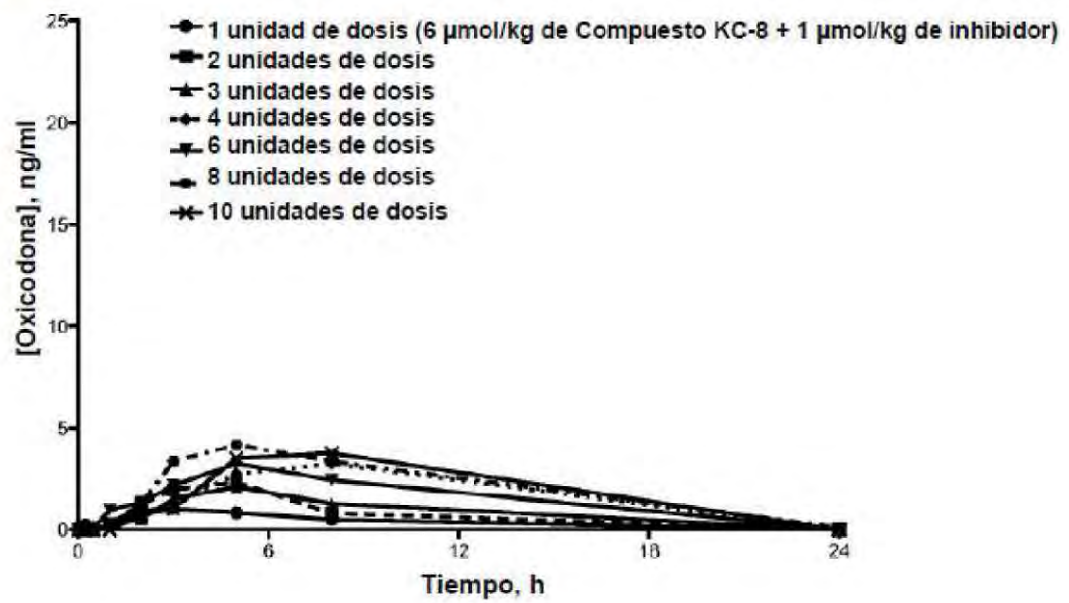


Figura 8

