

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 819**

51 Int. Cl.:

A61K 47/34 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.10.2002 PCT/US2002/33325**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.04.2003 WO03032990**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2002 E 02795531 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 1436012**

54 Título: **Conjugados poliméricos de antagonistas de opioides**

30 Prioridad:

18.10.2001 US 330400 P

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

15.02.2018

73 Titular/es:

**NEKTAR THERAPEUTICS (100.0%)
455 Mission Bay Boulevard South, Suite 100
San Francisco, CA 94158 , US**

72 Inventor/es:

**BENTLEY, MICHAEL, DAVID;
ROBERTS, MICHAEL, JAMES;
SHEN, XIAOMING y
CHENG, LIN**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 654 819 T3

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

DESCRIPCIÓN

Conjugados poliméricos de antagonistas de opioides

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a conjugados poliméricos hidrosolubles de antagonistas de opioides biológicamente activos, tales como naloxona y a composiciones farmacéuticas relacionadas y a usos de las mismas.

10 Antecedentes de la invención

Los alcaloides naturales y sintéticos de opio (es decir, opioides) son útiles como analgésicos para el tratamiento del dolor intenso. Los opioides están dirigidos a tres tipos de receptores de opioides endógenos: Los receptores μ , δ , y κ . Muchos opioides, como la morfina, son agonistas del receptor μ que son compuestos analgésicos altamente eficaces debido a su activación de los receptores de opioides en el cerebro y el sistema nervioso central (SNC). No obstante, los receptores de opioides no solo están limitados al SNC sino que se pueden encontrar en otros tejidos por todo el cuerpo. Estos receptores situados fuera del SNC se conocen como receptores periféricos. Una serie de efectos secundarios asociados con el uso de opioides están causados por la activación de estos receptores periféricos. Por ejemplo, la administración de agonistas de opioides a menudo da lugar a disfunción intestinal debido a la acción del agonista de opioide sobre el gran número de receptores en la pared intestinal. Específicamente, en general se sabe que los opioides producen náuseas y vómitos, así como inhibición de la función gastrointestinal propulsiva normal en los animales, lo que da lugar a efectos secundarios tales como estreñimiento.

Los efectos secundarios inducidos por opioides son un serio problema para los pacientes a los que se administra analgésicos opioides para el tratamiento del dolor tanto a corto como a largo plazo. Por ejemplo, más de 250.000 pacientes terminales de cáncer cada año toman opiáceos, tal como morfina, para aliviar el dolor, y aproximadamente la mitad de estos pacientes experimentan estreñimiento grave. En muchas situaciones, el malestar puede ser tan grande que los pacientes deciden evitar el alivio del dolor con el fin de evitar el estreñimiento. En un esfuerzo para hacer frente a este problema, se han probado ciertos compuestos antagonistas de opioides que no atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica para su uso en la reducción de los efectos secundarios provocados por los opioides.

Por ejemplo, se ha sugerido el compuesto antagonista de los receptores opioides μ periféricos, metilnaltrexona, y los compuestos relacionados se han sugerido para su uso en el alivio de los efectos secundarios inducidos por los opioides. Véase, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos nº 5.972.954, 5.102.887, 4.861.781, y 4.719.215, que describen el uso de metilnaltrexona y compuestos relacionados en el control de prurito, las náuseas y / o los vómitos inducidos por opioides. La metilnaltrexona, sin embargo, es un fármaco experimental y no está disponible comercialmente. Desgraciadamente, la mayoría de los antagonistas de opioides disponibles actualmente, tales como el antagonista terciario de opioide, naloxona, son moléculas pequeñas que no solo poseen actividad antagonista en los receptores periféricos asociados con el intestino, sino que también poseen actividad antagonista en los receptores del SNC, ya que cruzan la barrera hematoencefálica. En consecuencia, muchos antagonistas de opioides interfieren con el alivio del dolor causado por la administración de analgésicos basados en opioides. Por lo tanto, en la actualidad, los pacientes que reciben analgésicos opioides se enfrentan a la difícil decisión de sufrir efectos adversos molestos, tales como estreñimiento o una analgesia ineficaz.

Olde et al., (Neuroscience, 1985, 15(4), 1247-1253) y Johansson et al. (Journal of Chromatography, 1994, 652(2), 137-147) describen ambos el reparto por afinidad de las membranas sinápticas para extraer receptores unidos a la membrana de las mismas. Los conjugados de naloxona PEGilados que contienen 136-170 monómeros de poli(etilenglicol) se usan para la extracción de receptores.

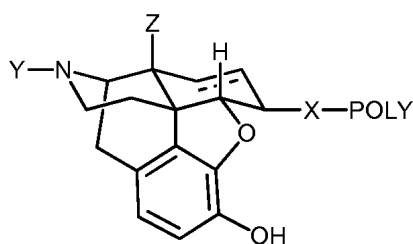
Hay una necesidad en la técnica de compuestos alternativos o de enfoques para modificar o mejorar los compuestos existentes, que puede reducir o eliminar los efectos secundarios inducidos por opioides, tales como estreñimiento, incluso cuando se administran a dosis altas, sin interferir con los efectos supresores del dolor del opioide.

55 Sumario de la invención

La presente invención se basa en el desarrollo de compuestos antagonistas hidrosolubles, modificados con polímeros diseñados para el tratamiento de los efectos secundarios inducidos por opioides, tal como el estreñimiento, aunque no sin invertir ni afectar a la analgesia.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende:

un conjugado de polímero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un polímero de poli(etilenglicol) unido covalentemente a un antagonista de opioide donde el peso molecular del polímero es inferior a 2.000 Da, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el conjugado de polímero tiene la estructura



donde:

- 5 POLI es el polímero de poli(etilenglicol)
 X es un enlace hidrolíticamente estable;
 Y es alilo;
 Z es H u OH; y

la línea discontinua representa un doble enlace opcional.

10 Los polímeros para la unión covalente a un antagonista de opioides incluyen poli(alquilenglicoles), poli(poliol oxietilado), poli(alcohol olefínico), poli(vinilpirrolidona), poli(hidroxiálquilmetacrilamida), poli(hidroxiálquilmetacrilato), poli(sacáridos), poli(α -hidroxiácido), poli(alcohol vinílico), polifosfaceno, polioxazolina, poli(N-acriloilmorfolina), poli(ácido acrílico), carboximetilcelulosa, ácido hialurónico, hidroxipropilmetilcelulosa y copolímeros, ter-polímeros, y
 15 mezclas de los mismos. En la invención, el polímero es un polietilenglicol. La porción polimérica de un conjugado de la invención puede ser lineal, tal como metoxi PEG, ramificado o bifurcado. En realizaciones particulares de la invención donde el polímero es lineal, el conjugado puede incorporar un polímero heterobifuncional u homobifuncional. Un conjugado de un polímero heterobifuncional es uno donde un extremo del polímero unido al antagonista de opioides y el otro extremo está funcionalizado con un resto diferente. Un conjugado de un polímero homobifuncional posee una estructura donde cada extremo de un polímero lineal está unido covalentemente a un antagonista de opioides, típicamente mediante un enlace idéntico.

20 Los antagonistas de opioides descritos incluyen buprenorfina, ciclazocina, ciclorfano, naloxona, N-metilnaloxona, naltrexona, N-metilnaltrexona, nalmefeno, 6-amino-6-desoxo-naloxona, levalorfano, nalbufina, naltrendol, naltrindol, nalorfina, nor-binaltorfimina, oxilorfano, pentazocina, antagonistas de opioides de piperidina-N-alquilcarboxilato, y polipéptidos antagonistas de opioides. En la invención, el antagonista de opioides es naloxona o un derivado de la misma, tal como 6-amino-6-desoxo-naloxona.

25 El conjugado de polímero se une covalentemente al antagonista de opioides mediante un enlace hidrolíticamente estable. Los enlaces hidrolíticamente estables incluyen enlaces amida, amina, carbamato, éter, tioéter, y a base de urea.

El peso molecular del polímero es menor que aproximadamente 2.000 Da.

35 En aún una realización todavía más preferida, el peso molecular del polímero es menor que aproximadamente 1.000 Da.

En aún otra realización, el peso molecular del polímero es menor que aproximadamente 800 Da.

40 En otro aspecto, la invención abarca una composición farmacéutica que contiene un conjugado de polímero como se ha descrito anteriormente en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

45 De acuerdo con todavía otro aspecto, la composición farmacéutica de la invención proporciona se puede usar en un método de tratamiento de al menos un efecto secundario de la administración de opioides, en particular los efectos secundarios asociados con el sistema gastrointestinal (por ejemplo, náuseas y estreñimiento) mediante la administración de un conjugado de un polímero hidrosoluble y no peptídico unido covalentemente a un antagonista de opioide.

50 En una realización del método, el conjugado se administra, preferiblemente, junto con un agonista de opioides, es decir, el conjugado se administra al mismo tiempo que el agonista de opioides o dentro de un corto período de tiempo antes o después de la administración del agonista de opioides. En aún otra realización del método, el conjugado se administra por vía oral.

55 Descripción detallada de la invención

La presente invención se describirá ahora con más detalle más adelante en el presente documento.

I. Definiciones

Como se usa en el presente documento, los términos siguientes tienen los significados indicados.

- 5 Como se usa en la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "uno", "una" y "el/la" incluyen las referencias en plural a menos que el contenido indique claramente lo contrario.

10 Las expresiones "grupo funcional", "resto activo", sitio reactivo", "grupo químicamente reactivo" y "resto químicamente reactivo" se usan en la técnica y en el presente documento para hacer referencia a distintas porciones o unidades definibles de una molécula. Los términos son de algún modo sinónimos en las técnicas químicas y en el presente documento se usan para indicar las porciones de las moléculas que realizan alguna función o actividad y que son reactivas con otras moléculas. El término "activo", cuando se utiliza junto con un grupo funcional, se pretende que incluya los grupos funcionales que reaccionan fácilmente con grupos electrofílicos o nucleofílicos en otras moléculas, en contraste con los grupos que requieren catalizadores fuertes o condiciones de reacción muy poco prácticas con el fin de reaccionar (es decir, grupos "no reactivos" o "inertes"). Por ejemplo, como se entiende en la técnica, la expresión "éster activo" incluiría los ésteres que reaccionan fácilmente con grupos nucleófilos tales como aminas. Ejemplos de ésteres activos incluyen ésteres de N-hidroxisuccinimidilo o ésteres de 1-benzotriazolilo. Típicamente, un éster activo reaccionará con una amina en medio acuoso en cuestión de minutos, mientras que ciertos ésteres, tales como ésteres de metilo o etilo, requieren un catalizador fuerte con el fin de reaccionar con un grupo nucleófilo. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "grupo funcional" incluye grupos funcionales protegidos.

25 La expresión "grupo funcional protegido" o "grupo protector" se refiere a la presencia de un resto (es decir, el grupo protector) que impide o bloquea la reacción de un grupo funcional químicamente reactivo particular en una molécula en ciertas condiciones de reacción. El grupo protector variará dependiendo del tipo de grupo químicamente reactivo protegido, así como de las condiciones de reacción que se van a usar y la presencia de grupos reactivos o protectores adicionales en la molécula, si los hubiera. Los grupos conocidos en la técnica se pueden encontrar en Greene, T.W., et al., PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS, 3ª ed., John Wiley & Sons, New York, NY (1999).

30 El término "enlace" o "enlazador" (L) se utiliza en el presente documento para referirse a un átomo o una colección de átomos utilizados para conectar, preferiblemente mediante uno o más enlaces covalentes, restos de interconexión, tales como dos segmentos poliméricos o un extremo de un polímero y un grupo funcional reactivo presente en un agente bioactivo, tal como un antagonista de opioides. Un enlazador de la invención puede ser hidrolíticamente estable o puede incluir un enlace fisiológicamente hidrolizable o enzimáticamente degradable.

35 Un enlace "fisiológicamente hidrolizable" o "hidrolíticamente degradable" es un enlace débil que reacciona con agua (es decir, se hidroliza) en condiciones fisiológicas. Se prefieren los enlaces que tengan una semivida de hidrólisis a pH 8, 25 °C de menos de aproximadamente 30 minutos. La tendencia de un enlace a hidrolizarse en agua dependerá no solo del tipo general de enlace que conecta dos átomos centrales sino también de los sustituyentes unidos a estos átomos centrales. Los enlaces hidrolíticamente inestables o degradables adecuados incluyen, pero no se limitan a, éster carboxilato, éster fosfato, anhídridos, acetales, cetales, éter de aciloxialquilo, iminas, ortoésteres, péptidos y oligonucleótidos.

45 Una unión o enlace "hidrolíticamente estable" se refiere a un enlace químico, típicamente un enlace covalente, que es sustancialmente estable en agua, es decir, que no experimenta hidrólisis en condiciones fisiológicas en un grado apreciable durante un período prolongado de tiempo. Ejemplos de enlaces hidrolíticamente estables incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: enlaces carbono-carbono (por ejemplo, en cadenas alifáticas), éteres, amidas y uretanos. Generalmente, un enlace hidrolíticamente estable es uno que presenta una velocidad de hidrólisis de menos de aproximadamente el 1-2 % por día en condiciones fisiológicas. Las velocidades de hidrólisis de enlaces químicos representativos se pueden encontrar en la mayoría de los libros de texto de química estándar.

50 Un enlace "enzimáticamente inestable" o degradable es un enlace que puede degradarse mediante una o más enzimas.

55 La expresión "cadena principal polimérica" se refiere a la cadena unida covalentemente de unidades repetitivas de monómeros que forman el polímero. Los términos polímero y cadena principal polimérica se usan en el presente documento de forma intercambiable. Por ejemplo, la cadena principal polimérica de PEG es $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n-\text{CH}_2\text{CH}_2$, donde n típicamente varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 2 a aproximadamente 4.000. Como se entenderá, la cadena principal polimérica puede estar unida de forma covalente a los grupos funcionales terminales o cadenas laterales funcionalizadas pendientes espaciadas a lo largo de la cadena principal polimérica.

60 El término "polímero reactivo" se refiere a un polímero portador de al menos un grupo funcional reactivo.

65

A menos que se indique lo contrario, el peso molecular se expresa en el presente documento como el peso molecular promedio en número (Mn), que se define como $\frac{\sum NiMi}{\sum Ni}$, donde Ni es el número de moléculas de polímero (o el número de moles de dichas moléculas) que tienen un peso molecular Mi .

5 El término "alquilo", "alqueniilo" y "alquinilo" se refiere a cadenas de hidrocarburo que normalmente varían de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono de longitud, preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos, e incluye cadenas lineales y ramificadas.

10 "Cicloalquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo cíclico saturado o insaturado, incluyendo compuestos cíclicos con puente, fusionados, o espiro, que comprende preferiblemente de 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, más preferiblemente de 3 a aproximadamente 8.

15 La expresión "alquilo sustituido", "alqueniilo sustituido", "alquinilo sustituido" o "cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo, alqueniilo, alquinilo o cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes que no interfieren, tales como, pero no limitados a, cicloalquilo C3-C8, por ejemplo, ciclopropilo y ciclobutilo; acetileno; ciano; alcoxi, por ejemplo, metoxi y etoxi; alcanoiloxi inferior, por ejemplo, acetoxi; hidroxilo; carboxilo; amino; alquilamino inferior, por ejemplo, metilamino; cetona; halo, por ejemplo, cloro o bromo; fenilo; y fenilo sustituido. "Alcoxi" se refiere a un grupo -O-R, donde R es alquilo o alquilo sustituido, preferiblemente alquilo C1-C6 (por ejemplo, metoxi o etoxi).

20 "Ariilo" significa uno o más anillos aromáticos, cada uno de 5 o 6 átomos de carbono centrales. Pueden estar condensados múltiples anillos de ariilo como en naftilo, o no condensados, como en bifenilo. Los anillos de ariilo también pueden estar condensados o no condensados con uno o más anillos de hidrocarburo cíclicos, heteroarilo, o heterocíclicos.

25 "Ariilo sustituido" es ariilo que tiene uno o más grupos no interferentes como sustituyentes. Para sustituciones en un anillo de fenilo, los sustituyentes pueden estar en cualquier orientación (es decir, orto, meta o para).

30 "Heteroarilo" es un grupo ariilo que contiene de uno a cuatro heteroátomos, preferiblemente N, O, o S, o una combinación de los mismos, cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente sustituido en el o los átomos de carbono o nitrógeno con alquilo C1-6, -CF₃, fenilo, bencilo, o tienilo, o un átomo de carbono en el grupo heteroarilo junto con un átomo de oxígeno forman un grupo carbonilo, o cuyo grupo heteroarilo está opcionalmente condensado con un anillo fenilo. Los anillos de heteroarilo también pueden estar condensados con uno o más anillos de hidrocarburo cíclicos, heterocíclicos, ariilo o heteroarilo. Heteroarilo incluye, pero no se limita a, heteroarilos de 5 miembros que tienen un heteroátomo (por ejemplo, tiofenos, pirroles, furanos); heteroarilos de 5 miembros que tienen dos heteroátomos en las posiciones 1,2 o 1,3 (por ejemplo, oxazoles, pirazoles, imidazoles, tiazoles, purina); heteroarilos de 5 miembros que tienen tres heteroátomos (por ejemplo, triazoles, tiadiazoles); heteroarilos de 5 miembros que tienen tres heteroátomos; heteroarilos de 6 miembros con un heteroátomo (por ejemplo, piridina, quinolina, isoquinolina, fenantrina, 5,6-cicloheptenopiridina); heteroarilos de 6 miembros con dos heteroátomos (por ejemplo, piridazinas, cinnolinas, ftalazinas, pirazinas, pirimidinas, quinazolinas); heteroarilos de 6 miembros con tres heteroátomos (por ejemplo, 1,3,5-triazina); y heteroarilos de 6 miembros con cuatro heteroátomos.

"Heteroarilo sustituido" es heteroarilo que tiene uno o más grupos no interferentes como sustituyentes.

45 "Heterociclo" o "heterocíclico" significa uno o más anillos de 5-12 átomos, preferiblemente 5-7 átomos, con o sin insaturación o carácter aromático y al menos un átomo de anillo que no es carbono. Los heteroátomos preferidos incluyen azufre, oxígeno y nitrógeno. Múltiples anillos pueden estar condensados, como en quinolina o benzofurano.

50 "Heterociclo sustituido" está teniendo heterociclo una o más cadenas laterales formadas a partir de sustituyentes no interferentes.

"Sustituyentes no interferentes" son los grupos que, cuando están presentes en una molécula, son típicamente no reactivos con otros grupos funcionales contenidos dentro de la molécula.

55 Sustituyentes o radicales no interferentes adecuados incluyen, entre otros, halo, alquilo C1-C10, alqueniilo C2-C10, alquinilo C2-C10, alcoxi C1-C10, aralquilo C7-C12, alcarilo C7-C12, cicloalquilo C3-C12, cicloalqueniilo C3-C10, fenilo, fenilo sustituido, toluoilo, xilenilo, bifenilo, alcoxialquilo C2-C12, alcoxiarilo C7-C12, ariloxialquilo C7-C12, oxiarilo C6-C12, alquilsulfenilo C1-C6, alquilsulfonilo C1-C10, -(CH₂)_m-O-(alquilo C1-C10) donde m es de 1 a 8, ariilo, ariilo sustituido, alcoxi sustituido, fluoroalquilo, radical heterocíclico, radical heterocíclico sustituido, nitroalquilo, -NO₂, -CN, -NRC(O)-(alquilo C1-C10), -C(O)-(alquilo C1-C10), tioalquilo C2-C10, -C(O)O-(alquilo C1-C10), -OH, -SO₂, =S, -COOH, -NR, carbonilo, -C(O)-(alquilo C1-C10)-CF₃, -C(O)-CF₃, -C(O)NR₂, -(alquilo C1-C10)-S-(ariilo C6-C12), -C(O)-(ariilo C6-C12), -(CH₂)_m-O-(CH₂)_m-O-(alquilo C1-C10) donde cada m es de 1 a 8, -C(O)NR, -C(S)NR, -SO₂NR, -NRC(O)NR, -NRC(S)NR y sales de los mismos. Cada R tal como se usa en el presente documento es H, alquilo o alquilo sustituido, ariilo o ariilo sustituido, aralquilo o alcarilo.

"Heteroátomo" significa cualquier átomo que no es carbono en un compuesto análogo de hidrocarburos. Los ejemplos incluyen oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, arsénico, silicio, selenio, telurio, estaño y boro.

5 Las expresiones "fármaco", "molécula biológicamente activa", "resto biológicamente activo" o "agente biológicamente activo", cuando se usan en el presente documento, significan cualquier sustancia que pueda afectar a las propiedades físicas o bioquímicas de un organismo biológico, incluyendo, aunque sin limitaciones, virus, bacterias, hongos, plantas, animales y seres humanos. En particular, como se usa en el presente documento, moléculas biológicamente activas incluyen cualquier sustancia que tiene por objeto el diagnóstico, curación, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos u otros animales, o, por otro lado, potencian el bienestar físico o mental de seres humanos o animales. Los ejemplos de moléculas biológicamente activas incluyen, pero no se limitan a, péptidos, proteínas, enzimas, fármacos de moléculas pequeñas, colorantes, lípidos, nucleósidos, oligonucleótidos, polinucleótidos, ácidos nucleicos, células, virus, liposomas, micropartículas y micelas. Las clases de agentes biológicamente activos que son adecuados para su uso con la invención incluyen, pero no se limitan a los mismos, antibióticos, fungicidas, agentes antivirales, agentes antiinflamatorios, agentes antitumorales, agentes cardiovasculares, agentes ansiolíticos, hormonas, factores de crecimiento. y agentes esteroides.

"Alcohol poliolefínico" se refiere a un polímero que comprende una cadena principal de poliolefina, tal como polietileno, que tiene múltiples grupos hidroxilo pendientes unidos a la cadena principal del polímero. Un alcohol poliolefínico de ejemplo es alcohol de polivinilo.

Como se usa en el presente documento, "no peptídico" se refiere a una cadena principal polimérica sustancialmente libre de enlaces peptídicos. Sin embargo, la cadena principal polimérica puede incluir un número menor de enlaces peptídicos espaciados a lo largo de la longitud de la cadena principal, tales como, por ejemplo, el enlace no más de aproximadamente 1 enlace peptídico por aproximadamente 50 unidades monoméricas.

Polipéptido" se refiere a cualquier molécula que comprende una serie de restos de aminoácidos, típicamente al menos aproximadamente 10 a 20 restos, unidos a través de enlaces amida (también denominados enlaces peptídicos) a lo largo de la cadena principal del carbono alfa. Mientras que en algunos casos los términos pueden usarse como sinónimos en el presente documento, un polipéptido es un péptido que tiene típicamente un peso molecular de hasta aproximadamente 10.000 Da, mientras que los péptidos que tiene un peso molecular superior a eso de denominan habitualmente proteínas. Puede haber modificaciones de las cadenas laterales del péptido, junto con glicosilaciones e hidroxilaciones. Además, otras moléculas no peptídicas, incluyendo lípidos y moléculas farmacológicas pequeñas, pueden estar unidas al polipéptido.

Por "resto" se entiende la parte de una molécula que queda después de la reacción con una o más moléculas. Por ejemplo, un resto de antagonista de opioide en el conjugado polimérico de la invención es la porción de un antagonista de opioides que queda después de la unión covalente a una cadena principal polimérica.

"Oligómero" se refiere a cadenas monoméricas cortas que comprenden de 2 a aproximadamente 10 unidades de monómero, preferiblemente de 2 a aproximadamente 5 unidades monoméricas.

Con el término "conjugado" se pretende hacer referencia a la entidad formada como resultado de la unión covalente de una molécula, por ejemplo, una molécula biológicamente activa, tal como un antagonista de opioides, a una molécula de polímero reactivo, preferiblemente poli (etilenglicol).

"Bifuncional" en el contexto de un polímero de la invención se refiere a un polímero que posee dos grupos funcionales reactivos que pueden ser iguales o diferentes.

"Multifuncional" en el contexto de un polímero de la invención significa un polímero que tiene 3 o más grupos funcionales unidos a los mismos, donde los grupos funcionales pueden ser iguales o diferentes. Los polímeros multifuncionales de la invención típicamente comprenderán de aproximadamente 3-100 grupos funcionales, o de 3-50 grupos funcionales, o de 3-25 grupos funcionales, o de 3-15 grupos funcionales, o de 3 a 10 grupos funcionales, o contendrán 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 grupos funcionales unidos a la cadena principal polimérica.

55 II. Conjugados poliméricos de antagonistas de opioides

Como se ha descrito en general anteriormente, los conjugados poliméricos de la invención comprenden un polímero no peptídico hidrosoluble unido covalentemente a un antagonista de opioides. Los conjugados poliméricos de la invención son útiles para el tratamiento de uno o más efectos secundarios de la administración de analgésico opioide, tales como náuseas, prurito o estreñimiento. Los conjugados de la invención comprenden un polímero que tiene un peso molecular inferior a 2.000 Da seleccionado de tal manera que el conjugado i) no pasa en ningún grado apreciable a través de la pared intestinal y hacia la circulación sanguínea, a fin de aumentar la concentración localizada del conjugado polimérico en el intestino y estimular la unión a receptores de opioides en la pared intestinal, y / o ii) no pasa a través de la barrera hematoencefálica y al SNC. De acuerdo con una característica de la invención, tras la administración, el conjugado polimérico se mantiene en el sistema gastrointestinal y actúa

directamente en el intestino, o al menos fuera del SNC, para reducir la probabilidad de que el antagonista de opioides que interfiere con los efectos analgésicos del compuesto opioide. De esta manera, los conjugados poliméricos de la invención son capaces de tratar los efectos secundarios comunes del uso de opioides mediante reacción selectiva con receptores periféricos sin afectar negativamente el efecto analgésico del opioide.

Por lo tanto, en esencia, la unión covalente del polímero a la antagonista de opioides puede aumentar la resistencia del conjugado para el transporte tanto de la barrera intestinal (por ejemplo, en la circulación) y el transporte en la barrera hematoencefálica en comparación con el antagonista de opioides sin modificar, de este modo (i) prevenir la interferencia del antagonista de opioides con el alivio del dolor proporcionado por el opioide y (ii) mejora de la eficacia del antagonista de opioides sin modificar.

Para el tratamiento más eficaz del estreñimiento inducido por opioides derivado de la interacción del opioide con los receptores de opioides dentro de la pared intestinal, es preferible seleccionar un peso molecular del polímero que prevenga o al menos reduzca de manera significativa la penetración del conjugado polimérico a través de la pared intestinal y hacia la circulación sanguínea. Preferiblemente, el peso molecular del polímero se selecciona a fin de no impedir la penetración del conjugado polimérico en la membrana mucosa de la barrera intestinal. Como se entenderá, la membrana de la mucosa es la principal barrera intestinal a los antígenos y bacterias potencialmente nocivas y comprende células epiteliales que secretan, y están recubiertas con una capa de moco de aproximadamente 2 mm de espesor, que se adhiere fuertemente a las membranas celulares. El moco lubrica las superficies de las células epiteliales y previene el daño mecánico por el contenido del estómago. Aunque sin estar limitado por ninguna teoría particular, se cree que la penetración en la membrana de la mucosa estimula la interacción entre el conjugado polimérico de la invención y los receptores de opioides periféricos en la pared intestinal. Por lo tanto, los conjugados de la invención se diseñan preferiblemente para lograr un equilibrio de factores, tales como (i) mantener la actividad antagonista del antagonista de opioides, (ii) atravesar la barrera de la mucosa del intestino, sin cruzar en una medida significativa desde el intestino hacia la circulación sanguínea, y (iii) si está presente en la circulación general, exhibir la incapacidad de atravesar la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

EL peso molecular promedio en número de la porción polimérica de un conjugado polimérico de la invención es inferior a aproximadamente 2.000 Da. En una realización aún más preferida de la invención, el polímero posee un peso molecular de aproximadamente 1.000 Da o menos, o de aproximadamente 800 Da o menos. Volviendo ahora a los intervalos de pesos moleculares para la porción de polímero del conjugado, el intervalo de peso molecular es generalmente de aproximadamente 100 Da a aproximadamente 2.000 Da, preferiblemente de aproximadamente 100 Da a aproximadamente 1.000 Da, más preferiblemente de aproximadamente 100 Da a aproximadamente 800 Da, o de aproximadamente 100 Da a aproximadamente 500 Da. Las cadenas principales de polímero que tiene un peso molecular promedio en número de aproximadamente 100 Da, aproximadamente 200 Da, aproximadamente 300 Da, aproximadamente 400 Da, aproximadamente 500 Da, aproximadamente 550 Da, aproximadamente 600 Da, aproximadamente 700 Da, aproximadamente 800 Da, aproximadamente 900 Da y aproximadamente 1.000 Da son particularmente preferidas. Los polímeros de la invención son de naturaleza hidrófila, lo que confiere hidrofiliidad a los conjugados resultantes y los convierte en incapaces de cruzar la barrera hematoencefálica en un grado significativo.

Para reducir la posibilidad de la desactivación de la actividad antagonista del compuesto antagonista de opioides y para mantener el peso molecular total de la porción de cadena principal de polímero del conjugado dentro del intervalo preferido, en ocasiones es preferible unir solo una única cadena principal del polímero a la molécula de antagonista de opioides o, si se usa un polímero ramificado, usar un polímero en el extremo inferior de los intervalos de peso molecular preferentes descritos anteriormente. Como alternativa, se puede usar un polímero lineal o bifurcado que tenga dos moléculas antagonistas de opioides unidas para lograr el equilibrio deseado de actividad y características de penetración.

El enlace entre la cadena principal del polímero y el antagonista de opioides es, preferentemente, hidrolíticamente estable de modo que el antagonista de opioides no se libera desde el polímero después de la administración a un paciente. La liberación del antagonista de opioides *in vivo* podría conducir a una pérdida de efecto analgésico del compuesto opioide debido al paso del antagonista de opioide liberado al SNC. Los enlaces representativos para conectar el antagonista de opioides y el polímero incluyen enlaces éter, amida, uretano (también conocido como carbamato), amina, tioéter (también conocido como sulfuro), y urea (también conocido como carbamida). El enlace concreto y la química del enlace usado dependerán del antagonista de opioides sujeto, los grupos funcionales dentro de la molécula disponibles para la unión a un polímero o la conversión a un sitio de unión adecuado y la presencia de grupos funcionales adicionales dentro de la molécula y puede determinarlo fácilmente un experto en la técnica basándose en la guía presentada en el presente documento

Los conjugados poliméricos de la invención mantienen al menos un grado medible de actividad antagonista de opioides específica. Es decir, un conjugado polimérico de acuerdo con la invención poseerá en cualquier lugar desde aproximadamente 1 % a aproximadamente 100 % o más de la actividad específica del compuesto antagonista de opioides inicial no modificado. Tal actividad se puede determinar usando un modelo *in vivo* o *in vitro* adecuado dependiendo de la actividad conocida del compuesto antagonista de opioides parental concreto. Por ejemplo, se

puede usar un ensayo de analgesia con placa caliente o de movimiento de la cola para evaluar el nivel de la actividad antagonista de los conjugados poliméricos de la invención (véase, por ejemplo, Tulunay, et al., J Pharmacol Exp Ther 1974;190:395-400; Takahashi, et al., Gen Pharmacol 1987; 18(2):201-3; Fishman, et al., Pharmacology 1975;13(6):513-9). En general, un conjugado polimérico de la invención poseerá una actividad específica de al menos aproximadamente 2 %, 5 %, 10 %, 15 %, 25 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 80 %, 90 % o más con respecto a la del antagonista de opioides parental no modificado, cuando se mide en un modelo adecuado, tal como los bien conocidos en la técnica. Preferiblemente, un conjugado de la invención mantendrá al menos 50 % o más de la actividad antagonista de opioides del compuesto parental no modificado.

Además de mantener al menos una parte de la actividad antagonista de opioides del compuesto antagonista opioide parental, los conjugados poliméricos de la invención también exhiben altos niveles de actividad con respecto a los receptores de opioides periféricos en el tejido gastrointestinal, al tiempo que exhiben sustancialmente ninguna actividad con respecto a los receptores de opioides en el SNC. La expresión "sustancialmente sin actividad en el SNC", como se usa en el presente documento, significa que los conjugados poliméricos de la invención causan una reducción del efecto analgésico de menos de aproximadamente 25 % del agonista de opioides, que se puede medir, por ejemplo, utilizando un ensayo de analgesia de movimiento de la cola o de la placa caliente analgesia como se ha descrito anteriormente. En realizaciones preferidas, los conjugados poliméricos de la invención provocan una reducción del efecto analgésico del agonista de opioides de menos de aproximadamente 20 %, más preferiblemente una reducción de menos de aproximadamente 15 %, o incluso una reducción de menos de aproximadamente 10 % o de menos de aproximadamente 5 %. Una reducción del efecto analgésico de aproximadamente 0 % (es decir, sin reducción en la analgesia) es la más preferida.

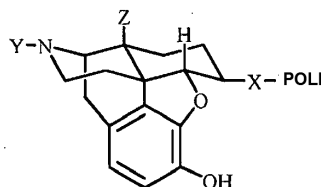
Se describen conjugados poliméricos que comprenden un poli(etilenglicol) hidrosoluble, covalentemente unido a un antagonista de opioides y que tiene una estructura generalizada como se muestra a continuación.

POLI-X-A₀ Fórmula I

donde:

POLI es un poli(etilenglicol) hidrosoluble;
 X es un enlace, preferiblemente un enlace hidrolíticamente estable que une covalentemente el polímero al antagonista de opioides; y
 A₀ es el antagonista de opioides.

En la invención, el conjugado de Fórmula I tiene la estructura:

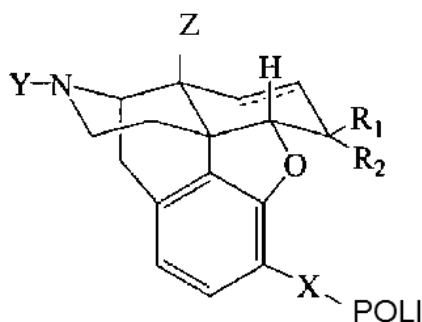


Fórmula Ia

donde

Y es alilo;
 Z es H u OH;
 la línea discontinua indica un doble enlace opcional;
 X es un enlace hidrolíticamente estable; y

POLI es el polímero poli(etilenglicol) como se ha definido anteriormente. Se describe un conjugado de fórmula I que tiene la estructura:



Fórmula Ib

donde:

- 5 R₁ y R₂ son cada uno de forma independiente hidrógeno u OH, o, juntos, forman =CH₂ o =O; y X, Y, Z, la línea discontinua y POLI son como se ha definido anteriormente.

En la Fórmula Ia o la Fórmula Ib, los grupos Y pueden incluir alquilo C₁-C₆, alquilo C₁-C₆ sustituido (por ejemplo, alquilo C₁-C₆ sustituido con cicloalquilo C₃-C₆), alqueno C₂-C₆ (por ejemplo, alilo), alqueno C₂-C₆ sustituido (por ejemplo, cloroalilo), alquino C₂-C₆ (por ejemplo, propargilo), alquino C₂-C₆ sustituido, cicloalquilo C₃-C₆ y cicloalquilo C₃-C₆ sustituido.

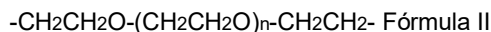
Como se entenderá, los grupos particulares Y, Z, R₁ y R₂ empleados dependerán del antagonista de opioides específico usado para formar el conjugado polimérico. Dentro de la invención, el antagonista de opioides es naloxona o derivados de la misma (es decir, Y = alilo, Z = OH, R₁ y R₂ juntos forman =O, sin doble enlace opcional). También se describen nalbufina o derivados de la misma (es decir, Y = (ciclobutil)metilo, Z = OH, R₁ = H, R₂ = OH, ningún doble enlace opcional), nalmefeno o derivados del mismo (es decir, Y = (ciclopropil)metilo, Z = OH, R₁ y R₂ juntos forman = CH₂, ningún doble enlace opcional), naltrexona o derivados de la misma (es decir, Y = (ciclopropil)metilo, Z = OH, R₁ y R₂ juntos forman = O, ningún doble enlace opcional), y nalorfina o derivados de la misma (Y = alilo, Z = H, R₁ = H, R₂ = OH, doble enlace opcional presente).

Los conjugados poliméricos de la invención se pueden administrar *per se* o en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, y cualquier referencia a los conjugados poliméricos de la invención en el presente documento se pretende que incluya sales farmacéuticamente aceptables. Si se usa, una sal del conjugado polimérico debe ser tanto farmacológicamente como farmacéuticamente aceptable, pero las sales no farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse convenientemente para preparar el compuesto activo libre o sales farmacéuticamente aceptables del mismo. Tales sales farmacológica y farmacéuticamente aceptables se pueden preparar mediante la reacción del conjugado polimérico con un ácido orgánico o inorgánico, utilizando métodos estándar detallados en la bibliografía. Ejemplos de sales útiles incluyen, entre otros, las preparadas a partir de los siguientes ácidos: clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, maleico, acético, salicílico, p-toluenosulfónico, tartárico, cítrico, metanosulfónico, fórmico, malónico, succínico, naftaleno-2-sulfónico y bencenosulfónico. Además, las sales farmacéuticamente aceptables se pueden preparar como sales de metales alcalinotérreos o alcalinos, tales como sodio, potasio, o sales de calcio de un grupo de ácido carboxílico.

35 A. Cadena principal polimérica

En general, la porción de polímero hidrosoluble y no peptídico del conjugado debe ser no tóxica y biocompatible, lo que significa que el polímero es capaz de coexistir con tejidos vivos u organismos sin causar daños. Cuando se hace referencia a un conjugado polimérico, debe entenderse que el polímero puede ser cualquiera de un número de polímeros hidrosolubles no peptídicos, tales como los descritos en el presente documento. En la invención, poli(etilenglicol) (PEG) es la cadena principal polimérica. El término PEG incluye poli(etilenglicol) en cualquiera de una serie de geometrías o formas, incluyendo formas lineales (por ejemplo, alcoxi PEG o PEG bifuncional), formas ramificadas o multiramificadas (por ejemplo, PEG bifurcado o PEG unido a un núcleo de polioliol), PEG colgante, o menos preferiblemente, PEG con enlaces degradables en el mismo, que se describen con más detalle a continuación

En su forma más simple, PEG tiene la fórmula

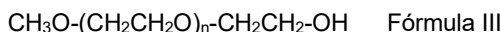


50 donde n es de aproximadamente 2 a aproximadamente 45, típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 20.

Como se ha descrito anteriormente, los polímeros con extremos protegidos, es decir polímeros que tienen al menos un extremo protegido con un grupo relativamente inerte (por ejemplo, un grupo alcoxi), se pueden usar como un

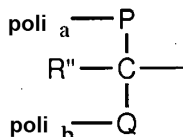
polímero de la invención. Por ejemplo, metoxi-PEG-OH, o mPEG abreviado, una forma de PEG donde un extremo del polímero es un grupo metoxi, mientras que el otro extremo es un grupo hidroxilo que está sujeto a modificación química fácil.

5 La estructura de mPEG se muestra a continuación:



donde n es como se ha descrito anteriormente.

10 También se pueden usar como polímero de PEG moléculas de PEG multiramificadas ramificadas, tales como las descritas en la Patente de Estados Unidos n.º 5.932.462. En términos generales, un polímero ramificado o multiramificado posee dos o más "brazos" poliméricos que se extienden desde un punto de ramificación central (por ejemplo, C en la estructura siguiente) que se une covalentemente, ya sea directamente o indirectamente a través de la intervención átomos que los unen, a un resto tal como un antagonista de opioides. Por ejemplo, un polímero PEG ramificado de ejemplo puede tener la estructura:



20 Fórmula IV

donde:

25 poli_a y poli_b son cadenas principales de PEG, tales como metoxi poli(etilenglicol);
R'' es un resto no reactivo, tal como H, metilo o un esqueleto de PEG; y
P y Q son enlaces no reactivos. En una realización preferida, el polímero de PEG ramificado es metoxipoli(etilenglicol) disustituido con lisina.

30 Como alternativa, el polímero de PEG puede comprender un PEG bifurcado. En términos generales, un polímero que tiene una estructura bifurcada se caracteriza por tener una cadena polimérica unida a dos o más agentes activos a través de enlaces covalentes que se extienden desde un punto de ramificación hidrolíticamente estable en el polímero. Un ejemplo de un PEG bifurcado está representado por PEG-YCHZ₂, donde Y es un grupo de unión y Z es un grupo terminal activado, tal como un grupo aldehído, para la unión covalente a un antagonista de opioides, unido a CH por una cadena de átomos de longitud definida. La solicitud internacional n.º PCT / US99 / 05333 divulga diversas estructuras de PEG bifurcado capaces de usar en la presente invención. La cadena de átomos que unen los grupos funcionales Z al átomo de carbono de ramificación sirven como un grupo de unión y puede comprender, por ejemplo, una cadena de alquilo, enlace éter, enlace éster, enlace amida, o combinaciones de los mismos.

40 El polímero de PEG puede comprender una molécula de PEG pendiente que tiene grupos reactivos, tales como carboxilo, unidos covalentemente a lo largo de la longitud de la cadena principal de PEG en lugar de al final de la cadena de PEG. Los grupos reactivos colgantes se pueden unir a la cadena principal de PEG directamente o a través de un resto de unión, tal como un grupo alquileo.

45 Además de las formas de PEG anteriormente descritas, se describen polímeros preparados con uno o más enlaces débiles o degradables en la cadena principal del polímero, que incluyen cualquiera de los polímeros descritos anteriormente. Por ejemplo, PEG se puede preparar con enlaces éster en la cadena principal del polímero que están sujetos a hidrólisis. Como se muestra a continuación, esta hidrólisis da como resultado la escisión del polímero en fragmentos de menor peso molecular:



55 Otros enlaces hidrolíticamente degradables, útiles como enlace degradable dentro de una cadena principal del polímero, incluyen enlaces de carbonato; enlaces imina resultantes, por ejemplo, de la reacción de una amina y un aldehído (véase, por ejemplo, Ouchi y col., Polymer Preprints, 38 (1): 582-3 (1997)); enlaces éster fosfato, formados, por ejemplo, haciendo reaccionar un alcohol con un grupo fosfato; enlaces hidrazona que normalmente se forman mediante la reacción de una hidrazida y un aldehído; enlaces acetal, que normalmente se forman mediante la reacción entre un aldehído y un alcohol; enlaces orto éster que están, por ejemplo, formados por la reacción entre un formiato y un alcohol; enlaces peptídicos formados por un grupo amina, por ejemplo, en un extremo de un polímero

tal como PEG, y un grupo carboxilo de un péptido; y enlaces oligonucleotídicos formados, por ejemplo, por un grupo fosforamídico, por ejemplo, al final de un polímero, y un grupo hidroxilo 5' de un oligonucleótido.

5 Los expertos en la técnica entenderán que el término poli(etilenglicol) o PEG representa o incluye todas las anteriores formas de PEG.

B. Unión entre la cadena principal polimérica y el antagonista de opioides

10 La unión entre el antagonista de opioides y la cadena principal polimérica (es decir, X en la fórmula I) es un enlace hidrolíticamente estable y es el resultado de la reacción de un grupo funcional reactivo del polímero con un grupo funcional en la molécula de antagonista de opioides. La unión específica dependerá de la estructura de los grupos funcionales utilizados y normalmente se rige por los grupos funcionales contenidos en la molécula antagonista de opioides. Por ejemplo, un enlace amida se puede formar mediante la reacción de un polímero que tiene un grupo ácido carboxílico terminal, o un éster activo del mismo, con un antagonista de opioides que tiene un grupo amina. Como alternativa se puede formar un enlace sulfuro mediante la reacción de un polímero terminado con un grupo tiol con un antagonista de opioides portador de un grupo hidroxilo. En otra realización, un enlace amina se forma mediante la reacción de un polímero terminado en amino con un antagonista de opioides portador de un grupo hidroxilo. La química de acoplamiento particular empleada dependerá de la estructura del antagonista de opioides, la posible presencia de múltiples grupos funcionales dentro del antagonista de opioides, la necesidad de etapas de protección / desprotección y la estabilidad química de la molécula, y lo determinará fácilmente un experto en la técnica. La química de enlaces ilustrativa útil para preparar los conjugados poliméricos de la invención se puede encontrar, por ejemplo, en Wong, S.H., (1991), "Chemistry of Protein Conjugation and Crosslinking", CRC Press, Boca Raton, FL y en Brinkley, M. (1992) "A Brief Survey of Methods for Preparing Protein Conjugates with Dyes, Haptens, and Crosslinking Reagents", en Bioconjug. Chem., 3, 2013.

25 El enlace es hidrolíticamente estable para evitar la liberación del antagonista de opioides después de la administración al paciente, reduciendo así la posibilidad de transporte del antagonista a través de la barrera intestinal y hacia la circulación sanguínea. Una vez en la circulación sanguínea, existe una mayor posibilidad de que el antagonista pase a través de la barrera hematoencefálica y afecte de forma negativa al efecto analgésico del opioide, dependiendo por supuesto de las características del antagonista de opioides concreto. Los ejemplos de enlaces hidrolíticamente estables incluyen amida, amina, carbamato, éter, tioéter y urea.

30 El enlace general X se pretende que abarque cualquier enlace entre el polímero y la molécula de antagonista de opioides que tiene una longitud total de desde 1 a aproximadamente 20 átomos, preferiblemente de 1 a aproximadamente 10 átomos.

En la Fórmula la anterior, el enlace X es preferiblemente un enlace amina o amida secundaria.

40 En una realización de Fórmula la, X tiene la fórmula $-NH-(CHR_0)_m-O-$ o $NH-C(O)-(CHR_0)_n-O-$, donde m o n es 1-12, preferentemente 1-4 (es decir, 1, 2, 3 o 4) y cada R_0 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 (por ejemplo, metilo o etilo). En la fórmula lb anterior, el enlace X es, preferentemente, un heteroátomo, tal como un enlace éter o tioéter (es decir, X = O o S).

C. Antagonistas de opioides

45 Tal como se define en el presente documento, un "antagonista de opioides" es cualquier molécula que bloquea la acción de un agonista de opioides en una o más tipos de receptores de opioides, incluyendo las denominadas moléculas "agonista-antagonista" que actúan como un antagonista de receptor de tipo un opioide y una agonista para otro tipo de receptor (por ejemplo, la nalorfina o pentazocina). El antagonista opioide presenta preferiblemente ninguna actividad agonista para cualquier tipo de receptor de opioides y presenta actividad antagonista preferiblemente para receptores μ . Muchos antagonistas de opioides son estructuralmente similares al análogo del agonista más cercano, con la excepción de un grupo hidrocarburo más grande unido a la posición N_{17} . Por ejemplo, la nalorfina es estructuralmente idéntica a la morfina con la excepción de la sustitución del grupo metilo N_{17} de morfina con un grupo alilo. Los antagonistas de opioides descritos incluyen, buprenorfina, ciclazocina, ciclorfano, naloxona, N-metilnaloxona, naltrexona, N-metilnaltrexona, nalmefeno, 6-amino-6-desoxo-naloxona, levalorfano, nalbufina, naltrendol, naltrindol, nalorfina, nor-binaltorfimina, oxilorfano, pentazocina, antagonistas de opioides de piperidina-N-alquilcarboxilato, tales como los descritos en las patentes de Estados Unidos n.º 5.159.081; 5.250.542; 5.270.328; y 5.434.171, polipéptidos antagonistas de opioides (como los descritos por R.J. Knapp, L.K. Vaughn, and H.I. Yamamura en "The Pharmacology of Opioid Peptides", L.F. Tseng, Ed., p.15, Harwood Academic Publishers, (1995)), y derivados o mezclas de los mismos.

D. Método de formación de conjugados poliméricos de antagonistas de opioides

65 El conjugado polimérico de la invención puede formarse usando técnicas conocidas para unión covalente de un polímero activado, tal como un PEG activado, para un agente biológicamente activo (véase, por ejemplo, POLY(ETHYLENE GLYCOL) CHEMISTRY AND BIOLOGICAL APPLICATIONS, American Chemical Society,

Washington, DC (1997)).

El método general implica la selección de un polímero reactivo portador de un grupo funcional adecuado para la reacción con un grupo funcional de la molécula de antagonista de opioides y la reacción del polímero reactivo con el antagonista de opioides en solución para formar un conjugado unido covalentemente.

La selección del grupo funcional del polímero dependerá, en parte, del grupo funcional en la molécula de antagonista de opioides. El grupo funcional del polímero se elige, preferentemente, para dar lugar a la formación de un enlace hidrolíticamente estable entre el antagonista de opioides y el polímero. Un polímero de la invención adecuado para el acoplamiento a una molécula de antagonista de opioides tendrá típicamente un grupo funcional terminal tal como el siguiente: carbonato de N-succinimidilo (véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos n.º 5.281.698, 5.468.478), amina (véase, por ejemplo, Buckmann et al. Makromol.Chem. 182:1379 (1981), Zalipsky et al. Eur. Polym. J. 19:1177 (1983)), hidrazida (véase, por ejemplo, Andresz et al. Makromol. Chem. 179:301 (1978)), propionato de succinimidilo y butanoato de succinimidilo (véase, por ejemplo, Olson et al. in Poly(ethylene glycol) Chemistry & Biological Applications, pp. 170-181, Harris & Zalipsky Eds., ACS, Washington, DC, 1997; véase también la patente de Estados Unidos n.º 5.672.662), succinato de succinimidilo (véase, por ejemplo, Abuchowski et al. Cancer Biochem. Biophys. 7:175 (1984) y Joppich et al., Makromol. Chem. 180:1381 (1979), éster de succinimidilo (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 4.670.417), carbonato de benzotriazol (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos n.º 5.650.234), éter de glicidilo (véase, por ejemplo, Pitha et al. Eur. J. Biochem. 94:11 (1979), Elling et al., Biotech. Appl. Biochem. 13:354 (1991), oxicarbonilimidazol (véase, por ejemplo, Beauchamp, et al., Anal. Biochem. 31:25 (1983), Tondelli et al. J. Controlled Release 1:251 (1985)), carbonato de p-nitrofenilo (véase, por ejemplo Veronese, et al., Appl. Biochem. Biotech., 11:141 (1985); y Sartore et al., Appl. Biochem. Biotech., 27:45 (1991)), aldehído (véase, por ejemplo, Harris et al. J. Polym. Sci. Chem. Ed. 22:341 (1984), patente de Estados Unidos n.º 5.824.784, patente de Estados Unidos n.º 5.252.714), maleimida (véase, por ejemplo, Goodson et al. Bio/Technology 8:343 (1990), Romani y col. en Chemistry of Peptides and Proteins 2:29 (1984)), y Kogan, Synthetic Comm. 22:2417 (1992)), ortopiridil-disulfuro (véase, por ejemplo, Woghiren, y col. Bioconj. Chem. 4:314(1993)), acrilol (véase, por ejemplo, Sawhney y col., Macromolecules, 26:581 (1993)), vinilsulfona (véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos. n.º 5.900.461).

En una realización en particular ilustrada en los Ejemplos 1-4, el grupo cetona de la naloxona o la naltrexona se somete a aminación reductora para formar un derivado de amino de naloxona o naltrexona utilizando la metodología descrita por Jiang, et al. (J Med. Chem., 1977, 20:1100-1102). A continuación, se hace reaccionar el derivado amino con (i) un polímero terminado en aldehído en presencia de un agente reductor para formar un enlace amina secundaria o (ii) un polímero terminado en éster activo para formar un enlace amida.

El producto de conjugado polimérico se puede purificar y recoger usando métodos conocidos en la técnica para conjugados biológicamente activos de este tipo. Típicamente, el conjugado polimérico se aísla mediante precipitación seguido de filtración y secado.

E. Estructuras conjugadas de ejemplo

A continuación se describirán realizaciones estructurales más específicas de los conjugados, todas las cuales están destinadas a estar abarcadas por la estructura de la Fórmula I anterior.

Una realización de un polímero lineal de la invención puede estar representada estructuralmente como se muestra a continuación:



donde POLI es poli(etilenglicol), R es un grupo protector o un grupo funcional, y X y A₀ son como se ha definido anteriormente. Dentro de la invención, R es metoxi, POLI es poli(etilenglicol), X es un enlace hidrolíticamente estable, tal como amida, amina, carbamato, sulfuro, éter, tioéter, o urea, y A₀ tiene la estructura mostrada en la fórmula la anterior.

El grupo R puede ser un grupo de terminación relativamente inerte, tal como alcoxi (por ejemplo, metoxi o etoxi), alquilo, bencilo, arilo o ariloxi (por ejemplo, benciloxi). Como alternativa, el grupo R puede ser un grupo funcional capaz de reaccionar fácilmente con un grupo funcional en una molécula biológicamente activa, tal como otro antagonista de opioides. Los grupos funcionales ilustrativos incluyen hidroxilo, éster activo (por ejemplo, éster de N-hidroxisuccinimidilo o éster de 1-benzotriazolilo), carbonato activo (por ejemplo, carbonato de N-hidroxisuccinimidilo y carbonato de 1-benzotriazolilo), acetal, aldehído, hidrato de aldehído, alquenilo, acrilato, metacrilato, acrilamida, sulfona activa, amina, hidrazida, tiol, ácido carboxílico, isocianato, isotiocianato, maleimida, vinilsulfona, ditiopiridina, vinilpiridina, yodoacetamida, epóxido, glioxal, diona, mesilato, tosilato o tresilato.

En una realización homobifuncional de Fórmula V, R tiene la estructura -X- A₀, donde X y A₀ son como se ha definido con anterioridad.

Un ejemplo de una realización multiramificada del conjugado polimérico de la invención tiene la estructura:



5 donde cada POLI es un poli(etilenglicol), R' es una molécula de núcleo central, y es de aproximadamente 3 a aproximadamente 100, preferiblemente de 3 a aproximadamente 25, y X y A₀ son como se ha definido anteriormente. La fracción del núcleo, R', es un resto de una molécula seleccionada del grupo que consiste en polioles, poliaminas, y moléculas que tienen una combinación de grupos alcohol y amina. Los ejemplos específicos de moléculas de núcleo centrales incluyen glicerol, oligómeros de glicerol, pentaeritritol, sorbitol, y lisina.

10 La molécula de núcleo central es, preferentemente, un resto de un poliol que tiene al menos tres grupos hidroxilo disponibles para la unión del polímero. A "poliol" es una molécula que comprende una pluralidad de grupos hidroxilo disponibles. Dependiendo del número deseado de ramas de polímero, el poliol comprenderá típicamente de 3 a aproximadamente 25 grupos hidroxilo. El poliol puede incluir también otros grupos funcionales protegidos o no protegidos, sin desviarse de la invención. Aunque la separación entre grupos hidroxilo variará de un poliol a otro, típicamente hay de 1 a aproximadamente 20 átomos, tales como átomos de carbono, entre cada grupo hidroxilo, preferiblemente de 1 a aproximadamente 5. Los polioles preferentes incluyen glicerol, azúcares reductores tales como sorbitol, pentaeritritol, y oligómeros de glicerol, tales como hexaglicerol. Un polímero 21 ramas se puede sintetizar usando hidroxipropil-β-ciclodextrina, que tiene 21 grupos hidroxilo disponibles. El poliol particular elegido dependerá del número deseado de grupos hidroxilo necesarios para la unión a las ramas del polímero. En esta realización en particular, a medida que aumenta el número de ramas del polímero en el conjugado, el peso molecular o el número de subunidades monoméricas de cada una de las ramas del polímero disminuirá, preferentemente, con el fin de mantenerse dentro de los intervalos preferidos de peso molecular para un conjugado de acuerdo con la invención.

25 III. Composiciones farmacéuticas que incluyen un conjugado polimérico de la invención

La invención proporciona formulaciones o composiciones farmacéuticas, tanto para uso veterinario como para uso médico humano, que comprenden uno o más conjugados poliméricos de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y opcionalmente cualquier otro ingrediente terapéutico o estabilizador. El(los) vehículo(s) deben ser farmacéuticamente aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no excesivamente dañinos para el receptor de los mismos. Las composiciones de la invención también pueden incluir excipientes / aditivos poliméricos o vehículos, por ejemplo, polivinilpirrolidonas, celulosas derivadas tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, Ficolls (un azúcar polimérico), hidroxietilalmidón (HES), dextratos (por ejemplo, ciclodextrinas, tales como 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina y sulfobutiléter-β-ciclodextrina), polietilenglicoles, y pectina. Las composiciones pueden incluir además diluyentes, tampones, aglutinantes, disgregantes, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes), agentes aromatizantes, agentes enmascaradores del sabor, sales inorgánicas (por ejemplo, cloruro sódico), agentes antimicrobianos (por ejemplo, cloruro de benzalconio), edulcorantes, agentes antiestáticos, tensioactivos (por ejemplo, polisorbatos tales como "TWEEN 20" y "TWEEN 80", y Pluronic tales como F68 y F88, disponibles en BASF), ésteres de sorbitano, lípidos (por ejemplo, fosfolípidos tales como lecitina y otras fosfatidilcolinas, fosfatidiletanolaminas, ácidos grasos y ésteres grasos, esteroides (por ejemplo, colesterol)), y agentes quelantes (por ejemplo, EDTA, cinc y otros cationes adecuados). Otros excipientes farmacéuticos y / o aditivos adecuados para uso en las composiciones de acuerdo con la invención se enumeran en "Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19^a ed., Williams & Williams, (1995), y en el "Physician's Desk Reference", 52^a ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998), y en "Handbook of Pharmaceutical Excipients", tercera Ed., Ed. A. H. Kibbe, Pharmaceutical Press, 2000.

Los conjugados de la invención pueden formularse en composiciones que incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, tópica, nasal, oftálmica o parenteral (incluyendo intraperitoneal, intravenosa, subcutánea, intramuscular o inyección). Las composiciones pueden presentarse cómodamente en una forma de monodosis y pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos bien conocidos en la técnica de farmacia. Todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el agente o compuesto activo (es decir, el conjugado polimérico) en asociación con un vehículo, que constituye uno o más ingredientes auxiliares. En general, las composiciones se preparan poniendo el compuesto activo en asociación con un vehículo líquido para formar una solución o una suspensión o, como alternativa, llevar el compuesto activo en asociación con componentes de la formulación adecuados para formar un producto sólido, opcionalmente particulado, y, después, si se justifica, conformando el producto en una forma de administración deseada. Las formulaciones sólidas de la invención, cuando están en partículas, comprenderán típicamente partículas con tamaños que van desde aproximadamente 1 nanómetro hasta aproximadamente 500 micrómetros. En general, para las formulaciones sólidas destinadas a la administración intravenosa, las partículas típicamente variarán de aproximadamente 1 nm a aproximadamente 10 micrómetros de diámetro.

La cantidad de conjugado polimérico en la formulación variará dependiendo del antagonista de opioides específico empleado, su actividad en forma conjugada, el peso molecular del conjugado, y otros factores como la forma de dosificación, la población de pacientes objetivo, y otras consideraciones, y, generalmente, será determinada

fácilmente por un experto en la técnica. La cantidad de conjugado en la formulación será la cantidad necesaria para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de antagonista de opioides a un paciente en necesidad del mismo para lograr al menos uno de los efectos terapéuticos asociados con el antagonista de opioides, por ejemplo, el alivio de uno o más de los efectos secundarios del uso de opioides, tales como náuseas, estreñimiento o prurito. En la práctica, esto variará ampliamente dependiendo del conjugado particular, su actividad, la gravedad de la afección que se va a tratar, la población de pacientes, y la estabilidad de la formulación. Las composiciones contendrán generalmente entre aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 99 % en peso del conjugado, típicamente de aproximadamente 2 % a aproximadamente 95 % en peso del conjugado, y, más típicamente, de aproximadamente 5 % a 85 % en peso del conjugado, y también dependerá de las cantidades relativas de los excipientes / aditivos contenidos en la composición. Más específicamente, la composición contendrá típicamente al menos aproximadamente uno de los siguientes porcentajes de conjugado: 2 %, 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, o más en peso.

Las composiciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden presentarse en forma de unidades pequeñas, tales como cápsulas, sellos, comprimidos o pastillas, donde cada una contiene una cantidad predeterminada del agente activo en forma de polvo o gránulos; o como una suspensión acuosa o líquido no acuoso, tal como en forma de un jarabe, un elixir, una emulsión y una poción.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las pastillas comprimidos se pueden preparar mediante compresión en una máquina adecuada, siendo el compuesto activo una forma de flujo libre, tal como un polvo o gránulos, que opcionalmente se mezclan con un aglutinante, disgregante, lubricante, diluyente inerte, agente de superficie activa o agente de dispersión. Los comprimidos moldeados compuestos por un vehículo adecuado se pueden hacer moldeando en una máquina adecuada.

Un jarabe se puede fabricar añadiendo el compuesto activo a una solución acuosa concentrada de un azúcar, por ejemplo sacarosa, al que se puede añadir cualquier ingrediente auxiliar. Dichos ingredientes auxiliares pueden incluir aromatizantes, conservantes adecuados un agente retardante de la cristalización del azúcar y un agente para incrementar la solubilidad de cualquier otro ingrediente, tal como alcohol polihídrico, por ejemplo glicerol o sorbitol.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral comprenden convenientemente una preparación acuosa estéril del conjugado que se puede formular para que sea isotónico con la sangre del receptor.

Las formulaciones para pulverización nasal comprenden soluciones acuosas purificadas del agente activo con agentes conservantes y agentes isotónicos. Dichas formulaciones se ajustan, preferentemente, a un pH y estado isotónico compatibles con las membranas mucosas nasales.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como un supositorio con un vehículo adecuado tal como manteca de cacao, o grasas hidrogenadas o ácidos carboxílicos grasos hidrogenados.

Las formulaciones oftálmicas se preparan por un método similar a la pulverización nasal, excepto que el pH y los factores isotónicos se ajustan preferiblemente para que coincida con la del ojo.

Las formulaciones tópicas comprenden el compuesto activo disuelto o suspendido en uno o más medios tales como aceite mineral, petróleo, alcoholes polihidroxilados u otras bases usadas para formulaciones tópicas. Puede ser deseable la adición de otros ingredientes accesorios como se señaló anteriormente.

También se proporcionan formulaciones farmacéuticas que son adecuadas para la administración como aerosol, por inhalación. Estas formulaciones comprenden una solución o suspensión del conjugado polimérico deseado o una sal del mismo. La formulación deseada se puede colocar en una pequeña cámara y nebulizarse. La nebulización puede llevarse a cabo mediante aire comprimido o mediante energía ultrasónica para formar una pluralidad de gotitas líquidas o partículas sólidas que comprenden los conjugados o sales de los mismos.

IV. Método de uso de los conjugados polimérico

Los conjugados poliméricos de la invención se pueden usar para tratar cualquier afección sensible a los antagonistas de opioides en cualquier animal, en particular en mamíferos, incluyendo seres humanos. Una afección preferida para el tratamiento es de cualquier efecto secundario asociado con el uso de analgésicos opioides, tales como náuseas, estreñimiento, o prurito. Como alternativa, el conjugado polimérico de la invención puede usarse profilácticamente para prevenir los efectos secundarios de uso de opioides. El método de tratamiento comprende administrar al mamífero una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición o formulación que contiene un conjugado polimérico de un antagonista de opioides tal como se ha descrito anteriormente. La cantidad de dosificación terapéuticamente eficaz de cualquier conjugado específico variará algo de un conjugado a otro, de un paciente a otro, y dependerá de factores tales como la afección del paciente, la actividad del antagonista de opioides particular empleado, y la vía de administración. Como se entenderá, si un conjugado polimérico de un antagonista de opioides tiene una actividad antagonista reducida en comparación con la molécula parental no conjugada, se

pueden usar dosis más altas para compensar la reducción de la actividad. Como propuesta general, una dosificación de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg / kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 20 mg / kg, tendrá eficacia terapéutica. Cuando se administra conjuntamente con otros agentes farmacéuticamente activos, incluso menos del conjugado polimérico puede ser terapéuticamente eficaz.

El conjugado polimérico puede administrarse una vez o varias veces al día. La duración del tratamiento puede ser de una vez al día durante un período de dos a tres semanas y puede continuar durante un período de meses o incluso años. La dosis diaria se puede administrar mediante una dosis única en forma de una unidad de dosificación individual o en varias unidades de dosificación más pequeñas o mediante administración múltiple de dosis subdivididas a intervalos determinados.

El conjugado polimérico puede administrarse conjuntamente con el agonista de opioides, es decir, el conjugado polimérico y el agonista de opioides se administran al mismo tiempo o el agonista de opioides y el conjugado polimérico se administran ambos dentro de un corto intervalo de tiempo en cualquier orden. Preferiblemente, el agonista de opioides y el conjugado polimérico se administran al mismo tiempo o con aproximadamente una hora de diferencia, más preferiblemente con una diferencia de aproximadamente 30 minutos, incluso más preferiblemente con una diferencia de aproximadamente 15 minutos (en cualquier orden). Como se entenderá en la técnica, si el agonista de opioides y el conjugado polimérico se administran conjuntamente, los dos agentes terapéuticos se pueden administrar en la misma formulación (es decir, en la misma unidad de dosificación).

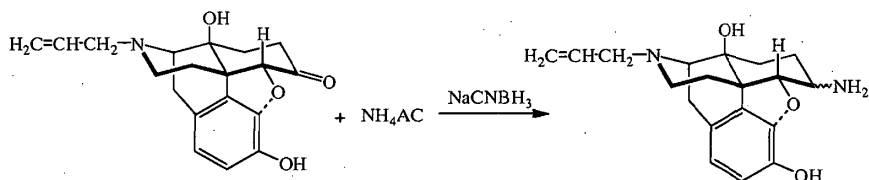
La administración oral es la vía de administración preferida tanto para el agonista de opioides como para el conjugado polimérico de la invención. Sin embargo, ambos agentes terapéuticos podrían administrarse mediante otras vías y podrían usarse vías de administración diferentes para cada agente terapéutico. Por ejemplo, el agonista de opioides se podría administrar por vía intravenosa y el conjugado polimérico de la invención podría administrarse por vía oral.

Como se usa en el presente documento, un "agonista de opioides" es cualquier alcaloide natural o sintético del opio que activa uno o más tipos de receptores de opioides, incluyendo los agonistas parciales (es decir, compuestos que exhiben actividad contra menos de todos los tipos de receptores opiáceos) y agonistas-antagonistas (es decir, compuestos que muestran actividad agonista en un tipo de receptor y actividad antagonista en otro tipo de receptor). El agonista de opioides puede ser un alcaloide natural, tal como un penantreno (por ejemplo, morfina) o bencilisoquinolina (por ejemplo, papaverina), un derivado semisintético (por ejemplo, hidromorfona), o cualquiera de varias clases de derivados sintéticos (por ejemplo, fenilpiperidinas, benzmorfanos, priopionanilidas y morfinaños). Los ejemplos de agonistas de opioides incluyen alfentanilo, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, ciclazocina, dezocina, diacetilmorfina (es decir, heroína), dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, noscapina, oxicodona, oximorfona, papaverina, pentazocina, petidina, fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tebaína y tramadol. Preferiblemente, el agonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en morfina, codeína, oxicodona, hidrocodona, dihidrocodeína, propoxifeno, fentanilo, y tramadol.

V. Ejemplos

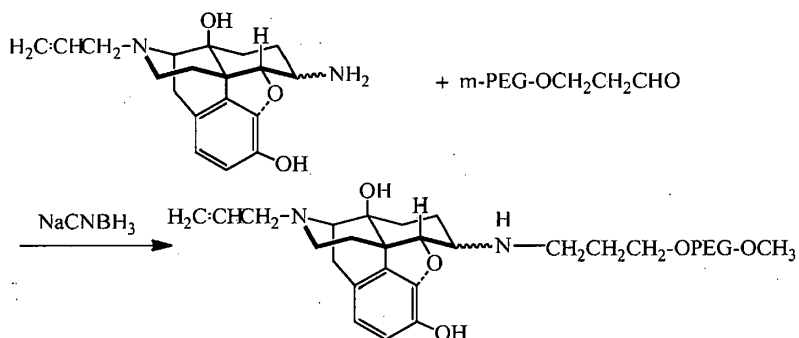
Todos los reactivos de PEG a los que se hace referencia en los ejemplos adjuntos están disponibles en Shearwater Corporation of Huntsville, AL. Todos los datos de RMN de ^1H se generaron en un espectrómetro de RMN de 300 o 400 MHz fabricado por Broker.

Los ejemplos 1-4 ilustran métodos de formación de conjugados poliméricos utilizando mPEG como la cadena principal polimérica y 6-amino-6-desoxo-naloxona como antagonista de opioides. Los ejemplos 1 y 3 ilustran la formación de un enlace amina secundaria hidrolíticamente estable entre la cadena principal polimérica y el antagonista de opioides. Los ejemplos 2 y 4 ilustran la formación de un enlace amida hidrolíticamente estable entre la cadena principal polimérica y el antagonista de opioides. Obsérvese que la 6-amino-6-desoxo-naloxona existe como una mezcla de dos epímeros, alfa y beta. Se cree que ambos epímeros son activos y, por lo tanto, se puede utilizar una mezcla de los dos epímeros. Sin embargo, aunque no se ilustra a continuación, los dos epímeros se pueden separar usando métodos de separación conocidos en la técnica.

Ejemplo 1Preparación de 6-mPEG (550 Da) -NH-6-desoxo-naloxona (mezcla de 6-epímeros)5 A. Síntesis de 6-amino-6-desoxo-naloxona (mezcla de epímeros 6-amino)

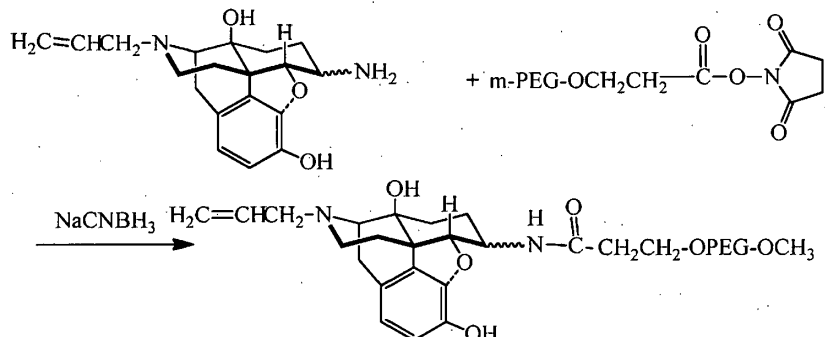
10 La naloxona se sometió a aminación reductora por métodos similares a los de Jiang, et al. (J. Med. Chem., 20: 1100-1102, 1977). A una mezcla de naloxona (7,4 g) y acetato amónico (15,4 g) disuelto en metanol (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió una solución metanólica (40 ml) de NaCNBH₃ (1,4 g). La solución resultante se ajustó a pH 7,0 con HCl concentrado, se agitó durante 20 horas y se acidificó a pH 1 con la adición de HCl concentrado. Después de la eliminación del disolvente y la disolución del resto en agua, la solución acuosa se extrajo con cloroformo para eliminar el material insoluble en agua y después se ajustó a pH 9,0 con Na₂CO₃. La
15 mezcla se saturó con NaCl y se extrajo con CHCl₃. La fase de CHCl₃ se secó sobre Na₂SO₄ y se evaporó hasta sequedad. El resto aceitoso se disolvió en 60 ml de metanol, se acidificó a pH 1,0 con HCl concentrado y se dejó reposar durante la noche a 4 °C. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el resto se secó al vacío.

20 Rendimiento: 7,13 g. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 6,56 ppm y δ 6,52 ppm (1H cada uno, dos dobletes, H aromático), δ 5,83 ppm (1H multiolefínico H), δ 5,18 ppm (2H multiolefínico H), δ 5,01 ppm (1H singlete.), δ 4,76 ppm (1H singlete).

B. Preparación de 6-mPEG (550 Da) -NH-6-desoxo-naloxona (mezcla de 6-epímeros)

25 A una mezcla de mPEG-550-aldehído (Shearwater Corporation, PM 550 Da 2,0 g, 3,3 mmol) y 6-NH₂-naloxona 2HCl (1,6 g, 4,0 mmol) (de la etapa A) disuelto en agua desionizada (25 ml) en argón se añadió una solución acuosa (20 ml) de NaCNBH₃ (0,15 g, 2,4 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en argón durante la
30 noche (18 horas). Después, la solución se diluyó con agua DI (350 ml), se acidificó con HCl concentrado a pH 1 y se lavó con CHCl₃ (3 x 150 ml) para eliminar el PEG no unido. A la fase acuosa se añadió Na₂HPO₄ (6,0 g, 42 mmol, - 100 mM), el pH se ajustó a 6,0 con NaOH y la solución resultante se extrajo con CHCl₃ (3 x 200 ml). Los extractos de CHCl₃ se combinaron, se lavaron con un tampón fosfato a pH 6,5 (100 mM, 3 x 200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, anhidro, se evaporaron al vacío y se secaron al vacío durante 2 días. El conjugado puro se obtuvo como un
35 líquido de color amarillo claro (1,3 g, 1,4 mmol, 42 % de rendimiento).

40 RMN de ¹H (CDCl₃): δ 6,51-6,74 (2H, multiplete, protones aromáticos de naloxona); 5,72-5,85 (1H, multiplete, protón olefínico de naloxona); 5,16 (2H, triplete, protones olefínicos de naloxona); 4,76 y 4,46 (1H, doblete de dos, protón C5 de α y P de naloxona); 3,64 (□57H, multiplete, PEG); 3,38 (3H, singlete, protones metoxi de PEG); 1,34-3,12 (20H, multiplete protones de naloxona y PEG) ppm.

Ejemplo 2Preparación de 6-mPEG (550 Da)-CONH-6-desoxo-naloxona (mezcla de 6-epímeros)

5

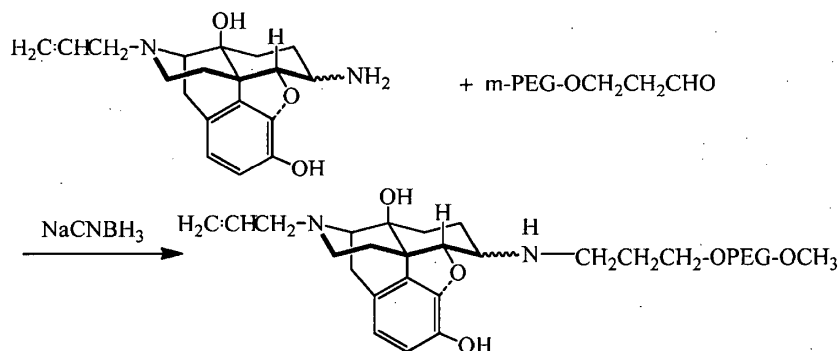
mPEG(550) propionato de N-succinimido (Shearwater Corporation, 4,0 g, 5,5 mmol) y 6-amino-6-desoxo-naloxona (2,0 g, 6,1 mmol) (de la etapa A del ejemplo 1) se disolvieron en CHCl_3 (50 ml) en atmósfera de argón. La solución se agitó a temperatura ambiente en argón durante la noche (20 horas). Se añadió CHCl_3 (250 ml) y la solución se extrajo con solución de HCl a pH 1 (3 x 200 ml). A Los extractos acuosos combinados y se extrajo con CHCl_3 (3 x 200 ml). Los extractos de CHCl_3 se combinaron, se lavaron con una solución tampón fosfato a pH 5,5 (50 mM, 3 x 200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtraron. Todos los disolventes se retiraron con un evaporador rotatorio y el producto resultante se secó al vacío durante 2 días para dar conjugado de m-PEG-550-CONH-naloxona puro como un líquido incoloro (3,5 g, 3,7 mmol, rendimiento del 66 %).

RMN de ^1H (CHCl_3): δ 7,12 Y 6,88 (1H, doblete de dos, NHCO de conjugados α y β); 6,50-6,71 (2H, multiplete, protones aromáticos de naloxona); 5,72-5,87 (1H, multiplete, protón olefinico de naloxona); 5,17 (2H, triplete, protones olefinicos de naloxona); 4,58 y 4,40 (1H, doblete de dos, C5 protón de α y P naloxona); 3,64 (\square 54H, multiplete, PEG); 3,38 (3H, singlete, protones metoxi de PEG); 0,83-3,13 (14H, multiplete, protones de naloxona) ppm.

20

Ejemplo 3Síntesis de mPEG (2000 Da) -6-desoxo-naloxona

25



A una mezcla de 6-amino-6-desoxonaloxona.2HCl (0,6 g) (de la etapa A del ejemplo 1) y mPEG (2000 Da)-propionaldehído (6,0 g) disuelto en tampón fosfato 0,1 M a pH 6,5 se añadió solución tampón de fosfato (pH 6,5, 5 ml) de NaCNBH_3 . La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en argón durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó hasta 500 ml, se saturó con NaCl y se extrajo con diclorometano. diclorometano extraída se secó con Na_2SO_4 , se evaporó y se precipitó con éter etílico. El producto se secó al vacío durante la noche. Rendimiento: 5,63 g GPC: -25 % de conjugados.

30

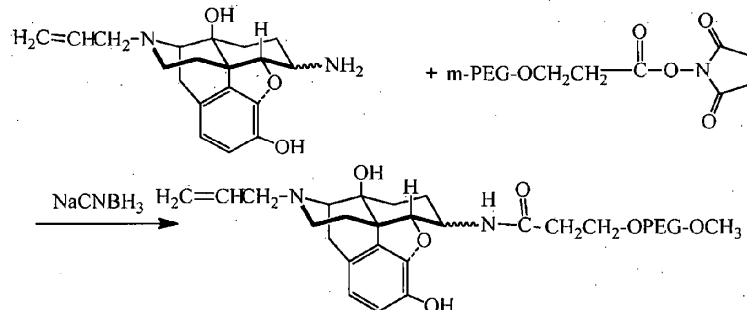
El producto de mezcla se purificó mediante cromatografía de intercambio catiónico usando la resina Poros 50HS (100 ml). La mezcla se disolvió en 200 ml de agua desionizada y se cargó en la columna de intercambio catiónico (3,5 x 28 em). Después, la columna se lavó con 500 ml de agua desionizada, se usó una solución de NaCl 1N (500 ml) para eluir la columna. El conjugado deseado se obtuvo después de la extracción con DCM, evaporación y precipitación con Et_2O . Rendimientos \square 1:38 g.

40

El conjugado se purificó adicionalmente mediante cromatografía de fase inversa HPLC (columna Betasil C18, Keystone Scientific).

Ejemplo 4

Síntesis de mPEG (2000 Da) -6-desoxo-naloxona



5

El mPEG (2000 Da)propionato de -N-succinimidilo (5,0 g) se disolvió en 50 ml de diclorometano. A la solución se añadieron 1,88 g de 6-amino-naloxona 2HCl (de la etapa A del ejemplo) y 1,4 ml de trietilamina. La solución resultante se agitó a temperatura ambiente en argón durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se evaporó y se precipitó con isopropanol / éter dietílico. El producto se secó al vacío durante la noche. A continuación, se volvió a disolver en 500 ml de agua desionizada, se ajustó a pH a 9,0 con NaOH 1 N, se saturó con NaCl, se lavó con éter dietílico y, finalmente, se extrajo con diclorometano. El diclorometano extraída se secó con Na₂SO₄, el disolvente se eliminó al vacío y el producto se precipitó en Et₂O. El producto se secó al vacío durante la noche.

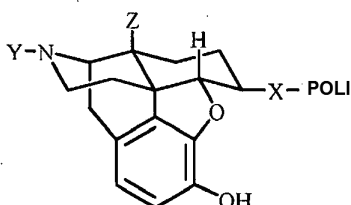
10

15 Rendimiento: 3,6 g. RMN de ¹H (DMSO-d₆): δ 8,08 ppm y 7,53 ppm (1H, dos dobletes, amida H), δ 6,60-5,45 ppm (2H multi., H aromático), δ 5,83 ppm (1H H multiolefínico), δ 5,25-5,12 ppm (2H H multiolefínico). δ 4,76 ppm (1H singlete). GPC: Conjugación □97 %. HPLC: no mostró amino-naloxona libre.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica, que comprende

- 5 un conjugado polimérico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende un polímero de poli(etilenglicol) unido covalentemente a un antagonista de opioide, donde el peso molecular del polímero es inferior a 2.000 Da, y un vehículo farmacéuticamente aceptable, donde el conjugado polimérico tiene la estructura



10 donde

POLI es el polímero poli(etilenglicol)
 X es un enlace hidrolíticamente estable;
 Y es alilo;
 Z es H u OH; y
 la línea discontinua representa un doble enlace opcional.

- 20 2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el antagonista de opioides es naloxona.
3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el enlace hidrolíticamente estable se selecciona del grupo que consiste en amida, amina, carbamato, éter, tioéter y urea.
- 25 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el peso molecular del polímero es inferior a aproximadamente 1.000 Da.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde el peso molecular del polímero es inferior a aproximadamente 800 Da.
- 30 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde X es $-\text{NH}-(\text{CHR}_0)_m-\text{O}-$ o $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-(\text{CHR}_0)_m-\text{O}-$, m o n es 1-12, y cada R_0 es, independientemente, H o alquilo C_1-C_6 .
- 35 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, donde X es un heteroátomo.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, que además comprende un agonista de opioides.
- 40 9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, donde el agonista de opioides se selecciona del grupo que consiste en alfentanilo, bremazocina, buprenorfina, butorfanol, codeína, ciclazocina, dezocina, diacetilmorfina, dihidrocodeína, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina (petidina), metadona, morfina, nalbufina, noscapina, oxycodona, oximorfona, papaverina, pentazocina, fenazocina, propiram, propoxifeno, sufentanilo, tebaina y tramadol.
- 45 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de un efecto secundario resultante de la administración de un agonista de opioide a un mamífero.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde el efecto secundario se selecciona del grupo consistente en náuseas, estreñimiento y prurito.
- 50 12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde la composición farmacéutica se administra por vía oral.
- 55 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, donde la composición farmacéutica se administra de forma conjunta con el agonista de opioides.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13, donde el conjugado polimérico y el agonista de opioides se formulan en una única unidad de dosificación.