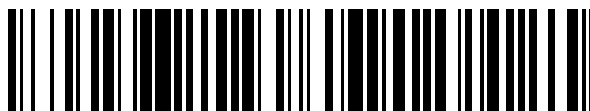


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 641**

51 Int. Cl.:  
**A61K 47/48** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **01273387 .9**
- 96 Fecha de presentación: **16.11.2001**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1357928**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **05.11.2003**

54 Título: **UN NUEVO COMPUESTO FARMACÉUTICO Y MÉTODOS PARA FABRICARLO Y USARLO.**

30

Prioridad:

16.11.2000 US 248705 P 16.11.2000 US 248607 P  
 16.11.2000 US 248611 P 16.11.2000 US 248609 P  
 16.11.2000 US 248608 P 16.11.2000 US 248606 P  
 16.11.2000 US 248604 P 16.11.2000 US 248603 P  
 16.11.2000 US 248601 P 16.11.2000 US 248600 P  
 16.11.2000 US 248712 P 16.11.2000 US 248711 P  
 16.11.2000 US 248709 P 16.11.2000 US 248708 P  
 16.11.2000 US 248707 P 16.11.2000 US 248706 P  
 16.11.2000 US 248704 P 16.11.2000 US 248703 P  
 16.11.2000 US 248702 P 16.11.2000 US 248701 P  
 16.11.2000 US 248698 P 16.11.2000 US 248697 P  
 16.11.2000 US 248696 P 16.11.2000 US 248695 P  
 16.11.2000 US 248694 P 16.11.2000 US 248693 P  
 16.11.2000 US 248692 P 16.11.2000 US 248691 P  
 16.11.2000 US 248710 P 16.11.2000 US 248689 P  
 16.11.2000 US 248688 P 16.11.2000 US 248686 P  
 16.11.2000 US 248720 P 16.11.2000 US 248719 P  
 16.11.2000 US 248718 P 16.11.2000 US 248717 P  
 16.11.2000 US 248716 P 16.11.2000 US 248715 P  
 16.11.2000 US 248714 P 16.11.2000 US 248713 P  
 16.11.2000 US 248536 P 16.11.2000 US 248535 P  
 16.11.2000 US 248733 P 16.11.2000 US 248732 P  
 16.11.2000 US 248731 P 16.11.2000 US 248729 P  
 16.11.2000 US 248728 P 16.11.2000 US 248530 P  
 16.11.2000 US 248730 P 16.11.2000 US 248727 P  
 16.11.2000 US 248700 P 16.11.2000 US 248699 P  
 16.11.2000 US 248726 P 16.11.2000 US 248725 P  
 16.11.2000 US 248724 P 16.11.2000 US 248723 P  
 16.11.2000 US 248722 P 16.11.2000 US 248721 P  
 16.11.2000 US 248540 P 16.11.2000 US 248539 P  
 16.11.2000 US 248538 P 16.11.2000 US 248537 P  
 16.11.2000 US 248533 P 16.11.2000 US 248532 P  
 16.11.2000 US 248531 P 16.11.2000 US 248529 P  
 16.11.2000 US 248528 P 16.11.2000 US 248527 P  
 16.11.2000 US 248526 P 16.11.2000 US 248525 P  
 16.11.2000 US 248524 P 16.11.2000 US 248670 P  
 16.11.2000 US 248789 P 16.11.2000 US 248599 P  
 16.11.2000 US 248745 P 16.11.2000 US 248746 P  
 16.11.2000 US 248747 P 16.11.2000 US 248748 P  
 16.11.2000 US 248744 P 16.11.2000 US 248743 P  
 16.11.2000 US 248756 P 16.11.2000 US 248602 P  
 16.11.2000 US 248598 P 16.11.2000 US 248597 P  
 16.11.2000 US 248596 P 16.11.2000 US 248595 P  
 16.11.2000 US 248594 P 16.11.2000 US 248858 P  
 16.11.2000 US 248857 P 16.11.2000 US 248856 P  
 16.11.2000 US 248855 P 16.11.2000 US 248854 P  
 16.11.2000 US 248853 P 16.11.2000 US 248852 P  
 16.11.2000 US 248851 P 16.11.2000 US 248850 P  
 16.11.2000 US 248849 P 16.11.2000 US 248848 P  
 16.11.2000 US 248792 P 16.11.2000 US 248790 P  
 16.11.2000 US 248669 P 16.11.2000 US 248668 P  
 16.11.2000 US 248667 P 16.11.2000 US 248666 P  
 16.11.2000 US 248665 P 16.11.2000 US 248664 P  
 16.11.2000 US 248793 P 16.11.2000 US 248791 P  
 16.11.2000 US 248684 P 16.11.2000 US 248683 P  
 16.11.2000 US 248682 P 16.11.2000 US 248681 P  
 16.11.2000 US 248680 P 16.11.2000 US 248671 P  
 16.11.2000 US 248679 P 16.11.2000 US 248675 P  
 16.11.2000 US 248676 P 16.11.2000 US 248677 P

73

Titular/es:

**SHIRE LLC**  
**9200 BROOKFIELD COURT**  
**FLORENCE, KY 41042, US**

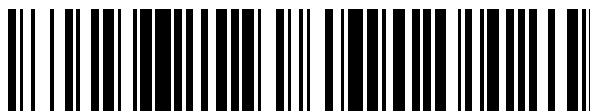
ES 2 373 641 T3

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 373 641**

16.11.2000 US 248678 P 16.11.2000 US 248673 P  
16.11.2000 US 248674 P 16.11.2000 US 248672 P  
16.11.2000 US 248784 P 16.11.2000 US 248785 P  
16.11.2000 US 248786 P 16.11.2000 US 248775 P  
16.11.2000 US 248773 P 16.11.2000 US 248766 P  
16.11.2000 US 248765 P 16.11.2000 US 248833 P  
16.11.2000 US 248783 P 16.11.2000 US 248781 P  
16.11.2000 US 248780 P 16.11.2000 US 248778 P  
16.11.2000 US 248767 P 16.11.2000 US 248787 P  
16.11.2000 US 248774 P 16.11.2000 US 248764 P  
16.11.2000 US 248782 P 16.11.2000 US 248779 P  
16.11.2000 US 248685 P 16.11.2000 US 248772 P  
16.11.2000 US 248771 P 16.11.2000 US 248777 P  
16.11.2000 US 248776 P 16.11.2000 US 248770 P  
16.11.2000 US 248768 P 16.11.2000 US 248769 P  
16.11.2000 US 248796 P 16.11.2000 US 248797 P  
16.11.2000 US 248795 P 16.11.2000 US 248794 P  
16.11.2000 US 248663 P 16.11.2000 US 248662 P  
16.11.2000 US 248660 P 16.11.2000 US 248659 P  
16.11.2000 US 248658 P 16.11.2000 US 248656 P  
16.11.2000 US 248654 P 16.11.2000 US 248653 P  
16.11.2000 US 248651 P 16.11.2000 US 248650 P  
16.11.2000 US 248648 P 16.11.2000 US 248647 P  
16.11.2000 US 248645 P 16.11.2000 US 248643 P  
16.11.2000 US 248642 P 16.11.2000 US 248640 P  
16.11.2000 US 248637 P 16.11.2000 US 248636 P  
16.11.2000 US 248634 P 16.11.2000 US 248632 P  
16.11.2000 US 248631 P 16.11.2000 US 248630 P  
16.11.2000 US 248629 P 16.11.2000 US 248627 P  
16.11.2000 US 248625 P 16.11.2000 US 248763 P  
16.11.2000 US 248761 P 16.11.2000 US 248759 P  
16.11.2000 US 248757 P 16.11.2000 US 248754 P  
16.11.2000 US 248753 P 16.11.2000 US 248749 P  
16.11.2000 US 248616 P 16.11.2000 US 248615 P  
16.11.2000 US 248614 P 16.11.2000 US 248613 P  
16.11.2000 US 248612 P 16.11.2000 US 248605 P  
16.11.2000 US 248610 P 16.11.2000 US 248661 P  
16.11.2000 US 248657 P 16.11.2000 US 248655 P  
16.11.2000 US 248652 P 16.11.2000 US 248649 P  
16.11.2000 US 248646 P 16.11.2000 US 248644 P  
16.11.2000 US 248641 P 16.11.2000 US 248639 P  
16.11.2000 US 248638 P 16.11.2000 US 248635 P  
16.11.2000 US 248633 P 16.11.2000 US 248628 P  
16.11.2000 US 248626 P 16.11.2000 US 248624 P  
16.11.2000 US 248762 P 16.11.2000 US 248760 P  
16.11.2000 US 248758 P 16.11.2000 US 248755 P  
16.11.2000 US 248752 P 16.11.2000 US 248751 P  
16.11.2000 US 248750 P 16.11.2000 US 248742 P  
16.11.2000 US 248741 P 16.11.2000 US 248740 P  
16.11.2000 US 248739 P 16.11.2000 US 248736 P  
16.11.2000 US 248735 P 16.11.2000 US 248734 P  
16.11.2000 US 248623 P 16.11.2000 US 248622 P  
16.11.2000 US 248621 P 16.11.2000 US 248738 P  
16.11.2000 US 248737 P 16.11.2000 US 248620 P  
16.11.2000 US 248619 P 16.11.2000 US 248618 P  
16.11.2000 US 248617 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.02.2012**

72 Inventor/es:

**PICARIELLO, Thomas**

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

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

Un nuevo compuesto farmacéutico y métodos para fabricarlo y usarlo

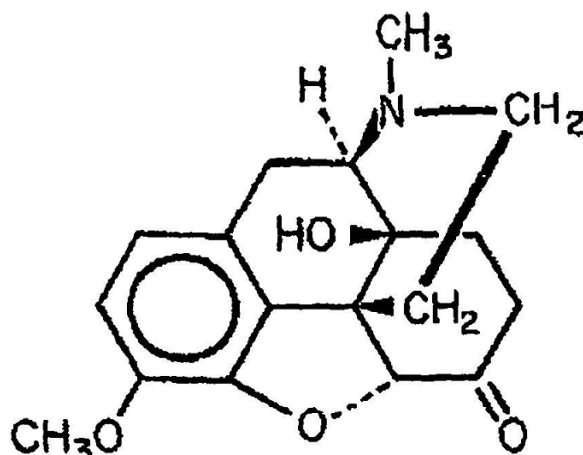
## Ámbito de la invención

5 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto farmacéutico que comprende un polipéptido que está preferiblemente unido covalentemente a oxycodona y acetaminofén, así como a métodos para proteger y administrar oxycodona y acetaminofén. Este nuevo compuesto referido como Análogo Molecular CARRIERWAVE™ (AMC), tiene el beneficio de tomar un agente farmacéutico eficaz conocido, que está tanto bien estudiado como que ocupa un segmento conocido del mercado farmacéutico, y combinarlo con un compuesto portador que potencia la utilidad del agente farmacéutico sin comprometer su eficacia farmacéutica.

10 La presente invención se refiere a un nuevo compuesto farmacéutico que comprende un polipéptido que está preferiblemente unido covalentemente a oxycodona, así como a métodos para proteger y administrar oxycodona. Este nuevo compuesto referido como Análogo Molecular CARRIERWAVE™ (AMC), tiene el beneficio de tomar un agente farmacéutico eficaz conocido, que está tanto bien estudiado como que ocupa un segmento conocido del mercado farmacéutico, y combinarlo con un compuesto portador que potencia la utilidad del agente farmacéutico sin comprometer su eficacia farmacéutica.

## Antecedentes de la invención

La oxycodona y el acetaminofén se usan juntos en el tratamiento del dolor. El nombre químico del acetaminofén es N-acetil-p-aminofenol. La estructura de la oxycodona es:



20 El nuevo compuesto farmacéutico de la presente invención es útil para conseguir uno o más de los siguientes objetivos: aumento de la estabilidad química del compuesto original; alteración del perfil de liberación de un producto administrado oralmente; digestión o absorción aumentadas; administración que tiene como objetivo un tipo particular de tejido/célula; y provisión de una forma de dosificación oral cuando ninguna existe. El nuevo compuesto farmacéutico puede contener uno o más de los siguientes: otro agente farmacéutico activo, un adyuvante o un inhibidor.

25 Los sistemas de administración de agente activo son a menudo críticos para la administración eficaz de un agente biológicamente activo (agente activo) al objetivo apropiado. La importancia de estos sistemas se magnifica cuando se toman en consideración la conformidad del paciente y la estabilidad del agente activo. Por ejemplo, se podría esperar que la conformidad del paciente aumente notablemente si un agente activo se administra oralmente en lugar de una inyección u otra técnica invasiva. Aumentar la estabilidad del agente activo, tal como prolongar la vida útil de almacenamiento o la supervivencia en el estómago, asegurará la reproducibilidad de la dosificación y quizás incluso reduzca el número de dosificaciones requeridas, lo cual podría mejorar la conformidad del paciente.

30 La absorción de un agente activo administrado oralmente está a menudo bloqueada por el medio severamente ácido del estómago, las poderosas enzimas digestivas en el tracto GI, la permeabilidad de las membranas celulares y el transporte a través de las bicapas lipídicas. Incorporar adyuvantes tales como resorcinol, tensioactivos, polietilenglicol (PEG) o ácidos biliares aumenta la permeabilidad de las membranas celulares. Microencapsular agentes activos usando microesferas protenoides, liposomas o polisacáridos ha sido eficaz para reducir la degradación enzimática del agente activo. También se han usado adyuvantes que inhiben las enzimas para impedir la degradación enzimática. Se han usado revestimientos entéricos como un protector de compuestos farmacéuticos en el estómago.

40 Los sistemas de administración del agente activo también proporcionan la capacidad para controlar la liberación del agente activo. Por ejemplo, formular diazepam con un copolímero de ácido glutámico y ácido aspártico permite una

liberación sostenida del agente activo. Como otro ejemplo, se usan copolímeros de ácido láctico y ácido glutámico para proporcionar liberación regulada de la hormona de crecimiento humano. Una amplia gama de compuestos farmacéuticos proporcionan pretendidamente liberación sostenida mediante encapsulación del agente activo en amidas de ácidos dicarboxílicos, aminoácidos modificados o aminoácidos condensados térmicamente. También se pueden entremezclar aditivos que dan liberación lenta con una larga serie de agentes activos en formulaciones en comprimidos.

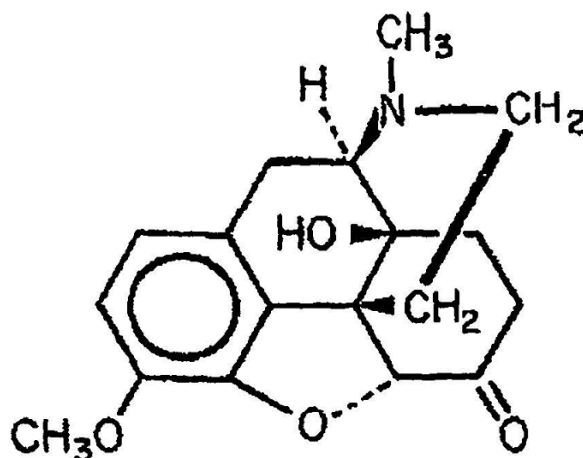
Cada una de estas tecnologías imparte propiedades de estabilidad aumentada y liberación con el tiempo a sustancias agentes activos. Desgraciadamente, estas tecnologías adolecen de diversos inconvenientes. La incorporación del agente activo es a menudo dependiente de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y puede complicar la reproducibilidad de la dosificación. Además, los medicamentos encapsulados dependen de la difusión fuera de la matriz, lo cual es altamente dependiente de la solubilidad en agua del agente activo. A la inversa, las microesferas solubles en agua se hinchan en un grado infinito y, desgraciadamente, pueden liberar el agente activo en estallidos con poco agente activo disponible para la liberación sostenida. Además, en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación requerido para la liberación del agente activo es poco fiable. Por ejemplo, un agente activo revestido entéricamente depende del pH para liberar el agente activo y, como tal, es difícil controlar la velocidad de liberación.

En el pasado, se ha hecho uso de cadenas laterales de aminoácido de polipéptidos como grupos colgantes a los cuales se pueden unir agentes activos. Estas tecnologías requieren típicamente el uso de grupos separadores entre el grupo colgante de aminoácido y el agente activo. Los conjugados de péptido-medicamento de esta clase de sistema de administración de medicamentos dependen de enzimas en el torrente sanguíneo para la liberación del medicamento y, como tales, no se usan para administración oral. Ejemplos de liberación regulada y dirigida al objetivo de compuestos farmacéuticos inyectables o subcutáneos incluyen: unión de noretindrona, por medio de un separador de hidroxipropilo, al gamma-carboxilato de poli(ácido glutámico); y unión de mostaza nitrogenada, por medio de un separador peptídico, a la gamma-carbamida de poliglutamina. La dexametasona se ha unido covalentemente directamente al beta-carboxilato de poli(ácido aspártico) sin un grupo separador.

Esta formulación promedicamento se diseñó como un sistema de liberación de medicamento específico del colon donde el medicamento es liberado por las enzimas hidrolíticas bacterianas que residen en el intestino grueso. El agente activo de dexametasona liberado, a su vez, estaba dirigido al objetivo de tratar trastornos del intestino grueso y no estaba destinado a ser absorbido en el torrente sanguíneo. Aún otra tecnología combina las ventajas de la unión covalente de medicamentos con la formación de liposomas donde el ingrediente activo se une a películas lipídicas altamente ordenadas (conocidas como HARs, por sus siglas en inglés) por medio de un ligante peptídico. Por lo tanto, no ha habido sistema de administración de medicamentos, presentado hasta ahora, que incorpore el concepto de unir un ingrediente activo a un grupo colgante de polipéptido con su administración dirigida al objetivo en el torrente sanguíneo vía administración oral.

También es importante controlar el peso molecular, el tamaño molecular y el tamaño de partículas del sistema de administración del agente activo. Pesos moleculares variables tienen velocidades de difusión y farmacocinéticas impredecibles. Los portadores de alto peso molecular se digieren lentamente o tarde, como en el caso de dextrano unido a naproxeno, que se digiere casi exclusivamente en el colon por las enzimas bacterianas. Las microesferas de alto peso molecular tienen normalmente alto contenido de humedad que puede presentar un problema con los ingredientes activos lábiles al agua. El tamaño de partículas no sólo se convierte en un problema con los medicamentos inyectables, como en la aplicación de HAR, sino que la absorción a través de la membrana de borde ciliado de los intestinos está limitada a menos de 5 micrómetros.

La oxycodona es un agente farmacéutico conocido que es útil en el tratamiento del dolor. La estructura de la oxycodona es:



El nuevo compuesto farmacéutico de la presente invención es útil para conseguir uno o más de los siguientes objetivos: aumento de la estabilidad química del compuesto original; alteración del perfil de liberación de un producto administrado oralmente; digestión o absorción aumentadas; administración que tiene como objetivo un tipo particular de tejido/célula; y provisión de una forma de dosificación oral cuando ninguna existe. El nuevo compuesto farmacéutico puede contener uno o más de los siguientes: otro agente farmacéutico activo, un adyuvante o un inhibidor.

Los sistemas de administración de agente activo son a menudo críticos para la administración eficaz de un agente biológicamente activo (agente activo) al objetivo apropiado. La importancia de estos sistemas se magnifica cuando se toman en consideración la conformidad del paciente y la estabilidad del agente activo. Por ejemplo, se podría esperar que la conformidad del paciente aumente notablemente si un agente activo se administra oralmente en lugar de una inyección u otra técnica invasiva. Aumentar la estabilidad del agente activo, tal como prolongar la vida útil de almacenamiento o la supervivencia en el estómago, asegurará la reproducibilidad de la dosificación y quizás incluso reduzca el número de dosificaciones requeridas, lo cual podría mejorar la conformidad del paciente.

La absorción de un agente activo administrado oralmente está a menudo bloqueada por el medio severamente ácido del estómago, las poderosas enzimas digestivas en el tracto GI, la permeabilidad de las membranas celulares y el transporte a través de las bicapas lipídicas. Incorporar adyuvantes tales como resorcinol, tensioactivos, polietilenglicol (PEG) o ácidos biliares aumenta la permeabilidad de las membranas celulares. Microencapsular agentes activos usando microesferas protenoides, liposomas o polisacáridos ha sido eficaz para reducir la degradación enzimática del agente activo. También se han usado adyuvantes que inhiben las enzimas para impedir la degradación enzimática. Se han usado revestimientos entéricos como protector de compuestos farmacéuticos en el estómago.

Los sistemas de administración del agente activo también proporcionan la capacidad para controlar la liberación del agente activo. Por ejemplo, formular diazepam con un copolímero de ácido glutámico y ácido aspártico permite una liberación sostenida del agente activo. Como otro ejemplo, se usan copolímeros de ácido láctico y ácido glutámico para proporcionar liberación regulada de la hormona de crecimiento humano. Una amplia gama de compuestos farmacéuticos proporcionan pretendidamente liberación sostenida mediante encapsulación del agente activo en amidas de ácidos dicarboxílicos, aminoácidos modificados o aminoácidos condensados térmicamente. También se pueden entremezclar aditivos que dan liberación lenta con una larga serie de agentes activos en formulaciones en comprimidos.

Cada una de estas tecnologías imparte propiedades de estabilidad aumentada y liberación con el tiempo a sustancias agentes activos. Desgraciadamente, estas tecnologías adolecen de diversos inconvenientes. La incorporación del agente activo es a menudo dependiente de la difusión en la matriz de microencapsulación, que puede no ser cuantitativa y puede complicar la reproducibilidad de la dosificación. Además, los medicamentos encapsulados dependen de la difusión fuera de la matriz, lo cual es altamente dependiente de la solubilidad en agua del agente activo. A la inversa, las microesferas solubles en agua se hinchan en un grado infinito y, desgraciadamente, pueden liberar el agente activo en estallidos con poco agente activo disponible para la liberación sostenida. Además, en algunas tecnologías, el control del proceso de degradación requerido para la liberación del agente activo es poco fiable. Por ejemplo, un agente activo revestido entéricamente depende del pH para liberar el agente activo y, como tal, es difícil controlar la velocidad de liberación.

En el pasado, se ha hecho uso de cadenas laterales de aminoácido de polipéptidos como grupos colgantes a los cuales se pueden unir agentes activos. Estas tecnologías requieren típicamente el uso de grupos separadores entre el grupo colgante de aminoácido y el agente activo. Los conjugados de péptido-medicamento de esta clase de sistema de administración de medicamentos dependen de enzimas en el torrente sanguíneo para la liberación del medicamento y, como tales, no se usan para administración oral. Ejemplos de liberación regulada y dirigida al objetivo de compuestos farmacéuticos inyectables o subcutáneos incluyen: unión de noretindrona, por medio de un separador de hidroxipropilo, al gamma-carboxilato de poli(ácido glutámico); y unión de mostaza nitrogenada, por medio de un separador peptídico, a la gamma-carbamida de poliglutamina. La dexametasona se ha unido covalentemente directamente al beta-carboxilato de poli(ácido aspártico) sin un grupo separador. Esta formulación promedicamento se diseñó como un sistema de liberación de medicamento específico del colon donde el medicamento es liberado por las enzimas hidrolíticas bacterianas que residen en el intestino grueso. El agente activo de dexametasona liberado, a su vez, estaba dirigido al objetivo de tratar trastornos del intestino grueso y no estaba destinado a ser absorbido en el torrente sanguíneo. Aún otra tecnología combina las ventajas de la unión covalente de medicamentos con la formación de liposomas, donde el ingrediente activo está unido a películas lipídicas altamente ordenadas (conocidas como HARs) por medio de un ligante peptídico. Por lo tanto, no ha habido sistema de administración de medicamentos, presentado hasta ahora, que incorpore el concepto de unir un ingrediente activo a un grupo colgante de polipéptido con su administración dirigida al objetivo en el torrente sanguíneo vía administración oral.

También es importante controlar el peso molecular, el tamaño molecular y el tamaño de partículas del sistema de administración del agente activo. Pesos moleculares variables tienen velocidades de difusión y farmacocinéticas impredecibles. Los portadores de alto peso molecular se digieren lentamente o tarde, como en el caso de dextrano unido a naproxeno, que se digiere casi exclusivamente en el colon por las enzimas bacterianas. Las microesferas de

alto peso molecular tienen normalmente alto contenido de humedad que puede presentar un problema con los ingredientes activos lábiles al agua. El tamaño de partículas no sólo se convierte en un problema con los medicamentos inyectables, como en la aplicación de HAR, sino que la absorción a través de la membrana de borde ciliado de los intestinos está limitada a menos de 5 micrómetros.

- 5 El documento WO 94/11021 describe heterodímeros farmacéuticamente activos que comprenden un componente antagonista de la bradicinina unido covalentemente a otro componente farmacóforo diferente. Estos se obtienen uniendo un péptido antagonista de la bradicinina a otro farmacóforo que no sea un antagonista de la bradicinina.

10 El documento WO 00/37103 describe compuestos que se pueden usar para administrar selectivamente restos a células nerviosas. Los compuestos incluyen un agente ligante capaz de ligarse selectivamente a los receptores superficiales de la célula nerviosa, un grupo de unión y un resto que juega una función no citotóxica cuando es absorbido por una célula nerviosa.

### Sumario de la invención

15 La presente invención crea la unión covalente del agente activo (oxicodona y acetaminofén) a un polímero de péptidos o aminoácidos. La invención se distingue de las tecnologías anteriormente mencionadas en virtud de unir covalentemente oxicodona y acetaminofén al N terminal, el C terminal o directamente a la cadena lateral de aminoácido de un oligopéptido o polipéptido, también referido en esta invención como un péptido portador. En ciertas aplicaciones, el polipéptido estabilizará el agente activo, principalmente en el estómago, mediante protección de la conformación. En estas aplicaciones, la administración del agente activo está controlada, en parte, por la cinética de despliegue del péptido portador. Tras entrar en el tracto intestinal superior, las enzimas indígenas liberan el ingrediente activo para absorción por el cuerpo hidrolizando selectivamente los enlaces peptídicos del péptido portador. Esta acción enzimática introduce un mecanismo de liberación sostenida de segundo orden.

20 Por otra parte, la presente invención crea una composición farmacéutica que comprende oxicodona y acetaminofén microencapsulados por un polipéptido.

25 La invención crea una composición que comprende un polipéptido y oxicodona y acetaminofén unidos covalentemente al polipéptido. Preferiblemente, el polipéptido es (i) un oligopéptido, (ii) un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, o (iii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos que se producen naturalmente.

30 La oxicodona y el acetaminofén preferiblemente se unen covalentemente a una cadena lateral, el N terminal o el C terminal del polipéptido. En otra realización preferida, el agente activo es una amina y está covalentemente unida al C terminal del polipéptido. En otra realización preferida, el agente activo es un alcohol y está covalentemente unido al C terminal del polipéptido. Aún en otra realización preferida, el agente activo es un alcohol y está covalentemente unido al N terminal del polipéptido.

35 La composición de la invención también puede incluir uno o más de un agente de microencapsulación, un adyuvante y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El agente de microencapsulación se puede seleccionar de polietilenglicol (PEG), un aminoácido, un azúcar y una sal. Cuando se incluye un adyuvante en la composición, el adyuvante activa preferiblemente un transportador intestinal.

40 Preferiblemente, la composición de la invención está en forma de un comprimido ingerible, una preparación intravenosa o una suspensión oral. El agente activo se puede proteger conformacionalmente mediante plegado del polipéptido alrededor del agente activo. En otra realización, el polipéptido es capaz de liberar el agente activo de la composición de una manera dependiente del pH.

La descripción también crea un método para proteger oxicodona y acetaminofén de la degradación, que comprende unirlos covalentemente a un polipéptido.

45 La descripción también crea un método para liberar oxicodona y acetaminofén a un paciente, siendo el paciente un ser humano o un animal no humano, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un polipéptido y un agente activo unido covalentemente al polipéptido. En una realización preferida, la oxicodona y el acetaminofén se liberan de la composición mediante una liberación catalizada por enzimas. En otra realización preferida, la oxicodona y el acetaminofén se liberan de una manera dependiente del tiempo basada en la farmacocinética de la liberación catalizada por enzimas. En otra realización preferida, la composición comprende además un agente de microencapsulación y la oxicodona y el acetaminofén se liberan de la composición por disolución del agente de microencapsulación. En otra realización preferida, la oxicodona y el acetaminofén se liberan de la composición por un despliegue del polipéptido dependiente del pH. En otra realización preferida, la oxicodona y el acetaminofén se liberan de la composición en una liberación sostenida. Aún en otra realización preferida, la composición comprende además un adyuvante unido covalentemente al polipéptido y la liberación del adyuvante de la composición está controlada por el polipéptido. El adyuvante puede estar microencapsulado en un conjugado de péptido portador-medicamento para liberación bifásica de los ingredientes activos.

55 La invención también crea un método para preparar una composición que comprende un polipéptido y un agente activo covalentemente unido al polipéptido. El método comprende las etapas de:

- (a) unir oxicodona y acetaminofén a una cadena lateral de un aminoácido para formar un complejo de agente activo/aminoácido;
- (b) formar un N-carboxianhídrido (NCA) del complejo de agente activo/aminoácido a partir del complejo de agente activo/aminoácido; y
- (c) polimerizar el N-carboxianhídrido (NCA) del complejo de agente activo/aminoácido.

En una realización preferida, las etapas (a) y (b) se repiten antes de la etapa (c) con un segundo agente activo. Cuando las etapas (a) y (b) se repiten antes de la etapa (c) con un segundo agente activo, la oxicodona y el acetaminofén y un segundo agente activo se pueden copolimerizar en la etapa (c). En otra realización preferida, el aminoácido es ácido glutámico y el agente activo se libera del ácido glutámico como un dímero tras una hidrólisis del polipéptido y en la que el agente activo se libera del ácido glutámico por transaminación intramolecular coincidente. En otra realización preferida, el ácido glutámico es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido aspártico, arginina, asparagina, cisteína, lisina, treonina y serina, y en la que el agente activo está unido a la cadena lateral del aminoácido para formar una amida, un tioéster, un éster, un éter, un uretano, un carbonato, un anhídrido o un carbamato.

Se tiene que entender que tanto la anteriormente expuesta descripción general como la siguiente descripción detallada son ejemplares, pero no son restrictivas, de la invención.

La presente invención crea la unión covalente del agente activo (oxicodona) a un polímero de péptidos o aminoácidos. La invención se distingue de las tecnologías anteriormente mencionadas en virtud de unir covalentemente oxicodona al N terminal, el C terminal o directamente a la cadena lateral de aminoácido de un oligopéptido o polipéptido, también referido en esta invención como un péptido portador. En ciertas aplicaciones, el polipéptido estabilizará el agente activo, principalmente en el estómago, mediante protección de la conformación. En estas aplicaciones, la administración del agente activo está controlada, en parte, por la cinética de despliegue del péptido portador. Tras entrar en el tracto intestinal superior, las enzimas indígenas liberan el ingrediente activo para absorción por el cuerpo hidrolizando selectivamente los enlaces peptídicos del péptido portador. Esta acción enzimática introduce un mecanismo de liberación sostenida de segundo orden.

Por otra parte, la presente invención crea una composición farmacéutica que comprende oxicodona microencapsulada por un polipéptido.

La invención crea una composición que comprende un polipéptido portador y oxicodona unida covalentemente al polipéptido portador. Preferiblemente, el polipéptido es (i) un oligopéptido, (ii) un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, o (iii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos que se producen naturalmente.

La oxicodona preferiblemente se une covalentemente a una cadena lateral, el N terminal o el C terminal del polipéptido. En otra realización preferida, el agente activo es una amina y está covalentemente unida al C terminal del polipéptido. En otra realización preferida, el agente activo es un alcohol y está covalentemente unido al C terminal del polipéptido. Aún en otra realización preferida, el agente activo es un alcohol y está covalentemente unido al N terminal del polipéptido.

La composición de la invención también puede incluir uno o más de un agente de microencapsulación, un adyuvante y un excipiente farmacéuticamente aceptable. El agente de microencapsulación se puede seleccionar de polietilenglicol (PEG), un aminoácido, un azúcar y una sal. Cuando se incluye un adyuvante en la composición, el adyuvante activa preferiblemente un transportador intestinal.

Preferiblemente, la composición de la invención está en forma de un comprimido ingerible, una preparación intravenosa o una suspensión oral. El agente activo se puede proteger conformacionalmente mediante plegado del polipéptido alrededor del agente activo. En otra realización, el polipéptido es capaz de liberar el agente activo de la composición de una manera dependiente del pH.

La descripción también crea un método para proteger oxicodona de la degradación, que comprende unirla covalentemente a un polipéptido.

La descripción también crea un método para liberar oxicodona a un paciente, siendo el paciente un ser humano o un animal no humano, que comprende administrar al paciente una composición que comprende un polipéptido y un agente activo unido covalentemente al polipéptido. En una realización preferida, la oxicodona se libera de la composición mediante una liberación catalizada por enzimas. En otra realización preferida, la oxicodona se libera de una manera dependiente del tiempo basada en la farmacocinética de la liberación catalizada por enzimas. En otra realización preferida, la composición comprende además un agente de microencapsulación y la oxicodona se libera de la composición por disolución del agente de microencapsulación. En otra realización preferida, la oxicodona se libera de la composición por un despliegue del polipéptido dependiente del pH. En otra realización preferida, la oxicodona se libera de la composición en una liberación sostenida. Aún en otra realización preferida, la composición comprende además un adyuvante unido covalentemente al polipéptido y la liberación del adyuvante de la composición está controlada por el polipéptido. El adyuvante puede estar microencapsulado en un conjugado de péptido portador-medicamento para liberación bifásica de los ingredientes activos.

La invención también crea un método para preparar una composición que comprende un polipéptido portador y un agente activo covalentemente unido al polipéptido portador. El método comprende las etapas de:

- (a) unir oxicodeona a una cadena lateral de un aminoácido para formar un complejo de agente activo/aminoácido;
- 5 (b) formar un N-carboxianhídrido (NCA) del complejo de agente activo/aminoácido a partir del complejo de agente activo/aminoácido; y
- (c) polimerizar el N-carboxianhídrido (NCA) del complejo de agente activo/aminoácido.

En una realización preferida, las etapas (a) y (b) se repiten antes de la etapa (c) con un segundo agente activo. Cuando las etapas (a) y (b) se repiten antes de la etapa (c) con un segundo agente activo, la oxicodeona y un segundo agente activo se pueden copolimerizar en la etapa (c). En otra realización preferida, el aminoácido es ácido glutámico y el agente activo se libera del ácido glutámico como un dímero tras una hidrólisis del polipéptido y en la que el agente activo se libera del ácido glutámico por transaminación intramolecular coincidente. En otra realización preferida, el ácido glutámico es sustituido por un aminoácido seleccionado del grupo que consiste en ácido aspártico, arginina, asparagina, cisteína, lisina, treonina y serina, y en la que el agente activo está unido a la cadena lateral del aminoácido para formar una amida, un tioéster, un éster, un éter, un uretano, un carbonato, un anhídrido o un carbamato.

Se tiene que entender que tanto la anteriormente expuesta descripción general como la siguiente descripción detallada son ejemplares, pero no son restrictivas, de la invención.

#### Descripción detallada de la invención

Las proteínas, los oligopéptidos y los polipéptidos son polímeros de aminoácidos que tienen estructuras primarias, secundarias y terciarias. La estructura secundaria de la proteína es la conformación local de la cadena de polipéptido y consiste en hélices, hojas plegadas y vueltas. La secuencia de aminoácidos de la proteína y las limitaciones estructurales en las conformaciones de la cadena determinan la disposición espacial de la molécula. El plegado de la estructura secundaria y la disposición espacial de las cadenas laterales constituyen la estructura terciaria.

Las proteínas se pliegan debido a la dinámica asociada entre átomos vecinos en la proteína y las moléculas de solvente. La termodinámica del plegado y despliegue de la proteína está definida por la energía libre de un estado particular de la proteína que depende de un modelo particular. El proceso de plegado de la proteína implica, entre otras cosas, el empaquetamiento de residuos de aminoácidos en un núcleo hidrófobo. Las cadenas laterales de aminoácido dentro del núcleo de la proteína ocupan el mismo volumen que hacen en los cristales de aminoácido. El interior de la proteína plegada es por lo tanto más parecido a un sólido cristalino que a una gota de aceite y de esta manera el mejor modelo para determinar las fuerzas que contribuyen a la estabilidad de la proteína es el estado de referencia sólido.

Las mayores fuerzas que contribuyen a la termodinámica del plegado de la proteína son las interacciones de Van der Waals, los enlaces de hidrógeno, las interacciones electrostáticas, la entropía de configuración y el efecto hidrófobo. Considerando la estabilidad de la proteína, el efecto hidrófobo se refiere a las consecuencias energéticas de eliminar grupos apolares del interior de la proteína y exponerlos al agua. Comparando la energía de la hidrólisis del aminoácido con el despliegue de la proteína en el estado de referencia sólido, el efecto hidrófobo es la fuerza dominante. Los enlaces de hidrógeno se establecen durante el proceso de plegado de la proteína y los enlaces intramoleculares se forman a expensas de los enlaces de hidrógeno con agua. Las moléculas de agua son "expulsadas" del núcleo de proteína hidrófobo empaquetado. Todas estas fuerzas se combinan y contribuyen a la estabilidad global de la proteína plegada, donde el grado al que se produce el empaquetado ideal determina el grado de estabilidad relativa de la proteína. El resultado de empaquetado máximo es producir un centro de residuos o núcleo hidrófobo que tenga máxima protección del solvente.

Puesto que es probable que los medicamentos lipófilos residan en el núcleo hidrófobo de un péptido, se requeriría energía para desplegar el péptido antes de que se pueda liberar el medicamento. El proceso de despliegue requiere superar el efecto hidrófobo hidratando los aminoácidos o alcanzando la temperatura de fusión de la proteína. El calor de hidratación es una desestabilización de una proteína. Típicamente, el estado plegado de una proteína está favorecido por sólo 5-15 Kcal/mol sobre el estado desplegado. Sin embargo, el despliegue de la proteína a pH neutro y a temperatura ambiente requiere reactivos químicos. De hecho, el despliegue parcial de una proteína se observa a menudo antes del comienzo de los procesos químicos o de conformación irreversibles. Además, la conformación de la proteína controla generalmente la velocidad y extensión de las reacciones químicas perjudiciales.

La protección de la conformación de agentes activos por las proteínas depende de la estabilidad del estado plegado de la proteína y de la termodinámica asociada con la descomposición del agente. Las condiciones necesarias para la descomposición del agente deberían ser diferentes que para el despliegue de la proteína.

La selección de los aminoácidos dependerá de las propiedades físicas deseadas. Por ejemplo, si se desea el aumento del volumen o la lipofilia, entonces el polipéptido portador se enriquecerá en los aminoácidos de la tabla

dada más adelante. Los aminoácidos polares, por otra parte, se pueden seleccionar para aumentar la hidrofobia del polipéptido.

Los aminoácidos que se ionizan se pueden seleccionar para el despliegue del péptido controlado por pH. El ácido aspártico, el ácido glutámico y la tirosina portan una carga neutra en el estómago, pero se ionizarán tras entrar en el intestino. A la inversa, los aminoácidos básicos, tales como la histidina, lisina y arginina, se ionizan en el estómago y son neutros en un ambiente alcalino.

Otros factores tales como las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre residuos aromáticos, el retorcimiento de la cadena del péptido por adición de prolina, la reticulación de disulfuro y el enlace de hidrógeno se pueden usar todos para seleccionar la secuencia de aminoácidos óptima para una aplicación dada. La ordenación de la secuencia lineal puede influir en cómo se pueden maximizar estas interacciones y es importante para dirigir las estructuras secundaria y terciaria del polipéptido.

Además, los aminoácidos con cadenas laterales reactivas (e. g., ácido glutámico, lisina, ácido aspártico, serina, treonina, y cisteína) se pueden incorporar para unir múltiples agentes activos o adyuvantes al mismo péptido portador. Esto es particularmente útil si se desea un efecto sinérgico entre dos o más agentes activos.

Como se expone anteriormente, pesos moleculares variables del compuesto portador pueden tener efectos profundos en la cinética de liberación del agente activo. Como resultado, se prefieren sistemas de liberación de agente activo de bajo peso molecular. Una ventaja de esta invención es que la longitud de cadena y el peso molecular del polipéptido se pueden optimizar dependiendo del nivel de protección de la conformación deseado. Esta propiedad se puede optimizar de acuerdo con la cinética del mecanismo de liberación de primer orden. Por lo tanto, otra ventaja de esta invención es que se puede impartir un tiempo de liberación prolongado aumentando el peso molecular del polipéptido portador. Otra ventaja significativa de la invención es que la cinética de la liberación del agente activo está controlada principalmente por la hidrólisis enzimática del enlace clave entre el péptido portador y el agente activo.

El dextrano es el único polisacárido conocido que ha sido explorado como un portador macromolecular para la unión covalente de medicamento para la administración de medicamento específico del colon. Generalmente, sólo era posible cargar hasta 1/10 del peso total del conjugado de medicamento-dextrano con medicamento. Como se expresa anteriormente, los polisacáridos se digieren principalmente en el colon y la absorción de medicamento se limita principalmente al colon. Comparada con el dextrano, esta invención tiene dos ventajas importantes. Primera, los péptidos son hidrolizados por una cualquiera de diversas aminopeptidasas encontradas en el lumen intestinal o asociadas con la membrana de borde ciliado y así la liberación del agente activo y la posterior absorción se pueden producir en el yeyuno o el íleon. Segunda, el peso molecular de la molécula de portador se puede controlar y, por lo tanto, también se puede controlar la carga de agente activo.

Como ejemplo práctico, la siguiente tabla lista los pesos moleculares de aminoácidos lipófilos (menos una molécula de agua) y analgésicos y vitaminas seleccionados.

TABLA

Aminoácido	PM	Agente activo	PM
Glicina	57	Acetaminofén	151
Alanina	71	Vitamina B <sub>6</sub> (Piroxidina)	169
Valina	99	Vitamina C (Ácido ascórbico)	176
Leucina	113	Aspirina	180
Isoleucina	113	Ibuprofeno	206
Fenilalanina	147	Ácido retinoico	300
Tirosina	163	Vitamina B <sub>2</sub> (Riboflavina)	376
		Vitamina D <sub>2</sub>	397
		Vitamina E (Tocoferol)	431

Se prefieren los aminoácidos lipófilos porque la protección de la conformación a través del estómago es importante para los agentes activos seleccionados, que fueron seleccionados basados en la facilidad de la unión covalente a un oligopéptido. Se restó dieciocho del peso molecular del aminoácido de forma que se considera su condensación en un polipéptido. Por ejemplo, un decámero de glicina (PM=588) unido a aspirina tendría un peso molecular total de 750 y la aspirina representaría el 24% del peso total de la composición de administración del agente activo o por encima de dos veces la máxima carga de medicamento para el dextrano. Esto es sólo para una aplicación de N o C terminal para aquellos agentes activos unidos a grupos colgantes de deca(ácido glutámico), por ejemplo, un medicamento con un peso molecular de 180 podría tener concebiblemente una carga de 58%, aunque esto puede no ser enteramente práctico.

El grupo alcohol, amina o ácido carboxílico de un agente activo se puede unir covalentemente al N terminal, al C terminal o a la cadena lateral del oligopéptido o polipéptido. La localización de la unión depende algo de la selección del grupo funcional. Por ejemplo, si el medicamento activo es un ácido carboxílico (e. g., aspirina), entonces el N

terminal del oligopéptido es el punto preferido de unión. Si el agente activo es una amina (e. g., ampicilina), entonces el C terminal es el punto preferido de unión con el fin de conseguir un agente activo unido al péptido estable. En ambos ejemplos de C y N terminal, el péptido está, en esencia, extendido por una unidad monomérica formando un nuevo enlace peptídico. Si el agente activo es un alcohol, entonces o el C terminal o el N terminal es el punto de

5 unión preferido con el fin de conseguir una composición estable. Como en el ejemplo anterior donde el alcohol, noretindrona, estaba unido covalentemente a poli(hidroxipropilglutamina), un alcohol se puede convertir en un cloroformiato de alquilo con fosgeno. Esta invención, entonces, se refiere a la reacción de este de intermedio clave con el N terminal del péptido portador. El ingrediente activo puede ser liberado del péptido portador por las peptidasas intestinales.

10 El alcohol se puede ligar selectivamente al gamma-carboxilato de ácido glutámico y, después, este conjugado unirse al C terminal del péptido portador. Debido a que el conjugado de ácido glutámico-medicamento se puede considerar un dímero, este producto añade dos unidades monoméricas al C terminal del péptido portador donde el resto de ácido glutámico sirve como separador entre el péptido y el medicamento, como se muestra en la Fig. 4. La hidrólisis enzimática intestinal del enlace peptídico clave libera el resto de ácido glutámico-medicamento del péptido portador.

15 La amina libre del residuo de ácido glutámico nuevamente formada experimentará entonces una reacción de transaminación intramolecular, liberando por ello el agente activo con formación coincidente de ácido piroglutámico, como se muestra en la Fig. 5. Por otra parte, el dímero ácido glutámico-medicamento se puede convertir en el gamma-éster del N-carboxianhídrido de ácido glutámico. Este intermedio se puede polimerizar entonces, como se describe anteriormente, usando cualquier iniciador apropiado, como se muestra en la Fig. 4. El producto de esta

20 polimerización es poli(ácido glutámico) con ingredientes activos unidos a múltiples grupos colgantes. De aquí que se pueda conseguir la máxima carga de medicamento del péptido portador. Además, se pueden copolimerizar otros NCAs de aminoácido con el gamma-éster de NCA de ácido glutámico para impartir propiedades específicas al sistema de administración del medicamento.

25 La invención también crea un método de impartir el mismo mecanismo de acción para otros polipéptidos que contengan cadenas laterales funcionales. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, polilisina, poliasparagina, poliarginina, poliserina, policisteína, politirosina, politreonina y poliglutamina. El mecanismo se puede trasladar a estos polipéptidos mediante un separador o conector sobre el grupo colgante, que está terminado, preferiblemente, por el dímero de ácido glutámico-medicamento. Este conjugado de péptido portador-medicamento se distingue de la técnica anterior en virtud del hecho de que la principal liberación del resto de medicamento depende de peptidasas y no de esterasas. Por otra parte, el agente activo se puede unir directamente al grupo colgante donde algunas otras enzimas indígenas en el tracto alimentario pueden afectar a la liberación.

30 El agente activo se puede unir covalentemente al N terminal, al C terminal o a la cadena lateral del polipéptido usando tecnologías conocidas. Ejemplos de compuestos orgánicos de unión del tipo de N terminal de un péptido incluyen, pero no se limitan a, la unión de ácido naftilacético a LH-RH, ácido cumarínico a péptidos opiodes y 1,3-dialquil-3-aciltriazenos a tetragastrina y pentagastrina. Como otro ejemplo, hay técnicas conocidas para formar biotina unida a péptido y acridina unida a péptido.

35 El polipéptido portador se puede preparar usando técnicas convencionales. Una técnica preferida es la copolimerización de mezclas de N-carboxianhídridos de aminoácidos. Por otra parte, si se desea una secuencia específica, se puede usar un sintetizador de péptidos automatizado en estado sólido.

40 La adición de estabilizadores a la composición tiene el potencial de estabilizar más el polipéptido. Estabilizadores tales como azúcar, aminoácidos, polietilenglicol (PEG) y sales se ha demostrado que previenen el despliegue de la proteína. En otra realización de la invención, se imparte una liberación de pre-primero orden del agente activo microencapsulando el conjugado de polipéptido portador-agente activo en un polisacárido, complejo de aminoácido, PEG o sales.

45 Hay evidencia de que los compuestos hidrófilos se absorben a través de los epitelios intestinales eficazmente por medio de transportadores especializados. Todo el sistema de transporte de la membrana es intrínsecamente asimétrico y responde asimétricamente a cofactores. Por lo tanto, se puede esperar que la excitación del sistema de transporte de la membrana implique cierta clase de adyuvante especializado que dé como resultado la administración localizada de los agentes activos. Hay siete sistemas de transporte intestinal conocidos clasificados según las propiedades físicas del sustrato transportado. Incluyen los sistemas de transporte de aminoácido,

50 oligopéptido, glucosa, ácido monocarboxílico, fosfato, ácido biliar y P-glicoproteína y cada uno tiene su propio mecanismo de transporte asociado. Los mecanismos pueden depender de iones hidrógeno, iones sodio, sitios de unión u otros cofactores. La invención también permite dirigir los mecanismos para que los sistemas de transporte epitelial intestinal faciliten la absorción de agentes activos.

55 En otra realización de la invención, la composición incluye uno o más adyuvantes para aumentar la biodisponibilidad del agente activo. La adición de un adyuvante es particularmente preferida cuando se usa un agente activo malamente absorbido de otro modo. Los adyuvantes apropiados incluyen, por ejemplo, papaína, que es una potente enzima para liberar el dominio catalítico de aminopeptidasa-N en el lumen; glicorreconocedores, que activan enzimas en la MBC; y ácidos biliares, que han sido unidos a péptidos para aumentar la absorción de los péptidos.

Composiciones de la invención son, en esencia, la formación de amidas a partir de ácidos y aminos y se pueden preparar mediante los siguientes ejemplos.

#### Conjugación de ácido/N-terminal

5 Un agente bioactivo ácido se puede disolver en DMF bajo nitrógeno y enfriar hasta 0°C. La solución se puede tratar después con diisopropilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol seguido por el aminopéptido portador. La reacción se puede agitar después durante varias horas a temperatura ambiente, se separa por filtración el subproducto de urea, se precipita el producto en éter y se purifica usando cromatografía de penetración en gel (GPC) o diálisis.

#### Conjugación de amina/C-terminal

10 El péptido portador se puede disolver en DMF bajo nitrógeno y enfriar hasta 0°C. La solución se puede tratar después con diisopropilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol seguido por el agente bioactivo amina. La reacción se puede agitar después durante varias horas a temperatura ambiente, se separa por filtración el subproducto de urea, y se precipita el producto en éter y se purifica usando GPC o diálisis.

#### Conjugación de alcohol/N-terminal

15 En el siguiente ejemplo, la combinación del alcohol con trifosgeno produce un cloroformiato que, cuando reacciona con el N terminal del péptido, produce un carbamato. De conformidad con esto, se puede tratar un agente bioactivo alcohol con trifosgeno en DMF seca bajo nitrógeno. El péptido portador adecuadamente protegido se añade después lentamente y la solución se agita a temperatura ambiente durante varias horas. El producto se precipita después en éter. El producto crudo se desprotege adecuadamente y se purifica usando GPC.

20 Se pueden usar otros solventes, agentes activadores, cocatalizadores y bases. Ejemplos de otros solventes incluyen dimetilsulfóxido, éteres tales como tetrahydrofurano o solventes clorados tales como cloroformo. Ejemplos de otros agentes activadores incluyen dicitlohexilcarbodiimida o cloruro de tionilo. Un ejemplo de otro cocatalizador es N-hidroxisuccinimida. Ejemplos de bases incluyen pirrolidinopiridina, dimetilaminopiridina, trietilamina o tributilamina.

#### Preparación de $\gamma$ -glutamato de alquilo

25 Se habían preparado por encima de 30  $\gamma$ -glutamatos de alquilo, uno cualquiera de los cuales puede ser apropiado para el alcohol medicamento de elección. Por ejemplo, se puede preparar una suspensión de ácido glutámico, el alcohol y ácido clorhídrico concentrado y calentar durante varias horas. El  $\gamma$ -glutamato de alquilo producto se puede precipitar en acetona, filtrar, secar y recristalizar en agua caliente.

#### Conjugación de $\gamma$ -glutamato de alquilo/C terminal

30 El péptido portador se puede disolver en DMF bajo nitrógeno y enfriar hasta 0°C. La solución se puede tratar después con diisopropilcarbodiimida e hidroxibenzotriazol seguido por el  $\gamma$ -glutamato de alquilo de agente bioactivo. La reacción se puede agitar después durante varias horas a temperatura ambiente, se separa por filtración el subproducto de urea, y se precipita el producto en éter y se purifica usando GPC o diálisis.

#### Preparación de $\gamma$ -glutamato de alquilo-NCA

35 Se puede suspender  $\gamma$ -glutamato de alquilo en THF seco, donde se añade trifosgeno y la mezcla se pone a reflujo bajo una atmósfera de nitrógeno hasta que la mezcla se vuelve homogénea. La solución se puede verter en heptano para precipitar el producto de NCA, que se filtra, se seca y se recristaliza en un solvente apropiado.

#### Preparación de poli[ $\gamma$ -glutamato de alquilo]

40 Se puede disolver el  $\gamma$ -glutamato de alquilo-NCA en DMF seca, donde se puede añadir a la solución una cantidad catalítica de una amina primaria hasta que se vuelva viscosa (típicamente durante la noche). El producto se puede aislar de la solución vertiéndolo en agua y filtrando. El producto se puede purificar usando GPC o diálisis.

45 La presente invención proporciona diversos beneficios para la administración de un agente activo. Primero, la invención puede estabilizar la oxicodona y el acetaminofén e impedir su digestión en el estómago. Además, el efecto farmacológico se puede prolongar por la liberación retardada de la oxicodona y el acetaminofén. Además, se pueden combinar agentes activos para producir efectos sinérgicos. También, se puede aumentar la absorción del agente activo en el tracto intestinal. La invención también permite la liberación dirigida al objetivo de agentes activos a sitios de acción específicos.

50 La composición de la invención comprende oxicodona y acetaminofén unidos covalentemente a un polipéptido portador. Preferiblemente, el polipéptido portador es (i) un oligopéptido, (ii) un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, o (iii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos que se producen naturalmente.

En la presente invención, la oxicodona y el acetaminofén están unidos covalentemente al polipéptido portador por medio del grupo amino y el grupo hidroxilo, respectivamente.

Preferiblemente, el conjugado de péptido-oxicodona y acetaminofén resultante se formula en un comprimido usando excipientes apropiados y puede ser o granulado en húmedo o comprimido en seco.

5 La presente invención proporciona diversos beneficios para la administración de un agente activo. Primero, la invención puede estabilizar la oxicodona e impedir su digestión en el estómago. Además, el efecto farmacológico se puede prolongar por la liberación retardada de la oxicodona. Además, se pueden combinar agentes activos para producir efectos sinérgicos. También, se puede aumentar la absorción del agente activo en el tracto intestinal. La invención también permite la liberación dirigida al objetivo de agentes activos a sitios de acción específicos.

10 La composición de la invención comprende oxicodona unida covalentemente a un polipéptido portador. Preferiblemente, el polipéptido portador es (i) un oligopéptido, (ii) un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, o (iii) un heteropolímero de dos o más aminoácidos que se producen naturalmente.

En la presente invención, la oxicodona está unida covalentemente al polipéptido portador por medio del grupo hidroxilo.

Preferiblemente, el conjugado de péptido-oxicodona resultante se formula en un comprimido usando excipientes apropiados y puede ser o granulado en húmedo o comprimido en seco.

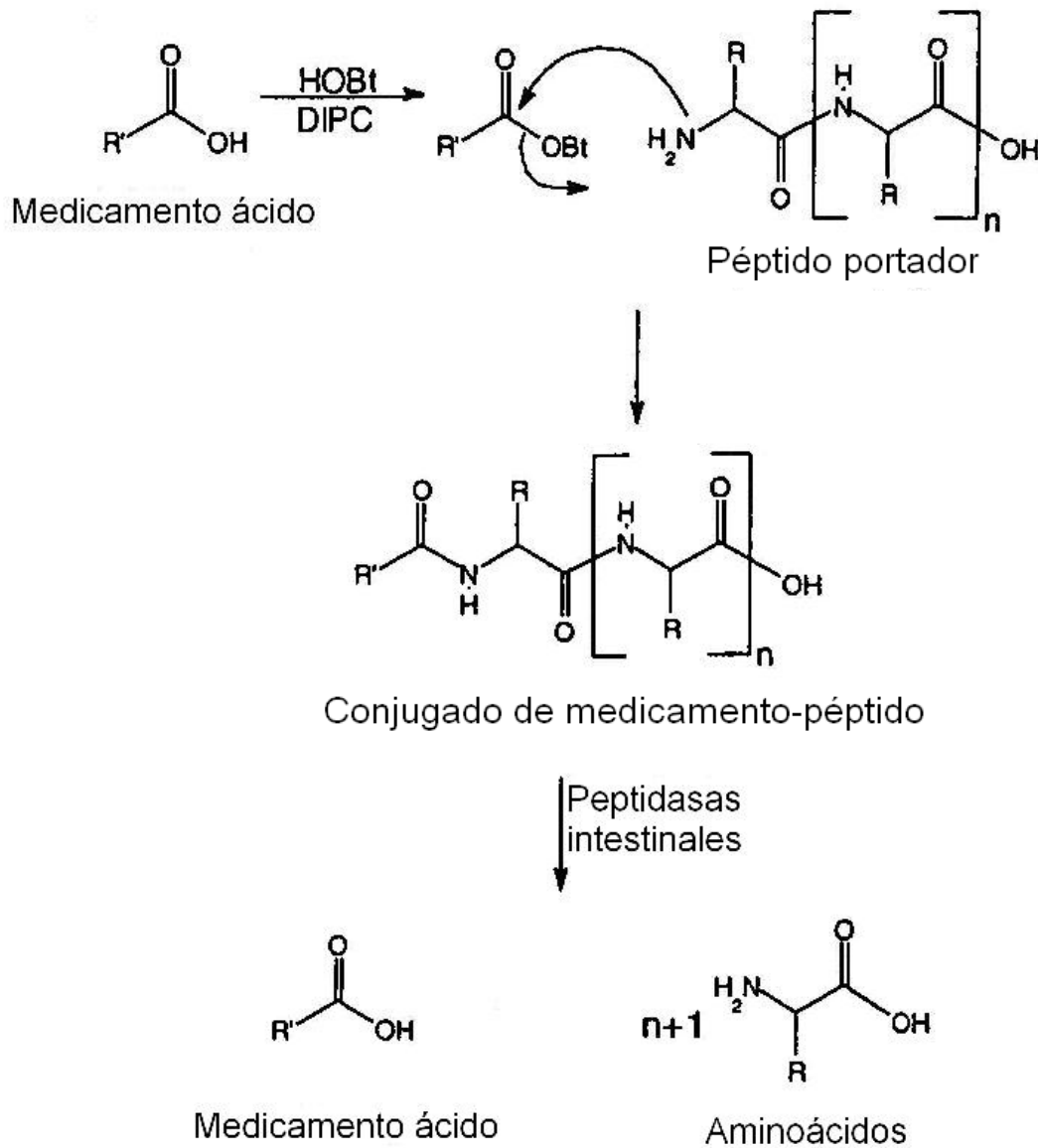
15

## REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido portador y un agente activo covalentemente unido a él mediante un grupo hidroxilo, en la que:
- 5                   dicho agente activo es oxicodona;  
                   dicho polipéptido consiste en un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, o un heteropolímero de dos o más aminoácidos que se producen naturalmente.
- 2.- La composición de la reivindicación 1, en la que dicho polipéptido es un oligopéptido.
- 3.- La composición de la reivindicación 1, en la que dicho polipéptido es un homopolímero de un aminoácido.
- 10 4.- La composición de la reivindicación 1, en la que dicho polipéptido es un heteropolímero de dos o más aminoácidos.
- 5.- La composición de la reivindicación 1, en la que la oxicodona está covalentemente unida a una cadena lateral, el N terminal o el C terminal de dicho polipéptido.
- 6.- La composición de la reivindicación 1, que comprende además un agente de microencapsulación.
- 15 7.- La composición de la reivindicación 6, en la que dicho agente de microencapsulación se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicol (PEG), un aminoácido, un azúcar y una sal.
- 8.- La composición de la reivindicación 1, que comprende además un adyuvante.
- 9.- La composición de la reivindicación 8, en la que dicho adyuvante activa un transportador intestinal.
- 10.- La composición de la reivindicación 1, que comprende además un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 11.- La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición está en forma de un comprimido.
- 20 12.- La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición está en forma de una preparación intravenosa.
- 13.- La composición de la reivindicación 1, en la que dicha composición está en forma de una suspensión oral.
- 14.- La composición de la reivindicación 1 para el tratamiento del dolor.
- 25 15.- Una composición farmacéutica que comprende un polipéptido portador y un agente activo covalentemente unido a él mediante un grupo amino, en la que:
- dicho agente activo es oxicodona;  
                   dicho polipéptido portador consiste en un homopolímero de uno de los veinte aminoácidos que se producen naturalmente, o un heteropolímero de dos o más aminoácidos que se producen naturalmente; y en la que  
                   está presente acetaminofén como un agente activo adicional y está covalentemente unido al polipéptido  
                   portador por medio de un grupo hidroxilo.
- 30
- 16.- Un método para preparar una composición según la reivindicación 1, que comprende un polipéptido y oxicodona covalentemente unida al polipéptido, comprendiendo el método las etapas de:
- 35                   (a) unir oxicodona a una cadena lateral de un aminoácido para formar un complejo de oxicodona/  
                   aminoácido;  
                   (b) formar un N-carboxianhídrido (NCA) del complejo de oxicodona/aminoácido a partir del complejo de  
                   oxicodona/aminoácido; y  
                   (c) polimerizar el N-carboxianhídrido (NCA) del complejo de oxicodona/aminoácido.

Figura 1

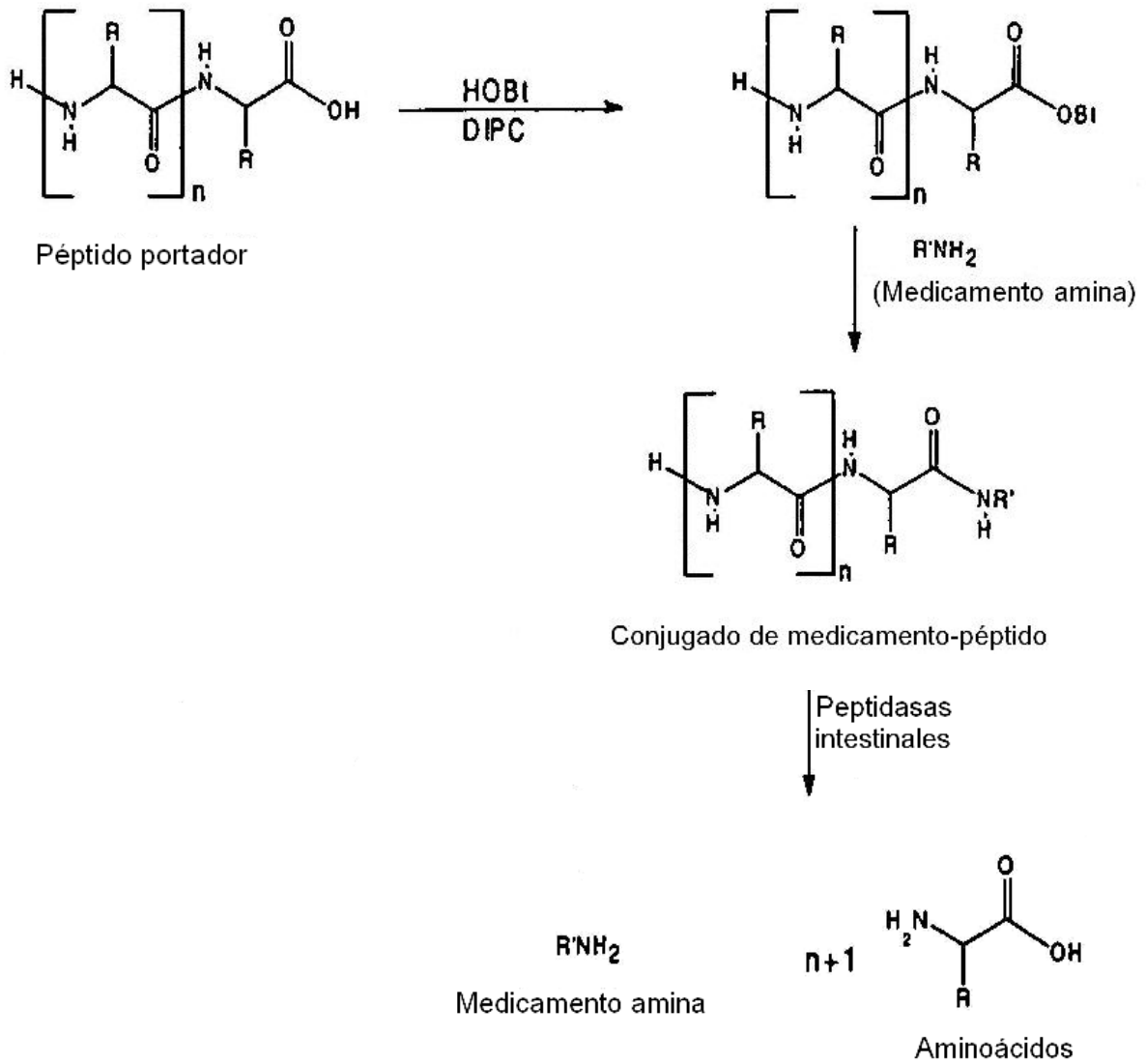
Esquema de medicamento ácido/N terminal



R'=Resto radical unido a la funcionalidad ácido en el medicamento  
 R=Cadena lateral de aminoácido o péptido  
 HOBt=Hidroxibenzotriazol  
 DIPC=Diisopropilcarbodiimida

## Figura 2

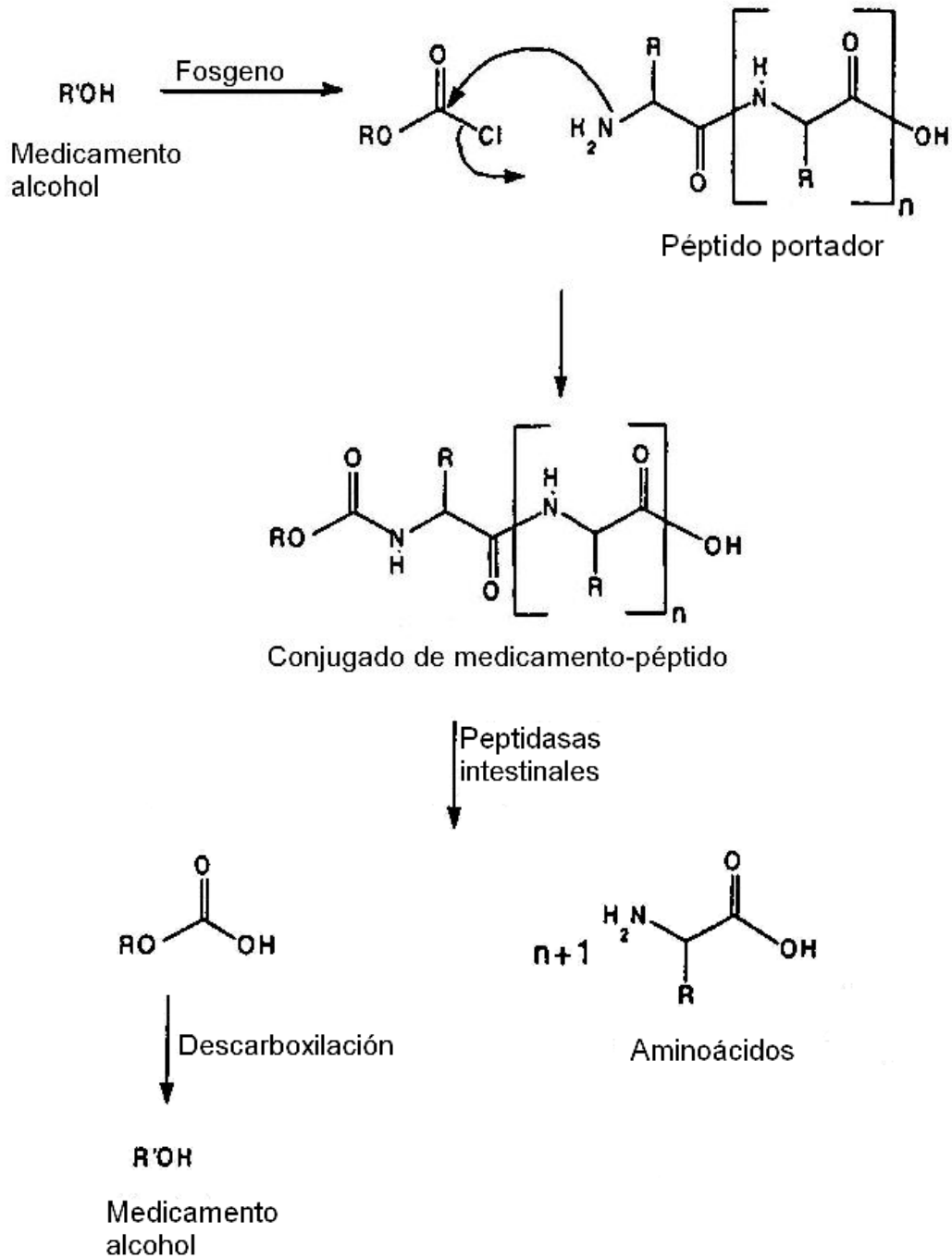
Esquema de medicamento amina/C terminal



R'=Resto radical unido a la funcionalidad amina en el medicamento  
 R=Cadena lateral de aminoácido o péptido  
 HOBT=Hidroxibenzotriazol  
 DIPC=Diisopropilcarbodiimida

Figura 3

Esquema de medicamento alcohol/N terminal



R'=Resto radical unido a la funcionalidad alcohol en el medicamento  
 R=Cadena lateral de aminoácido o péptido

Figura 4

Esquema de preparación y conjugación del dímero de medicamento alcohol /ácido glutámico

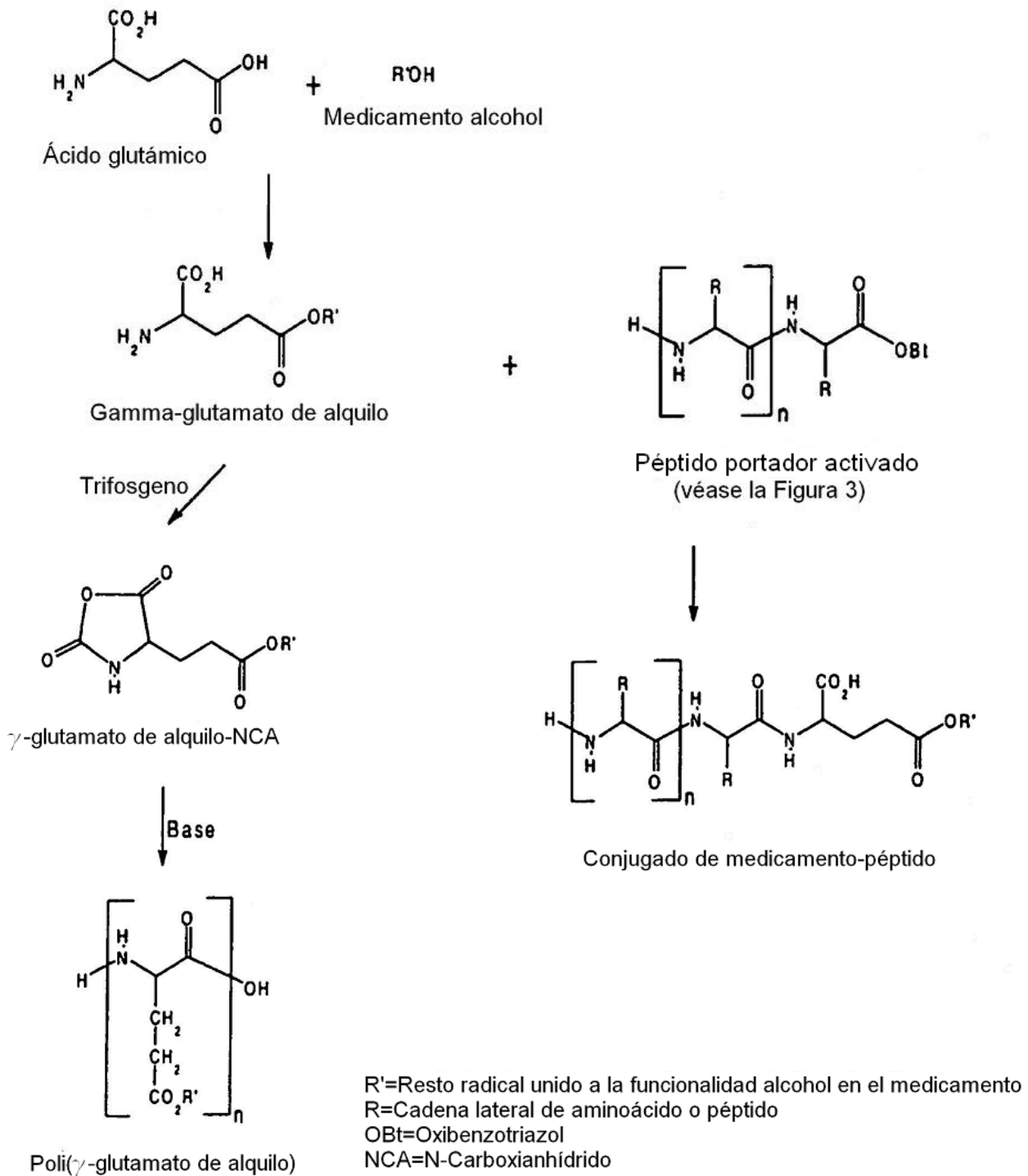
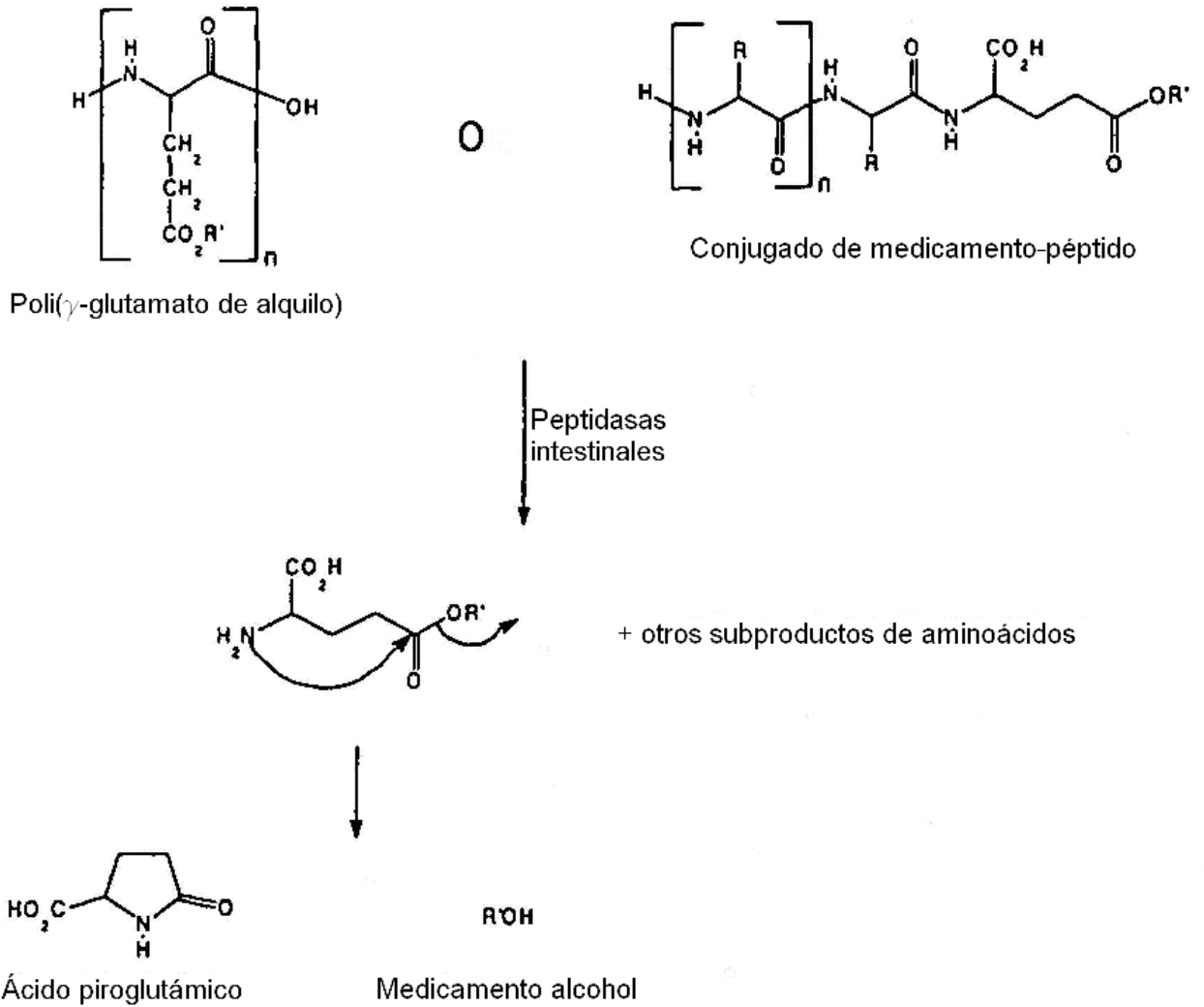


Figura 5

Esquema del mecanismo de medicamento alcohol a partir del dímero de ácido glutámico



R'=Resto radical unido a la funcionalidad alcohol en el medicamento  
R=Cadena lateral de aminoácido o péptido