



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 131

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: ACIDO BENZÓICO, DERIVADOS DE ÁCIDO BENZÓICO Y CONJUGADOS DE ACIDO HETEROARIL CARBOXILICO DE HIDROCODONA, PROFÁRMACOS, MÉTODOS PARA ELABORAR Y UTILIZAR LOS MISMOS.

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL

71. SOLICITANTE: KEMPHARM, INC.

DOMICILIO: Coralville, Iowa, Estados Unidos de América .

74. APODERADO DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. 2 de enero de 2012



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Trb. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

**FORMULARIO ÚNICO DE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE REGISTRO DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: KEMPHARM, INC.
Dirección: 3015 Wind Ridge Drive, Coralville,
Iowa 52241, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o domicilio: Coralville, Iowa,
Estados Unidos de América.

Lugar de Constitución: Estados Unidos de
América

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN
Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6
Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824
E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

41.654.882

TP

20824 CSJ

4

**INVENTOR(ES)
(72)**

Nombre VER HOJA ANEXA

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2010/040775 Fecha 01 de julio de 2010

Publicación Internacional No. WO 2011/002991 A1 Fecha 06 de enero de 2011

**Título (54) ACIDO BENZÓICO, DERIVADOS DE ÁCIDO BENZÓICO Y CONJUGADOS DE
ACIDO HETEROARIL CARBOXILICO DE HIDROCODONA, PROFÁRMACOS, MÉTODOS PARA
ELABORAR Y UTILIZAR LOS MISMOS.**

Clasificación Internacional (51) A61K 31/44 (2006.01)

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

02 de julio de 2009

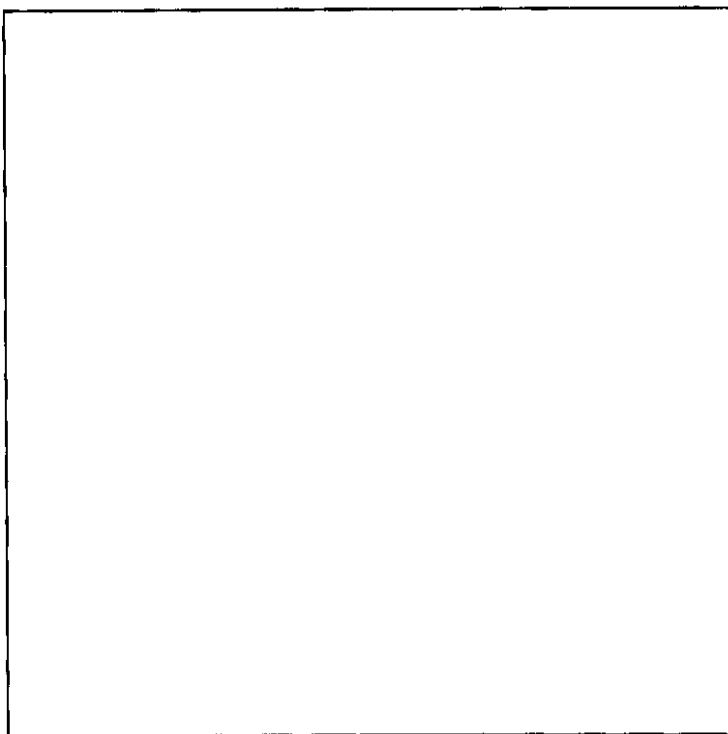
(31) Número de Solicitud

61/222.718

Comprobante de pago No. 11-0072212, 11-119426, 11-119427, 11-105041, 11-105040, 11-0081211, 11-081213, 11-102315, 11-109670

0000001

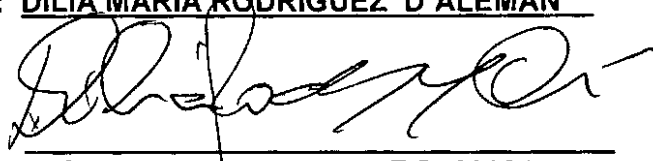
- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuese el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☒ Copia de la solicitud internacional (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de examen preliminar (IPER)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERISTICA

12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:


C.C. 41.654.882 T.P. 20824

As. P-3184

INVENTORES

1. MICLKE, Travis,
3015 Wind Ridge Drive,
Coralville, Iowa 52241, Estados Unidos de América

2. GUENTHER, Sven
913 Forest Edge Circle,
Coralville, Iowa 52241, Estados Unidos de América

3. MICKLE, Christal,
3015 Wind Ridge Drive,
Coralville, Iowa 52241, Estados Unidos de América

4. CHI, Guochen,
245 Sadler Lane #303, North Liberty,
Iowa 52317, Estados Unidos de América

5. KANSKI, Jaroslaw,
209 Heartwood Crossing
Blacksburg Virginia 24060, Estados Unidos de América

6. MARTIN, Andrea K.
2235 Shavers Farm Road,
Fincastle, Virginia 24090, Estados Unidos de América

7. BERA, Bindu,
400 Algonquin Ct,
Blacksburg, Virginia 24060, Estados Unidos de América.

P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0072212

Bogotá D.C., Julio 27 de 2011 - 16:34:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	432287553	27/07/2011	39.655.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	49 INSCRIPCION DE LICENCIAS Y DERECHOS REALES	515.000.00	515.000.00
				\$515.000.00

SON: **QUINIENTOSQUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 27 de 2011 - 16:34:13

P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 119426
		Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 07:25:43

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325090791	07/12/2011	48.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1 50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00 27.000.00
			\$27.000.00

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000004

P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

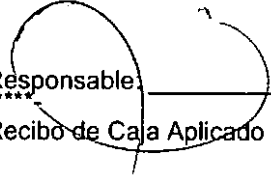
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 119427
		Bogotá D.C., Diciembre 09 de 2011 - 07:25:43

RECIBIDO DE : CLARKE MODET	NI 830.008.643
----------------------------	----------------

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325090791	07/12/2011	48.105.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE	27.000.00	27.000.00
				\$27.000.00
=====				

SON: **VEINTISIETE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-000250-00000-0000
Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000005

P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 105041

Bogotá D.C., Octubre 26 de 2011 - 16:37:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427159961	26/10/2011	51.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. LINDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00
=====				

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000006

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 26 de 2011 - 16:37:15

P-3184

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 105040

Bogotá D.C., Octubre 26 de 2011 - 16:37:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427159961	26/10/2011	51.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDIARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-000250-00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000007

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

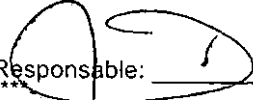
 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0081211
		Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 16:50:40

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411691980	22/08/2011	46.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00 1.000.00
			\$1.000.00
			=====

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:  _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-000250- -00000-0000
Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 131

000008

P-384

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0081213

Bogotá D.C., Agosto 22 de 2011 - 16:50:40

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	411691980	22/08/2011	46.035.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	1.000.00	1.000.00
				\$1.000.00
=====				

SON: **MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000009

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pls 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: Info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 22 de 2011 - 16:51:13

P-384

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102315

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

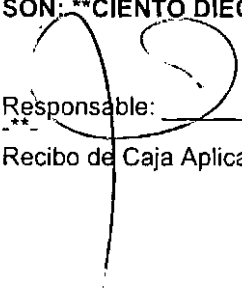
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-03	CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONE MARCAS Y LEMAS COMERCIALES	118.000.00	118.000.00
				\$118.000.00
			=====	

SON: **CIENTO DIECIOCHO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Follos: 131

000010

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 19 de 2011 - 16:52:51

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109670

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. UNIDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	91.000.00	91.000.00
				\$91.000.00
=====				

SON: **NOVENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-000250-00000-0000
Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

000011

RESUMEN DE LA DESCRIPCIÓN

[00152] La tecnología descrita actualmente proporciona composiciones que comprenden ácidos aril carboxílicos químicamente conjugados con hidrocodona (morfinan-6-ona, 4,5-alfa-epoxi-3-metoxi-17-metil) para formar profármacos/composiciones novedosas de hidrocodona, que incluyen benzoatos y ácidos heteroaril carboxílicos, que tienen un potencial reducido para el abuso de hidrocodona. La presente tecnología también proporciona métodos para tratar pacientes, equipos farmacéuticos y métodos para sintetizar conjugados de la presente tecnología.

Expediente de Abogado No.20472W001

**ÁCIDO BENZOICO, DERIVADOS DE ÁCIDO BENZOICO Y CONJUGADOS DE ÁCIDO
HETEROARIL CARBOXÍLICO DE HIDROCODONA, PROFÁRMACOS, MÉTODOS PARA
ELABORAR Y UTILIZAR LOS MISMOS**

SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica la prioridad de la solicitud provisional Estadounidense No. de Serie 61/222,718, presentada el 2 de julio, 2009, que se incorpora aquí como referencia.

INVESTIGACIÓN O DESARROLLO PATROCINADO FEDERALMENTE

[0002] [No aplicable]

ANTECEDENTE DE LA INVENCION

[0003] Los opioides son altamente efectivos como analgésicos y se prescriben comúnmente para el tratamiento de dolor agudo y crónico. También se utilizan comúnmente como antitusígenos. Los opioides, sin embargo, también producen euforia y son altamente adictivos. Como resultado, se abusa frecuentemente de ellos con gran alcance social y consecuencias relacionadas con la salud.

[0004] Debido al potencial de abuso inherente, es deseable que cualquier composición farmacéutica que contenga un agonista opioide que sea tan resistente al abuso o desestime el abuso como práctico. Los usuarios ilegales con frecuencia intentarán anular las propiedades de liberación prolongadas de estas formas

000013

de dosificación mediante inyección o de otra forma utilizando mal el producto con el fin de lograr una liberación inmediata del agonista opioide.

[0005] A pesar de sus propiedades adictivas y el potencial de abuso, los fármacos similares a morfina, particularmente, codeína, hidrocodona, y oxicodona se han prescrito de forma rutinaria como tratamiento para dolor severo agudo y crónico en décadas recientes. Esto es, en parte, debido a que no existen alternativas para aliviar dolor severo que sea resistente a otros analgésicos menos potentes tales como fármacos anti-inflamatorios no esteroides (NSAIDS). En este sentido, subsiste la necesidad de reducir el abuso potencial. Hasta ahora, los métodos adoptados, infortunadamente, no han resuelto el problema.

[0006] La hidrocodona es un opioide analgésico y antitusígeno y produce tanto cristales blancos finos como polvo cristalino. La hidrocodona es un analgésico narcótico semisintético preparado a partir de codeína con acciones múltiples cualitativamente similares a aquellas de la codeína. Se utiliza principalmente para el alivio de dolor moderado a moderadamente severo. Adicionalmente, se utiliza como un antitusígeno en jarabes y comprimidos para la tos en dosis sub-analgésicas (2.5-5 mg).

[0007] Los pacientes que toman analgésicos opioides tales como hidrocodona para alivio del dolor se pueden volver adictos involuntariamente. En la medida en que se desarrolla tolerancia a los opioides se necesita más fármaco para aliviar el dolor y

generar el sentido de bienestar que se alcanza inicialmente con la dosis prescrita. Esto lleva a aumento de dosis, que si se deja sin verificar puede conducir rápidamente a la adicción. En algunos casos los pacientes se han vuelto adictos en menos de treinta días.

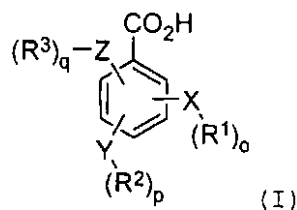
BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0008] La presente tecnología utiliza conjugación covalente de la hidrocodona opioide con ciertos ácidos aril carboxílicos para reducir su potencial para provocar sobredosis o abuso al requerir que la hidrocodona activa sea liberada a través de descomposición enzimática o metabólica del conjugado *in vivo*. La presente tecnología también proporciona métodos para suministrar hidrocodona como conjugados que liberan la hidrocodona luego de administración oral mientras que sean resistentes a abuso mediante rutas indirectas tales como inyección intravenosa ("inyección") y administración intranasal ("inhalación").

[0009] La tecnología descrita actualmente en por lo menos un aspecto proporciona una composición de liberación lenta/ sostenida/ controlada de hidrocodona conjugada que permite el suministro lento/ sostenido/ controlado de la hidrocodona y/o su metabolito activo, hidromorfona, en el sistema sanguíneo de un humano o animal dentro de una ventana terapéutica segura luego de, por ejemplo, administración oral. Por lo menos algunas composiciones/formulaciones de la tecnología actual pueden disminuir el potencial de adicción/abuso y/u otros efectos

secundarios comunes asociados con la hidrocodona y compuestos similares.

[0010] En un aspecto, la presente tecnología proporciona una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado del mismo tiene la siguiente fórmula I:



donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(\text{CH}_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero entre 1 y 10. En algunos aspectos, el ácido benzoico o derivado del mismo es un aminobenzoato, un hidroxibenzoato, un aminohidroxibenzoato, un derivado del mismo, o combinación de los mismos.

[0011] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

000016

[0012] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona conjugados de hidrocodona para uso para tratar dolor, preferiblemente dolor moderado a severo, o para uso para reducir o evitar abuso de fármaco oral, intranasal o intravenoso. En algunos aspectos, los conjugados proporcionan resistencia al abuso de fármaco oral, intranasal o parenteral.

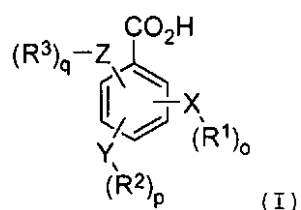
[0013] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona por lo menos un conjugado de hidrocodona que exhibe una velocidad de liberación más lenta durante el tiempo y un mayor o igual AUC cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente durante el mismo periodo. En otros aspectos, el conjugado de hidrocodona exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona no conjugada. En todavía otro aspecto, por lo menos un conjugado ha reducido los efectos secundarios cuando se compara con hidrocodona no conjugada o previene la alteración de fármacos ya sea por manipulación física o química.

[0014] En otro aspecto, se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente. En aspectos adicionales, se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente pero no proporciona un pico

000017

$C_{\max}$ o tiene un $C_{\max}$ inferior que una cantidad terapéuticamente equivalente de la hidrocodona no conjugada. En todavía un aspecto adicional, se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente, pero no proporciona un pico $C_{\max}$ equivalente. En algunos aspectos, por lo menos un conjugado proporciona un pico $C_{\max}$ equivalente cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

[0015] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado del mismo tiene la fórmula I:

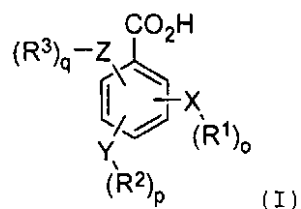


donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo,

arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero entre 1 y 10.

[0016] En otro aspecto, por lo menos un conjugado se une de forma irreversible a los receptores opioides del paciente. En todavía otro aspecto, por lo menos un conjugado se une de forma irreversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

[0017] En un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado del mismo tiene la fórmula I:



en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(\text{CH}_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi,

arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalqueno y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero entre 1 y 10.

[0018] En algunos aspectos, la presente tecnología proporciona por lo menos un conjugado que inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente. En otros aspectos, por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

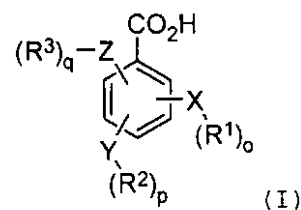
[0019] En un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección (tal como dolor) que se puede tratar mediante la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, el método que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.

[0020] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección (tal como adicción) que se puede tratar al inhibir la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado

000020

de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.

[0021] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un equipo farmacéutico que incluye una cantidad específica de dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un benzoato, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos, el benzoato tiene la fórmula I:



en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(\text{CH}_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se pueden seleccionar independientemente de 0 o 1; y x es un entero entre 1 y 10. En algunos aspectos, el equipo comprende adicionalmente instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente humano o animal.

[0022] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un

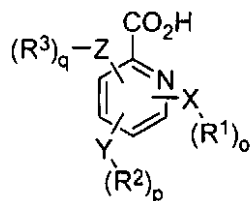
000021

equipo farmacéutico que incluye una cantidad específica de dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el equipo incluye adicionalmente instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente humano o animal.

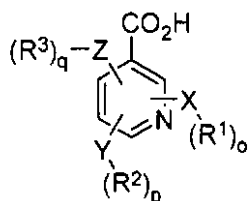
[0023] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

[0024] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos donde por lo menos un ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV,

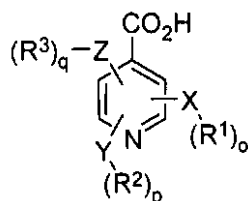
en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



(IV)

000022

en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero de 1 a 10. En algunos aspectos, por lo menos un ácido heteroaril carboxílico es un derivado de piridina.

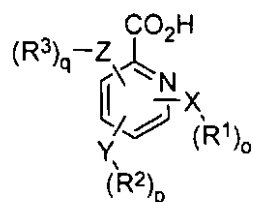
[0025] En algunos aspectos, la presente tecnología proporciona por lo menos un conjugado que previene la alteración de fármacos ya sea por manipulación física o química.

[0026] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico.

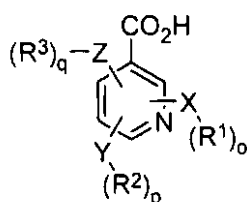
[0027] En un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad

000023

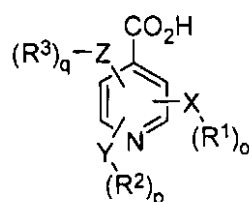
terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, donde el ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)

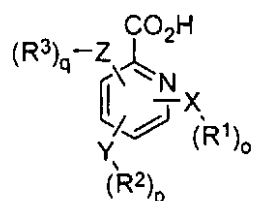


(IV)

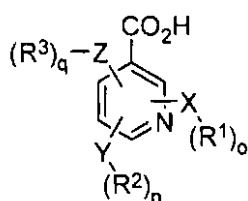
donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero de 1 a 10.

[0028] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

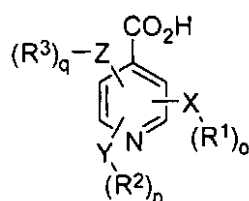
[0029] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico. En algunos aspectos, el ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



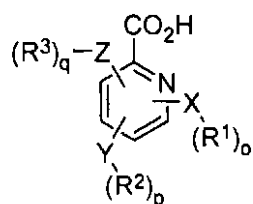
(IV)

en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero de 1 a 10.

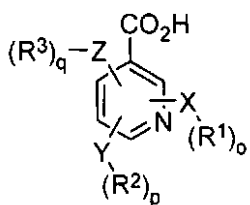
[0030] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente, que comprende

administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

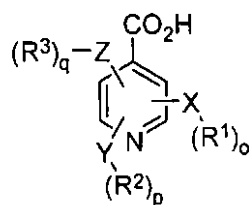
[0031] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un equipo farmacéutico que incluye un número específico de dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos, en donde el ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



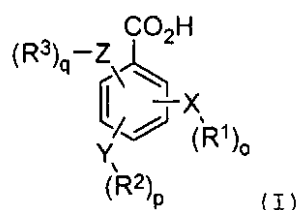
(IV)

en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero de 1 a 10. En algunos aspectos, el equipo comprende adicionalmente

000026

instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente humano o animal.

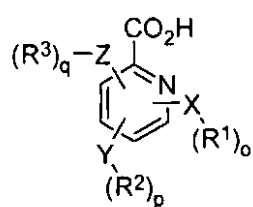
[0032] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal de los mismos, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado de ácido benzoico que tiene la siguiente fórmula I:



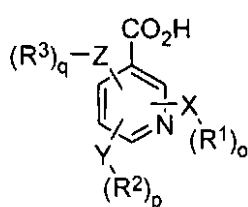
donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(\text{CH}_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero entre 1 y 10.

[0033] En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

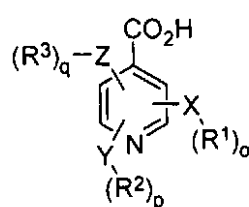
[0034] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos. En algunos aspectos, el profármaco incluye por lo menos un ácido heteroaril carboxílico seleccionado de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



(IV)

en donde X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero de 1 a 10.

[0035] En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

[0036] En algunos aspectos, el profármaco incluye un aminobenzoato, un hidroxibenzoato, un aminohidroxibenzoato, un

derivado del mismo, o combinación de los mismos.

[0037] En algunos aspectos, por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente. En algunos aspectos adicionales, por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC. En todavía otro aspecto, por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona no conjugada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE VARIAS VISTAS DE LO DIBUJOS

[0038] Figura 1. Estructuras químicas de ácidos hidroxibenzoicos y derivados de ácido benzoico para uso en la elaboración de los conjugados de la presente tecnología.

[0039] Figura 2. Estructuras químicas de ácidos aminobenzoicos para uso en la elaboración de los conjugados de la presente tecnología.

[0040] Figura 3. Estructuras químicas de ácidos aminohidroxibenzoicos para uso en la elaboración de conjugados de la presente tecnología.

[0041] Figura 4. La Figura 4A es una Tabla de productos de hidrocodona comunes y rangos de dosificación y la Figura 4B es una Tabla de productos de hidrocodona comunes utilizados en jarabes para la tos.

[0042] Figura 5. Gráfica del perfil PK de concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC (benzoato-hidrocodona), YYFFI-HC (Tyr-Tyr-Phe-Phe-Ile-Hidrocodona) y Diglicolato-HC durante el tiempo luego de administración oral en ratas.

[0043] Figura 6. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de la hidromorfona metabolito activo durante el tiempo luego de administración oral de Bz-HC, YYFFI-HC, y Diglicolato-HC en ratas.

[0044] Figura 7. Gráfica del perfil PK de concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC y Adipato-HC durante el tiempo luego de administración intranasal en ratas.

[0045] Figura 8. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de la hidromorfona metabolito activo durante el tiempo luego de administración intranasal de Bz-HC y Adipato-HC en ratas.

[0046] Figura 9. Gráfica del perfil PK de concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC, Nicotinato-HC y Hidrocodona·BT durante el tiempo luego de administración oral en ratas.

[0047] Figura 10. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de la hidromorfona metabolito activo durante el tiempo luego de administración oral de Bz-HC, Nicotinato-HC y

000030

Hidrocodona·BT en ratas.

[0048] Figura 11. Gráfica del perfil PK de concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC, 2-ABz-HC y Hidrocodona·BT durante el tiempo luego de administración oral en ratas.

[0049] Figura 12. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de la hidromorfona metabolito activo durante el tiempo luego de administración oral de Bz-HC, 2-ABz-HC y Hidrocodona·BT en ratas.

[0050] Figura 13. Diagramas de síntesis de conjugados de hidrocodona. La Figura 13A representa la síntesis de benzoato hidrocodona. La Figura 13B representa la síntesis de hidrocodona nicotinato (ácido nicotínico). La Figura 13C representa la síntesis de hidrocodona 2-aminobenzoato. La Figura 13D representa la síntesis de hidrocodona salicilato.

[0051] Figura 14. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de Bz-HC intacto, hidromorfona metabolito activo y de hidrocodona liberada de Bz-HC durante el tiempo luego de administración oral en ratas.

[0052] Figura 15. Gráfica del perfil PK de concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC y hidrocodona·BT durante el tiempo luego de administración oral en perros.

000031

[0053] Figura 16. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de la hidromorfona metabolito activo durante el tiempo luego de administración oral de Bz-HC y hidrocodona·BT en perros.

[0054] Figura 17. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de Bz-HC intacta y de hidrocodona liberada de Bz-HC durante el tiempo luego de administración oral en perros.

[0055] Figura 18. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de Bz-HC intacta, hidromorfona metabolito activo y de hidrocodona liberada de Bz-HC durante el tiempo luego de administración intravenosa en ratas a 0.30 mg/kg.

[0056] Figura 19. Gráfica del perfil PK de concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC durante el tiempo luego de administración oral en ratas en seis dosificaciones diferentes.

[0057] Figura 20. Gráfica del perfil PK de concentraciones en plasma de la hidromorfona metabolito activo durante el tiempo luego de administración oral de Bz-HC en ratas en seis dosificaciones diferentes.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0058] La presente tecnología proporciona composiciones que comprenden ácidos aril carboxílicos químicamente conjugados con hidrocodona (morfinan-6-ona, 4,5-alfa-epoxi-3-metoxi-17-metil)

000032

para formar profármacos y composiciones de hidrocodona novedosas. En algunas modalidades, el enlace químico entre estos dos grupos funcionales se puede establecer al hacer reaccionar el tautómero C-6 enol de hidrocodona con la función de ácido carboxílico activada de un ácido aril carboxílico creando así un conjugado enol-éster.

[0059] El uso de "opioide" significa que incluye cualquier fármaco que activa los receptores opioides encontrados en el cerebro, médula espinal y intestinos. Existen cuatro grandes clases de opioides: alcaloides de opio de ocurrencia natural, tal como morfina (el opioide prototípico) codeína, y tebaína; péptidos opioides endógenos, tales como endorfinas; semi-sintéticos tales como heroína, oxicodona y hidrocodona que se producen al modificar los alcaloides de opio naturales (opiatos) y tienen estructuras químicas similares; y sintéticos puros tales como fentanilo y metadona que no se producen de opio y pueden tener estructuras químicas muy diferentes que las de los alcaloides de opio. Ejemplos adicionales de opioides son hidromorfona, oximorfona, metadona, levorfanol, dihidrocodeína, meperidina, difenoxilato, sufentanilo, alfentanilo, propoxifeno, pentazocina, nalbufina, butorfanol, buprenorfina, meptazinol, dezocina, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[0060] El uso de "hidrocodona" significa que incluye un analgésico narcótico semisintético y antitusígeno preparado a partir de codeína con múltiples acciones cualitativamente similares a aquellas de la codeína. Ésta se utiliza comúnmente

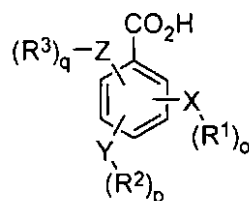
para el alivio de dolor moderado a moderadamente severo. Los nombres comerciales incluyen Anexsia™, Hycodan™, Hycomine™, Lorcet™, Lortab™, Norco™, Tussionex™, Tylox™, y Vicodin™. Otras formas de sal de de hidrocodona, tales como bitartrato de hidrocodona y polistirex de hidrocodona, se abarcan por la presente tecnología.

[0061] Algunas modalidades de la presente tecnología proporcionan ácidos carboxílicos conjugados con hidrocodona, donde el grupo ácido carboxílico se adhiere directamente al grupo funcional arilo. Los ácidos carboxílicos que se adhieren directamente al grupo funcional arilo incluyen benzoatos y ácidos heteroaril carboxílicos.

[0062] Algunas modalidades de la presente tecnología proporcionan por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal de los mismos, o una combinación de los mismos. Los benzoatos son comunes en la naturaleza e incluyen, por ejemplo pero no se limitan a, aminobenzoatos (por ejemplo, análogos de ácido antranílico tales como fenamatos), aminohidroxibenzoatos e hidroxibenzoatos (por ejemplo, análogos de ácido salicílico).

[0063] La estructura general del ácido benzoico y derivados de ácido benzoico de la presente tecnología es:

000034



donde X, Y y Z pueden ser independientemente cualquier combinación de H, O, S, NH o $-(CH_2)-$; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser independientemente cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo, y o, p, q pueden ser independientemente cualquier 0 o 1.

[0064] Se pueden encontrar ácidos hidroxibenzoicos adecuados en la Figura 1 e incluyen, pero no se limitan a, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido *o,m,p*-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-dimetilsalicílico, ácido *o,m,p*-timótico, diflusinal, ácido *o,m,p*-anísínico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcílico, ácido protocatéquico, ácido gentísico, ácido piperonílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 4-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido 6-metoxisalicílico, ácido 3-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 4-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido vanílico, ácido isovanílico, ácido 5-hidroxi-3-metoxibenzoico, ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,5-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido verátrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico), ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido

gálico, ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, ácido 2,3,6-trihidroxibenzoico, ácido 2,4,5-trihidroxibenzoico, ácido 3-O-metilgálico (3-OMGA), ácido 4-O-metilgálico (4-OMGA), ácido 3,4-O-dimetilgálico, ácido siríngico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico.

[0065] Los ácidos aminobenzoicos adecuados se muestran en la Figura 2 e incluyen, pero no se limitan a, ácido antranílico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4,5-dimetilantranílico, ácido N-metilantranílico, ácido N-acetilantranílico, ácidos fenámicos (por ejemplo, ácido tolfenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico), ácido 2,4-diaminobenzoico (2,4-DABA), ácido 2-acetilamino-4-aminobenzoico, ácido 4-acetilamino-2-aminobenzoico, ácido 2,4-diacetilaminobenzoico.

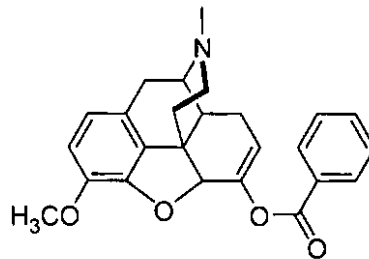
[0066] Los ácidos aminohidroxibenzoicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido 4-aminosalicílico, ácido 3-hidroxiantranílico, ácido 3-metoxiantranílico.

[0067] En algunas modalidades, la composición incluye un conjugado de benzoato que comprende por lo menos una hidrocodona conjugada con por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, sal del mismo o combinación de los mismos.

[0068] En algunas modalidades, los benzoatos incluyen numerosos análogos de ácido benzoico, derivados de benzoato con grupos hidroxilo o amino o una combinación de ambos. Las funciones hidroxilo y amino pueden estar presentes en su forma libre o cubierta con otro grupo funcional químico,

preferiblemente pero no limitado a grupos metilo o acetilo. El anillo fenilo puede tener sustituyentes adicionales, pero el número total de sustituyentes puede ser cuatro o menos, tres o menos, o dos o menos.

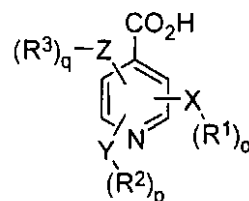
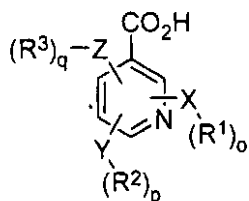
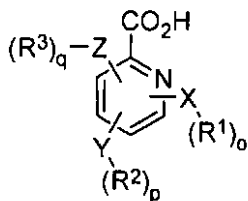
[0069] En otra modalidad, el profármaco o composición de conjugado de la presente tecnología es benzoato-hidrocodona, que tiene la estructura:



benzoato-hidrocodona

(Bz-HC)

[0070] En todavía otra modalidad, la presente tecnología proporciona un profármaco o composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos. El ácido heteroaril carboxílico se puede seleccionar de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



000037

(II)

(III)

(IV)

Para estas fórmulas, X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y x es un entero de 1 a 10.

[0071] En algunas modalidades, el grupo carboxi de los ácidos aril carboxílicos se puede adherir directamente al anillo aromático. La presente tecnología incluye grupos arilo con solo carbono y grupos arilo con heteroátomos (heteroarilo). El grupo arilo o heteroarilo que se conecta directamente a la función carboxilo puede ser un anillo de 6 miembros y no contiene o contiene un heteroátomo. En algunas modalidades, los anillo aromáticos o alifáticos sustituidos o no sustituidos se pueden fusionar a este grupo funcional arilo o heteroarilo de 6 miembros. En algunas modalidades, los ácidos aril carboxílicos pueden tener solo un grupo ácido carboxílico libre y el número total de sustituyentes fenilo en el anillo de 6 miembros debe ser cuatro o menos, por ejemplo, 4, 3, 2 o 1.

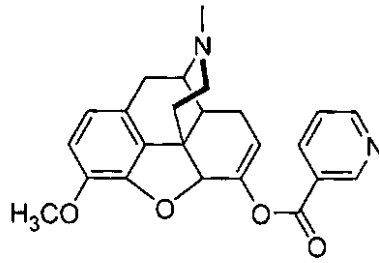
[0072] En algunas modalidades de la presente tecnología, dependiendo del ácido aril carboxílico individual que se conecta a la hidrocodona, el conjugado de hidrocodona una forma neutra, de ácido libre, de base libre, o formas de sal aniónicas o

000038

catiónicas farmacéuticamente aceptables o mezclas de sal con cualquier relación entre componentes positivos y negativos. Estas formas de sal incluyen, pero no se limitan a: acetato, L-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, D-camsilato, L-camsilato, citrato, edisilato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/cloruro, D-lactato, L-lactato, D,L-lactato, D,L-malato, L-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, D-tartrato, L-tartrato, D,L-tartrato, meso-tartrato, benzoato, gluceptato, D-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, stearato, tosilato, acefyllinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, etil sulfato, furato, fusidato, galactarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), hidroxibenzoato, hippurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tannato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, y undecilenato.

[0073] Para la presente tecnología, un conjugado de hidrocodona adecuado incluye nicotinato-hidrocodona, que tiene la siguiente estructura:

000033



nicotinato-hidrocodona

(Nicotinato-HC)

[0074] Algunas modalidades de la presente tecnología proporcionan un conjugado de hidrocodona que se descompone *in vivo* ya sea enzimáticamente o de otra forma, liberando la hidrocodona activa y el ácido aril carboxílico respectivo o metabolitos de los mismos. Los ácidos aril carboxílicos utilizados en los conjugados de la presente tecnología no son tóxicos en los niveles de dosificación dados y son fármacos preferiblemente conocidos, productos naturales, metabolitos, o compuestos GRAS (Generalmente conocidos como Seguros) (por ejemplo, conservantes, tintes, sabores, etc.) o imitadores no tóxicos de los mismos.

[0075] Los compuestos, composiciones y métodos de la presente tecnología proporcionan potencial reducido para sobredosis, potencial reducido para abuso o adicción y/o características de hidrocodona mejoradas con respecto a altas toxicidades o perfiles de liberación subóptimos. Sin ánimo de estar limitado por la teoría, los presentes inventores consideran que puede ocurrir protección de sobredosis debido a que los conjugados que se

000040

exponen a diferentes enzimas y/o rutas metabólicas mediante administración oral en donde el conjugado se expone a través del intestino y al metabolismo de primer paso en lugar de exposición a enzimas en la circulación o membranas de la mucosa lo que limita la capacidad de la hidrocodona para ser liberada del conjugado. Por lo tanto, se proporciona la resistencia al abuso al limitar la "actividad rápida" o "punto alto" disponible de la hidrocodona activa liberada por el profármaco y limitar la efectividad de las rutas de administración alternas.

[0076] Las composiciones de la presente tecnología preferiblemente no tienen o tienen una actividad farmacológica sustancialmente reducida cuando se administran a través de inyección o rutas de administración intranasales. Sin embargo, permaneces biodisponibles oralmente. De nuevo, sin ánimo de estar limitado por una teoría particular, la biodisponibilidad puede ser un resultado de la hidrólisis del enlace químico (es decir, un enlace covalente) luego de administración oral. En por lo menos una modalidad, la liberación de hidrocodona se reduce cuando la composición de la presente tecnología se suministra mediante rutas parenterales.

[0077] Por ejemplo, en una modalidad, la composición de la presente tecnología mantiene su efectividad y resistencia al abuso luego de la trituración del comprimido, cápsula u otra forma de dosificación oral. En contraste, a partir de las formas no conjugadas parenterales (o sin conjugar) de hidrocodona, la hidrocodona se libera inmediatamente luego de triturado

permitiendo que el contenido del comprimido triturado sea utilizado mediante inyección o inhalación produciendo el efecto "actividad rápida" buscado por los adictos.

[0078] En algunas modalidades de la presente tecnología, los conjugados de hidrocodona se pueden suministrar oralmente a un paciente animal o humano, y, luego de administración, la liberación de la hidrocodona activa se hidroliza en el cuerpo. Sin desear estar limitado por ninguna teoría, se considera que los ácidos aril carboxílicos son metabolitos de ocurrencia natural o imitadores de los mismos o compuestos farmacéuticamente activos, estos conjugados se pueden reconocer fácilmente mediante sistemas fisiológicos que resultan en hidrólisis y liberación de hidrocodona. Los conjugados en sí mismos no tienen o no limitan la actividad farmacológica como un conjugado y en consecuencia puede seguir una ruta metabólica que difiere del fármaco progenitor.

[0079] En algunas modalidades de la presente tecnología, la selección de ácidos aril carboxílicos adecuados ("ligandos") para conjugar con hidrocodona determina la liberación de hidrocodona en el sistema circulatorio y se puede controlar aún cuando se administra el conjugado a través de rutas diferentes a la oral. En una modalidad, la hidrocodona modificada liberaría hidrocodona similar a hidrocodona libre o no modificada. En otra modalidad, la hidrocodona conjugada libera hidrocodona en una forma controlada o sostenida. En algunas modalidades, esta liberación controlada puede aliviar ciertos efectos secundarios y mejorar

luego el perfil de seguridad del fármaco progenitor. Estos efectos secundarios pueden incluir, pero no se limitan a, ansiedad, hematomas, estreñimiento, disminución del apetito, dificultad para respirar, mareos, somnolencia, sequedad de garganta, diarrea, dolor de cabeza, náuseas, calambres estomacales, dolor de estómago, vómitos. En otra modalidad, la hidrocodona conjugada puede permitir selectivamente que la hidrocodona sea metabolizada a hidromorfona. En algunas modalidades, estos conjugados se pueden utilizar para aliviar el dolor, tal como aliviar dolor moderado a severo.

[0080] La hidrocodona y otros opioides son también altamente adictivos y propensos al abuso de sustancia. El abuso a fármaco recreativo de opioides es un problema común y usualmente inicia con dosis orales tomadas con el propósito de lograr euforia ("actividad rápida", "punto alto"). Con el tiempo el adicto a las drogas a menudo incrementa las dosificaciones orales para alcanzar "puntos altos" más potentes o para compensar mayor tolerancia opioide. Este comportamiento puede aumentar y resultar en la exploración de otras rutas de administración tal como intranasal ("inhalación") y intravenosa ("inyección").

[0081] En algunas modalidades de la presente tecnología, la hidrocodona que se conjuga con un ligando de ácido carboxílico adecuado no resulta en picos rápidos en concentraciones en plasma después de administración oral que se busca por un adicto a las drogas potencial. En algunas modalidades, la hidrocodona liberada de estos conjugados tiene un T_{max} retardado y posiblemente C_{max} más

inferior que la hidrocodona no conjugada. Sin ánimo de estar limitado por ninguna teoría particular, se considera que los conjugados de la presente tecnología, cuando se toman oralmente o mediante otras rutas no orales, no proporcionan la sensación de un "actividad rápida" aún cuando se toma en altas dosis pero aún mantiene el alivio del dolor.

[0082] Adicionalmente, en algunas modalidades, la hidrocodona conjugada con ligandos apropiados la presente tecnología no se hidroliza eficientemente cuando se administra a través de rutas no orales. Como un resultado, estos conjugados no generan altas concentraciones de hidrocodona liberada en plasma o sangre cuando se inyecta o inhala en comparación con la hidrocodona libre administrada a través de estas rutas.

[0083] En algunas modalidades, los conjugados de la presente tecnología, debido a que consisten de hidrocodona unida de forma covalente, no son capaces de ser manipulados físicamente para liberar la hidrocodona opioide a partir de la hidrocodona conjugada mediante métodos, por ejemplo, e molido o triturado de formas sólidas. Adicionalmente, los conjugados de la presente tecnología exhiben resistencia a hidrólisis química bajo condiciones que un adicto a las drogas potencial puede aplicar para "extraer" la porción activa de la molécula, por ejemplo, mediante ebullición, o tratamiento de solución ácida o básica del conjugado.

[0084] Las composiciones y profármacos de la presente

tecnología pueden ser formas de dosificación oral. Estas formas de dosificación incluyen pero no se limitan a comprimido, cápsula, comprimido ovalado, pastilla, grajea, polvo, suspensión, jarabe, solución o película delgada oral (OTF). Las formas de administración oral preferidas son cápsula, comprimido, soluciones y OTF.

[0085] Las formas de dosificación sólidas pueden incluir, pero no se limitan a, los siguientes tipos de excipientes: antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, desintegrantes, rellenos, sabores y colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y endulzantes.

[0086] Las formulaciones orales de la presente tecnología también pueden incluir en una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso. La formulación puede ser una emulsión, tal como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. Los aceites se puede administrar al agregar los líquidos purificados y esterilizados a una fórmula entérica preparada, que luego se coloca en el tubo de alimentación de un paciente que no es capaz de tragar.

[0087] Se pueden preparar cápsulas de gel blandas o de gelatina blandas, por ejemplo al dispersar la formulación en un vehículo apropiado (se utilizan comúnmente aceites vegetales) para formar una mezcla de alta viscosidad. Esta mezcla luego se encapsula con una película con base en gelatina utilizando la tecnología y la maquinaria conocida por aquellos en la industria

de gel blando Las unidades individuales así formadas luego se secan hasta peso constante.

[0088] Los comprimidos masticables, por ejemplo, se pueden preparar al mezclar las formulaciones con excipientes diseñados para dar una forma de dosificación de comprimido relativamente suave, con sabor que está destinada a ser masticada en lugar de ser tragada. Se puede utilizar maquinaria y procedimientos de comprimido convencional, por ejemplo, compresión directa y granulación, es decir, o precompresión, antes de la compresión. Aquellos individuos involucrados en la producción de formas de dosificación farmacéutica sólidas f están versados en los procesos y la maquinaria utilizada, ya que la forma de dosificación masticable es una forma de dosificación muy común en la industria farmacéutica.

[0089] Los comprimidos recubiertos con película, por ejemplo, se pueden preparar al recubrir comprimidos utilizando técnicas tal como método de recubrimiento de bandeja de rotación o métodos de suspensión de aire para depositar una capa de película contigua sobre un comprimido.

[0090] Los comprimidos, por ejemplo, se pueden preparar al mezclar la formulación con excipientes destinados a agregar cualidades de unión a las cualidades de desintegración. La mezcla se comprime directamente o se granula, luego se comprime utilizando métodos y maquinaria conocida por aquellos en la industria. Las unidades de dosificación de tableta comprimida

resultante se empacan de acuerdo a las necesidades del mercado, por ejemplo, en dosis unitaria, rollos, botellas a granel, blisters, etc.

[0091] La presente tecnología también contempla el uso de portadores biológicamente aceptable que se pueden preparar a partir de un amplio rango de materiales. Sin limitarse a, tales materiales se incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, plastificantes, desintegrantes, colorantes, sustancias de relleno, saborizantes, edulcorantes y materiales misceláneos, tales como reguladores y adsorbentes con el fin de preparar una composición medicinal particular.

[0092] Los aglutinantes se pueden seleccionar entre un amplio rango de materiales tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, u otros derivados de celulosa adecuados, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, glaseado farmacéutico, gomas, derivados de la leche, tales como suero, almidones y derivados, así como también otros aglutinantes convencionales conocidos por las personas que trabajan en la técnica. Ejemplos no limitantes de disolventes son agua, etanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno o mezclas y combinaciones de los mismos. Ejemplos no limitantes de sustancias de relleno son azúcar, lactosa, gelatina, almidón, y el dióxido de silicio.

[0093] Se debe entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de

la presente tecnología se pueden incluir otros agentes adecuados, tales como agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes. Tales antioxidantes serían alimentos aceptables y podrían incluir la vitamina E, caroteno, BHT u otros antioxidantes.

[0094] Otros compuestos que se pueden incluir por la mezcla son, por ejemplo, ingredientes médicamente inertes, por ejemplo, diluyentes sólidos y líquidos, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón, o fosfato de calcio para comprimidos o cápsulas, aceite de oliva o oleato de etilo para cápsulas blandas y agua o aceite vegetal para suspensiones o emulsiones, agentes lubricantes tales como sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes gelificantes tales como arcillas coloidales, agentes espesantes tales como goma tragacanto o alginato de sodio, agentes aglutinantes tales como almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes desintegrantes tales como almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón sodio, mezclas efervescentes, colorantes, edulcorantes, agentes humectantes tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfatos; y otros ingredientes accesorios terapéuticamente aceptables, tales como humectantes, conservantes, reguladores y antioxidantes, que son aditivos conocidos para tales formulaciones.

[0095] Para administración oral, se pueden presentar polvos finos o gránulos que contienen o agentes de dilución, dispersión y/o de superficie en una porción, en agua o en un jarabe, en

cápsulas o sobres, en estado seco, en una suspensión no acuosa en donde se pueden incluir los agentes de suspensión, o en una suspensión en agua o un jarabe. Cuando sea deseable, se pueden incluir agentes aromatizantes, conservantes, de suspensión, espesantes o de emulsificación.

[0096] Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones o suspensiones. Los jarabes pueden contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerol y/o manitol y/o sorbitol. En particular, un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores productos únicos, por ejemplo, sorbitol, que no se metaboliza a glucosa o que metaboliza sólo una muy pequeña cantidad a glucosa. Las suspensiones y las emulsiones pueden contener un portador, por ejemplo, una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

[0097] Las formulaciones de hidrocodona actuales aprobadas son las terapias de combinación de hidrocodona y uno o más ingredientes activos no narcóticos dependiendo de la indicación prevista. Ejemplos de estos productos farmacéuticos activos incluyen, pero no se limitan a, acetaminofen, fenilpropanolamina, homatropina, ibuprofeno, aspirina, feniramina, clorfeniramina, fenilefrina, pseudoefedrina, pirilamina y guaifenesin. La hidrocodona conjugada de la presente tecnología se pueden formular con una o una combinación de éstas u otras sustancias activas o como ingrediente activo independiente sin ningún de otros activos.

[0098] Las composiciones de conjugado o profármacos se pueden utilizar en métodos para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada al unir o inhibir la unión de un opioide a los receptores opioides del paciente. El tratamiento comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona como se describe en la presente tecnología. El conjugado puede exhibir una velocidad de liberación más lenta durante el tiempo y AUC cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente. En otras modalidades, por lo menos un conjugado puede exhibir menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

[0099] En otras modalidades, se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente (área bajo la curva) cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente. En modalidades adicionales, el conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona no conjugada pero tiene un C_{max} inferior (concentración de pico) en plasma o no proporciona un C_{max} equivalente en concentraciones en plasma. En algunos aspectos, el conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar C_{max} terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

000050

[00100] Las enfermedades, trastornos o afecciones adecuadas que se pueden tratar por los profármacos o composiciones de la presente tecnología son adicción a narcóticos o adicción a fármacos y/o dolor agudo o crónico.

[00101] Las dosificaciones para los conjugados de la presente tecnología dependen de su peso molecular y el porcentaje-peso respectivo de hidrocodona como parte del conjugado completo, y por lo tanto puede ser mayor que aquel de las dosificaciones de la hidrocodona libre. Se pueden calcular las dosificaciones con base en las fuerzas de dosificaciones de bitartrato de hidrocodona que varía entre 2.5 mg y 15 mg por dosis. La conversión de dosis de de bitartrato de hidrocodona a profármaco de hidrocodona se puede realizar utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{dosis}(\text{profármaco HC/conjugado}) = [\text{dosis}(\text{bitartrato de HC}) \times (\text{peso molecular}(\text{profármaco HC/conjugado})/494.49)]/\text{proporción de hidrocodona liberada de profármaco/conjugado}$$

HC: hidrocodona

[00102] Las dosificaciones adecuadas de la hidrocodona conjugada de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que incluyen de aproximadamente 0.5 mg o más, alternativamente de aproximadamente 2.5 mg o más, alternativamente de aproximadamente 5.0 mg o más, alternativamente de aproximadamente 7.5 mg o más,

000051

alternativamente de aproximadamente 10 mg o más, alternativamente de aproximadamente 20 mg o más, alternativamente de aproximadamente 30 mg o más, alternativamente de aproximadamente 40 mg o más, alternativamente de aproximadamente 50 mg o más, alternativamente de aproximadamente 60 mg o más, alternativamente de aproximadamente 70 mg o más, alternativamente de aproximadamente 80 mg o más, alternativamente de aproximadamente 90 mg o más, alternativamente de aproximadamente 100 mg o más, e incluye cualesquier incrementos adicionales de los mismos, por ejemplo, 0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9 o 1.0 mg y factores multiplicados de los mismos, (por ejemplo, x1, x2, x2.5, x5, x10, x100, etc.). La presente tecnología también incluye formulaciones de dosificación que incluyen formulaciones de hidrocodona actualmente aprobadas (Ver Figura 4), donde se puede calcular la dosificación utilizando la fórmula anotada anteriormente determinada por la cantidad de bitartrato de hidrocodona. La presente tecnología proporciona formas de dosificación formuladas como una única terapia o como una terapia de combinación con otros API's (Figura 4).

[00103] Los conjugados de hidrocodona con derivados de ácido benzoico o ácido nicotínico de la presente tecnología tienen un número de ventajas que incluyen, pero no se limitan a, una variabilidad de paciente reducida de concentraciones de hidrocodona o hidromorfona en plasma cuando se compara con hidrocodona libre, abuso de drogas potencial reducido, riesgo reducido de manipulación física o química que resulta en una dosificación completa de hidrocodona liberada, formas de

dosificación mejoradas a través de enlace covalente a ácidos carboxílicos o derivados de los mismos, metabolismo de hidrocodona aumentado o reducido a hidromorfona y/o disminución de los efectos secundarios diferentes al abuso de fármacos.

[00104] La hidrocodona es un analgésico narcótico, que actúa como agonista débil de los receptores opioides en el sistema nervioso central (SNC). Afecta principalmente al receptor μ (μ) (OP3), pero también presenta actividad agonista en el receptor δ (delta) (OP1) y receptor κ (kappa) (OP2). Adicionalmente, muestra propiedades de hidrocodona antitusígenas al suprimir el reflejo de la tos en el centro de la tos medular del cerebro.

[00105] Los efectos secundarios de los analgésicos opiáceos incluyen disfunción gastrointestinal provocada por la unión a los opioides los receptores μ (μ) presentes en el tracto gastrointestinal. Los efectos secundarios en el estómago incluyen una reducción en la secreción de ácido clorhídrico, motilidad gástrica reducida, prolongando así el tiempo de vaciado gástrico, lo que puede provocar el reflujo esofágico. El paso de los contenidos gástricos a través del duodeno se puede retrasar hasta en 12 horas, y se retrasa la absorción de fármacos administrados oralmente. En el intestino delgado los analgésicos opioides disminuyen la secreción biliar, pancreática e intestinal y retrasan la digestión de los alimentos en el intestino delgado. La propulsión de ondas peristálticas en el colon se reduce o elimina después de la administración de opioides, y el tono se incrementa hasta el punto de espasmo. El retraso resultante en el

paso de los contenidos intestinales provoca la desecación considerable de las heces, lo que, a su vez retarda su avance a través del colon. Estas acciones, combinadas con la falta de atención a los estímulos sensoriales normales para el reflejo de defecación debido a las acciones centrales del fármaco, contribuyen al estreñimiento inducido por opioides.

[00106] La hidrocodona se utiliza para el tratamiento del dolor moderado a moderadamente severo y para la inhibición de la tos (especialmente tos seca, tos no productiva). Los profármacos de la presente tecnología se pueden administrar para el alivio del dolor o el abatimiento por la tos o para el tratamiento de cualquier afección que puede requerir el bloqueo de los receptores opioides.

[00107] Los conjugados de la presente tecnología pueden ofrecer una reducción de los efectos secundarios de los analgésicos opioides, incluyendo efectos de estreñimiento reducidos o inhibidos.

[00108] La presente tecnología también proporciona un método de síntesis para la preparación de la hidrocodona conjugada de la presente tecnología. En una modalidad, la síntesis de la presente tecnología incluye las etapas de:

1. Protección del ligando, si es necesario;
2. Activación de del ligando del grupo ácido carboxílico, si no está ya en la forma activa;
3. Adición del ligando activado a la hidrocodona o viceversa

en la presencia de base; y

4. Remoción de los grupos de protección de ligando, si es aplicable.

[00109] Si el ácido aril carboxílico contiene grupos funcionales reactivos adicionales que pueden interferir con el acoplamiento a la hidrocodona, puede ser necesario primero adherirse a uno o más grupos protectores. Se puede utilizar cualquier grupo de protección adecuado dependiendo del tipo de grupo funcional y condiciones de reacción. Algunos ejemplos de grupos de protección son: acetilo (Ac), β -metoxietoximetil éter (MEM), metoximetil éter (MOM), *p*-metoxibencil éter (PMB), trimetilsililo (TMS), *terc.*-butildimetilsililo (TBDPS), triisopropilsililo (TIPS), carbobenciloxi (Cbz), *p*-metoxibencil carbonilo (Moz), *terc.*-butiloxicarbonilo (Boc), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (MPM), tosilo (Ts). La formación temporal de T acetales o cetales a partir de funciones carbonilo también puede ser apropiado.

[00110] El grupo de ácido carboxílico de los ligandos se debe activar con el fin de reaccionar con la hidrocodona y generar cantidades apreciables de conjugado. Esta activación se puede realizar de muchas maneras por una variedad de agentes de acoplamiento conocido por los expertos en la técnica. Ejemplos de agentes de acoplamiento son: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC), *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDCI), *N,N'*-diisopropilcarbodiimida (DIC), 1,1'-carbonildiimidazol (CDI) o otras carbodiimidias; hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-

000055

iloxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP), hexafluorofosfato de bromotripirrolidinofosfonio (PyBroP), hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio (PyBOP) u otros reactivos con base en fosfonio; hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU), tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (TBTU), hexafluorofosfato de fluoro-N,N,N',N'-tetrametilformamidinio (TFFH), tetrafluoroborato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-succinimidil)uronio (TSTU) u otros reactivos basados en aminio. El ácido aril carboxílico también se puede covertir a un haluro de acilo adecuado, azida de acilo o anhídrido mezclado.

[00111] Se puede requerir una base en cualquier etapa en el esquema sintético de un conjugado de ácido aril carboxílico de hidrocodona. Las bases adecuadas incluyen pero no se limitan a: 4-metilmorfolina (NMM), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), N,N-diisopropiletilamina, bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio (LDA), cualquier terc.-butóxido de metal alcalino (por ejemplo, terc.-butóxido de potasio), cualquier hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), cualquier alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio), trietilamina o cualquier otra amina terciaria.

[00112] Los disolventes adecuados que se pueden utilizar para cualquier reacción en el esquema de síntesis de un conjugado de ácido aril carboxílico de hidrocodona incluyen pero no están

limitados a: acetona, acetonitrilo, butanol, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, etanol, acetato de etilo, éter de dietilo, heptano, hexano, metanol, metil-terc-butil éter (MTBE), isopropanol, acetato de isopropilo, diisopropiléter, tetrahidrofurano, tolueno, xileno o agua.

[00113] En algunas realizaciones, el profármaco es hidrófobo y por lo tanto es poco soluble en agua. Esto resulta en una consistencia similar a gel o suspensión grumosa cuando el compuesto se mezcla con agua. Ejemplos de estos profármacos incluyen, pero no se limitan a, Piperonilato -HC, 3-OH-4-MeO-Bz-HC, 3-OH-Bz-HC y HC-galato. Estos profármacos no se puede dosificar intranasalmente en ratas debido a su falta de solubilidad en agua. Sin ánimo de estar limitado por ninguna teoría, se supone que estos compuestos también se congelan o se vuelven grumosos cuando un ser humano trata de inhalarlos intranasalmente ("aspirar"). Esta propiedad no sólo sería un intento de abuso intranasal de una experiencia desagradable, pero es probable que también evite que el profármaco permee la mucosa nasal. Como una consecuencia, estos compuestos se convierten en inefectivos por esta ruta de administración.

[00114] La presente tecnología proporciona equipos farmacéuticos para el tratamiento o prevención de síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente. El paciente puede ser un paciente humano o animal. Los pacientes humanos adecuados incluyen pacientes pediátricos, pacientes geriátricos (de edad

avanzada), y pacientes diferentes a estos dos grupos. El equipo comprende una cantidad específica de la dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona de la presente tecnología. El equipo puede incluir adicionalmente instrucciones para uso del equipo. La cantidad específica de dosis individual puede contener de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 dosificaciones individuales, alternativamente de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 dosificaciones individuales, alternativamente de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 dosificaciones individuales, que incluyen, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 100, e incluyen cualesquier aumentos adicionales de los mismos, por ejemplo, 1, 2, 5, 10 y factores multiplicados de los mismos, (por ejemplo, x1, x2, x2.5, x5, x10, x100, etc).

[00115] La tecnología descrita actualmente y sus ventajas se entenderán mejor mediante referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan para describir modalidades específicas de la presente tecnología. Al proporcionar estos ejemplos específicos, no se pretende limitar el alcance y espíritu de la presente tecnología. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que el alcance completo de la tecnología descrita actualmente abarca la materia objeto definida por las

reivindicaciones adjuntas a esta especificación, y cualesquier alteraciones, modificaciones, o equivalentes de aquellas reivindicaciones.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Estabilidad química de Conjugados Benzoato y Heteroaril Carboxilato de hidrocodona

[00116] Los conjugados de hidrocodona del ejemplo de la presente tecnología y conjugados de prueba de control no de la presente tecnología se prueban para estabilidad química bajo condiciones similares a las que puede utilizar un adicto a la droga para "extraer" la porción activa de la molécula, por ejemplo disolver en agua, ácido clorhídrico o bicarbonato de sodio ya sea a temperatura ambiente o 100° C. Los conjugados se colocan en una solución de agua a ya sea temperatura ambiente (aproximadamente 20° C) o en un baño de aceite a 100° C durante una hora y la cantidad del conjugado que se hidroliza bajo estas condiciones se mide. La Tabla 1 demuestra los resultados, que muestran que los conjugados no liberan hidrocodona a temperatura ambiente o cuando se calienta en agua a 100° C durante una hora.

Tabla 1

Compuesto	agua ^a	
	ambiente	100° C
4-OH-Bz-HC	0%	0%
2-Abz-HC	0%	0%
4-MeO-Bz-HC	0%	0%

[00117] Adicionalmente, las muestras de los conjugados de hidrocodona de la presente tecnología se prueban y comparan con muestras de otros conjugados no de la presente tecnología de hidrocodona (Adipato-HC) para su hidrólisis a hidrocodona después de dilución en ácido clorhídrico 1 N (HCl) durante 1 hora a temperatura ambiente ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) o en un baño de aceite a 100°C . Los porcentajes indican cómo más de la cantidad inicial de conjugado se hidroliza bajo estas condiciones. Los resultados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	% de liberación en HCl ^a 1 N	
	ambiente	100°C
4-OH-Bz-HC	0%	30%
2-Abz-HC	0%	16%
3-OH-4-MeO-Bz-HC	0%	35%
2-OH-Bz-HC	3%	27%
Adipato-HC	13%	100%

[00118] Se disuelven muestras de cada conjugado en una solución de 5% de NaHCO_3 durante una hora ya sea a temperatura ambiente ($\sim 20^{\circ}\text{C}$) o en un baño de aceite a 100°C . Los porcentajes indican cómo más de la cantidad inicial de conjugado se hidroliza bajo estas condiciones como se muestra en la Tabla 3 para los conjugados de la presente tecnología y la comparación de conjugados no de la presente tecnología (Tyr-Tyr-Phe-Phe-Ile-Hidrocodona (YYFFI-HC) o Adipato-HC).

Tabla 3

Compuesto	% de liberación en 5% de NaHCO_3^a	
	Ambiente	100°C

000060

4-OH-Bz-HC	1%	23%
3-OH-4-MeO-Bz-HC	0%	36%
YYFFI-HC	0%	70%
Adipato-HC	3%	100%

Ejemplo 2: Perfiles PK orales de hidrocodona conjugada de la presente tecnología.

[00119] Curvas PK orales se determinan para benzoato-hidrocodona (Bz-HC), un profármaco de la presente tecnología, cuando se compara con dos conjugados ninguno dentro del alcance de la presente tecnología: YYFFI-HC y Diglicolato-HC. Se administra oralmente a las ratas una cantidad del conjugado equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona de base libre y las concentraciones de hidrocodona liberada en plasma y de la hidromorfona metabolito activo se miden durante el tiempo mediante LC-MS/MS. Como se muestra en la Figura 5, las curvas PK orales para la hidrocodona liberada eran algo similares para Bz-HC y YYFFI-HC, pero las concentraciones de hidrocodona en plasma producidas por Bz-HC fueron significativamente mayores que las concentraciones de hidrocodona generadas por Diglicolato-HC (AUC y C_{max} para Bz-HC son aproximadamente 40% y 50% mayor, respectivamente). Adicionalmente, el Bz-HC crea mayores concentraciones de la hidromorfona metabolito activo en plasma (Figura 6) que ambas, YYFFI-HC (AUC y C_{max} para hidromorfona liberada a partir de Bz-HC son aproximadamente 60% y 80% más, respectivamente) y Diglicolato-HC (AUC y C_{max} para hidromorfona liberada a partir de Bz-HC son aproximadamente 55% y 180% más, respectivamente). Esto sugiere que todos los tres compuestos

000061

experimentan una ruta metabólica diferente y que el Bz-HC podría tener efectos de alivio del dolor potencialmente mayores que cualquier ejemplo.

Ejemplo 3: Perfil PK intranasal de conjugados de hidrocodona

[00120] Los conjugados de hidrocodona de la presente tecnología se prueban para capacidades de resistencia al abuso al examinar la eficiencia de una hidrólisis cuando se administra a través de rutas diferentes a la oral. Las ratas se tratan intranasalmente con conjugado en una cantidad equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona base libre y la concentración de hidrocodona liberada y de la hidromorfona metabolito activo en el plasma de la rata se miden durante el tiempo mediante LC-MS/MS. Las concentraciones de hidrocodona en plasma son significativamente más bajas para Bz-HC (AUC y C_{max} para hidromorfona liberada a partir de Adipato-HC son aproximadamente 280% y 60% más, respectivamente) como se muestra en la Figura 7. más aún, el Bz-HC produce muy baja concentración de hidromorfona cuando se compara con Adipato-HC (AUC y C_{max} para hidromorfona liberada en plasma a partir de Adipato-HC son aproximadamente 750% y 660% más, respectivamente) como se muestra en la Figura 8.

[00121] Los profármacos de la presente tecnología proporcionan concentraciones de hidrocodona y hidromorfona en el plasma que son significativamente inferiores a aquella concentración de plasma respectiva para la Hidrocodona·BT no unida o para otras clases de profármaco cuando se administra nasalmente.

Ejemplo 4: Perfiles PK intravenosos de ejemplo de conjugados de la presente tecnología

[00122] Los conjugados de hidrocodona de la presente tecnología son hidrófobos, por ejemplo, Bz-HC, Nicotinato-HC, 4-MeO-Bz-HC, Piperonilato-HC, 4-OH-Bz-HC, Salicilato-HC, 3-OH-4-MeO-Bz-HC, 3-OH-Bz-HC y Galato-HC. Por lo tanto, estos compuestos no se puede administrar intravenosamente en una dosis equivalente oral debido a que ellos no se disuelven en una cantidad práctica de agua ya que los compuestos que se pueden inyectar deben estar completamente en, debido a que cualquier partícula sólida puede provocar un embolismo. La cantidad de agua necesaria para disolver una cantidad deseable de conjugado haría inviable inyección y así las presentes composiciones y profármacos tienen un potencial anti-abuso cuando se oponen a otros conjugados de hidrocodona que son solubles en agua, tales como Adipato-HC y Diglicolato-HC que se puede administrar intravenosamente en dosis orales equivalentes.

Ejemplo 5: comparación de perfiles de PK orales conjugados de hidrocodona

[00123] Las concentraciones de hidrocodona liberada en plasma de Bz-HC y Nicotinato-HC cuando se comparan con concentraciones de hidrocodona en plasma generadas por hidrocodona BT no conjugada después de administración oral a ratas. Las ratas se tratan con fármaco conjugado o no conjugado en una cantidad

000063

equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona base libre y la concentración de hidrocodona o hidromorfona en plasma se mide mediante LC-MS/MS como se demuestra en la Figura 9 y 10 respectivamente. La concentración en plasma oral de hidrocodona liberada de Bz-HC incrementa de forma similar a las concentraciones de hidrocodona en plasma observadas con Hidrocodona·BT, hasta que se alcanza C_{max} (C_{max} es apropiadamente igual para ambos compuestos). Después de T_{max} , la concentración de hidrocodona en plasma para Bz-HC se reduce en una forma más lenta y más controlada que para la hidrocodona ·BT no conjugada (Figura 9 y Figura 10). La Bz-HC tiene mayor AUC (el AUC es aproximadamente 25% más, Figura 9) cuando se compara con Hidrocodona·BT y se observan resultados similares para las concentraciones de hidromorfona metabolito activo en plasma (Figura 10).

[00124] El Nicotinato-HC, produce concentraciones de hidrocodona y hidromorfona en plasma que están por debajo de las concentraciones respectivas encontradas para la hidrocodona ·BT no conjugada. Los valores AUC correspondientes, sin embargo, están dentro del rango de la bioequivalencia para la misma dosis (con base en hidrocodona base libre).

[00125] El 2-ABz-HC demuestra un perfil de liberación diferente después de administración oral a ratas que aquel del Bz-HC o el profármaco no conjugado Hidrocodona·BT. Las ratas se tratan con una cantidad equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona base libre y la concentración de hidrocodona o hidromorfona en plasma se mide

mediante LC-MS/MS durante el tiempo como se muestra en la Figura 11 o Figura 12 respectivamente. La 2-ABz-HC hidrocodona liberada muy lentamente indicada por un incremento gradual de la concentración en plasma seguido por una disminución atenuada (Figura 11). Esto resulta en una curva PK aplanada cuando se compara con Hidrocodona·BT (el T_{max} para 2-ABz-HC es aproximadamente cuatro veces más, el AUC y C_{max} son aproximadamente 35% y 60% menores, respectivamente). En general, la curva PK de la hidromorfona es también más plana para 2-ABz-HC que para la Hidrocodona·BT (Figura 12) pero muestra un pequeño pico inicial (AUC y C_{max} para 2-ABz-HC son aproximadamente 25% y 50% inferiores, respectivamente).

Ejemplo 6: Determinación de variación en concentraciones en plasma de benzoato-hidrocodona.

[00126] Para determinar la variabilidad de la concentración en plasma de hidrocodona (HC) y hidromorfona (HM), el coeficiente de variación (CV) se calcula para animales individuales que se dosifican con una cantidad equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona base libre de benzoato-hidrocodona o el bitartrato de hidrocodona no conjugada (BT) y las concentraciones de hidrocodona e hidromorfona en plasma se miden mediante LC-MS/MS durante el tiempo. El CV se calcula al dividir la desviación estándar de las concentraciones en plasma en animales individuales por la media de las concentraciones en plasma de todos los animales dosificados para un tiempo dado. El "promedio CV" es la media CV para todos los puntos de tiempo, como se muestra en la Tabla 4.

000065

Tabla 4

Compuesto	Average CV ^a	
	HC	HM
Bz-HC	46	41
Hidrocodona ·BT	75	64

[00127] El CV promedio inferior para Bz-HC indica que este profármaco tiene variabilidad relativa baja en concentraciones de hidrocodona e hidromorfona en plasma en todos los animales tratados y los puntos de tiempo que el fármaco no conjugado, bitartrato de hidrocodona.

Ejemplo 7: Síntesis de Conjugados de hidrocodona

[00128] Síntesis de Benzoato-Hidrocodona base libre

[00129] A una solución de hidrocodona base libre (0.596 g, 1.99 mmol) en tetrahidrofurano (25 mL) se agrega 1 M LiN(SiMe₃)₂ en tetrahidrofurano (5.98 mL). La suspensión naranja resultante se agita a temperaturas ambiente durante 30 min. después de lo cual se agrega éster benzoato-sucínico (1.25 g, 5.98 mmol). La mezcla resultante se agita durante la noche a temperaturas ambientes y se apaga después de 18 h mediante la adición de 100 mL de solución de cloruro de amonio saturado que se deja agitar durante otras 2 h. Etil acetato (100 mL) se agrega a la mezcla y se lava con solución de cloruro de amonio saturado (3 × 100 mL) y agua (1 × 100 mL). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO₄ anhidro,

000066

se retira el disolvente y el residuo se toma en 2-isopropanol (50 mL). Se agrega agua hasta que se forma un sólido. La mezcla resultante se enfría, filtra y seca para obtener benzoato-hidrocodona base libre (0.333 g, 0.826 mmol, 42% de rendimiento) como un sólido marrón oscuro. Esta síntesis se representa en la Figura 13A.

[00130] Síntesis de de succinato 2-Boc-aminobenzoico:

[00131] Se disuelven ácido 2-Boc-aminobenzoico (2.56 g, 10.8 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (1.37 g, 11.88 mmol) en 25 mL de THF. se agrega DCC (2.45 g, 11.88 mmol) en una porción. La reacción se agita durante la noche. El sólido se filtra y se enjuaga con acetona(2×10 mL). El filtrado se concentra hasta secado y se disuelve en 100 mL de acetona. El precipitado resultante (DCU) se filtra y el filtrado se concentra para dar un sólido, que se recolecta y se enjuaga con metanol (3×4 mL) para producir 3.26 g (90%) de producto blanco.

[00132] Síntesis de éster de ácido 2-Boc-aminobenzoico de hidrocodona:

[00133] A hidrocodona base libre (0.449 g, 1.5 mmol) disuelta en 20 mL de THF anhidro se agrega una solución de LiHMDS en THF (1 M, 4.5 mL, 4.5 mmol) durante 20 min. La mezcla se agita durante 30 min. y se agrega succinato 2-Boc-aminobenzoico (1.50 g, 4.5 mmol) en una porción. La reacción se agita durante 4 hr y se apaga posteriormente con 100 mL de NH₄Cl sat.. La mezcla se

000067

agita durante 1 hr. y se extrae con 200 mL de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con NaHCO_3 sat. (2×80 mL) y 5% de solución salina (80 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (7% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 449 mg (58%) de un sólido amorfo.

[00134] Síntesis de éster de ácido 2-amino benzoico de sal de clorhidrato de hidrocodona:

[00135] Éster de ácido 2-Boc-amino benzoico de hidrocodona (259 mg, 0.5 mmol) se agita en 4 mL de HCl 4 N /dioxano durante 4 hr. El disolvente se evapora hasta secado y al residuo se agrega 5 mL de acetato de etilo. El sólido se recolecta y se enjuaga con acetato de etilo para dar 207 mg (84%) del producto.

[00136] Síntesis de succinato 2-MOM-salicílico:

[00137] Se disuelven ácido 2-MOM- salicílico (3.2 g, 17.6 mmol) y *N*-hidroxisuccinimida (2.23 g, 19.36 mmol) en 40 mL de THF. se agrega DCC (3.99 g, 19.36 mmol) en una porción. La reacción se agita durante la noche. El sólido se filtra y se enjuaga con acetona (2×10 mL). El filtrado se concentra y el residuo se recrystaliza a partir de 10 mL de metanol para dar 2.60 g (53%) de un sólido blanco.

[00138] Síntesis de éster de ácido 2-MOM- salicílico de hidrocodona:

[00139] Una hidrocodona base libre (0.449 g, 1.5 mmol) disuelta en 20 mL de THF anhidro se agrega una solución de LiHMDS en THF (1 M, 4.5 mL, 4.5 mmol) durante 20 min. La mezcla se agita durante 30 min. y se agrega succinato 2-MOM-salicílico (1.26 g, 4.5 mmol) en una porción. La reacción se agita durante 4 hr. y se apaga posteriormente con 100 mL de NH_4Cl sat.. La mezcla se agita durante 1 hr. y se extrae con 200 mL de acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se lava con NaHCO_3 sat. (2×80 mL) y 5% de solución salina (80 mL), se seca sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentra. El residuo se purifica mediante cromatografía de columna en gel de sílice (8% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$) para dar 381 mg (58%) de un jarabe.

[00140] Síntesis de éster de Ácido salicílico de sal de clorhidrato de hidrocodona:

[00141] A éster de ácido 2-MOM- salicílico de hidrocodona (380 mg, 0.82 mmol) en 12 mL de metanol se agrega 0.5 mL de HCl conc. (12 N). La reacción se agita durante 6 hr. La solución se concentra y se retira el agua residual al coevaporar con metanol (5×5 mL). El residuo resultante se disuelve en 1 mL de metanol seguido por 20 mL de acetato de etilo. La mezcla turbia se evapora a aproximadamente 4 mL. El sólido resultante se recolecta y se enjuaga con acetato de etilo para producir 152 mg (41%) del producto.

Ejemplo 8: Perfiles PK orales de hidrocodona conjugada, hidrocodona, y hidromorfona en ratas.

000069

[00142] Después de administración oral de benzoato-hidrocodona (Bz-HC) a ratas, las curvas PK se determinan para Bz-HC intacto, hidrocodona, y la hidromorfona metabolito activo. Se administra oralmente a las ratas una cantidad del conjugado equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona de base libre y las concentraciones en plasma de Bz-HC intacta, hidrocodona liberada, y el metabolito activo, hidromorfona, se miden durante el tiempo mediante LC-MS/MS. como se muestra en la Figura 14, la exposición a profármaco Bz-HC intacto es mucho menor que la exposición a hidrocodona o hidromorfona (el AUC para Bz-HC intacto es aproximadamente 10% y 3% de los valores AUC para la hidrocodona y hidromorfona, respectivamente).

Ejemplo 9: Perfiles PK orales de hidrocodona conjugada, hidrocodona, y hidromorfona en perros.

[00143] Después de administración oral de benzoato-hidrocodona (Bz-HC) o Hidrocodona·BT a perros, las curvas PK se determinan para Bz-HC intacto (solo brazo Bz-HC), hidrocodona, y la hidromorfona metabolito activo. Se les administra oralmente a los perros una cantidad de hidrocodona·BT o el conjugado equivalente a 2 mg/kg de hidrocodona de base libre. Las concentraciones en plasma de Bz-HC intacta, hidrocodona liberada, y el metabolito activo, hidromorfona, se miden durante el tiempo mediante LC-MS/MS.

[00144] Una comparación de concentraciones de hidrocodona

000070

liberada en plasma de Bz-HC y Hidrocodona·BT se muestra en la Figura 15. En general, las concentraciones de hidrocodona en plasma generadas por ambos compuestos son muy similares. La exposición sistémica a hidrocodona se redujo para Bz-HC cuando se compara con Hidrocodona·BT (el valor AUC de hidrocodona para Bz-HC es aproximadamente 72% del valor AUC para la Hidrocodona·BT). El valor $C_{\max}$ de hidrocodona para Bz-HC es aproximadamente 92% del valor $C_{\max}$ para la Hidrocodona·BT..

[00145] Una comparación de las concentraciones en plasma del metabolito activo, hidromorfona, luego de administración oral de Bz-HC o Hidrocodona·BT se muestra en la Figura 16. La exposición sistémica y las concentraciones de hidromorfona en plasma máximas son similares para ambos compuestos. Los valores AUC y $C_{\max}$ de la hidromorfona para Bz-HC son aproximadamente 103% y 109% de los valores respectivos para la Hidrocodona·BT

[00146] Una comparación de las concentraciones en plasma de Bz-HC intacta y hidrocodona liberada de Bz-HC se muestra en la Figura 17. Similares a los resultados vistos en ratas, las concentraciones en plasma de profármaco Bz-HC intacto en perros son bajos cuando se compara con las concentraciones de hidrocodona en plasma (el valor AUC para Bz-HC intacto es aproximadamente 10% del valor AUC para la hidrocodona).

Ejemplo 10: Perfiles PK intravenosos de hidrocodona conjugada, hidrocodona, y hidromorfona en ratas.

[00147] El Bz-HC (0.30 mg/kg) se administra intravenosamente a ratas. Debido a su pobre solubilidad (o solubilidad en PBS), 0.30 mg/kg se acercan a la dosis máxima que se puede administrar intravenosamente a ratas. Las curvas PK se determinan para Bz-HC intacta, hidrocodona, y la hidromorfona metabolito activo. Las concentraciones en plasma de Bz-HC intacta, hidrocodona liberada, y el metabolito activo, hidromorfona, se miden durante el tiempo mediante LC-MS/MS. Las curvas PK resultantes se muestran en la Figura 18.

Ejemplo 11: Perfiles PK orales de hidrocodona y hidromorfona luego de varias dosificaciones de Bz-HC en ratas.

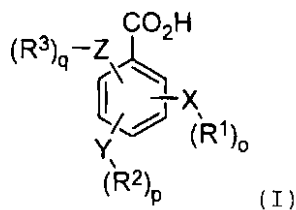
[00148] La Bz-HC se administra oralmente a ratas en dosificaciones de 0.25, 0.50, 1.00, 2.00, 3.00, o 4.00 mg/kg. Las concentraciones de hidrocodona o hidromorfona en plasma se miden mediante LC-MS/MS, como se demuestra en la Figura 19 y 20, respectivamente. Las exposiciones (AUC) a hidrocodona y hidromorfona en dosis de Bz-HC entre 0.25 y 4.00 mg/kg fueron bastante lineales. Los valores C_{max} respectivos, sin embargo, son más variables, particularmente para la hidromorfona. Las concentraciones en plasma máximas de hidromorfona no cambian significativamente a dosis por encima de 2.00 mg/kg of Bz-HC.

[00149] En la presente especificación, el uso del singular incluye el plural excepto donde se indique específicamente.

[00150] Las composiciones, profármacos, y métodos descritos

aquí se pueden ilustrar los siguientes modalidades en numeradas en los párrafos numerados que siguen:

1. Una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal de los mismos, o una combinación de los mismos, por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico que tiene la siguiente fórmula I:



en donde,

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero entre 1 y 10.

2. Una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

000373

3. Una composición que comprende un conjugado de benzoato, en donde el conjugado de benzoato comprende por lo menos una hidrocodona conjugada con por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico.

4. La composición del párrafo 1, en donde por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico es un aminobenzoato, un hidroxibenzoato, un aminohidroxibenzoato, un derivado del mismo, o combinación de los mismos.

5. La composición del párrafo 4, en donde el aminobenzoato se selecciona del grupo que consiste de: ácido antranílico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4,5-dimetilantranílico, ácido N-metilantranílico, ácido N-acetilantranílico, ácidos fenámicos (por ejemplo, ácido tolfenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico), ácido 2,4-diaminobenzoico (2,4-DABA), ácido 2-acetilamino-4-aminobenzoico, ácido 4-acetilamino-2-aminobenzoico, ácido 2,4-diacetilaminobenzoico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

6. La composición del párrafo 4, en donde el hidroxibenzoato se selecciona del grupo que consiste de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido o,m,p-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-dimetilsalicílico, ácido o,m,p-timótico, diflusal, ácido o,m,p-anísínico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcílico, ácido protocatéquico, ácido gentísico, ácido piperonílico, ácido 3-

000074

metoxisalicílico, ácido 4-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido 6-metoxisalicílico, ácido 3-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 4-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido vanílico, ácido isovanílico, ácido 5-hidroxi-3-metoxibenzoico, ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,5-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido verátrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico), ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido gálico, ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, ácido 2,3,6-trihidroxibenzoico, ácido 2,4,5-trihidroxibenzoico, ácido 3-O-metilgálico (3-OMGA), ácido 4-O-metilgálico (4-OMGA), ácido 3,4-O-dimetilgálico, ácido siríngico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

7. La composición del párrafo 4, en donde el aminohidroxibenzoato se selecciona del grupo que consiste de ácido 4-aminosalicílico, ácido 3-hidroxiantranílico, ácido 3-metoxiantranílico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

8. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado es una composición de tratamiento o preventiva utilizada para tratar abuso de narcóticos u opioides o evitar la abstinencia.

9. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado es una composición para el tratamiento del dolor.

000075

10. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado es una composición para tratamiento de dolor moderado a severo.

11. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado reduce o previene el abuso de fármaco oral, intranasal o intravenoso.

12. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado proporciona resistencia al abuso de fármaco oral, intranasal o parenteral.

13. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado exhibe un índice mejorado de liberación durante el tiempo y AUC cuando se compara con hidrocodona no conjugada durante el mismo periodo.

14. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

15. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado ha reducido sus efectos secundarios cuando se comparan con hidrocodona no conjugada.

16. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde por lo menos un conjugado previene la alteración de fármacos ya sea por

000076

manipulación física o química.

17. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

18. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

19. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y C_{max} en comparación con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

20. La composición del párrafo 1, 2, 3, o 4, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y un C_{max} inferior en comparación con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

21. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de

000077

aproximadamente 0.5 mg o mayor.

22. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 mg o mayor.

23. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg o mayor.

24. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg o mayor.

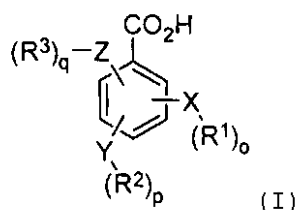
25. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg o mayor.

26. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg o mayor.

27. La composición del párrafo 1, 2, 3 o 4, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg o mayor.

28. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un

opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal de los mismos, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado de ácido benzoico tiene la fórmula I:



en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero entre 1 y 10.

29. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado exhibe una velocidad de liberación más lenta durante el tiempo y mayor AUC cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente durante el mismo periodo.

000079

30. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

31. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado ha reducido sus efectos secundarios cuando se comparan con hidrocodona no conjugada.

32. El método del párrafo 28, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

33. El método del párrafo 28, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

34. El método del párrafo 28, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

35. El método del párrafo 28, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y un $C_{\max}$ inferior cuando

se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

36. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg o mayor.

37. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 mg o mayor.

38. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg o mayor.

39. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg o mayor.

40. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg o mayor.

41. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg o mayor.

42. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg o mayor.

43. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente.

000081

44. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

45. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona no conjugada.

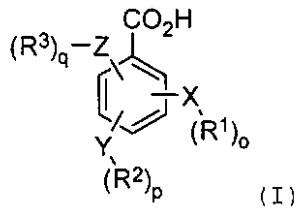
46. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado exhibe efectos de estreñimiento reducidos o los previene cuando se comparan con hidrocodona no conjugada.

47. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado se une de forma irreversible a los receptores opioides del paciente.

48. El método del párrafo 28, en donde por lo menos un conjugado se une de forma irreversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

49. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal de los mismos, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado de ácido benzoico tiene la fórmula I:

000082



en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero entre 1 y 10.

50. El método del párrafo 49, en donde por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente.

51. El método del párrafo 49, en donde por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

52. El método del párrafo 49, en donde por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona sola.

53. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.

54. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado proporciona una velocidad de liberación más lenta durante el tiempo y mayor AUC cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente durante el mismo periodo.

55. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona sola.

56. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado ha reducido sus efectos secundarios cuando se comparan con hidrocodona sola.

57. El método del párrafo 53, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

58. El método del párrafo 53, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona sola.

59. El método del párrafo 53, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y $C_{\max}$ cuando se compara con hidrocodona sola.

60. El método del párrafo 53, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona sola con un $C_{\max}$ inferior.

61. El método del párrafo 53, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona sola, pero no proporciona un $C_{\max}$ equivalente.

62. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg o mayor.

63. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 mg o mayor.

64. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado

000085

está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg o mayor.

65. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg o mayor.

66. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg o mayor.

67. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg o mayor.

68. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg o mayor.

69. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente.

70. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

71. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona sola.

72. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado exhibe efectos de estreñimiento reducidos o los previene.

73. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado se une de forma permanente a los receptores opioides del paciente.

74. El método del párrafo 53, en donde por lo menos un conjugado se une de forma permanente a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

75. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.

76. El método del párrafo 75, en donde por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente.

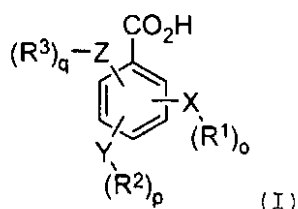
77. El método del párrafo 75, en donde por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

78. El método del párrafo 75, en donde por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona sola.

000087

79. Un equipo farmacéutico que comprende:

una cantidad específica de dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal de los mismos, o una combinación de los mismos, el ácido benzoico o derivado de ácido benzoico tiene la fórmula I:



en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se pueden seleccionar independientemente de 0 o 1; y

x es un entero entre 1 y 10

80. El equipo del párrafo 79, en donde el equipo comprende adicionalmente:

000088

(ii) instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente humano o animal.

81. El equipo del párrafo 80, en donde el paciente es un paciente pediátrico.

82. El equipo del párrafo 80, en donde el paciente es un paciente de edad avanzada.

83. El equipo del párrafo 80, en donde el paciente es un paciente normativo.

84. Un equipo farmacéutico que comprende:

una cantidad específica de dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.

85. El equipo del párrafo 84, en donde el equipo comprende adicionalmente:

(ii) instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente humano o animal.

86. El equipo del párrafo 85, en donde el paciente es un paciente pediátrico.

87. El equipo del párrafo 85, en donde el paciente es un paciente de edad avanzada.

88. El equipo del párrafo 85, en donde el paciente es un paciente normativo.

89. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 0.5 mg o más de por lo menos un conjugado.

90. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 2.5 mg o más de por lo menos un conjugado.

91. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 5.0 mg o más de por lo menos un conjugado.

92. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 10 mg o más de por lo menos un conjugado.

93. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos

000090

aproximadamente 20 mg o más de por lo menos un conjugado.

94. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 50 mg o más de por lo menos un conjugado.

95. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 100 mg o más de por lo menos un conjugado.

96. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde el equipo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 dosis individual.

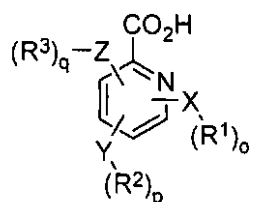
97. El equipo del párrafo 79, 80, 84 o 85, en donde el equipo comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 dosis individual.

98. Una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

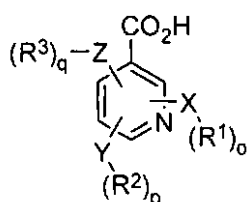
99. La composición del párrafo 98, en donde por lo menos un ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV,

en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:

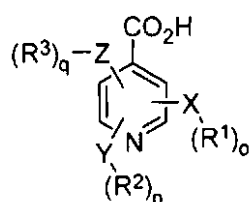
000091



(II)



(III)



(IV)

en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero de 1 a 10.

100. Una composición que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

101. La composición del párrafo 98, en donde por lo menos un ácido heteroaril carboxílico es un derivado de piridina.

102 La composición del párrafo 98, en donde el ácido heteroaril carboxílico se selecciona del grupo que consiste de, ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido 3-hidroxipicolínico, ácido

6-hidroxinicotínico, ácido citrazínico, ácido 2,6-dihidroxinicotínico, ácido quinurénico, ácido xanturénico, ácido 6-hidroxiquinurénico, ácido 8-metoxiquinurénico, ácido 7,8-dihidroxiquinurénico, ácido 7,8-dihidro -7,8-dihidroxiquinurénico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

103. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado se utiliza para tratar abuso de fármacos, narcóticos u opioides o evitar la abstinencia.

104. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado se utiliza para tratar dolor.

105. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado se utiliza para tratar dolor moderado a severo.

106. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado reduce o previene el abuso de fármaco oral, intranasal o intravenoso.

107. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado proporciona resistencia al abuso de fármaco oral, intranasal o parenteral.

108. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado previene la alteración de fármacos ya sea por

manipulación física o química.

109. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado exhibe un índice mejorado de liberación durante el tiempo y AUC cuando se compara con un equivalente molar de la hidrocodona no conjugada sola durante el mismo periodo.

110. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con un equivalente molar de la hidrocodona no conjugada sola.

111. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado ha reducido sus efectos secundarios cuando se comparan con hidrocodona sola.

112. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde la composición se proporciona en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

113. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con un equivalente molar de la hidrocodona no

conjugada sola.

114. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y $C_{\max}$ cuando se compara con hidrocodona sola.

115. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona sola, con un $C_{\max}$ inferior.

116. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg o mayor.

117. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 mg o mayor.

118. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg o mayor.

119. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg o mayor.

120. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg o mayor.

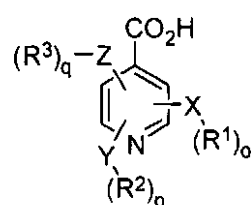
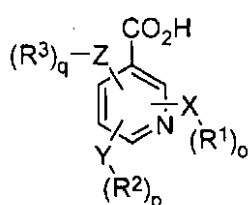
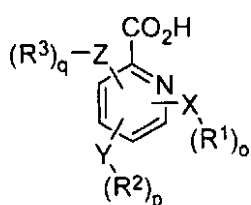
121. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg o mayor.

122. La composición del párrafo 98, 99 o 100, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg o mayor.

123. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico.

124. El método del párrafo 123, en donde por lo menos un ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV,

en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



000096

(II)

(III)

(IV)

en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero de 1 a 10.

125. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o mediada por la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

126. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado exhibe un índice mejorado de liberación durante el tiempo y AUC cuando se compara con hidrocodona sola durante el mismo periodo.

000097

127. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona sola.

128. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado ha reducido sus efectos secundarios cuando se comparan con hidrocodona sola.

129. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

130. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

131. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y C_{max} cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

132. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde se

proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y un $C_{\max}$ inferior en comparación con la misma cantidad molar de la hidrocodona no conjugada.

133. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona sola, pero no proporciona un $C_{\max}$ equivalente.

134. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 0.5 mg o mayor.

135. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 2.5 mg o mayor.

136. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 5 mg o mayor.

137. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 10 mg o mayor.

138. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos

un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 20 mg o mayor.

139. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 50 mg o mayor.

140. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg o mayor.

141. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente.

142. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

143. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona sola.

144. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado exhibe efectos de estreñimiento reducidos o los proviene.

145. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos

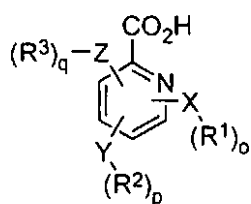
un conjugado se une de forma permanente a los receptores opioides del paciente.

146. El método del párrafo 123, 124, o 125, en donde por lo menos un conjugado se une de forma permanente a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

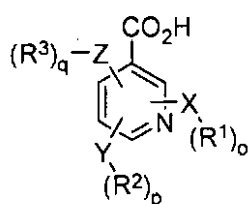
147. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico.

148. El método del párrafo 147, en donde por lo menos un ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV,

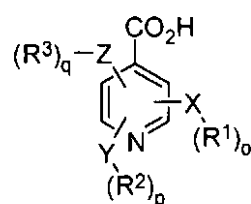
en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



(IV)

en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

000101

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero de 1 a 10.

149. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección que requiere o media al inhibir la unión de un opioide a receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

150. El método del párrafo 147, 148, o 149, en donde por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente.

151. El método del párrafo 147, 148, o 149, en donde por lo menos un conjugado inhibe de forma reversible la unión de un opioide al receptor opioide del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

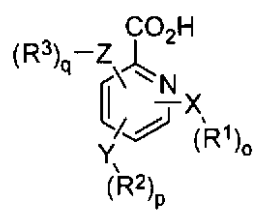
152. El método del párrafo 147, 148, o 149, en donde por lo menos un conjugado previene o reduce por lo menos un efecto secundario de estreñimiento de la hidrocodona sola.

000102

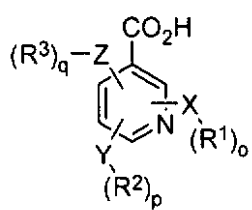
153. Un equipo farmacéutico que comprende:

un número específico de dosis individual en un empaque que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos, en donde por lo menos un ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV,

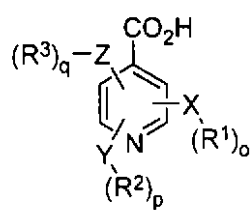
en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



(IV)

en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero de 1 a 10.

000103

154. El equipo del párrafo 153, en donde el equipo comprende adicionalmente:

(ii) instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de abstinencia de fármacos o dolor en un paciente humano o animal.

155. El equipo del párrafo 154, en donde el paciente es un paciente pediátrico.

156. El equipo del párrafo 154, en donde el paciente es un paciente de edad avanzada.

157. El equipo del párrafo 154, en donde el paciente es un paciente normativo.

158. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 0.5 mg o más de por lo menos un conjugado.

159. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 2.5 mg o más de por lo menos un conjugado.

160. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 5.0 mg o más de por lo menos un conjugado.

161. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 10 mg o más de por lo menos un conjugado.

162. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 20 mg o más de por lo menos un conjugado.

163. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 50 mg o más de por lo menos un conjugado.

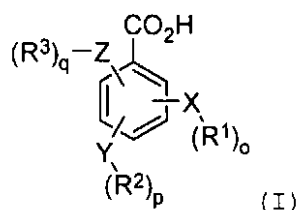
164. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 100 mg o más de por lo menos un conjugado.

165. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde el equipo comprende de aproximadamente 1 a aproximadamente 60 dosis individual.

166. El equipo del párrafo 153 o 154, en donde el equipo comprende de aproximadamente 10 a aproximadamente 30 dosis individual.

167. Un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico, una sal del mismo, a o una combinación de los mismos,

el ácido benzoico o derivado de ácido benzoico que tiene la siguiente fórmula I:



en donde,

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(\text{CH}_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y
x es un entero entre 1 y 10.

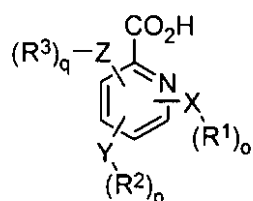
168. Un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

169. Un profármaco que comprende un conjugado de benzoato, en donde el conjugado de benzoato comprende por lo menos una hidrocodona conjugada con por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico.

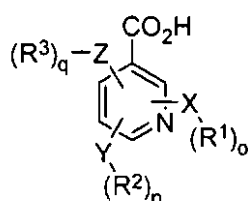
170. Un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

171. El profármaco del párrafo 170, en donde el ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV,

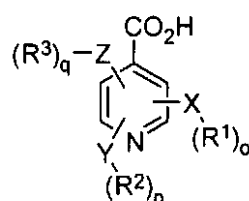
en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



(IV)

en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero de 1 a 10.

172. Un profármaco que comprende por lo menos un conjugado de

000107

hidrocodona y por lo menos un ácido nicotínico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

173. El profármaco del párrafo 167, en donde el derivado de ácido benzoico es un aminobenzoato, un hidroxibenzoato, un aminohidroxibenzoato, un derivado del mismo, o combinación de los mismos.

174. La composición del párrafo 1 o 2, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en los perfiles PK intranasales cuando se comparan con hidrocodona no conjugada.

175. La composición del párrafo 1 o 2, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en los perfiles PK parenterales cuando se comparan con hidrocodona no conjugada.

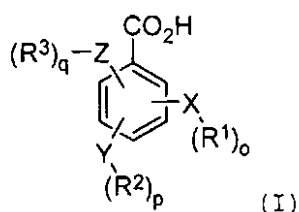
176. La composición del párrafo 1 o 2, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad en el perfil PK intravenoso cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

[00151] La tecnología descrita actualmente se describe ahora en dichos términos completos, claros, concisos y exactos como para permitir que cualquier persona experta en la técnica a la cual pertenece, practicar la misma. Se debe entender que lo anterior describe las modalidades preferidas de la tecnología y que se pueden hacer modificaciones a estas sin apartarse del espíritu y alcance la invención como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende por lo menos un conjugado, el conjugado comprende hidrocodona y por lo menos un ácido benzoico, un derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos.

2. La composición de la reivindicación 1, en donde por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico tiene la siguiente fórmula I:



en donde,

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero entre 1 y 10.

000109

3. La composición de la reivindicación 1, en donde por lo menos un ácido benzoico o derivado de ácido benzoico es un aminobenzoato, un hidroxibenzoato, un aminohidroxibenzoato, un derivado del mismo, o combinación de los mismos.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde el aminobenzoato se selecciona del grupo que consiste de: ácido antranílico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4,5-dimetilantranílico, ácido N-metilantranílico, ácido N-acetilantranílico, ácidos fenámicos (por ejemplo, ácido tolfenámico, ácido mefenámico, ácido flufenámico), ácido 2,4-diaminobenzoico (2,4-DABA), ácido 2-acetilamino-4-aminobenzoico, ácido 4-acetilamino-2-aminobenzoico, ácido 2,4-diacetilaminobenzoico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

5. La composición de la reivindicación 3, en donde el hidroxibenzoato se selecciona del grupo que consiste de ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido *o,m,p*-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-dimetilsalicílico, ácido *o,m,p*-timótico, diflusinal, ácido *o,m,p*-anísínico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcílico, ácido protocatéquico, ácido gentísico, ácido piperonílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 4-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido 6-metoxisalicílico, ácido 3-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 4-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido vanílico, ácido isovanílico, ácido 5-hidroxi-3-metoxibenzoico,

ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,5-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido verátrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico), ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido gálico, ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, ácido 2,3,6-trihidroxibenzoico, ácido 2,4,5-trihidroxibenzoico, ácido 3-O-metilgálico (3-OMGA), ácido 4-O-metilgálico (4-OMGA), ácido 3,4-O-dimetilgálico, ácido siríngico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

6. La composición de la reivindicación 3, en donde el aminohidroxibenzoato se selecciona del grupo que consiste de ácido 4-aminosalicílico, ácido 3-hidroxiantranílico, ácido 3-metoxiantranílico, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos.

7. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde por lo menos un conjugado se utiliza para tratar abuso de narcóticos u opioides; para evitar abstinencia a narcótico u opioide; para tratar dolor moderado a severo; para reducir o evitar abuso de fármaco oral, intranasal o intravenoso; o para proporcionar resistencia al abuso de fármaco oral, intranasal o parenteral.

8. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde por lo menos un conjugado exhibe un AUC mejorado y velocidad de liberación durante el tiempo cuando se compara con hidrocodona no conjugada durante el mismo periodo; exhibe menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con hidrocodona no conjugada; o ha reducido sus efectos secundarios cuando se compara con

hidrocodona no conjugada.

9. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, un supositorio, una pastilla, una grajea, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, una lechada, y una suspensión.

10. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente cuando se compara con hidrocodona no conjugada.

11. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y C_{max} cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

12. La composición de la reivindicación 1 o 2, en donde se proporciona por lo menos un conjugado en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC terapéuticamente bioequivalente y un C_{max} inferior cuando se compara con una cantidad molar de hidrocodona no conjugada equivalente.

13. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección mediada por la unión de un opioide a

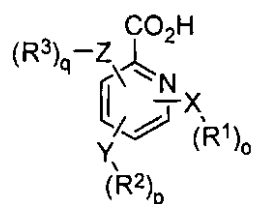
receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición de la reivindicación 1 o 2.

14. El método de la reivindicación 13, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente.

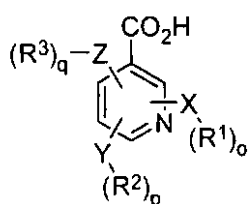
15. El método de la reivindicación 13, en donde por lo menos un conjugado se une de forma reversible a los receptores opioides del paciente sin un efecto depresivo en el SNC.

16. Un profármaco que comprende por lo menos un conjugado, el conjugado comprende hidrocodona y por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, un derivado del mismo, o una combinación de los mismos.

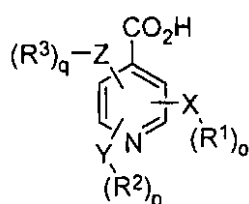
17. El profármaco de la reivindicación 16, en donde el ácido heteroaril carboxílico se selecciona de la fórmula II, fórmula III o fórmula IV, en donde la fórmula II, fórmula III y fórmula IV son:



(II)



(III)



(IV)

en donde

X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, O, S, NH y $-(CH_2)_x-$;

R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y

x es un entero de 1 a 10.

1/15

FIGURE 1

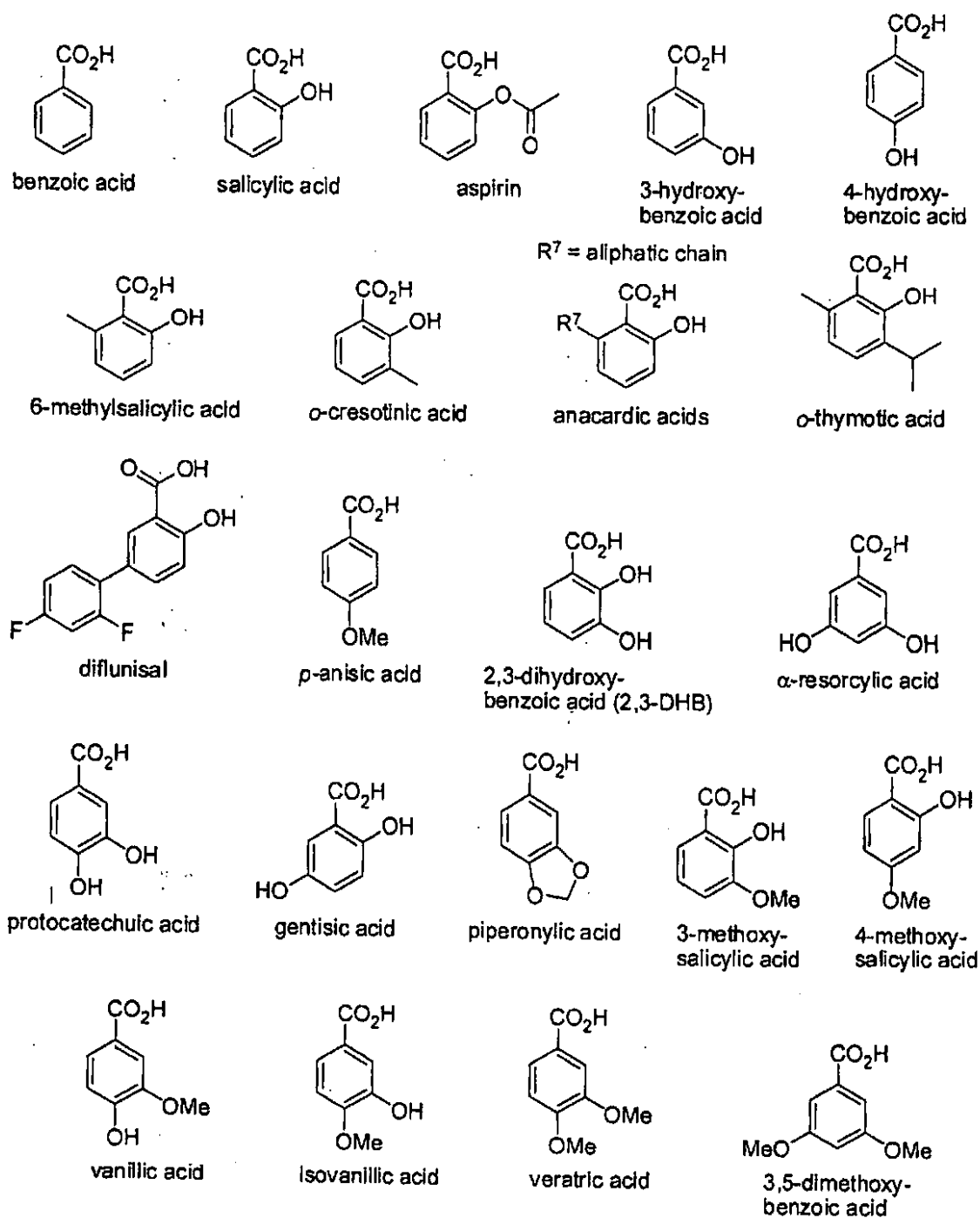
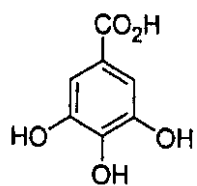
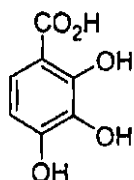


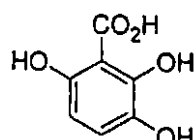
FIGURE 1 (Continued)



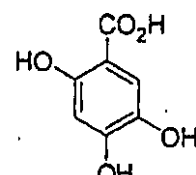
gallic acid



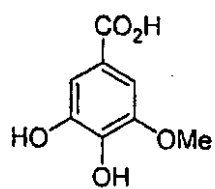
2,3,4-trihydroxy-
benzoic acid



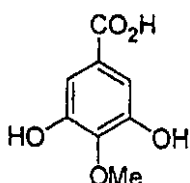
2,3,6-trihydroxy-
benzoic acid



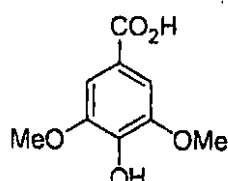
2,4,5-trihydroxy-
benzoic acid



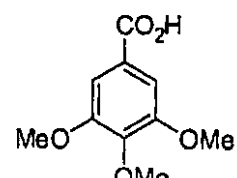
3-O-methylgallic acid
(3-OMGA)



4-O-methylgallic acid
(4-OMGA)



syringic acid



3,4,5-trimethoxy-
benzoic acid

3/15

FIGURE 2

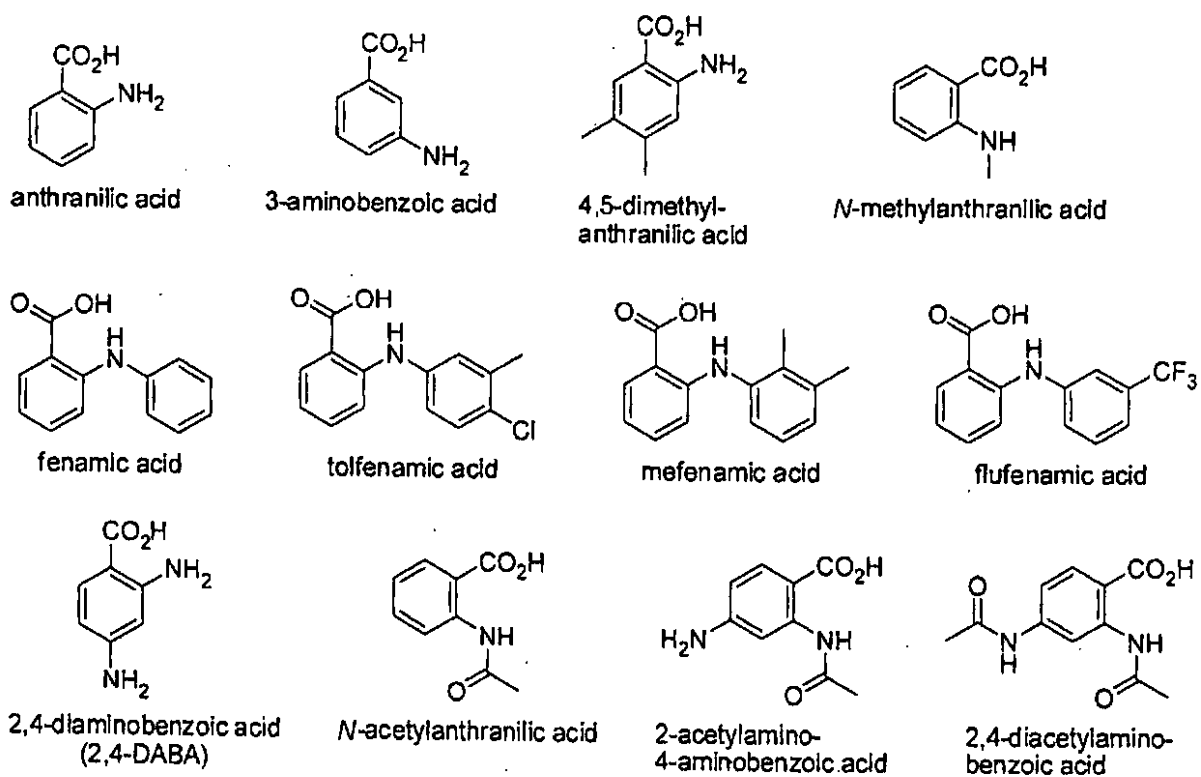
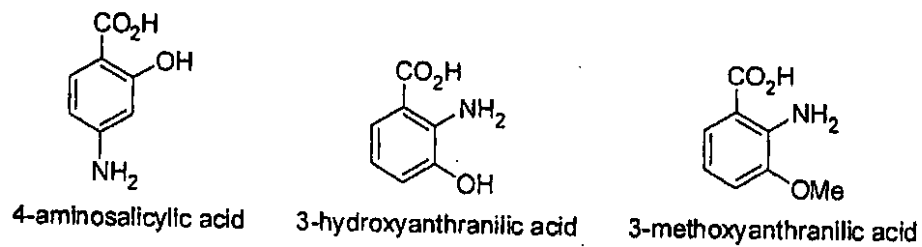


FIGURE 3



4/15

FIGURE 4

4A. Common hydrocodone products and dosage ranges

Second API		Hydrocodone Bitartrate
Name	Strength	Strength ^a
acetaminophen	300 mg	5 mg
		7.5 mg
		10 mg
	325 mg	5 mg
		7.5 mg
		10 mg
	400 mg	5 mg
		7.5 mg
		10 mg
	500 mg	2.5 mg
		5 mg
		7.5 mg
		10 mg
	650 mg	7.5 mg
	660 mg	10 mg
		10 mg
	750 mg	7.5 mg
		10 mg
ibuprofen	200 mg	2.5 mg
		7.5 mg
		10 mg
aspirin	500 mg	2.5 mg
		5 mg
		7.5 mg
chlorpheniramine maleate	2 mg	5 mg
	4 mg	
	8 mg	10 mg
phenylpropanolamine hydrochloride	12.5 mg	2.5 mg
	25 mg	5 mg
phenylephrine hydrochloride	5 mg	1.66 mg
	10 mg	3.75 mg
pseudoephedrine hydrochloride	60 mg	5 mg
phenylephrine hydrochloride	5 mg	1.66 mg
		3.75 mg
guaifenesin	100 mg	5 mg
	300 mg	

FIGURE 4 (continued)

4B. Common hydrocodone products and dosage ranges (continued)

Hydrocodone Bitartrate Strength ^a	Second API		Third API	
	Name	Strength	Name	Strength
5 mg	homatropine methylbromide	1.5 mg	na	
2.5-10 mg	acetaminophen	300-750 mg	na	
2.5-10 mg	ibuprofen	200 mg	na	
5-10 mg	chlorpheniramine maleate	4-8 mg	na	
2.5-7.5 mg	aspirin	500 mg	na	
2.5-5 mg	phenylpropanolamine hydrochloride	12.5-25 mg	na	
1.66-3.75 mg	phenylephrine hydrochloride	5-10 mg	na	
5 mg	pseudoephedrine hydrochloride	60 mg	na	
5 mg	guaifenesin	100-300 mg	na	
1.66-3.75 mg	phenylephrine hydrochloride	5 mg	pyrilamine maleate	8.33 mg
5 mg	chlorpheniramine maleate	2 mg	pseudoephedrine hydrochloride	30 mg

^aDoses of hydrocodone prodrugs of this invention can be calculated from hydrocodone bitartrate (conversion formula was listed in previous invention disclosure document).

6/15

FIGURE 5
Oral PK Profiles (HC)
Bz-HC vs. YYFFI-HC vs. Diglycolate-HC

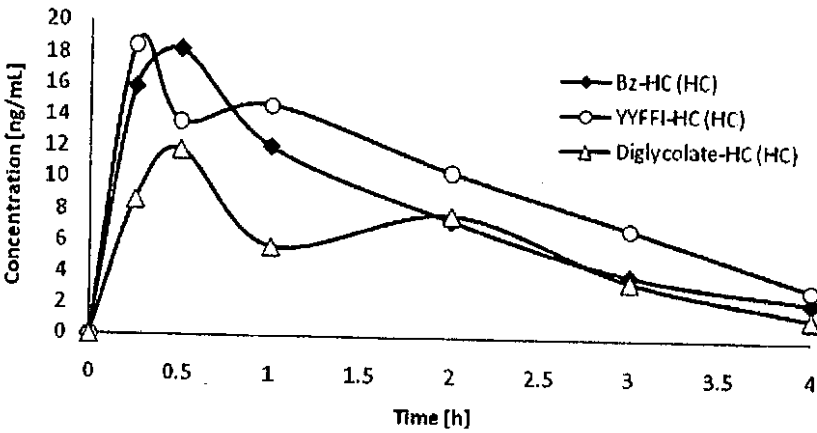
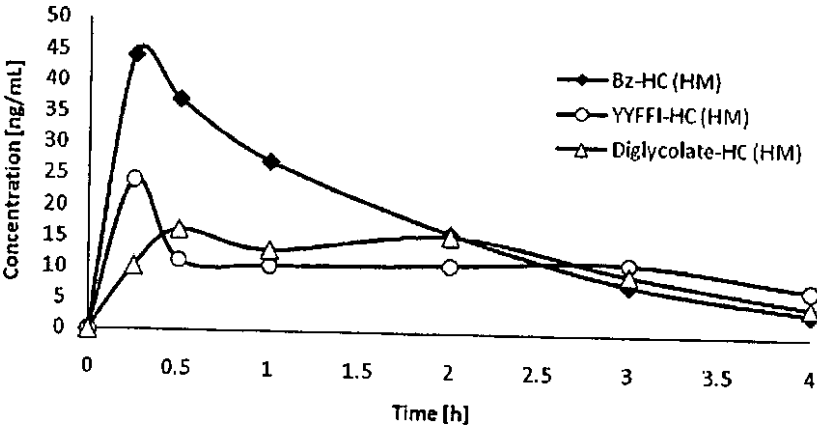


FIGURE 6
Oral PK Profiles (HM)
Bz-HC vs. YYFFI-HC vs. Diglycolate-HC



000115
120

7/15

FIGURE 7

Intranasal PK Profiles (HC)
Bz-HC vs. Adipate-HC

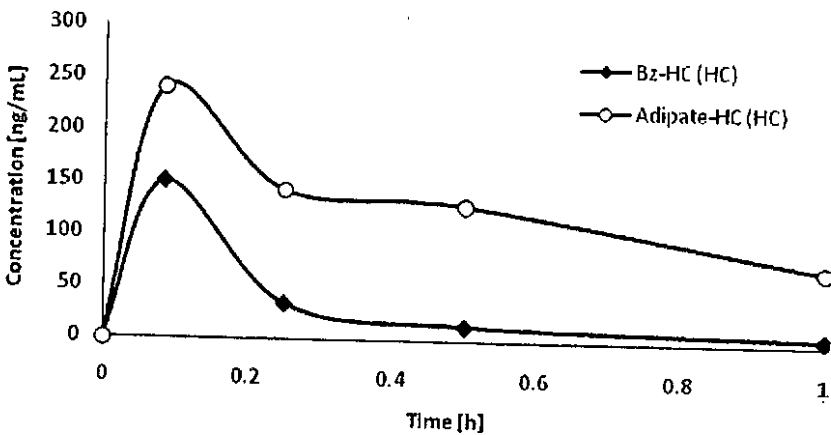
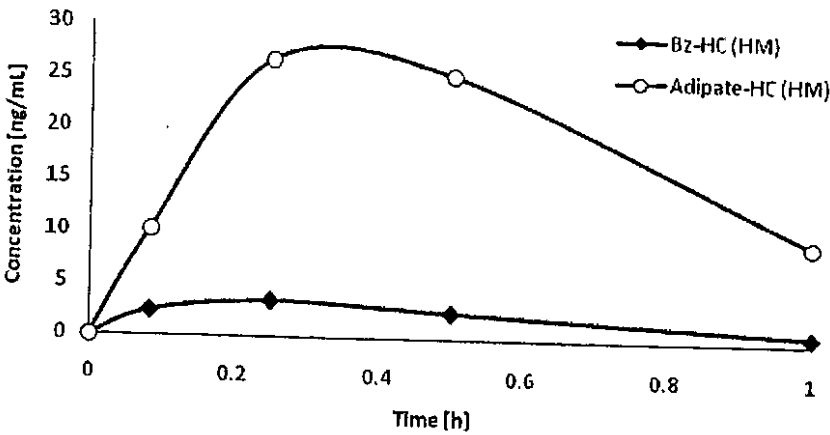


FIGURE 8

Intranasal PK Profiles (HM)
Bz-HC vs. Adipate-HC



8/15

FIGURE 9
Oral PK Profiles (HC)
Bz-HC vs. Nicotinate-HC vs. Hydrocodone-BT

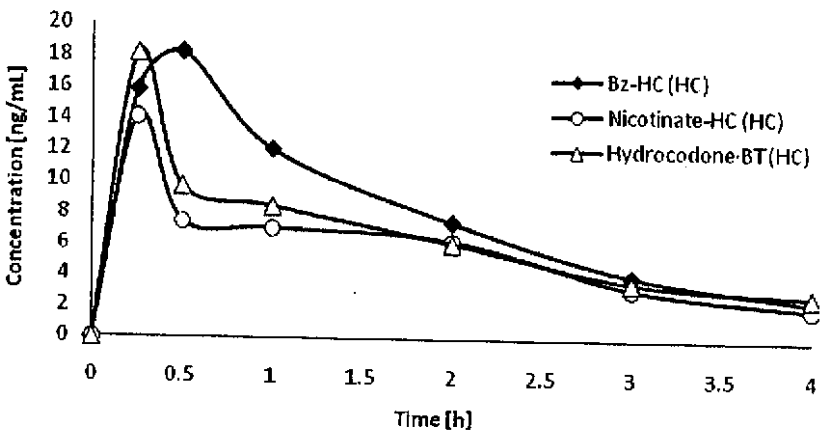
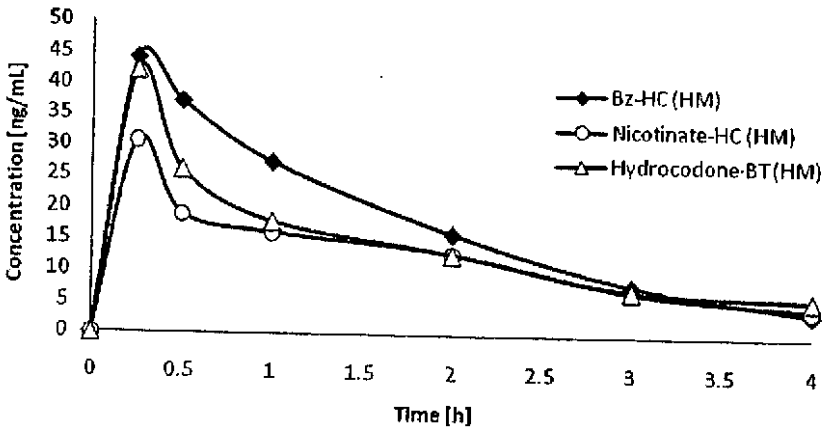


FIGURE 10
Oral PK Profiles (HM)
Bz-HC vs. Nicotinate-HC vs. Hydrocodone-BT



000117
122

9/15

FIGURE 11

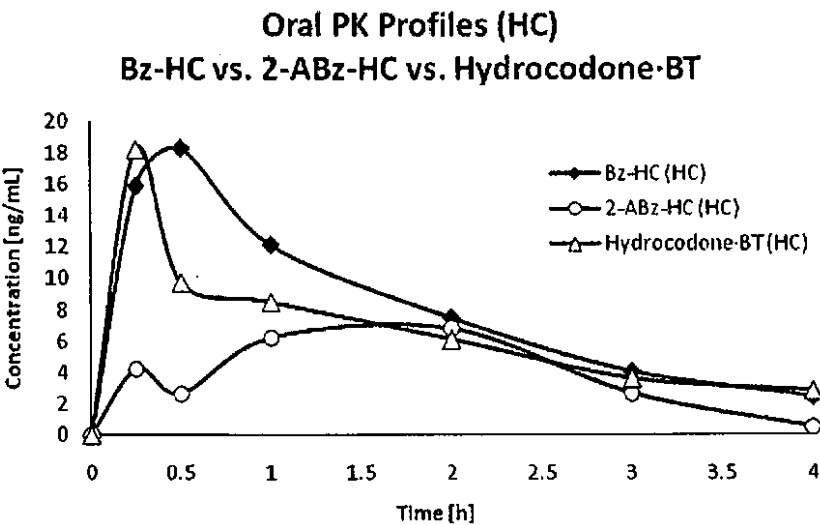
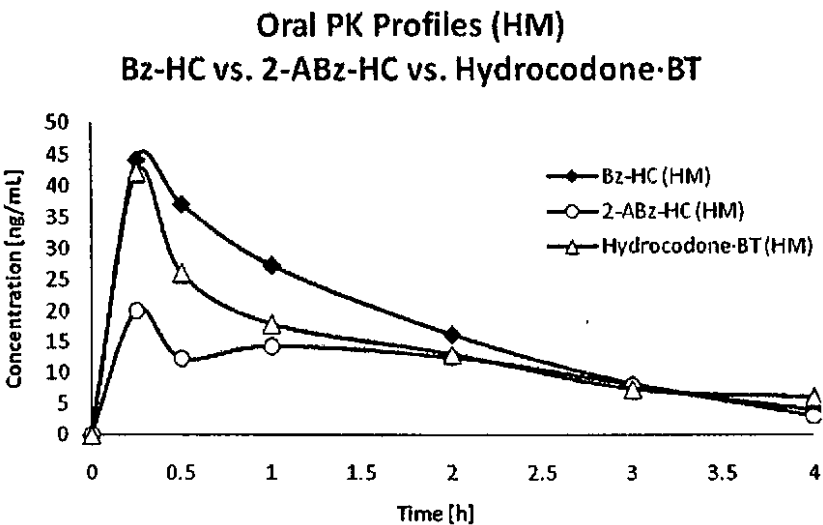


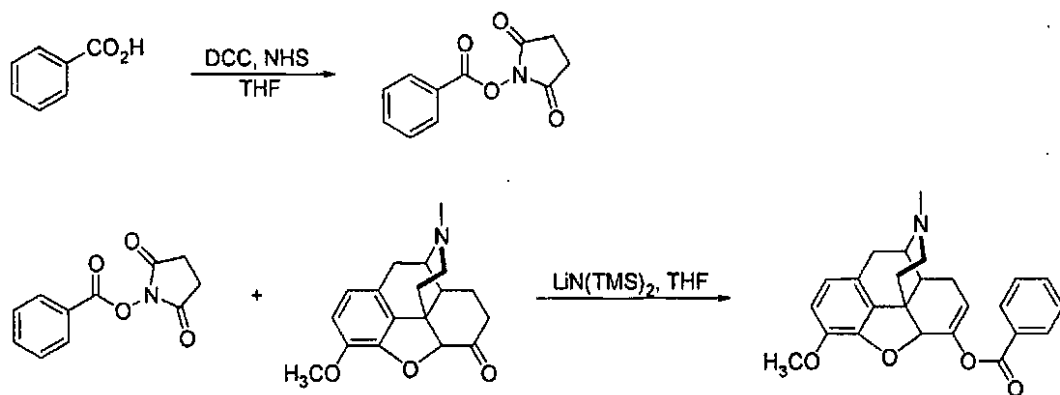
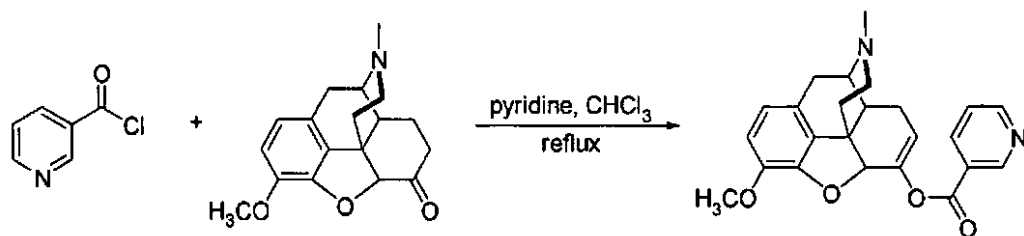
FIGURE 12



000148
123

10/15

FIGURE 13

13A. Synthesis of Benzoate-Hydrocodone**13B. Synthesis of Nicotinate-Hydrocodone**

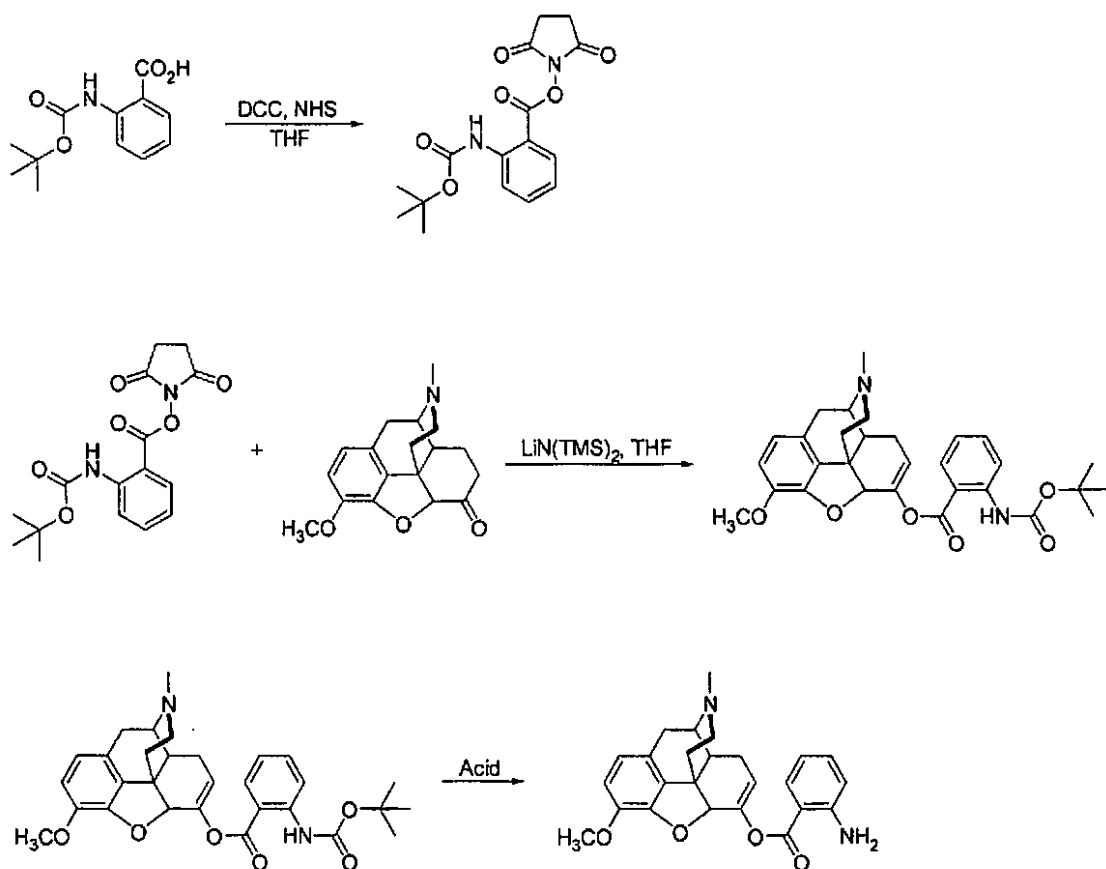
000143

124

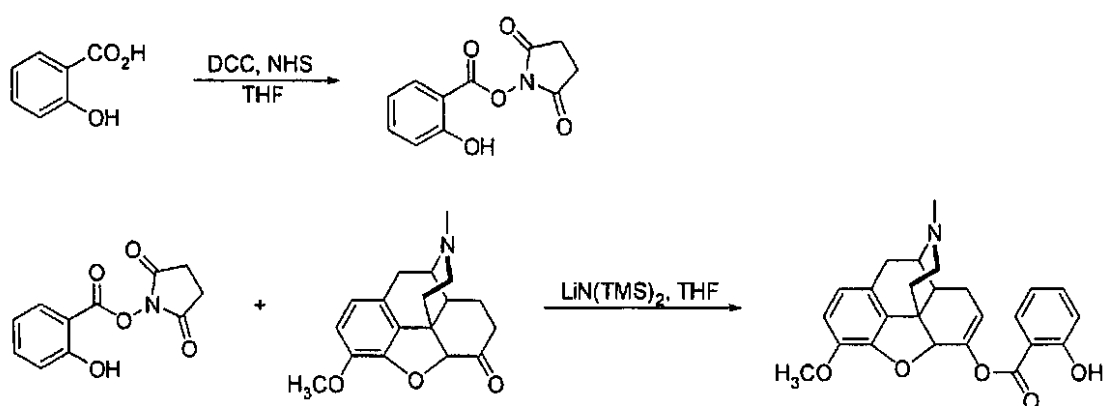
11/15

FIGURE 13 (Continued)

13C. Synthesis of 2-Aminobenzoate-Hydrocodone



13D. Synthesis of Salicylate-Hydrocodone

000120
125

12/15

FIGURE 1 4

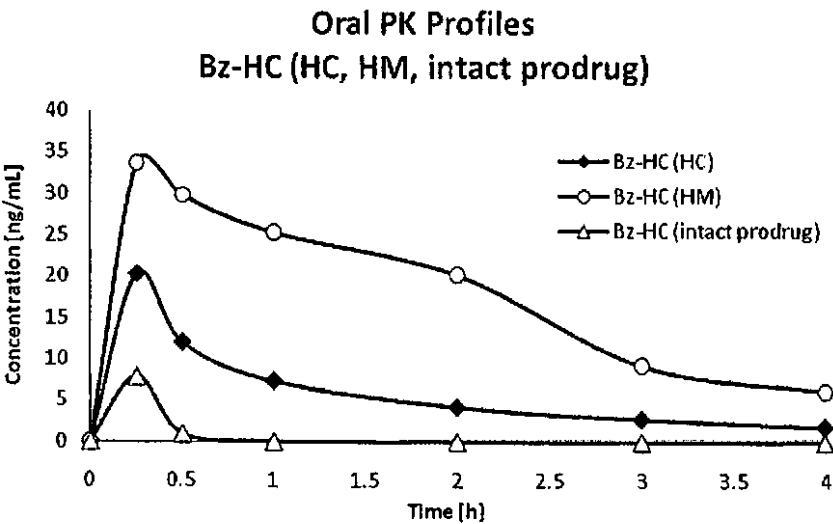
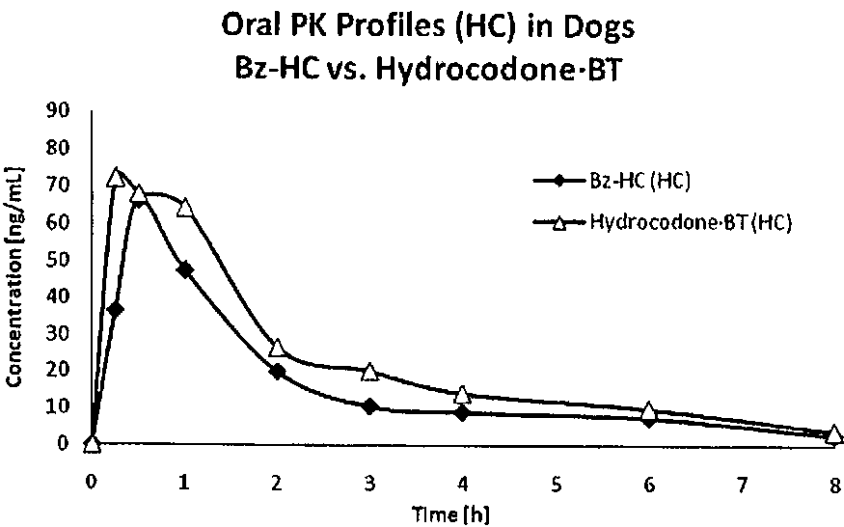


FIGURE 15



0001-91
126

FIGURE 16

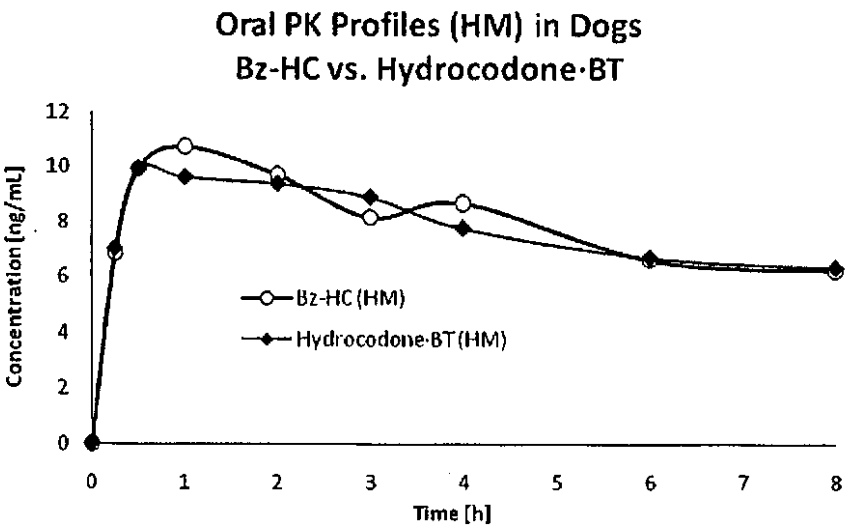
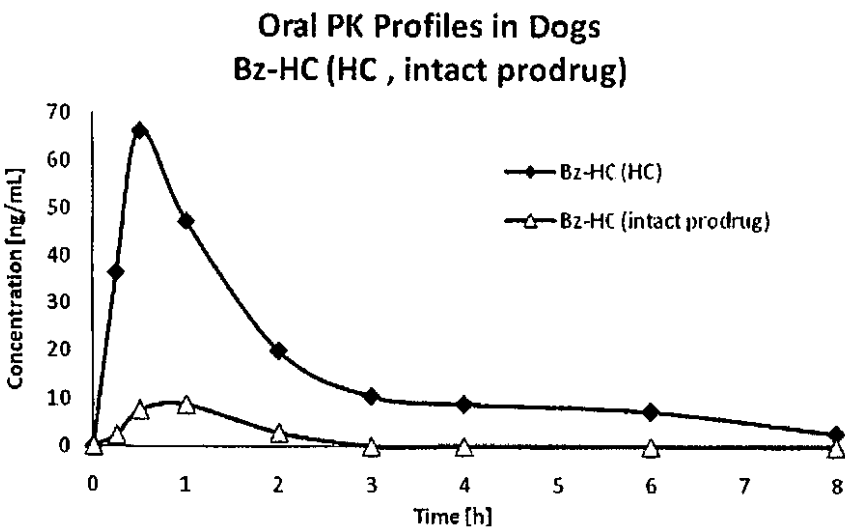


FIGURE 17



000192
127

FIGURE 18

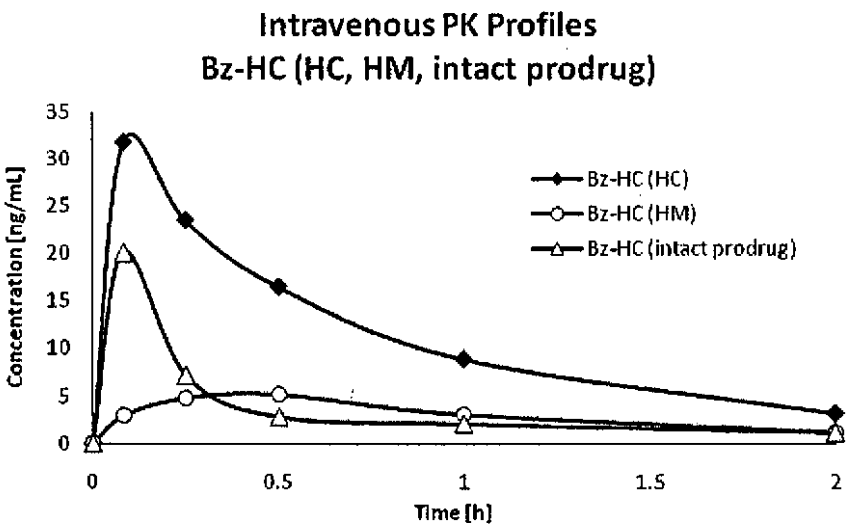
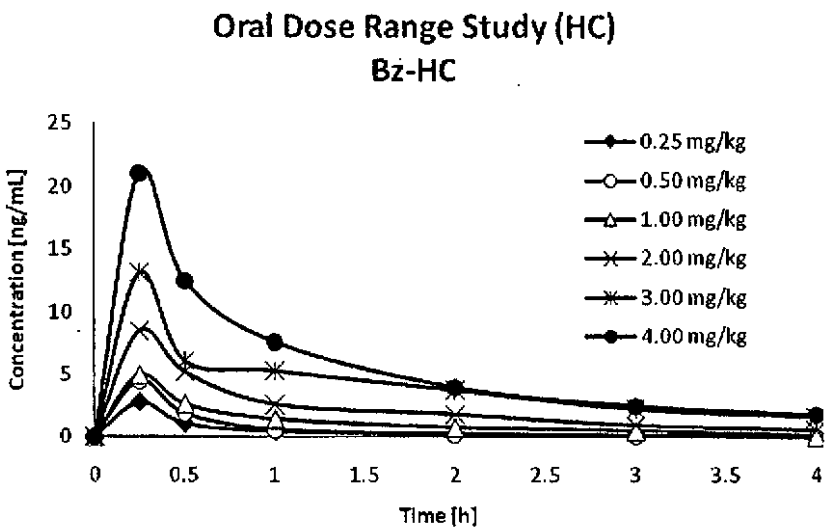
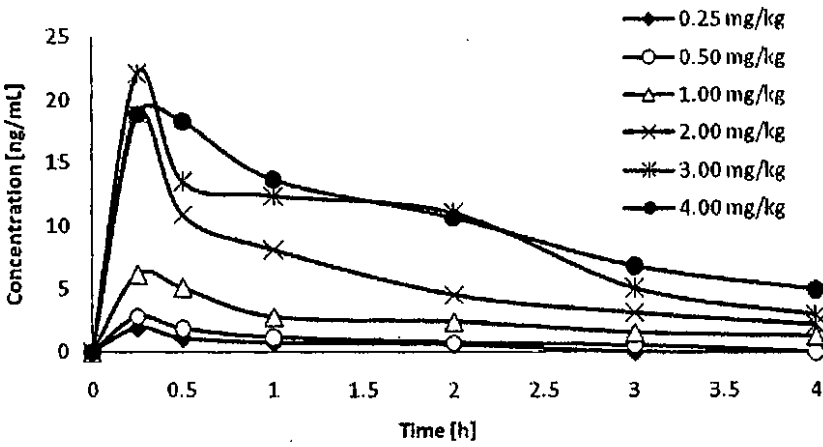


FIGURE 19



000123
128

FIGURE 20
Oral Dose Range Study (HM)
Bz-HC



000022
129

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
6 January 2011 (06.01.2011)



(10) International Publication Number
WO 2011/002991 A1

(51) International Patent Classification:
A01N 43/42 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2010/040775

(22) International Filing Date:
1 July 2010 (01.07.2010)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/222,718 2 July 2009 (02.07.2009) US

(71) Applicant (for all designated States except US): KEM-
PHARM, INC. [US/US]; 3015 Wind Ridge Drive,
Coralville, Iowa 52241 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MICKLE, Travis
[US/US]; 3015 Wind Ridge Drive, Coralville, Iowa
52241 (US). GUENTHER, Sven [US/US]; 913 Forest
Edge Circle, Coralville, Iowa 52241 (US). MICKLE,

Christal [US/US]; 3015 Wind Ridge Drive, Coralville,
Iowa 52241 (US). CHI, Guochen [CN/US]; 245 Sadler
Lane #303, North Liberty, Iowa 52317 (US). KANSKI,
Jaroslav [PL/US]; 209 Heartwood Crossing, Blacksburg,
Virginia 24060 (US). MARTIN, Andrea K. [US/US];
2235 Shavers Farm Road, Fincastle, Virginia 24090 (US).
BERA, Bindu [IN/US]; 400 Algonquin Ct., Blacksburg,
Virginia 24060 (US).

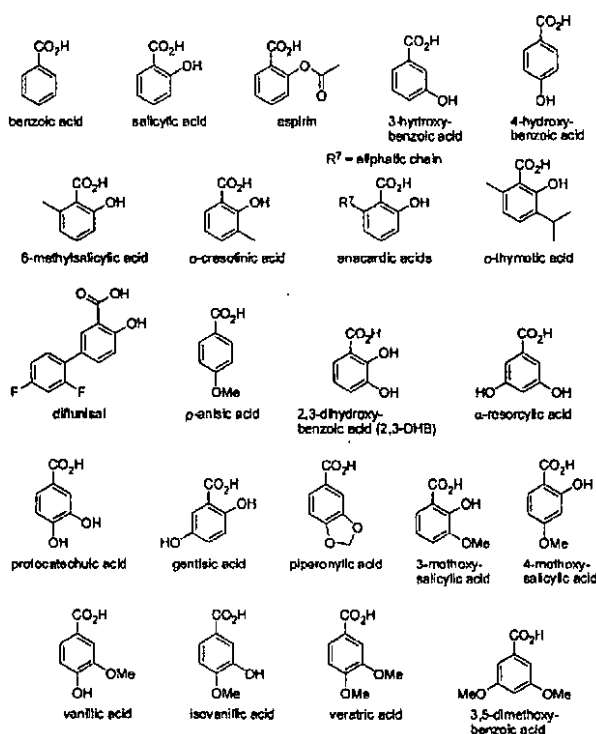
(74) Agent: O'CONNOR, Kevin A.; McAndrews, Held &
Malloy LTD., 500 W. Madison Street, Suite 3400, Chica-
go, Illinois 60661 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,

[Continued on next page]

(54) Title: BENZOIC ACID, BENZOIC ACID DERIVATIVES AND HETEROARYL CARBOXYLIC ACID CONJUGATES
OF HYDROCODONE, PRODRUGS, METHODS OF MAKING AND USE THEREOF

FIGURE 1



(57) Abstract: The presently described technology pro-
vides compositions comprising aryl carboxylic acids
chemically conjugated to hydrocodone (morphinan-6-one,
4,5- α -epoxy-3-methoxy-17-methyl) to form novel pro-
drugs/compositions of hydrocodone, including benzoates
and heteroaryl carboxylic acids, which have a decreased
potential for abuse of hydrocodone. The present technol-
ogy also provides methods of treating patients, pharmaceu-
tical kits and methods of synthesizing conjugates of the
present technology.

WO 2011/002991 A1

00019

130



SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) **Designated States** (*unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,

Published:

— *with international search report (Art. 21(3))*

000126

126
131



No. 12-000250- -00000-0000

Fecha: 2012-01-02 15:30:55 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 131

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐