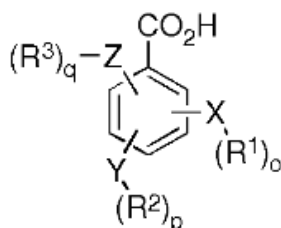


REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende la oxicodona unida covalentemente a al menos un ácido carboxílico, un derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el ácido carboxílico es un ácido arilcarboxílico.
3. La composición de la reivindicación 2, en la que el ácido arilcarboxílico está unido covalentemente al tautómero de enol C-6 de la oxicodona, al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona o a un ácido arilcarboxílico seleccionado independientemente que está unido tanto, al tautómero del enol C-6 enol y al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona.
4. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico es un benzoato que tiene la siguiente estructura:



en la que X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente 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 ó 1; y

x es un número entero entre 1 y 10.

5. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico se selecciona del grupo constituido esencialmente por un aminobenzoato, un análogo de ácido antranílico, fenamato, hidroxibenzoato, aminohidroxibenzoato, análogo de ácido salicílico o un derivado del mismo.

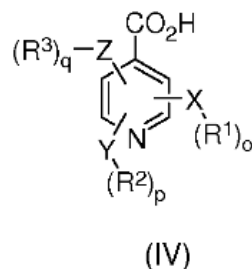
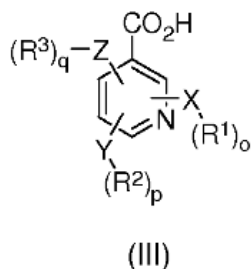
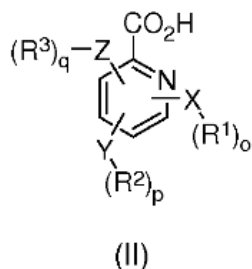
6. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico se selecciona del grupo constituido esencialmente por ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido o,m,p-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-dimetilsalicílico, ácido o,m,p-timótico, diflusinal, ácido o,m,p-anísico, 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcilico, ácido protocatecoico, 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 sirínjico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, o derivados en estos.

7. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un aminohidroxibenzoato seleccionado del grupo que consiste en ácido 4-aminosalicílico, ácido 3-hidroxiantranílico, ácido 3-metoxiantranílico y derivados de los mismos.

8. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un aminobenzoato seleccionado del grupo que consiste en ácido antranílico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4,5-dimetilantranílico, ácido N-metilantranílico, ácido N-acetilantranílico, ácidos fenámicos (e.g., 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, y derivados de los mismos.

9. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un hidroxibenzoato seleccionado del grupo que consiste en 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-anísico, 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcílico, ácido protocatecoico, 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-dimetilgalico, ácido sirínjico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico, o derivados en estos.

10. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un ácido heteroarilcarboxílico que tiene una de las estructuras siguientes:



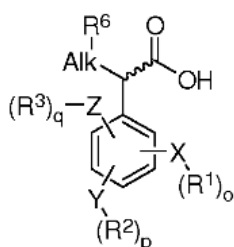
en la que X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de H, O, S, NH o $-(CH_2)_x-$. R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de: H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

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

x es un número entero entre 1 y 10.

11. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un ácido heteroarilcarboxílico seleccionado del grupo que consiste esencialmente en ácido nicotínico (niacina), ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido 3-hidroxicolínico, ácido 6-hidroxicotínico, ácido citrazínico, ácido 2,6-dihidroxicotínico, ácido cinurénico, ácido xanturénico, ácido 6-hidroxicinurénico, ácido 8-metoxicinurénico, ácido 7,8-dihidroxicinurénico, ácido 7,8-dihidro-7,8-dihidrocinurénico, o derivados de los mismos.

12. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un derivado de fenilacetato que tiene la siguiente estructura:



en la que X, Y y Z pueden ser independientemente cualquier combinación de H, O, S, NH o $-(CH_2)_x-$. 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 o cicloalquinilo; o, p, q se seleccionan independientemente de 0 ó 1;

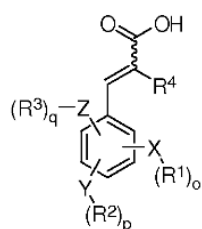
Alk es una cadena alquílica- $(CH_2)_n-$ con n siendo 0 ó 1; y

R^6 puede ser H, OH o carbonilo.

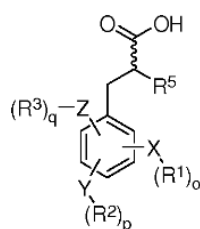
13. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico se selecciona del grupo que consiste esencialmente en ácido fenilpropiónico, ácido 2-metil-2-fenilacético, fármaco antiinflamatorio no esterooidal (AINE), profeno, un metabolito de tirosina o derivados de los mismos.

14. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico se selecciona del grupo que consiste esencialmente en ácido fenilacético (ácido hidratrópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatecoico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovanílico, ácido homoisovanílico, ácido homoverátrico, ácido atropico, ácido d,l-trópico, diclofenaco, ácido d,l-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-d,l-mandélico, ácido d,l-mandélico, ácido vallil-d,l-mandélico, ácido isovanillil-d,l-mandélico, ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno o derivados de los mismos.

15. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un análogo de ácido cinámico o ácido fenilpropiónico que tiene una de las siguientes estructuras:



V



VI

en la que X, Y y Z se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de H, O, S, NH o $-(CH_2)_x$. R^1 , R^2 y R^3 se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo;

R^4 es H u OH; y R^5 es H, OH o Carbonilo; y

o, p, q se seleccionan independientemente de 0 ó 1.

x es un número entero entre 1 y 10.

16. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es ácido cinámico, ácido o,m,p-cumárico, ácido 2,3-dihidroxicinámico, ácido 2,6-dihidroxicinámico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferulico, ácido 5-hidroxiferúlico, ácido sinápico, ácido 2-hidroxi-3-fenilpropenóico, o derivados de los mismos.

17. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es un ácido fenilpropiónico o un derivado sustituido del mismo.

18. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es ácido fenilpropiónico, ácido melilotico, ácido 3-hidroxifenilpropanoico, ácido 4-hidroxifenilpropanoico, ácido 2,3-dihidroxifenilpropanoico, ácido d,l-fenilactico, o,m,p-hidroxi-d,l-fenilactico, , ácido fenilpirúvico, o derivados de los mismos.

19. La composición de la reivindicación 3, en la que dicho ácido arilcarboxílico es ácido fenilacético (ácido hidratrópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatecoico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovanillico, ácido homoisovanillico, ácido homoverátrico, ácido atropico, ácido *d,l*-trópico, diclofenaco, ácido *d,l*-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-*d,l*-mandelico, ácido vanillil-*d,l*-mandélico, ácido isovanillil-*d,l*-mandélico, ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, cetoprofeno, naproxeno, o derivados de los mismos.

20. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico unido covalentemente al tautómero de enol C-6 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo unido covalentemente a un carbono del anillo de un resto arilo.

21. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico unido covalentemente al tautómero de enol C-6 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo que está separado de un resto arilo por un carbono.

22. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico unido covalentemente al tautómero de enol C-6 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo que está separado de un resto arilo por dos carbonos.

23. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico unido covalentemente al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo unido covalentemente a un carbono del anillo de un resto arilo.

24. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico unido covalentemente al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo que está separado de un resto arilo por un carbono.

25. La composición de la reivindicación 3, en la que el ácido arilcarboxílico unido covalentemente al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo que está separado de un resto arilo por dos carbonos.

26. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los ácidos arilcarboxílicos unidos covalentemente tanto al hidroxilo C-14 como al tautómero enol C-6 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo unido covalentemente a un carbono del anillo de un resto arilo.

27. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los ácidos arilcarboxílicos unidos covalentemente tanto al hidroxilo C-14 como al tautómero enol C-6 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo que está separado de un resto arilo por un carbono.

28. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos uno de los ácidos arilcarboxílicos unidos covalentemente tanto al hidroxilo C-14 como al tautómero enol C-6 de la oxicodona tiene un grupo carboxilo que está separado de un resto arilo por dos carbonos.

29. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición se usa para tratar abuso de narcóticos u opioides; para evitar la abstinencia de narcóticos u opioides; para tratar el dolor moderado a severo; para reducir o evitar el abuso de drogas por vía oral, intranasal o intravenosa; o para proporcionar resistencia al abuso de drogas oral, intranasal o parenteral.

30. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición presenta un AUC y una velocidad de liberación mejoradas en el tiempo cuando se compara con la oxicodona no conjugada durante el mismo período de tiempo; exhibe

menos variabilidad en el perfil de PK oral en comparación con la oxicodona no conjugada; o tiene efectos secundarios reducidos en comparación con la oxicodona no conjugada.

31. La composición de la reivindicación 30, en la que los efectos secundarios reducidos comprenden disminuir el estreñimiento inducido por opioides.

32. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel blando, un supositorio, una píldora, una pastilla, un polvo oral, una película oral, una tira delgada, una suspensión espesa y una suspensión.

33. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición está en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC terapéuticamente equivalente cuando se compara con la oxicodona no conjugada después de la administración oral.

34. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición está en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC y $C_{\max}$ terapéuticamente equivalentes cuando se compara con una cantidad molar equivalente de la oxicodona no conjugada después de la administración oral.

35. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición está en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC terapéuticamente equivalente y una $C_{\max}$ inferior cuando se compara con una cantidad molar equivalente de la oxicodona no conjugada después de la administración oral.

36. La composición de la reivindicación 3, en la que la administración intranasal o intravenosa del por lo menos un conjugado proporciona un AUC y/o C_{max} inferior cuando se compara con una cantidad molar equivalente de la oxicodona no conjugada.

37. La composición de la reivindicación 3, en la que la administración oral del al menos un conjugado proporciona un potencial de sobredosis disminuido cuando se compara con una cantidad molar equivalente de la oxicodona no conjugada.

38. La composición de la reivindicación 3, en la que al menos un conjugado proporciona una mayor resistencia a la manipulación indebida cuando se compara con la oxicodona no conjugada.

39. Un método para tratar a un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección mediada por la unión de al menos un opioide a uno o más receptores opioides del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una composición de la reivindicación 3.

40. Un kit farmacéutico que comprende una cantidad especificada de dosis individuales en un envase que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un conjugado en el que el conjugado comprende al menos una la oxicodona y al menos un ácido arilcarboxílico.

41. La composición de la reivindicación 3, en la que la composición previene o disminuye el estreñimiento inducido por opioides (OIC) en comparación con la oxicodona no modificada cuando se administra oralmente en dosificaciones equimolares.

42. Una composición que comprende la oxicodona unida covalentemente a al menos un AINE, un derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos.

43. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE está unido covalentemente ya sea al tautómero de enol C-6 de la oxicodona, al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona o un AINE seleccionado independientemente está unido tanto al tautómero enol C-6 y al grupo hidroxilo C-14 de la oxicodona.

44. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE es un salicilato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de aspirina, diflusina, salicilato y derivados del mismo.

45. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE es un propionato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de ibuprofeno, dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, dexcetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, loxoprofeno y derivados de los mismos.

46. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE es un acetato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de indometacina, tolmetina, sulindac, etodolaco, cetorolaco, diclofenaco y derivados de los mismos.

47. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE es un oxicam seleccionado del grupo que consiste esencialmente de piroxicam, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, isoxicam y derivados de los mismos.

48. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE es un fenamato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de ácido

mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico y derivados de los mismos.

49. La composición de la reivindicación 42, en la que el al menos un AINE es un inhibidor de COX-2 seleccionado del grupo que consiste esencialmente de celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib y derivados de los mismos.

50. La composición de la reivindicación 42, en la que la composición se proporciona en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel blando, un supositorio, una píldora, una pastilla, un polvo oral, una película oral, una tira delgada, una suspensión espesa y una suspensión.

51. El kit farmacéutico de la reivindicación 40, en el que dicho conjugado está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste de: una tableta, una cápsula, un comprimido, un gel blando, un supositorio, una píldora, una pastilla, un polvo oral, una película oral, una tira delgada, una suspensión espesa y una suspensión.

52. El kit farmacéutico de la reivindicación 40, que comprende además instrucciones que dirigen el uso de dicho conjugado en un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 200 mg por dosis.