

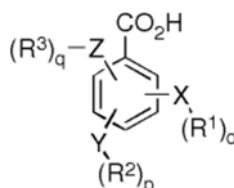
REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende oximorfona covalentemente unida a por lo 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 donde el ácido carboxílico es un ácido carboxílico arilo.

3. La composición de la reivindicación 2, en donde el por lo menos un ácido carboxílico se une covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona, el tautomero de enil C-6 de oximorfona, o el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona; o en donde por lo menos dos ácidos carboxílicos de arilo independientemente seleccionados se unen al grupo hidroxilo C-3 y el tautomero de enol C-6 de oximorfona, o el tautomero de enol C-6 y el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona, o el grupo hidroxilo C-3 y el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona; o en donde por lo menos tres ácidos carboxílicos de arilo independientemente seleccionados se unen al grupo hidroxilo C-3, el tautomero de enol C-6 y el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona.

4. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico de arilo es un benzoato que tiene la siguiente estructura



en donde,

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

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquénilo, alquínilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquénilo y cicloalquínilo;

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

x es un entero entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10.

5. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo se
10 selecciona del grupo que consiste esencialmente de un aminobenzoato, un análogo de ácido antranílico, fenamato, hidroxibenzoato, aminohidroxibenzoato, análogo de ácido salicílico, o un derivado de los mismos.

6. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico arilo
15 se selecciona del grupo que consiste esencialmente de ácido bezoico, 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, di9flusinal, ácido o,m,p-anísico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ-resorcílico, ácido protocatecuico,
20 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-
25 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, o derivados de los mismos.

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

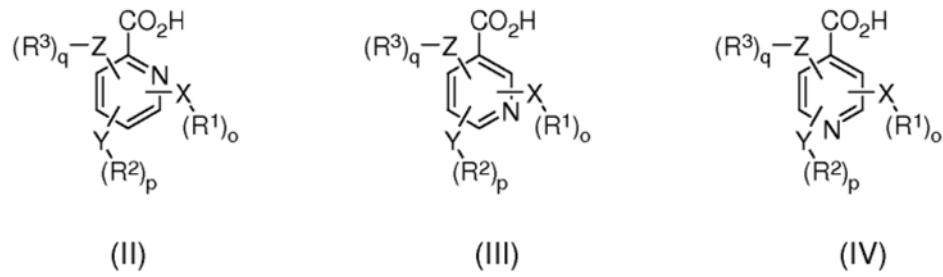
8. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico arilo es un aminobenzoato seleccionado del grupo que consiste de ácido antranílico, ácido 3-aminobenzoico, ácido 4,5-dimetilantranílico, ácido N-metilantranílico, ácido N-acetilantranílico, ácidos fenámicos (por ejemplo, ácido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

9. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico es un hidroxibenzoato seleccionado 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-anisic, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido α,β,γ -resorcílico, ácido protocatechuic, ácido gentisic, 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, y derivados de los mismos.

5

10. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico arilo es un ácido carboxílico heteroarilo que tiene una de las siguientes estructuras:



en donde,

10 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 esencialmente de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y
15 cicloalquinilo;

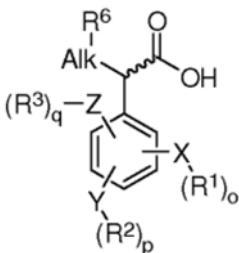
o, p, q se seleccionan independientemente de aproximadamente 0 o aproximadamente 1; y

x es un entero entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10

20 11. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico arilo es un ácido carboxílico heteroarilo seleccionado del grupo que consiste esencialmente de ácido nicotínico (niacina), ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido 3-hidroxipicolínico, ácido 6-hidroxinicotínico, ácido citrazínico, ácido 2,6-dihidroxinicotínico, ácido cinurénico, ácido xanturénico, ácido 6-hidroxicinurénico,

ácido 8-metoxicinurénico, ácido 7,8-dihidroxicinurénico, ácido 7,8-dihidro-7,8-dihidroxicinurénico, o derivados de los mismos.

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



en donde,

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

R¹, R² y R³ se seleccionan independientemente del grupo que consiste esencialmente de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

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

x es un entero entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10;

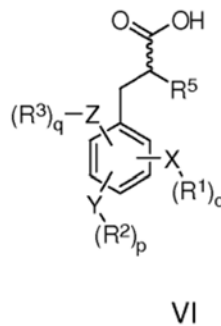
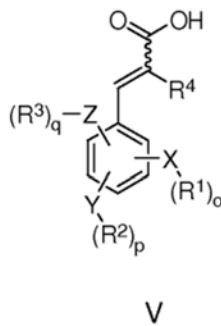
Alk es una cadena alquilo $-(CH_2)_n-$ con n que es aproximadamente 0 o aproximadamente 1; y

R⁶ puede ser H, OH o carbonilo.

13. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho carboxílico arilo se selecciona del grupo que consiste esencialmente de ácido fenilpropiónico, ácido 2-metil-2-fenilacético, Fármaco Anti-Inflamatorio No Esteroide (NSAID), profeno, un metabolito de tirosina, o derivados de los mismos.

14. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho carboxílico arilo se selecciona del grupo que consiste esencialmente de ácido fenilacético (ácido hidratrópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatechuico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovanílico, ácido homoisovanílico, ácido homoverátrico, ácido atrópico, ácido d,l-trópico, diclofenaco, ácido d,l-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-d,l-mandélico, ácido vanilil-d,l-mandélico, ácido isovanilil-d,l-mandélico, ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, naproxeno, o derivados de los mismos.

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



en donde,

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 esencialmente de H, alquilo, alcoxi, arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo y cicloalquinilo;

R^4 es H o OH;

R^5 es H, OH o carbonilo;

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

x es un entero entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10.

- 5 16. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico arilo es ácido cinámico, ácido o,m,p-coumárico, ácido 2,3-dihidroxicinámico, ácido 2,6-dihidroxicinámico, ácido cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido 5-hidroxiferúlico, ácido sinápico, ácido 2-hidroxi-3-fenilpropenoico, o derivados de los mismos.

10

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

18. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico arilo
15 es ácido fenilpropiónico, ácido melilótico, ácido 3-hidroxifenilpropanoico, ácido 4-hidroxifenilpropanoico, ácido 2,3-dihidroxifenilpropanoico, ácido d,l-feniláctico, ácido o,m,p-hidroxi-d,l-feniláctico, ácido fenilpirúvico, o combinaciones de los mismos.

- 20 19. La composición de la reivindicación 3, en donde dicho ácido carboxílico es ácido fenilacético (ácido hidratrópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatecuico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovanílico, ácido homoisovanílico, ácido homoverátrico, ácido atrópico, ácido d,l-trópico, diclofenaco,
25 ácido d,l-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-d,l-mandélico, ácido vanilil-d,l-mandélico, ácido isovanilil-d,l-mandélico, ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, naproxeno, o derivados de los mismos.

20. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al tautomero enol C-6 de oximorfona tiene un grupo carboxilo unido covalentemente a un anillo de carbono de una porción de arilo.

5 21. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al tautomero enol C-6 de oximorfona tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción arilo por aproximadamente un carbono.

22. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo
10 unido covalentemente al tautomero enol C-6 de oximorfona tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción arilo por aproximadamente dos carbonos.

23. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al grupo hidroxilo C-14 de oximorfona tiene un grupo
15 carboxilo covalentemente unido a un anillo de carbono de una porción de arilo.

24. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al grupo hidroxilo C-14 de oximorfona tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción arilo por aproximadamente un carbono.

20

25. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al grupo hidroxilo C-14 de oximorfona tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción arilo por aproximadamente dos carbonos.

25 26. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona tiene un grupo carboxilo covalentemente unido a un anillo de carbono de una porción de arilo.

27. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción arilo por aproximadamente un carbono.

5 28. La composición de la reivindicación 3, en donde el ácido carboxílico arilo unido covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción arilo por aproximadamente dos carbonos.

29. La composición de la reivindicación 3, en donde por lo menos uno de los
10 ácidos carboxílicos arilo se une covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona, el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona, el tautomero enol C-6 de oximorfona, o una combinación de los mismos, y tiene un grupo carboxilo covalentemente unido a un anillo de carbono de una porción de arilo.

15 30. La composición de la reivindicación 3, en donde por lo menos uno de los ácidos carboxílicos arilo se une covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona, el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona, el tautomero enol C-6 de oximorfona, o una combinación de los mismos, y tiene un grupo carboxilo que se separa de una porción de arilo por aproximadamente un carbono.

20

31. La composición de la reivindicación 3, en donde por lo menos uno de los ácidos carboxílicos arilo se une covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona, el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona, el tautomero enol C-6 de oximorfona, o una combinación de los mismos, y tiene un grupo carboxilo que se
25 separa de una porción de arilo por aproximadamente dos carbonos.

32. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición está en una forma de dosis seleccionada del grupo que consiste de: una tableta, una cápsula,

un capote, un gel suave, un supositorio, un troche, una pastilla, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, y una suspensión.

33. Un kit farmacéutico que comprende una cantidad específica de dosis individuales en un paquete que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos un conjugado en donde el conjugado comprende por lo menos una oximorfona y por lo menos un ácido carboxílico arilo.

34. Una composición que comprende oximorfona covalentemente unida a por lo menos NSAID, un derivado del mismo, una sal del mismo, o una combinación de los mismos.

35. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID se une covalentemente al grupo hidroxilo C-3 de oximorfona, el tautomero de enil C-6 de oximorfona, o el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona; o en donde por lo menos dos NSAID independientemente seleccionados se unen al grupo hidroxilo C-3 y el tautomero de enol C-6 de oximorfona, o el tautomero de enol C-6 y el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona, o el grupo hidroxilo C-3 y el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona; o en donde por lo menos tres NSAID independientemente seleccionados se unen al grupo hidroxilo C-3, el tautomero de enol C-6 y el grupo hidroxilo C-14 de oximorfona.

36. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID es un salicilato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de aspirina, diflusinal, salicilato, y derivados de los mismos.

37. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID es un propionato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de ibuprofeno,

dexibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, quetoprofeno, dexquetoprofeno, flurbiprofeno, oxaproxina, loxoprofeno, y derivados de los mismos.

38. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID
5 es un acetato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de indometacina, tolmetina, sulindaco, todolaco, quetorolaco, diclofenaco, y derivados de los mismos.

39. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID
10 es un oxicam seleccionado del grupo que consiste esencialmente de piroxicam, meloxicam, tenoxicam, lornoxicam, isoxicam, y derivados de los mismos.

40. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID
15 es un fenamato seleccionado del grupo que consiste esencialmente de ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido tolfenámico, y derivados de los mismos.

41. La composición de la reivindicación 34, en donde el por lo menos un NSAID
20 es un inhibidor COX-2 seleccionado del grupo que consiste esencialmente de celecoxib, valdecoxib, lumiracoxib, y derivados de los mismos.

42. La composición de la reivindicación 34, en donde la composición está en una
forma de dosis seleccionada del grupo que consiste de: una tableta, una cápsula, un capote, un supositorio, un troche, una pastilla, un polvo oral, una solución, una
película oral, una tira delgada, y una suspensión.

25 43. El kit farmacéutico de la reivindicación 33, en donde dicho conjugado está en una forma de dosis seleccionada del grupo que consiste de: una tableta, una

cápsula, un capote, un supositorio, un troche, una pastilla, un polvo oral, una solución, una película oral, una tira delgada, y una suspensión.

44. La composición de la reivindicación 34, que además comprende
5 instrucciones que dirigen al uso de dicho conjugado en un rango de dosis equivalente a una dosis de oximorfona de entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 200 mg por dosis.

45. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición es usada
10 para tratar abuso de narcóticos u opioide; para prevenir la remoción de narcóticos u opioide; para tratar dolor moderado a severo; para reducir el abuso de drogas orales, intranasales o intravenosas; o para suministrar resistencia a abuso de drogas orales, intranasales o parenterales.

15 46. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición presenta un AUC mejorado y tasa de liberación sobre el tiempo cuando se compara con oximorfona sin conjuguar sobre el mismo periodo de tiempo cuando se administra oralmente; presenta menos variabilidad en el perfil PK oral cuando se compara con oximorfona sin conjuguar; o tiene efectos secundarios reducidos cuando se compara
20 con oximorfona sin conjuguar.

47. La composición de la reivindicación 46, en donde los efectos secundarios reducidos comprenden constipación inducida de opioide reducida.

25 48. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición está en una cantidad suficiente para suministrar un AUC terapéuticamente equivalente cuando se compara con oximorfona sin conjuguar cuando se administra oralmente.

49. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición está en una cantidad suficiente para suministrar un AUC terapéuticamente equivalente y $C_{\max}$ cuando se compara con una cantidad molar equivalente de oximorfona sin conjugar cuando se administra oralmente.

5

50. La composición de la reivindicación 3, en donde la composición está en una cantidad suficiente para suministrar un AUC terapéuticamente equivalente y un $C_{\max}$ menor cuando se compara con una cantidad molar equivalente de oximorfona sin conjugar cuando se administra oralmente.

10

51. La composición de la reivindicación 3, en donde la administración intranasal o intravenosa del por lo menos un conjugado suministra un AUC y/o $C_{\max}$ menor cuando se compara con una cantidad molar equivalente de oximorfona sin conjugar.

15 52. La composición de la reivindicación 3, en donde la administración oral del por lo menos un conjugado suministra potencial sobredosis disminuida cuando se compara con una cantidad molar equivalente de oximorfona sin conjugar.

53. La composición de la reivindicación 3, en donde el por lo menos un conjugado
20 suministra una resistencia a manipulación aumentada cuando se compara con oximorfona sin conjugar.

54. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, desorden o
condición mediada por la unión de por lo menos un opioide a uno o más receptores
25 de opioide del paciente, que comprende administrar oralmente al paciente una
cantidad terapéuticamente efectiva de por lo menos una composición de la
reivindicación 3.

55. El método de la reivindicación 54, en donde por lo menos un metabolito conjugado se une irreversiblemente a los receptores de opioide del paciente.

56. El método de la reivindicación 54, en donde por lo menos un metabolito
5 conjugado se une irreversiblemente a los receptores de opioide.