



(43)申请公布日 2017.08.01

权利要求书5页 说明书22页 附图26页

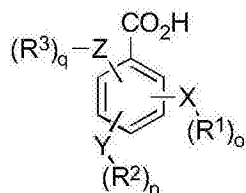
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸
6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸	6-氯苯水杨酸
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚
2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚	2,4-二氯酚

1. 一种组合物, 所述组合物包含羟考酮, 所述羟考酮与至少一种羧酸、其衍生物、其盐或其组合共价连接。

2. 如权利要求1所述的组合物, 其特征在于, 所述羧酸为芳基羧酸。

3. 如权利要求2所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体、羟考酮的C-14羟基; 或独立选择的芳基羧酸与羟考酮的C-6烯醇互变异构体和羟考酮的C-14羟基连接。

4. 如权利要求3所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸为具有以下结构的苯甲酸类:



其中, X、Y和Z独立地选自H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x-$; R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基; o、p、q独立地选自0和1; 以及x为1-10的整数。

5. 如权利要求3所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸选自氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的类似物、芬那酸、羟基苯甲酸、氨基羟基苯甲酸、水杨酸类似物及其衍生物。

6. 如权利要求3所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸选自苯甲酸、水杨酸、乙酰水杨酸(阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻、间或对-甲酚酸、漆树酸、4,5-二甲基水杨酸、邻、间或对-百里酸、二氟尼柳、邻、间或对-茴香酸、2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB)、 α , β , γ -二羟基苯甲酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,3-二甲氧基苯甲酸、2,4-二甲氧基苯甲酸、2,5-二甲氧基苯甲酸、2,6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸(3,4-二甲氧基苯甲酸)、3,5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2,3,4-三羟基苯甲酸、2,3,6-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸(3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸(4-OMGA)、3,4-O-二甲基没食子酸、丁香酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸及其衍生物。

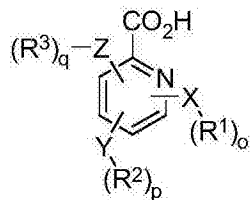
7. 如权利要求3所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸为氨基羟基苯甲酸类, 选自4-氨基水杨酸、3-羟基邻氨基苯甲酸、3-甲氧基邻氨基苯甲酸及其衍生物。

8. 如权利要求3所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸为氨基苯甲酸类, 选自邻氨基苯甲酸、3-氨基苯甲酸、4,5-二甲基邻氨基苯甲酸、N-甲基邻氨基苯甲酸、N-乙酰邻氨基苯甲酸、芬那酸(例如托芬那酸、甲芬那酸、氟芬那酸)、2,4-二氨基苯甲酸(2,4-DABA)、2-乙酰氨基-4-氨基苯甲酸、4-乙酰氨基-2-氨基苯甲酸、2,4-二乙酰基氨基苯甲酸及其衍生物。

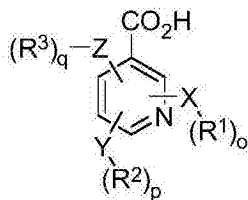
9. 如权利要求3所述的组合物, 其特征在于, 所述芳基羧酸为羟基苯甲酸类, 选自水杨酸、乙酰水杨酸(阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻、间或对-甲酚酸、漆树酸、4,5-二甲基水杨酸、邻、间或对-百里酸、二氟尼柳、邻、间或对-茴香酸、2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB)、 α , β , γ -二羟基苯甲酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-

2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,3-二甲氧基苯甲酸、2,4-二甲氧基苯甲酸、2,5-二甲氧基苯甲酸、2,6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸(3,4-二甲氧基苯甲酸)、3,5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2,3,4-三羟基苯甲酸、2,3,6-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸(3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸(4-OMGA)、3,4-O-二甲基没食子酸、丁香酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸及其衍生物。

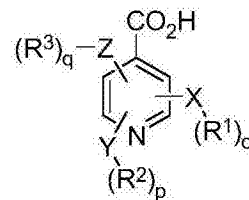
10. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为具有以下任一种结构的杂芳基羧酸:



(II)



(III)

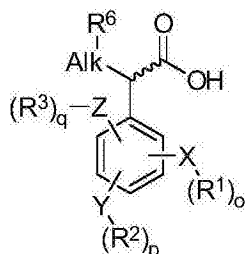


(IV)

其中,X、Y和Z独立地选自H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$; R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q独立地选自0和1;以及x为1-10的整数。

11. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为杂芳基羧酸类,选自烟酸、异烟酸、皮考啉酸、3-羟基皮考啉酸、6-羟基烟酸、柠啉酸、2,6-二羟基烟酸、犬尿喹啉酸、黄尿酸、6-羟基犬尿喹啉酸、8-甲氧基犬尿喹啉酸、7,8-二羟基犬尿喹啉酸、7,8-二氢-7,8-二羟基犬尿喹啉酸及其衍生物。

12. 权利要求3的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为具有以下通式结构的苯乙酸衍生物:

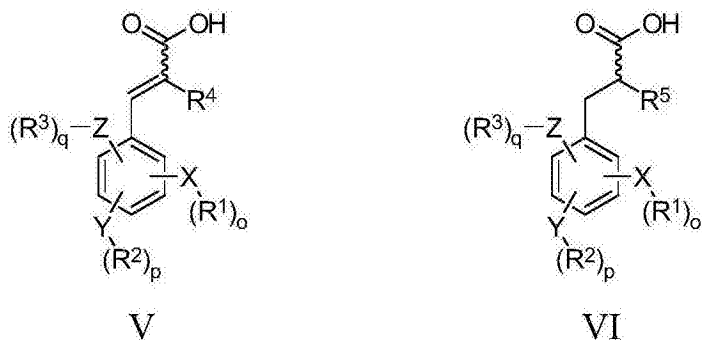


其中,X、Y和Z独立地选自H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$; R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q独立地选自0和1;Alk为烷基链 $-(CH_2)_n$,其中n为0或1;以及 R^6 为H、OH或羰基。

13. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸选自苯丙酸、2-甲基-2-苯基乙酸、非甾体抗炎药(NSAID)、洛芬类、酪氨酸代谢物及其衍生物。

14. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸选自苯乙酸(氢化阿托酸)、2-羟基苯乙酸、3-羟基苯乙酸、4-羟基苯乙酸、高原儿茶酸、高龙胆酸、2,6-二羟基苯乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d,1-托品酸、双氯芬酸、d,1-扁桃酸、3,4-二羟基-d,1-扁桃酸、香草基-d,1-扁桃酸、异香草基-d,1-扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、萘普生及其衍生物。

15. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为具有以下结构之一的肉桂酸或苯丙酸的类似物:



其中,X、Y和Z独立地选自H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x-$; R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基; R^4 为H或OH; R^5 为H、OH或羰基;o、p、q独立地选自0和1;以及,x为1-10的整数。

16. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为肉桂酸、邻、间或对-香豆酸、2,3-二羟基肉桂酸、2,6-二羟基肉桂酸、咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、5-羟基阿魏酸、芥子酸、2-羟基-3-苯基丙烯酸或其衍生物。

17. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为苯丙酸或其取代的衍生物。

18. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为苯丙酸、黄木樨酸、3-羟基苯丙酸、4-羟基苯丙酸、2,3-二羟基苯丙酸、d,1-苯乳酸、邻、间或对-羟基-d,1-苯乳酸、苯丙酮酸或其衍生物。

19. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述芳基羧酸为苯乙酸(氢化阿托酸)、2-羟基苯乙酸、3-羟基苯乙酸、4-羟基苯乙酸、高原儿茶酸、高龙胆酸、2,6-二羟基苯乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d,1-托品酸、双氯芬酸、d,1-扁桃酸、3,4-二羟基-d,1-扁桃酸、香草基-d,1-扁桃酸、异香草基-d,1-扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、萘普生或其衍生物。

20. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体的芳基羧酸具有共价连接到芳基部分的环碳上的羧基。

21. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体的芳基羧酸具有与芳基部分分开的羧基,且所述羧基与所述芳基部分被一个碳原子分开。

22. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体的芳基羧酸具有与芳基部分分开的羧基,且所述羧基与所述芳基部分被两个碳原子分开。

23. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-14羟基的芳基羧酸具有共价连接到芳基部分的环碳上的羧基。

24. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-14羟基的芳基羧酸具有与芳基部分分开的羧基,且所述羧基与所述芳基部分被一个碳原子分开。

25. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-14羟基的芳基羧酸具有与芳基部分分开的羧基,且所述羧基与所述芳基部分被两个碳原子分开。

26. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-14羟基和C-6烯醇互变异构体的至少一种芳基羧酸具有共价连接到芳基部分的环碳上的羧基。

27. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-14羟基和C-6烯醇互变异构体的至少一种芳基羧酸具有与芳基部分分开的羧基,且所述羧基与所述芳基部分被一个碳原子分开。

28. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,共价连接到羟考酮的C-14羟基和C-6烯醇互变异构体的至少一种芳基羧酸具有与芳基部分分开的羧基,且所述羧基与所述芳基部分被两个碳原子分开。

29. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述组合物用于治疗麻醉或阿片样物质滥用;用于预防麻醉或阿片样物质戒断;用于治疗中度至重度疼痛;用于减少或预防口服、鼻内或静脉内药物滥用;或用于提供口服、鼻内或肠胃外药物滥用抗性。

30. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述组合物当与经历相同时间的未缀合的羟考酮进行比较时,显示出随时间的改善的AUC和改善的释放速率;当与未缀合的羟考酮进行比较时,显示出口服PK分布的较小变异性;或当与未缀合的羟考酮进行比较时,具有减少的副作用。

31. 如权利要求30所述的组合物,其特征在于,所述减少的副作用包括减少的由阿片样物质引起的便秘。

32. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,所述组合物为选自以下的剂型:片剂、胶囊剂、囊片、软凝胶剂、栓剂、糖锭、锭剂、口服粉剂、溶液剂、口服膜、薄条片、浆液剂和混悬剂。

33. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,经口服给药后,与未缀合的羟考酮相比,所述组合物的用量足以提供治疗上等效的AUC。

34. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,经口服给药后,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,所述组合物的用量足以提供治疗上等效的AUC和 C_{max} 。

35. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,经口服给药后,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,所述组合物的用量足以提供治疗上等效的AUC和较低的 C_{max} 。

36. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,通过鼻内或静脉内给药途径施用至少一种缀合物可提供较低的AUC和/或 C_{max} 。

37. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,通过口服给药途径施用至少一种缀合物可降低超剂量的潜在性。

38. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,与未缀合的羟考酮相比,至少一种缀合物可提供更好的抗篡改性。

39. 一种用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者,所述疾病、障碍或病症通过使阿片样物质与患者中的阿片受体结合来介导,其特征在于,所述方法包括向所述患者口服给药治疗有效量的至少一种如权利要求3所述的组合物。

40. 药物试剂盒,包括在包装中的特定量的单独剂量,包含治疗有效量的至少一种缀合物,其中所述缀合物包含至少一种羟考酮和至少一种芳基羧酸。

41. 如权利要求3所述的组合物,其特征在于,当以等摩尔剂量口服给药时,与未修饰的羟考酮相比,所述组合物可预防或减少由阿片样物质诱导的便秘(OIC)。

42. 一种组合物,所述组合物包含羟考酮,所述羟考酮与至少一种NSAID、其衍生物、其盐或其组合共价连接。

43. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体、羟考酮的C-14羟基;或独立选择的NSAID连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体和羟考酮的C-14羟基。

44. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID为水杨酸类,选自阿司匹林、二氟尼柳、水杨酸及其衍生物。

45. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID为丙酸类,选自布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬及其衍生物。

46. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID为乙酸类,选自吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸及其衍生物。

47. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID为昔康类,选自吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、氯诺昔康、伊索昔康及其衍生物。

48. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID为芬那酸类,选自甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸及其衍生物。

49. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述至少一种NSAID为COX-2抑制剂,选自塞来昔布、伐地考昔、罗美昔布及其衍生物。

50. 如权利要求42所述的组合物,其特征在于,所述组合物选自以下的剂型:片剂、胶囊剂、囊片、栓剂、糖锭、锭剂、口服粉剂、溶液剂、口服膜、薄条片、浆液剂和混悬液。

51. 如权利要求40所述的试剂盒,其特征在于,所述缀合物选自以下的剂型:片剂、胶囊剂、囊片、栓剂、糖锭、锭剂、口服粉剂、溶液剂、口服膜、薄条片、浆液剂和混悬液。

52. 如权利要求40所述的试剂盒,进一步包括说明书,所述说明书指导所述缀合物在约2mg至约200mg/剂量的剂量范围内的使用。

羟考酮的苯甲酸缀合物、苯甲酸衍生物缀合物和杂芳基羧酸缀合物

[0001] 相关申请

[0002] 本申请要求2014年11月25日提交的美国临时申请62/084,246和2014年11月25日提交的美国临时申请62/084,216的优先权,将其整体引入作为参考。

[0003] 由联邦政府资助的研究或开发

[0004] [不适用]

背景技术

[0005] 阿片样物质是高效的镇痛药且常被开具处方以治疗急性和慢性疼痛。它们也常用作镇咳药。然而,阿片样物质也产生欣快感且具有高度成瘾性。因此,它们常被滥用,这带来了社会问题和与健康相关的问题。

[0006] 由于滥用的固有潜在性,人们期望在实践中将含有阿片受体激动剂的任何药物组合制备成是对抗滥用或阻止滥用的。非法使用者为了实现阿片受体激动剂的立即释放,例如,常试图通过注射、滥用或篡改这些传统阿片剂型而绕开这些剂型的延长释放性质。

[0007] 尽管吗啡样药物特别是可待因、氢可酮和羟考酮具有成瘾性和滥用潜在性,但最近几十年,它们常被开具处方以治疗严重的急性和慢性疼痛。这部分是因为目前没有治疗严重疼痛并不产生精神作用的替代疗法,除了例如不太有效的非甾体抗炎药(NSAIDS)或中枢镇痛药如对乙酰氨基酚,它们通常不足以治疗严重的疼痛。因此,需要降低滥用潜在性。不幸的是,目前为止,所采取的传统做法尚未解决该滥用问题。

[0008] 羟考酮是由罂粟衍生的蒂巴因合成的半合成阿片样物质。它通常是用于治疗中度至中度严重的急性或慢性疼痛的麻醉止痛剂。然而,服用阿片类止痛剂如羟考酮用于缓解疼痛的患者可能会无意中成瘾,例如身体上地成瘾。随着对阿片样物质的耐受性的发展,需要更多的药物来缓解疼痛,并产生最初以规定剂量才能达到的良好感觉。这会导致使用剂量的提高,如果不加以控制,可能会迅速导致成瘾。在某些情况下,患者在大约三十天内变得非常沉迷。因此,医疗疼痛管理界对于抗滥用或阻吓滥用阿片样物质产品,如抗滥用或阻吓滥用的羟考酮剂型和/或持续为中度至中重度疼痛提供疼痛缓解的产品,目前仍然存在需求。

发明内容

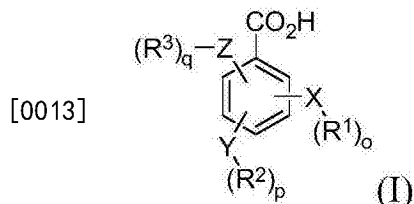
[0009] 本申请利用阿片样物质羟考酮与某些芳基羧酸的共价缀合,来降低羟考酮引起超剂量或滥用的潜在性,这是因为活性羟考酮的释放需要在体内对缀合物(conjugate)进行酶促分解或代谢分解。芳基羧酸包括含有芳环结构的羧酸。本申请还提供一种或多种以缀合物的形式递送羟考酮的方法,所述缀合物在口服给药后释放羟考酮同时对抗通过迂回途径诸如静脉内(注射,shooting)和鼻内给药(嗅吸,snorting)而实施的滥用。

[0010] 本申请在至少一个方面提供经缀合的羟考酮的缓慢/持续/受控/延长释放组合物,其允许羟考酮和/或其活性代谢物在例如口服给药后的安全治疗窗内缓慢/持续/受控/

延长递送到人类或动物的血液系统中。本申请至少一些组合物/制剂可降低成瘾/滥用潜在性和/或与羟考酮和类似阿片样物质相关的其它常见副作用。

[0011] 本申请要求保护的技术方案包括一种或多种组合物,该组合物具有羟考酮,所述羟考酮共价连接到至少一种芳基羧酸、其衍生物、其盐或其组合。至少一种芳基羧酸共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体、羟考酮的C-14羟基,或者独立选择的芳基羧酸连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体和C-14羟基。

[0012] 在一些实施方案中,芳基羧酸为具有以下结构的苯甲酸类:



[0014] 其中,X、Y和Z独立地选自H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x-$; R^1 、 R^2 和 R^3 独立地选自H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q独立地选自0和1;以及x为1-10的整数,例如1、2、3、4、5、6、7、8、9和10。

[0015] 在申请的另一方面,芳基羧酸可以是氨基苯甲酸、邻氨基苯甲酸的类似物、芬那酸、羟基苯甲酸、氨基羟基苯甲酸、水杨酸类似物或其衍生物。

[0016] 在本申请的其它方面,芳基羧酸是例如苯甲酸、水杨酸、乙酰水杨酸(阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻、间或对-甲酚酸、漆树酸、4,5-二甲基水杨酸、邻、间或对-百里酸、二氟尼柳、邻、间或对-茴香酸、2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB)、 α 、 β 、 γ -二羟基苯甲酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,3-二甲氧基苯甲酸、2,4-二甲氧基苯甲酸、2,5-二甲氧基苯甲酸、2,6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸(3,4-二甲氧基苯甲酸)、3,5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2,3,4-三羟基苯甲酸、2,3,6-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸(3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸(4-OMGA)、3,4-O-二甲基没食子酸、丁香酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸或其衍生物。

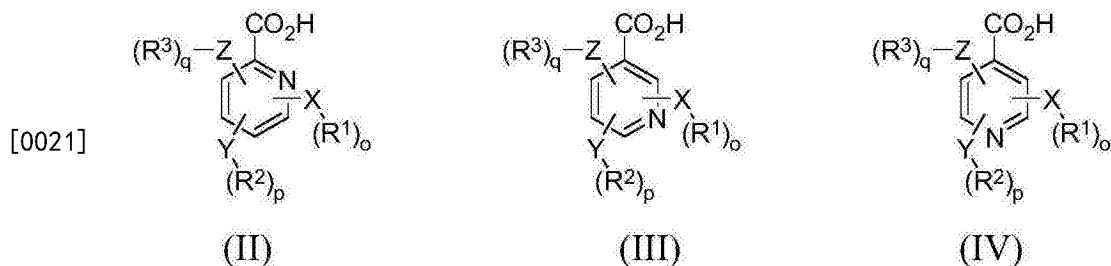
[0017] 在本申请的另一方面,芳基羧酸可以是氨基羟基苯甲酸类,选自4-氨基水杨酸、3-羟基邻氨基苯甲酸、3-甲氧基邻氨基苯甲酸及其衍生物。

[0018] 在本申请的另一方面,芳基羧酸是氨基苯甲酸类,选自邻氨基苯甲酸、3-氨基苯甲酸、4,5-二甲基邻氨基苯甲酸、N-甲基邻氨基苯甲酸、N-乙酰邻氨基苯甲酸、芬那酸(例如托芬那酸、甲芬那酸、氟芬那酸)、2,4-二氨基苯甲酸(2,4-DABA)、2-乙酰氨基-4-氨基苯甲酸、4-乙酰氨基-2-氨基苯甲酸、2,4-二乙酰基氨基苯甲酸及其衍生物。

[0019] 在本申请的另一方面,芳基羧酸是羟基苯甲酸类。例如,芳基羧酸可以是水杨酸、乙酰水杨酸(阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻、间或对-甲酚酸、漆树酸、4,5-二甲基水杨酸、邻、间或对-百里酸、二氟尼柳、邻、间或对-茴香酸、2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB)、 α 、 β 、 γ -二羟基苯甲酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,3-

二甲氧基苯甲酸、2,4-二甲氧基苯甲酸、2,5-二甲氧基苯甲酸、2,6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸(3,4-二甲氧基苯甲酸)、3,5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2,3,4-三羟基苯甲酸、2,3,6-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸(3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸(4-OMGA)、3,4-O-二甲基没食子酸、丁香酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸或其衍生物

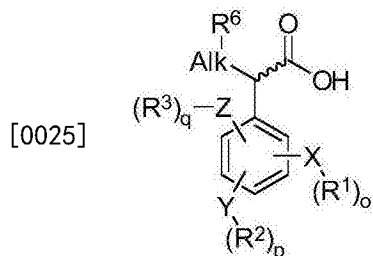
[0020] 在本申请的另一方面,芳基羧酸可以是杂芳基羧酸,所述杂芳基羧酸具有以下任一种结构:



[0022] 其中,X、Y和Z可以独立地是H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$ -的任意组合; R^1 、 R^2 和 R^3 可以独立地为以下任何一种基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1;x为1-10的整数,例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10。

[0023] 在本申请的一些方面,杂芳基羧酸可以是例如烟酸、异烟酸、皮考啉酸、3-羟基皮考啉酸、6-羟基烟酸、柠啉酸、2,6-二羟基烟酸、犬尿喹啉酸、黄尿酸、6-羟基犬尿喹啉酸、8-甲氧基犬尿喹啉酸、7,8-二羟基犬尿喹啉酸、7,8-二氢-7,8-二羟基犬尿喹啉酸或其衍生物。

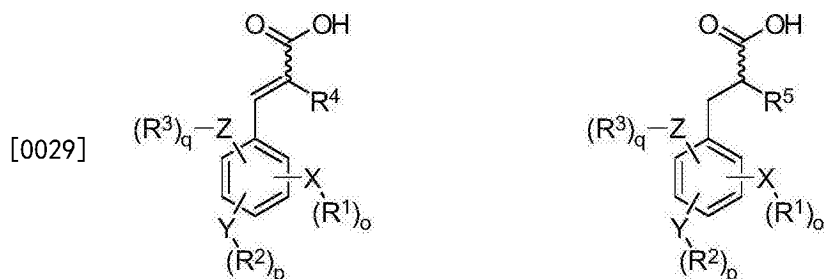
[0024] 在本申请的其他方面,所述芳基羧酸可以是具有以下通式结构的苯乙酸衍生物:



[0026] 其中,X、Y和Z可以独立地是H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$ -的任意组合。 R^1 、 R^2 和 R^3 可以独立地为以下任意一种基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1;Alk是烷基链 $-(CH_2)_n-$,其中n为0或1;以及 R^6 可以是H、OH或羰基。

[0027] 在本申请的一些方面,芳基羧酸可以是2-甲基-2-苯基乙酸,至少一种非甾体抗炎药、洛芬类(profen)、酪氨酸代谢物或其衍生物。此外,在本申请另一方面,芳基羧酸可以是苯乙酸(氢化阿托酸)、2-羟基苯乙酸、3-羟基苯乙酸、4-羟基苯乙酸、高原儿茶酸、高龙胆酸、2,6-二羟基苯乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d,1-托品酸、双氯芬酸、d,1-扁桃酸、3,4-二羟基-d,1-扁桃酸、香草基-d,1-扁桃酸、异香草基-d,1-扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、萘普生或其衍生物。

[0028] 在本申请的其它方面,芳基羧酸可以是具有以下结构之一的肉桂酸或苯基丙酸的类似物:



[0030] 其中,X、Y和Z可以独立地是H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$ -的任意组合; R^1 、 R^2 和 R^3 可以独立地为以下任意一种基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1; R^4 是H或OH;以及, R^5 是H、OH或羰基;x是1-10的整数。

[0031] 在本申请的这个特定方面,芳基羧酸可以是肉桂酸、邻、间或对-香豆酸、2,3-二羟基肉桂酸、2,6-二羟基肉桂酸、咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、5-羟基阿魏酸、芥子酸、2-羟基-3-苯基丙烯酸或其衍生物。

[0032] 在本申请的另一方面,芳基羧酸也可以是苯丙酸或其取代衍生物。在本申请的这个方面,芳基羧酸可以是例如苯丙酸、黄木樨酸、3-羟基苯丙酸、4-羟基苯丙酸、2,3-二羟基苯丙酸、d,1-苯乳酸、邻、间或对-羟基-d,1-苯乳酸、苯丙酮酸或其衍生物。

[0033] 在本申请的另一方面,芳基羧酸可以是苯乙酸或其取代衍生物。在本申请的这个方面,芳基羧酸可以是例如苯乙酸(氢化阿托酸)、2-羟基苯乙酸、3-羟基苯乙酸、4-羟基苯乙酸、高原儿茶酸、高龙胆酸、2,6-二羟基苯乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d,1-托品酸、双氯芬酸、d,1-扁桃酸、3,4-二羟基-d,1-扁桃酸、香草基-d,1-扁桃酸、异香草基-d,1-扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬、萘普生或其衍生物。

[0034] 本申请还包括至少一种组合物,该组合物具有共价连接至至少一种非甾体抗炎药(NSAID)、其衍生物、其盐或其组合的羟考酮。所述至少一种NSAID共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体、羟考酮的C-14羟基,或其中独立选择的芳基羧酸连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体和C-14羟基上。本申请公开的这个方面和其它方面的NSAID可以是例如水杨酸类,例如阿司匹林、二氟尼柳或水杨酸。NSAID也可以是例如丙酸类,如布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦或洛索洛芬。NSAID也可以是乙酸类,例如吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸或双氯芬酸。NSAID也可以是昔康类,例如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、氯诺昔康或伊索昔康。NSAID也可以是芬那酸类,例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸或托芬那酸。NSAID也可以是选择性COX-2抑制剂,例如塞来昔布、伐地考昔或罗美昔布。

[0035] 在另一方面,本申请提供一种或多种羟考酮的缀合物,该缀合物用于治疗疼痛,优选中度至重度疼痛,或用于减少或预防口服、鼻内或静脉内药物滥用。在一些方面,该缀合物提供口服、鼻内或肠胃外药物滥用抗性或阻吓滥用。

[0036] 在另一方面,本申请提供了至少一种羟考酮的缀合物,与经历相同时间的等摩尔量的未缀合的羟考酮进行比较,所述缀合物显示出较慢的释放速率和更大或相等的AUC。在其他方面,与未缀合的羟考酮相比,羟考酮的缀合物在口服PK分布中表现出较小的变异性。

[0037] 在另一方面,与未缀合的羟考酮相比,至少一种缀合物具有减少的副作用,或通过物理或化学操作来防止药物篡改。减少的副作用可以包括减少的由阿片样物质引起的便

秘。

[0038] 在另一方面,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,本申请的至少一种缀合物的用量足以提供治疗上等效的AUC。在另外的方面,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,本申请的至少一种缀合物的用量足以提供治疗上等效的AUC,但不提供 C_{max} 峰值,或者说具有与等摩尔量的未缀合的羟考酮的治疗上等效量相比更低的 C_{max} 。另一方面,与等摩尔量的未缀合的羟考酮相比,本申请的至少一种缀合物的用量足以提供治疗上等效的AUC,但不提供等效 C_{max} 峰值。在另外的方面,与未缀合的羟考酮相比,本申请的至少一种缀合物的用量足以提供等效的 C_{max} 峰值。

[0039] 在另一方面,本申请提供了至少一种用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(人或动物)的方法,所述疾病、障碍或病症通过使阿片样物质与患者中的阿片受体结合来介导,其包括向所述患者口服给药治疗有效量或药物有效量的至少一种如本文所述的羟考酮缀合物。

[0040] 在另一方面,本申请提供了至少一种用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(人或动物)的方法,所述疾病、障碍或病症(例如疼痛)通过将至少一种阿片样物质与患者的阿片受体结合来治疗,所述方法包括向所述患者口服给药治疗有效量或药物有效量的至少一种羟考酮缀合物、其盐、其衍生物或其组合。

[0041] 另一方面,本申请提供组合物,该组合物用于治疗麻醉或阿片样物质滥用;用于预防麻醉或阿片样物质戒断;用于治疗中度至重度疼痛;用于减少或预防口服、鼻内或静脉内药物滥用;或用于提供口服、鼻内或肠胃外药物滥用抗性。

[0042] 在另一方面,本申请提供了至少一种用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(人或动物)的方法,所述疾病、障碍或病症(例如上瘾)通过抑制至少一种阿片样物质与患者的阿片受体的结合来治疗,所述方法包括向所述患者口服给药治疗有效量或药物有效量的至少一种如本文所述和/或要求保护的羟考酮缀合物。

[0043] 在另一方面,本申请提供至少一种药物试剂盒,其包括在包装中的特定量的单独剂量,包含治疗或药学上有效量的至少一种如本文所述和/或要求保护的羟考酮缀合物。在一些方面,本申请的试剂盒可以进一步包括一个或多个说明书,所述说明书是关于试剂盒在用于治疗或预防药物戒断症状或人或动物患者的疼痛的方法或方式中的使用。

附图说明

[0044] 图1提供了用于制备本申请缀合物的羟基苯甲酸和苯甲酸衍生物的化学结构。

[0045] 图2提供了用于制备本申请缀合物的氨基苯甲酸的化学结构。

[0046] 图3提供了用于制备本申请缀合物的氨基羟基苯甲酸的化学结构。

[0047] 图4提供了用于制备本申请缀合物的杂芳基羧酸的化学结构。

[0048] 图5提供了用于制备本申请缀合物的苯乙酸类的化学结构。

[0049] 图6提供了用于制备本申请缀合物的苯丙酸类的化学结构。

[0050] 图7提供了用于制备本申请缀合物的肉桂酸类的化学结构。

[0051] 图8提供了用于制备本申请缀合物的水杨酸类NSAID的化学结构。

[0052] 图9提供了用于制备本申请缀合物的丙酸类NSAID的化学结构。

[0053] 图10提供了用于制备本申请缀合物的乙酸类NSAID的化学结构。

- [0054] 图11提供了用于制备本申请缀合物的昔康类NSAID的化学结构。
- [0055] 图12提供了用于制备本申请缀合物的芬那酸类NSAID的化学结构。
- [0056] 图13提供了用于制备本申请缀合物的NSAID选择性COX-2抑制剂的化学结构。
- [0057] 图14提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0058] 图15提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0059] 图16提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0060] 图17提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和非诺洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0061] 图18提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和酮洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0062] 图19提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和托芬那酸-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0063] 图20提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0064] 图21提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0065] 图22提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0066] 图23提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0067] 图24提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。
- [0068] 图25提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。
- [0069] 图26提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。
- [0070] 图27提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。
- [0071] 图28提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和非诺洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。
- [0072] 图29提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和酮洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。
- [0073] 图30提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比了由盐酸羟考酮和托芬那酸-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。
- [0074] 图31提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0075] 图32提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比了盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0076] 图33提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比了盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0077] 图34提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比了由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0078] 图35提供了大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0079] 图36提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和3-氨基-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0080] 图37提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和3-氨基-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0081] 图38提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由Bz-HC、14-Bz-羟考酮和6,14-di-Bz-OC产生的血浆浓度。

[0082] 图39提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由6,14-二(4-OH-Bz)-OC、14-(4-OH-Bz)-OC和4-OH-Bz-HC产生的血浆浓度。

[0083] 图40提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由4-MeO-Bz-HC和6,14-二(4-MeO-Bz)-OC产生的血浆浓度。

[0084] 图41提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比了肉桂酸-HC、6-肉桂酸-OC和6,14-二-肉桂酸-OC产生的血浆浓度。

[0085] 图42提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由14-Bz-OC、6,14-二-Bz-OC和3-Bz-HM产生的血浆浓度。

[0086] 图43提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由6,14-二-肉桂酸-MH和6-肉桂酸-HM产生的血浆浓度。

[0087] 图44提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由14-Bz-OC和6-Bz-OM产生的血浆浓度。

[0088] 图45提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比了由6,14-二(4-MeO-Bz)-OC和3,6-二-(4-MeO-Bz)-OM产生的血浆浓度。

[0089] 图46提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由6,14-二-肉桂酸-OC和3,6-二-肉桂酸-OM产生的血浆浓度。

[0090] 图47提供了大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由6-布洛芬-OC和6-布洛芬-OM产生的血浆浓度。

具体实施方式

[0091] 本申请提供一种或多种组合物包含芳基羧酸,芳基羧酸与羟考酮(4,5- α -环氧基-14-羟基-17-甲基吗啡喃-6-酮)化学连接,以形成羟考酮的新颖缀合物和/或前药和/或组合物。在一些实施方案中,这两部分之间的化学键可以通过使芳基羧酸的羧酸官能团与羟考酮的以下官能团之一进行反应来形成:羟考酮的C-6烯醇互变异构体、羟考酮C-14羟基,或羟考酮C-14羟基和羟考酮的C-6烯醇互变异构体。

[0092] 如本文所用,“羟考酮”包括例如由可待因制备的半合成麻醉性止痛剂和止咳剂,其具有性质上与可待因相似的多种作用。其通常用于缓解中度至中重度疼痛。商品名称包括例如Tylox[®]、Percodan[®]、Roxicodone[®]、Percocet[®]和OxyContin[®]。在本申请包括羟考酮的盐形式,如盐酸羟考酮(oxycodone hydrochloride)和缓释羟考酮(oxycodone polistirex)。

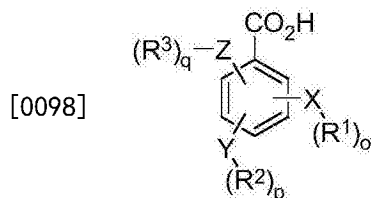
[0093] 芳基羧酸可以分成各种类别和子类别。本申请的羧基可以直接连接到芳环上,或者被烷基或烯基链分开。本申请的烷基或烯基的链长通常不超过两个非支链碳,但不限于潜在侧链或其它官能团上的原子数。本申请包括仅具有碳原子的芳基和具有杂原子的芳基(杂芳基)。本申请的芳基或杂芳基可直接或通过烷基或烯基链与羧基连接,可以是六元环,并且不含有杂原子或含有一个杂原子。本领域技术人员应当理解,另外的取代或未取代的芳族或脂肪族环可以与该六元芳基或杂芳基部分稠合。优选地,本申请的芳基羧酸仅具有一个自由羧基,并且六元环上的苯基取代基的总数应当为4或以下。

[0094] 本申请的芳基羧酸可以为但不限于以下三种主要类别的化合物之一:(1)羧基直接连接到芳基部分上的化合物;(2)羧基与芳基部分被一个碳原子分开的化合物;和(3)羧基与芳基部分被两个碳原子分开的化合物。

[0095] 本申请的一些实施方案提供与羟考酮缀合的羧酸,其中羧基直接与芳基部分连接。直接与芳基部分连接的羧酸包括例如苯甲酸类和杂芳基羧酸。

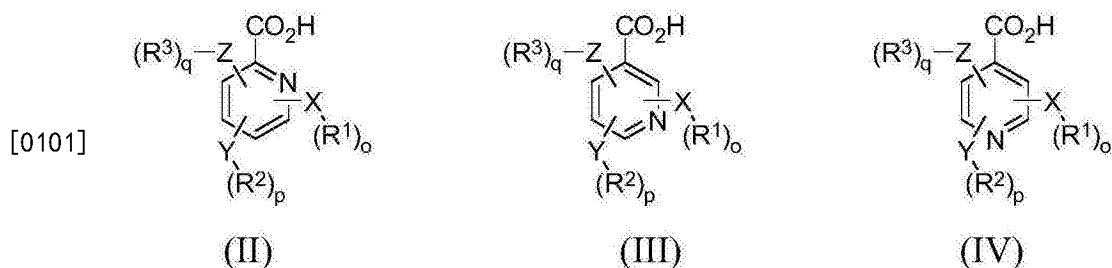
[0096] 本申请的一些实施方案提供至少一种缀合物、其盐或其组合,所述缀合物为至少一种苯甲酸或苯甲酸衍生物与羟考酮的缀合物。苯甲酸类是天然常见的,并且包括但不限于例如氨基苯甲酸类(例如邻氨基苯甲酸类似物,如芬那酸类)、氨基羟基苯甲酸类和羟基苯甲酸类(例如水杨酸类似物)。

[0097] 本申请的苯甲酸类的一般结构为:



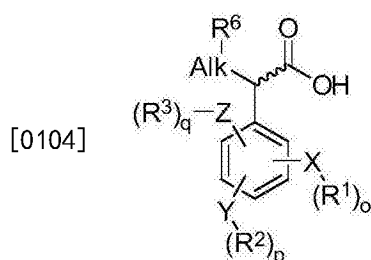
[0099] 其中,X、Y和Z可以独立地是H、O、S、NH和-(CH₂)_x-的任何组合;R¹、R²和R³可以独立地为以下任何基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1;x为1-10的整数,例如1,2,3,4,5,6,7,8,9,10。

[0100] 在另外的实施方案中,本申请提供至少一种前药或组合物,其包含至少一种缀合物,所述缀合物为至少一种杂芳基羧酸、其衍生物或其组合与羟考酮的缀合物。杂芳基羧酸可以选自式II、式III或式IV,其中式II,式III和式IV为:



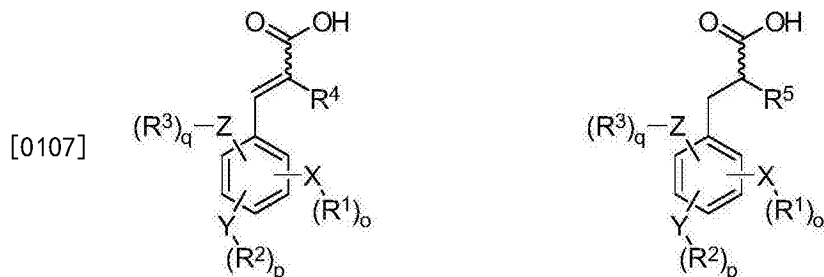
[0102] 其中,X、Y和Z可以独立地为H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$ -的任意组合; R^1 、 R^2 和 R^3 可以独立地为以下任何一种基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1;x是1-10的整数,例如1,2,3,4,5,6,7,8,9和10。

[0103] 在本申请一些实施方案中,芳族环和羧基之间具有一个碳原子的芳基羧酸具有以下一般结构:



[0105] 其中,X、Y和Z可以独立地是H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$ -的任意组合; R^1 、 R^2 和 R^3 可以独立地为以下任何一种基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1;Alk是烷基链 $-(CH_2)_n$ -,其中n为0或1; R^6 可以是H、OH或羰基。

[0106] 本申请中,羧基与芳基部分被两个碳分开的芳基羧酸具有以下通式:



[0108] 其中,X、Y和Z可以独立地是H、O、S、NH和 $-(CH_2)_x$ -的任意组合; R^1 、 R^2 和 R^3 可以独立地为以下任何一种基团:H、烷基、烷氧基、芳基、烯基、炔基、卤素、卤代烷基、烷基芳基、芳基烷基、杂环基、芳基烷氧基、环烷基、环烯基和环炔基;o、p、q可以独立地为0或1; R^4 是H或OH; R^5 是H、OH或羰基。

[0109] 合适的羟基苯甲酸类可参见图1且包括但不限于苯甲酸、水杨酸、乙酰水杨酸(阿司匹林)、3-羟基苯甲酸、4-羟基苯甲酸、6-甲基水杨酸、邻、间或对-甲酚酸、漆树酸、4,5-二甲基水杨酸、邻、间或对-百里酸、二氟尼柳、邻、间或对-茴香酸、2,3-二羟基苯甲酸(2,3-DHB)、 α 、 β 、 γ -二羟基苯甲酸、原儿茶酸、龙胆酸、胡椒基酸、3-甲氧基水杨酸、4-甲氧基水杨酸、5-甲氧基水杨酸、6-甲氧基水杨酸、3-羟基-2-甲氧基苯甲酸、4-羟基-2-甲氧基苯甲酸、5-羟基-2-甲氧基苯甲酸、香草酸、异香草酸、5-羟基-3-甲氧基苯甲酸、2,3-二甲氧基苯甲

酸、2,4-二甲氧基苯甲酸、2,5-二甲氧基苯甲酸、2,6-二甲氧基苯甲酸、藜芦酸(3,4-二甲氧基苯甲酸)、3,5-二甲氧基苯甲酸、没食子酸、2,3,4-三羟基苯甲酸、2,3,6-三羟基苯甲酸、2,4,5-三羟基苯甲酸、3-O-甲基没食子酸(3-OMGA)、4-O-甲基没食子酸(4-OMGA)、3,4-O-二甲基没食子酸、丁香酸、3,4,5-三甲氧基苯甲酸或其衍生物。

[0110] 合适的氨基苯甲酸类示于图2中,包括但不限于邻氨基苯甲酸、3-氨基苯甲酸、4,5-二甲基邻氨基苯甲酸、N-甲基邻氨基苯甲酸、N-乙酰邻氨基苯甲酸、芬那酸(例如托芬那酸、甲芬那酸、氟芬那酸)、2,4-二氨基苯甲酸(2,4-DABA)、2-乙酰氨基-4-氨基苯甲酸、4-乙酰氨基-2-氨基苯甲酸、2,4-二乙酰基氨基苯甲酸及其衍生物。

[0111] 可用于本申请实践中的合适的氨基羟基苯甲酸类的实例示于图3中。这些实例包括但不限于4-氨基水杨酸、3-羟基邻氨基苯甲酸和3-甲氧基邻氨基苯甲酸。

[0112] 合适的杂芳基羧酸实例包括但不限于吡啶衍生物,其中一些在烟酸和色氨酸代谢中起重要作用。在这些化合物中,苯环的一个碳原子被氮原子代替。除了羧基之外,这组化合物可以具有多达三个另外的取代基,优选但不限于羟基。

[0113] 合适的杂芳基羧酸类实例示于图4中,并且包括但不限于烟酸、异烟酸、皮考啉酸、3-羟基皮考啉酸、6-羟基烟酸、柠啉酸、2,6-二羟基烟酸、犬尿喹啉酸、黄尿酸、6-羟基犬尿喹啉酸、8-甲氧基犬尿喹啉酸、7,8-二羟基犬尿喹啉酸、7,8-二氢-7,8-二羟基犬尿喹啉酸及其衍生物。

[0114] 在一些实施方案中,本申请的组合物可以包括苯甲酸缀合物,所述苯甲酸缀合物含有至少一种与至少一种苯甲酸或苯甲酸衍生物、其盐或其组合缀合的羟考酮。

[0115] 在另外的实施方案中,苯甲酸类可以包括多种苯甲酸类似物、带有羟基或氨基或两者组合的苯甲酸衍生物。羟基和氨基官能团可以以其游离形式存在或用另一种化学部分封端,所述另一种化学部分优选但不限于甲基或乙酰基。苯环可以具有其他的取代基,但是取代基的总数可以是四个或更少、三个或更少、或两个或更少。

[0116] 在一些实施方案中,芳基羧酸的羧基可以直接连接到芳族环上。本申请包括仅含碳原子的芳基和具有杂原子的芳基(杂芳基)。直接与羧基官能团连接的芳基或杂芳基可以是六元环,并且不含杂原子或含有一个杂原子。在一些实施方案中,另外的取代或未取代的芳族或脂肪族环可以与该六元芳基或杂芳基部分稠合。在一些实施方案中,芳基羧酸可以仅具有一个自由羧基,并且六元环上的苯基取代基的总数可以为四个或更少,例如4个、3个、2个或1个。

[0117] 在本申请的一些实施方案中,基于与羟考酮连接的具体芳基羧酸,羟考酮的缀合物可呈中性形式、游离酸形式、游离碱形式、各种药学上可接受的阴离子盐形式、各种药学上可接受的阳离子盐形式或正电性组分与负电性组分为任何比例的盐混合物形式。这些盐形式包括但不限于乙酸盐、L-天冬氨酸盐、苯磺酸盐、碳酸氢盐、碳酸盐、D-樟脑磺酸盐、L-樟脑磺酸盐、柠檬酸盐、乙二磺酸盐、甲酸盐、富马酸盐、葡糖酸盐、氢溴酸盐/溴化物、盐酸盐/氯化物、D-乳酸盐、L-乳酸盐、D,L-乳酸盐、D,L-苹果酸盐、L-苹果酸盐、甲磺酸盐、双羟萘酸盐、磷酸盐、琥珀酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐、D-酒石酸盐、L-酒石酸盐、D,L-酒石酸盐、内消旋酒石酸盐、苯甲酸盐、葡庚糖酸盐、D-葡糖醛酸盐、羟苯酰苯酸盐、羟乙基磺酸盐、丙二酸盐、甲基硫酸盐、2-萘磺酸盐、烟酸盐、硝酸盐、乳清酸盐、硬脂酸盐、甲苯磺酸盐、硫氰酸盐、茶碱-7-乙酸盐、乙酰甘氨酸盐、氨基水杨酸盐、抗坏血酸盐、硼酸盐、丁酸盐、樟脑酸盐、

樟脑碳酸盐、癸酸盐、己酸盐、胆酸盐、环戊丙酸盐、二氯乙酸盐、依地酸盐、乙基硫酸盐、糠酸盐、夫西地酸盐、半乳糖二酸盐(粘酸盐)、半乳糖醛酸盐、没食子酸盐、龙胆酸盐、谷氨酸盐、谷氨酸盐、戊二酸盐、甘油磷酸盐、庚酸盐、羟基苯甲酸盐、马尿酸盐、苯基丙酸盐、碘化物、昔萘酸盐、乳糖酸盐、月桂酸盐、马来酸盐、扁桃酸盐、甲磺酸盐、肉豆蔻酸盐、萘二磺酸盐、油酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、焦磷酸盐、水杨酸盐、水杨酰基硫酸盐、磺基水杨酸盐、鞣酸盐、对苯二甲酸盐、硫代水杨酸盐、三溴酚酸盐、戊酸盐、丙戊酸盐、己二酸盐、4-乙酰氨基苯甲酸盐、樟脑磺酸盐、辛酸盐、依托酸盐、乙磺酸盐、羟乙酸盐、硫氰酸盐、十一烯酸盐、钠、钾、钙、镁、锌、铝、锂、胆酸盐、赖氨酸、铵、氨丁三醇或其衍生物。

[0118] 本申请的一些实施方案提供与羟考酮缀合的芳基羧酸,其中羧基与芳基部分被一个碳原子分开。该类别中的芳基羧酸可包括但不限于支链苯丙酸(即2-甲基-2-苯基乙酸)或苯乙酸的其它衍生物。这些化合物的实例有某些类型的NSAID(非甾体抗炎药物),例如洛芬类(profens)或酪氨酸代谢物。

[0119] 可用于本申请实践中的苯乙酸类的实例示于图5中,并且包括但不限于苯乙酸(氢化阿托酸)、2-羟基苯乙酸、3-羟基苯乙酸、4-羟基苯乙酸、高原儿茶酸、高龙胆酸、2,6-二羟基苯乙酸、高香草酸、高异香草酸、高藜芦酸、阿托酸、d,1-托品酸、双氯芬酸、d,1-扁桃酸、3,4-二羟基-d,1-扁桃酸、香草基-d,1-扁桃酸、异香草基-d,1-扁桃酸、布洛芬、非诺洛芬、卡洛芬、氟比洛芬、酮洛芬和萘普生。

[0120] 本申请的一些实施方案提供与羟考酮缀合的芳基羧酸,其中羧基与芳基部分被两个碳原子分开。该类别中的芳基羧酸包括但不限于苯丙酸及其取代的衍生物和肉桂酸的类似物。这些化合物在自然界资源丰富,是天然产物或代谢物(例如苯丙氨酸代谢)。

[0121] 苯丙酸在羧基官能团和苯环之间具有亚乙基。烷基链和芳基部分都可以具有取代基,例如羟基。这类化合物可以在苯丙氨酸代谢中发现。

[0122] 可用于本申请实践中的苯丙酸类的实例示于图6中,并且包括但不限于苯丙酸、黄木樨酸、3-羟基苯丙酸、4-羟基苯丙酸、2,3-二羟基苯丙酸、d,1-苯乳酸、邻、间或对-羟基-d,1-苯乳酸、苯丙酮酸及其衍生物。

[0123] 肉桂酸(3-苯基丙烯酸)是苯丙酸的不饱和类似物。肉桂酸以两种异构体形式存在:顺式(Z)和反式(E)。本发明的异构体不限于但优选为反式构型。与苯丙酸类似,肉桂酸的衍生物可以在分子的烯基或芳基部分上被取代。优选的取代基是羟基和甲氧基。某些肉桂酸类在苯丙氨酸代谢中发挥关键作用。

[0124] 可用于本申请实践中的肉桂酸类的实例示于图7中,并且包括但不限于肉桂酸、邻、间或对-香豆酸、2,3-二羟基肉桂酸、2,6-二羟基肉桂酸、咖啡酸、阿魏酸、异阿魏酸、5-羟基阿魏酸、芥子酸、2-羟基-3-苯基丙烯酸及其衍生物。

[0125] 本申请的一些实施方案提供了至少一种组合物,所述组合物具有共价连接至至少一种非甾体抗炎药(NSAID)、其衍生物、其盐或其组合的羟考酮。所述至少一种NSAID共价连接到羟考酮的C-6烯醇互变异构体、羟考酮的C-14羟基,或其中独立选择的芳基羧酸连接到羟考酮的C-6和羟考酮的C-14羟基上。NSAID可以是例如水杨酸类,例如阿司匹林、二氟尼柳或水杨酸(参见例如图8)。NSAID也可以是丙酸类,例如布洛芬、右旋布洛芬、萘普生、非诺洛芬、酮洛芬、右旋酮洛芬、氟比洛芬、奥沙普秦、洛索洛芬或其衍生物(参见例如图9)。NSAID也可以是乙酸类,例如吲哚美辛、托美丁、舒林酸、依托度酸、酮咯酸、双氯芬酸或其衍生物

(参见例如图10)。NSAID可以是昔康类,例如吡罗昔康、美洛昔康、替诺昔康、氯诺昔康、伊索昔康或其衍生物(参见例如图11)。NSAID也可以是芬那酸类,例如甲芬那酸、甲氯芬那酸、氟芬那酸、托芬那酸或其衍生物(参见例如图12)。NSAID也可以是选择性COX-2抑制剂,例如塞来昔布、伐地考昔、罗美昔布或其衍生物(参见例如图13)。

[0126] 本申请的一些实施方案提供至少一种羟考酮的缀合物,其经由预期途径施用时,在体内通过酶分解或化学分解,释放活性羟考酮及其相应的芳基羧酸或其代谢物。在用于本申请缀合物中的芳基羧酸优选在给定的剂量水平下是无毒的,并且优选为已知的药物、天然产物、代谢物或GRAS(公认是安全的,Generally Regarded As Safe)化合物(例如防腐剂、染料、风味调料等)或其无毒的模拟物,包括天然的、合成的或两者。

[0127] 本申请的化合物、缀合物、产物、前药、组合物和方法提供了例如降低超剂量潜在性、降低滥用或成瘾的潜在性和/或改善羟考酮与副作用分布或次优释放分布相关的特征。本申请不期望被以下理论所限,但据信,本申请可通过鼻内和静脉内途径提供抗滥用性,因为通过口服给药,所述缀合物、化合物、组合物、前药和/或产品会暴露于不同的酶和/或代谢途径,其中缀合物、化合物、组合物、产品和/或前药暴露于肠和首过代谢中的酶,而不是暴露于循环系统或粘膜中的酶,这限制了羟考酮从缀合物中释放出来。因此,可通过限制从本申请的前药、产品、组合物、化合物和/或缀合物释放的活性羟考酮获得的“快感”或“兴奋”并限制其他可替代的给药途径的有效性来提供抗滥用性和/或阻吓滥用性。

[0128] 当通过注射或鼻内途径施用本申请组合物时,本申请组合物优选不具有药理活性或具有显著降低的药理活性。然而,它们仍然是口服可生物利用的。另外,抛开任何特定理论的束缚,本申请组合物的生物可利用性可以是口服给药后化学键(即共价键)水解的结果。在本申请的至少一个实施方案中,当本申请的组合物、化合物、缀合物、产物或前药通过例如胃肠外途径递送时,羟考酮的释放被延迟、减少或阻碍。

[0129] 例如,在至少一个实施方案中,本申请的组合物在片剂、胶囊剂或其它口服剂型发生破碎后保持其有效性和抗滥用性和/或阻吓滥用性。相反地,羟考酮的非缀合(或“未缀合”)形式在破碎后立即释放,使得破碎片剂中的内容物可反过来通过注射或嗅吸来使用,产生瘾者所寻求的“快感”作用。

[0130] 在本申请的其它实施方案中,羟考酮的缀合物可以通过口服给药于动物或人类患者,并且在给药后通过在体内水解而释放活性羟考酮。不受任何特定理论的束缚,据信,由于芳基羧酸是天然存在的代谢物或其模拟物或药物活性化合物,所以这些缀合物可以容易被生理系统所识别,引起羟考酮的水解和释放。缀合物本身不具有药理活性或作为缀合物具有有限的药理活性,因此可遵循与母体药物不同的代谢途径。

[0131] 在本申请的一些实施方案中,对适于与羟考酮缀合的芳基羧酸(“配体”)进行的选择决定了羟考酮向循环系统中的释放且甚至当缀合物经由其它非口服途径施用时也可被控制。在一个实施方案中,当口服给药时,经修饰的羟考酮将释放类似于游离或未修饰的羟考酮。在另一个实施方案中,当口服给药时,经缀合的羟考酮以受控、延长或持续的形式或方式释放羟考酮。在进一步的实施方案中,该受控/持续/延长释放可以缓解母体药物的某些副作用并改善母体药物的安全性或滥用性,或两者。这些副作用可包括但不限于焦虑、挫伤、便秘、食欲降低、呼吸困难、头晕、嗜睡、喉咙痛、口干、昏睡、困倦、瘙痒、腹泻、头痛、恶心、胃痉挛、胃痛、腹痛、消化不良、胃炎、发冷、发热、厌食、抽搐、异常做梦、混乱、烦躁、欣

快、失眠、紧张、思维异常、呼吸困难、打嗝、皮疹、低血压、淋巴结病、耳鸣、异常视力、吞咽困难、嗝气、胃胀气、胃肠功能障碍、食欲增加、口腔炎、戒断症状、癫痫发作、水肿、外周水肿、口渴、不适、胸痛、面部水肿、ST抑郁、脱水、晕厥、偏头痛、异常步态、健忘症、运动过度、感觉不足、低血压、感觉异常、言语障碍、昏迷、震颤、眩晕、味觉厌恶、抑郁、激动、人格解体、情绪不适、幻觉、排尿困难、血尿、多尿、尿滞留、阳痿、咳嗽增多、声音改变、皮肤干燥、剥脱性皮炎、滥用、成瘾、闭经、胆汁郁积、死亡、龋齿、肝酶增多、痛觉过敏、性腺机能减退、低钠血症、肠梗阻、肌肉高渗、超剂量、心悸、不适当的抗利尿激素分泌综合征、荨麻疹、过敏反应或呕吐。在另一个实施方案中，经缀合的羟考酮将选择性地使羟考酮代谢为羟吗啡酮。在一些实施方案中，这些缀合物可以用于缓解疼痛，例如中度至重度疼痛，以具有抗滥用性或阻吓滥用的方式，潜在地减少或阻止母体药物或其代谢物的副作用。

[0132] 羟考酮和其他阿片样物质也具有高度成瘾性且易于滥用。阿片样物质的娱乐性药物滥用是常见的问题，通常是为了精神愉快（“快感”或“兴奋”）而开始服用口服剂量。随着时间的推移，药物滥用者经常增加口服剂量以达到更有力的“兴奋”或补偿所提高的阿片样物质耐受性。这种行为可能会升级，并导致探索其他给药方式，如鼻内（“嗅吸”）和静脉内（“注射”）给药。

[0133] 在本申请的一些实施方案中，与合适的芳基羧酸配体缀合的羟考酮在口服给药后不会引起潜在药物滥用者寻求的血浆浓度的快速达峰。在其它实施方案中，从这些缀合物释放的羟考酮具有延迟的 T_{max} ，并且可能有比未缀合的羟考酮更低的 C_{max} 。不受任何特定理论的约束，相信本申请的缀合物在经口服或其他非口服途径给药时，即使以较高剂量给药也不会产生“快感”，但仍然可提供和/或维持疼痛缓解。

[0134] 另外，在一些实施方案中，本申请中与合适的配体缀合的羟考酮当通过非口服途径给药时，不能有效地水解。因此，这些缀合物在经注射或嗅吸时与通过这些途径来给药的游离羟考酮相比，不产生经释放的羟考酮的高血浆或血液浓度。

[0135] 在进一步的实施方案中，本申请的缀合物由于包含共价结合的羟考酮而不能通过各种方法以物理操作将羟考酮阿片样物质从经缀合的羟考酮中释放，例如通过研磨或破碎固体剂型。此外，潜在药物滥用者在一定条件下可“提取”分子的活性部分，例如通过煮沸或用酸性或碱性溶液对缀合物进行处理，而本申请的缀合物在这样的条件下可表现出抗化学水解的能力，这种抗性比常规剂型的羟考酮和常规羟考酮产品具有显著优点。

[0136] 本申请的组合物、化合物、缀合物和前药可以是口服剂型。这些剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、囊片、糖锭、锭剂、粉剂、混悬液、糖浆剂、溶液剂或口服薄膜（OTF）剂型。优选的口服给药形式是胶囊剂、片剂、溶液剂和OTF剂型。

[0137] 固体剂型可以包括但不限于以下类型的赋形剂：抗粘剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、调味剂、染色剂、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂、甜味剂、其衍生物或其组合。

[0138] 本申请的口服制剂也可以包含在由水性液体或非水性液体构成的溶液或悬浮液中。制剂可以是乳剂，例如水包油型液体乳剂或油包水型液体乳剂。油可以通过以下方式给药：将纯化和灭菌的液体加入到制备的肠内配方中，然后将其放入例如不能吞咽的患者的进食管中。

[0139] 软凝胶剂或软明胶胶囊剂可以通过以下方式来制备，例如将制剂分散在合适的媒

介物(通常使用植物油)中以形成高粘性混合物。然后使用软凝胶剂工业中已知的技术和机器,用基于明胶的膜将该混合物进行包封。再将以此形成的各个单元干燥至恒重,作为可给药于人或动物患者的最终产品。

[0140] 咀嚼片例如可以通过如下方式进行制备:将本申请的化合物、组合物、缀合物、前药或制剂与被设计用于形成相对柔软的调味片剂剂型的赋形剂混合,所述片剂剂型旨在被咀嚼而非被吞咽。在压制前,可以应用传统的压片机器和程序,例如直接压制和造粒,即压片。制备药物固体剂型的本领域技术人员知晓所用的方法和机器,因为咀嚼剂型是制药工业中非常常见的剂型。

[0141] 膜包衣片剂例如可以通过如下方式进行制备:使用诸如旋转盘包衣法或空气悬浮法等工艺技术将连续的膜层沉积到包含本申请化合物、缀合物、组合物、前药或制剂的片剂上,从而对片剂进行包衣。

[0142] 压制片剂例如可以通过如下方式进行制备:将制剂与旨在在崩解性中加入粘合性的赋形剂进行混合。将混合物使用药物行业中本领域技术人员已知的方法和机器直接压制,或先造粒然后再进行压制。然后根据市场需要对所得的压制片剂按剂量单位进行包装,例如包装在单位剂量装、卷装、散装瓶,泡罩装等中。

[0143] 本申请还可以考虑使用由各种材料制备的生物学上可接受的载体。所述材料包括但不限于稀释剂、粘合剂和粘附剂、润滑剂、增塑剂、崩解剂、着色剂、增容剂,调味剂、甜味剂和杂项材料,如缓冲剂和吸附剂,以制备具体的药物组合物。

[0144] 粘合剂可以选自多种材料,例如羟丙基甲基纤维素、乙基纤维素或其它合适的纤维素衍生物、聚维酮、丙烯酸和甲基丙烯酸共聚物、药用釉料、胶质、乳衍生物如乳清、淀粉和衍生物,以及本领域技术人员已知的其它常规粘合剂。示例性非限制性溶剂为水、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或其混合物或组合。示例性非限制性增容剂包括糖、乳糖、明胶、淀粉、二氧化硅及其衍生物。

[0145] 应当理解,除了上述特别提及的成分之外,本申请的制剂可以包括其它合适的试剂,例如调味剂,防腐剂和抗氧化剂等。所述抗氧化剂优选为食品级的,并且可包括例如维生素E、胡萝卜素、BHT或其它抗氧化剂或其衍生物。

[0146] 可以通过混合包含在本申请的组合物、化合物、缀合物、制剂和/或前药中的其它化合物可以是:例如药物惰性成分,例如固体和液体稀释剂,如用于片剂或胶囊的乳糖、右旋糖、蔗糖、纤维素、淀粉或磷酸钙;用于软胶囊剂的橄榄油或油酸乙酯;以及用于混悬剂或乳剂的水或植物油;润滑剂,如二氧化硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或硬脂酸钙和/或聚乙二醇;胶凝剂,如胶态粘土;增稠剂,如西黄蓍胶或海藻酸钠;粘合剂,如淀粉、阿拉伯胶、明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;崩解剂,如淀粉、海藻酸、海藻酸盐或淀粉羟乙酸钠;泡腾混合物;染料;甜味剂;润湿剂,如卵磷脂、聚山梨酯或月桂基硫酸盐;或其它治疗上可接受的辅助成分,如保湿剂、防腐剂、缓冲剂和抗氧化剂,对于所述制剂,这些成分是的已知添加剂。

[0147] 对于本申请的各种实施方案的口服给药,含有破碎剂、稀释剂、分散剂和/或表面活性剂的细粉末剂或颗粒剂可以存在于:饮剂、水剂或糖浆剂、呈干燥状态的胶囊剂或扁囊剂、其中可能包括助悬剂的非水性混悬剂,或在水剂或糖浆中的混悬剂中。若需要,也可以包括调味剂、防腐剂、助悬剂、增稠剂或乳化剂。

[0148] 用于口服给药的液体分散体可以为糖浆剂、乳剂或混悬剂。糖浆剂可以含有例如蔗糖或蔗糖与甘油和/或甘露醇和/或山梨醇作为载体。具体地,用于糖尿病患者的糖浆剂可仅含有不代谢成葡萄糖或仅非常少量代谢成葡萄糖的物质作为载体,例如山梨糖醇。混悬剂和乳剂可以含有载体,例如天然胶、琼脂、海藻酸钠、果胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素、聚乙烯醇或其衍生物或组合。

[0149] 本申请的羟考酮制剂可以为例如羟考酮和一种或多种其它非麻醉活性成分根据预期的适应症或非标签指定用途的组合疗法。这些活性药物的实例包括但不限于对乙酰氨基酚、苯丙醇胺、后马托品、布洛芬、阿司匹林、非尼拉敏、氯苯那敏、去氧肾上腺素、伪麻黄碱、美吡拉敏、愈创甘油醚及其衍生物和组合。本申请经缀合的羟考酮可以与这些或其它活性物质中的一种或其组合共同制剂,或不与其他活性成分一起而仅作为单独的活性成分进行制剂。

[0150] 本申请的缀合物、化合物、组合物、制剂和/或前药可以用于治疗患有疾病、障碍或病症的患者(人或动物)的方法,所述疾病、障碍或病症需要阿片样物质与患者的阿片受体结合,或通过结合或抑制阿片样物质与患者的阿片受体结合来介导。治疗步骤包括按治疗有效量向患者口服施用本申请中描述的至少一种羟考酮的缀合物、化合物、组合物、前药或制剂。当与等摩尔量的未缀合羟考酮相比时,所述缀合物可以表现出较慢的释放速率和AUC。在其它实施方案中,当与未缀合的羟考酮相比时,本申请的至少一种缀合物、化合物、组合物、前药或制剂表现出口服PK分布较小变异性。

[0151] 在其它实施方案中,本申请提供的至少一种羟考酮缀合物、化合物、组合物、前药或制剂,当与等摩尔量的未缀合羟考酮相比时,其量足以提供治疗上等效的AUC(曲线下面积)。在进一步的实施方案中,本申请提供的羟考酮缀合物、组合物、化合物、制剂或前药,当与未缀合羟考酮相比时,其量足以提供治疗上等效的AUC,但在血浆中具有较低的 C_{max} (峰浓度)或在血浆浓度中不提供等效的 C_{max} 。在一些方面,本申请提供的缀合物、组合物、化合物、制剂或前药,当与未缀合羟考酮相比时,其量足以提供治疗上等效的 C_{max} 。

[0152] 可以通过本申请的前药或组合物来治疗的合适的疾病、障碍或病症为麻醉药成瘾或药物成瘾和/或急性或慢性疼痛等。

[0153] 本申请的前药、组合物、化合物、缀合物或制剂可以制备成口服剂型,但不限于此。这些剂型包括但不限于片剂、胶囊剂、囊片、糖锭、锭剂、粉剂、混悬液、糖浆剂、溶液剂或口服薄膜(OTF)剂型。口服给药形式的示例有胶囊剂、片剂、溶液剂和OTF剂型。固体剂型可以包括以下类型的赋形剂:抗粘剂、粘合剂、包衣剂、崩解剂、填充剂、调味剂、着色剂、助流剂、润滑剂、防腐剂、吸附剂和甜味剂。目前批准的羟考酮剂型是片剂、胶囊剂、改良的释放胶囊、延长释放片、控释胶囊、栓剂、注射用粉剂、口服液、止咳糖浆和注射剂。

[0154] 本申请缀合物的剂量取决于其分子量和作为整个缀合物的一部分的羟考酮的相应重量百分数,因此可以高于游离羟考酮的剂量。基于盐酸羟考酮的口服剂量强度计算剂量范围,其中速释制剂为约2.5mg至约30mg,延长释放制剂为约10mg至约80mg。应将滴定剂滴定至可起适当的镇痛作用的量,同时尽量减少不良反应。一些示例剂量包括但不限于2.5, 4.8355, 5, 7.5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80mg。本申请的缀合物的剂量可以更高,这取决于其分子量和作为整个缀合物的一部分的羟考酮的相应重量百分数。由盐酸羟考酮向羟考酮前药的剂量换算可以使用以下公式进行:

[0155] 剂量(OC前药) = $f_{BA} \times \text{剂量(OC HCl)} \times \text{MW(OC前药)} / 351.83 \text{g/mol}$

[0156] OC = 羟考酮

[0157] HCl = 盐酸

[0158] MW = 分子量

[0159] f_{BA} = 校正因子, 考虑未改性羟考酮与本发明前药或缀合物之间的生物利用度差异

[0160] 本申请经缀合的羟考酮的合适的剂量包括但不限于约0.5mg或更高, 或者约2.5mg或更高, 或者约5.0mg或更高, 或者约7.5mg或更高, 或者约10mg或更高, 或者约20mg或更高, 或者约30mg或更高, 或者约40mg或更高, 或者约50mg或更高, 或者约60mg或更高, 或者约70mg或更高, 或者约80mg或更高, 或者约90mg或更高, 或者约100mg或更高, 还包括其任何额外的增量, 例如0.1, 0.2, 0.25, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.75, 0.8, 0.9或1.0mg及其任何额外的倍数(例如, $\times 2$, $\times 2.5$, $\times 5$, $\times 10$, $\times 100$ 等)。本申请还包括剂量制剂, 包括目前被批准的羟考酮制剂, 其中剂量可以使用通过盐酸羟考酮的量来确定的上述公式来计算。本申请提供了配制为用于单一疗法或与其它活性药物成分联用的组合疗法的剂型。

[0161] 本申请的羟考酮与NSAID衍生物的缀合物具有许多优点, 包括但不限于: 与游离羟考酮相比, 降低了羟考酮血浆浓度的患者变异性、降低了药物滥用潜在性、降低了由化学或物理操作导致全剂量羟考酮释放的危险性、通过与芳基羧酸或其衍生物的共价连接改善剂型、增加或减少羟考酮的代谢和/或降低药物滥用以外的副作用。

[0162] 阿片样镇痛药的副作用包括胃肠功能紊乱, 这是因为阿片样物质与胃肠道中存在的 μ (μ) 受体结合。胃中的副作用可包括盐酸分泌减少、胃能动性降低以及由此而导致的长胃排空时间延长(这可导致例如食管反流)。胃内容物向十二指肠的移行可被延迟多达12小时, 并妨碍口服药物的吸收。在小肠中, 阿片样镇痛药会减少胆汁、胰腺和肠道的分泌, 并延缓食物在小肠中的消化。给药阿片样物质后, 结肠中的推动性蠕动波减弱或消除, 并且张力被增加到痉挛点。由此导致的肠道内容物的移行延迟使粪便相当干燥, 这进一步阻碍了它们前进通过结肠。这些作用连同由于药物对中枢的作用而对排便反射的正常感觉刺激的疏忽促成了由阿片样物质引起的便秘或“OIC”。

[0163] 羟考酮用于治疗中度至重度疼痛。本申请的前药可以用于缓解疼痛或用于治疗可能需要阻断阿片受体的任何病症。本申请的缀合物可以降低阿片类镇痛药的副作用, 包括减少或抑制便秘作用。

[0164] 本申请还提供了用于制备本申请经缀合的羟考酮的合成方法。在一个实施方案中, 本申请的合成方法包括以下步骤: 必要时保护配体; 如果未呈活化形式, 则对配体中的羧基进行活化; 在碱存在下, 将经活化的配体加入羟考酮, 反之亦然; 除去配体保护基团(如果适用)。

[0165] 如果芳基羧酸含有可能干扰与羟考酮偶联的任何其他反应性官能团, 则可能需要首先连接一个或多个保护基。根据官能团的类型和反应条件, 可以使用任何合适的保护基。一些保护基的实例为: 乙酰基(Ac)、 β -甲氧基乙氧基甲基醚(MEM)、甲氧基甲基醚(MOM)、对甲氧基苄基醚(PMB)、三甲基甲硅烷基(TMS)、叔丁基二甲基甲硅烷基(TBDPS)、三异丙基甲硅烷基(TIPS)、苄基氧基羰基(Cbz)、对甲氧基苄基羰基(Moz)、叔丁氧基羰基(Boc)、9-苄基甲氧基羰基(Fmoc)、苄基(Bn)、对甲氧基苄基(MPM)和甲苯磺酰基(Ts)。由羰基官能团临时形成缩醛或缩酮也可以是合适的。

[0166] 应当对配体中的羧基进行活化以与羟考酮反应并产生相当量的缀合物。该活化可以通过本领域技术人员已知的多种偶联剂以多种方式实现。所述偶联剂的实例为：N,N'-二环己基碳二亚胺(DCC)、N-(3-二甲基氨基丙基)-N'-乙基碳二亚胺(EDCI)、N,N'-二异丙基碳二亚胺(DIC)、1,1'-羰基二咪唑(CDI)或其他碳二亚胺；(苯并三唑-1-基氧基)三(二甲基氨基)磷六氟磷酸盐(BOP)、溴三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBrop)、(苯并三唑-1-基氧基)三吡咯烷基磷六氟磷酸盐(PyBOP)或其他基于磷的试剂；O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓六氟磷酸盐(HBTU)、O-(苯并三唑-1-基)-N,N,N',N'-四甲基脲鎓四氟硼酸盐(TBTU)、氟-N,N,N',N'-四甲基甲脲鎓六氟磷酸盐(TFFH)、N,N,N',N'-四甲基-O-(N-琥珀酰亚胺基)脲鎓四氟硼酸盐(TSTU)或其它基于胺的试剂。芳基羧酸也可以转化为合适的酰卤、酰基叠氮化物或混合酸酐。

[0167] 在合成羟考酮的芳基羧酸缀合物的方案中的任何步骤可能需要碱。合适的碱包括但不限于4-甲基吗啉(NMM)、4-(二甲基氨基)吡啶(DMAP)、N,N-二异丙基乙胺、双(三甲基甲硅烷基)氨基锂、二异丙基氨基锂(LDA)、任何碱金属的叔丁醇盐(如叔丁醇钾)、任何碱金属的氢化物(如氢化钠)、任何碱金属的醇盐(如甲醇钠)、三乙胺或任何其它叔胺。

[0168] 在合成羟考酮的芳基羧酸缀合物的方案中,可用于任何反应的合适的溶剂包括但不限于丙酮、乙腈、丁醇、氯仿、二氯甲烷、二甲基甲酰胺(DMF)、二甲基亚砜(DMSO)、二恶烷、乙醇、乙酸乙酯、乙醚、庚烷、己烷、甲醇、甲基叔丁基醚(MTBE)、异丙醇、乙酸异丙酯、二异丙醚、四氢呋喃、甲苯、二甲苯或水。

[0169] 在一些实施方案中,前药是疏水性的,因此水溶性差。当所述化合物与水混合时,导致凝胶状稠度或块状的混悬液。不受任何理论束缚,据信,当人类受试者(或动物受试者)试图鼻内吸入(“嗅吸”)时,这些化合物也会凝结或变得团块化。这种性质不仅会使鼻内滥用的尝试成为不愉快的经历,而且还可能阻止前药渗透鼻粘膜。因此,对于该给药途径而言,这些化合物是无效的。

[0170] 本申请还提供用于治疗或预防患者(人类或动物)的药物戒断症或疼痛的药物试剂盒。患者可能是人类或动物患者。合适的人类患者包括例如儿科患者、老年患者和普通患者。在至少一个实施方案中,试剂盒在包装中包含特定量(参见下面给出的示例性量,然而,本领域技术人员应当理解的这是无法穷尽的,并且也可以根据待治疗的患者、或待处理的疾病、病症或障碍设定其它剂量)的单独剂量,所述单独剂量含有药学有效量的本申请的至少一种羟考酮缀合物。该试剂盒还可以包括使用该试剂盒的说明书。说明书可用于指导所述缀合物在约2mg至约200mg/剂量的剂量范围内的使用,包括约3mg、约4mg、约5mg、约6mg、约7mg、约8mg、约9mg、约10mg、约11mg、约12mg、约13mg、约14mg、约15mg、约16mg、约17mg、约18mg、约19mg、约20mg、约21mg、约22mg、约23mg、约24mg、约25mg、约26mg、约27mg、约28mg、约29mg、约30mg、约31mg、约32mg、约33mg、约34mg、约35mg、约36mg、约37mg、约38mg、约39mg、约40mg、约41mg、约42mg、约43mg、约44mg、约45mg、约46mg、约47mg、约48mg、约49mg、约50mg、约51mg、约52mg、约53mg、约54mg、约55mg、约56mg、约57mg、约58mg、约59mg、约60mg、约61mg、约62mg、约63mg、约64mg、约65mg、约66mg、约67mg、约68mg、约69mg、约70mg、约71mg、约72mg、约73mg、约74mg、约75mg、约76mg、约77mg、约78mg、约79mg、约80mg、约81mg、约82mg、约83mg、约84mg、约85mg、约86mg、约87mg、约88mg、约89mg、约90mg、约91mg、约92mg、约93mg、约94mg、约95mg、约96mg、约97mg、约98mg、约99mg、约100mg、约101mg、约102mg、约103mg、约

104mg、约105mg、约106mg、约107mg、约108mg、约109mg、约110mg、约111mg、约112mg、约113mg、约114mg、约115mg、约116mg、约117mg、约118mg、约119mg、约120mg、约121mg、约122mg、约123mg、约124mg、约125mg、约126mg、约127mg、约128mg、约129mg、约130mg、约131mg、约132mg、约133mg、约134mg、约135mg、约136mg、约137mg、约138mg、约139mg、约140mg、约141mg、约142mg、约143mg、约144mg、约145mg、约146mg、约147mg、约148mg、约149mg、约150mg、约151mg、约152mg、约153mg、约154mg、约155mg、约156mg、约157mg、约158mg、约159mg、约160mg、约161mg、约162mg、约163mg、约164mg、约165mg、约166mg、约167mg、约168mg、约169mg、约170mg、约171mg、约172mg、约173mg、约174mg、约175mg、约176mg、约177mg、约178mg、约179mg、约180mg、约181mg、约182mg、约183mg、约184mg、约185mg、约186mg、约187mg、约188mg、约189mg、约190mg、约191mg、约192mg、约193mg、约194mg、约195mg、约196mg、约197mg、约198mg、约199mg和约200mg/剂量。特定量的单独剂量可包括约1至约100个单独的剂量、或者约1至约60个单独剂量、或者约10至约30个单独剂量,包括约1个、约2个、约5个、约10个、约15个、约20个、约25个、约30个、约35个、约40个、约45个、约50个、约55个、约60个、约70个、约80个、约100个,并且包括其中任何额外的增量(例如1、2、5或10)及其中任何额外的倍数(例如 $\times 2$ 、 $\times 2.5$ 、 $\times 5$ 、 $\times 10$ 、 $\times 100$ 等)。

[0171] 通过参考以下实施例将更好地理解本申请及其优点。提供这些实施例以描述本申请的具体实施方案。这些具体实施例并不用于限制本申请的范围和主旨。本领域技术人员应当理解,本申请全部范围包括所附权利要求书中所限定的主题以及这些权利要求的任何变化替换形式、修改形式或等价形式。

[0172] 实施例

[0173] 实施例1:本申请经缀合的羟考酮的口服PK分布

[0174] 测定本申请的多种前药缀合物的口服PK曲线。以相当于2mg/kg羟考酮游离碱的缀合物向大鼠口服给药,并通过LC-MS/MS来测量释放的羟考酮随时间变化的血浆浓度。结果列于下表1、2和3中:

[0175] 表1对大鼠口服给药后羟考酮缀合物释放的羟考酮药代动力学参数

[0176]

缀合物	AUC [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} [h]	%-AUC of OC	%-C _{max} of OC	%-t _{max} of OC
6-布洛芬-OC	77.9	39.5	0.44	83%	62%	47%
6-肉桂酸-OC	55.9	35.5	0.30	60%	56%	32%
4-MeO-Bz-OC	55.5	28.5	0.25	59%	61%	33%
6-非诺洛芬-OC	21.6	14.0	0.25	69%	87%	83%
6-酪洛芬-OC	25.5	14.7	0.25	81%	91%	83%
6-托芬那酸-OC	17.2	7.0	1.38	55%	44%	458%
4-OH-Bz-OC	53.5	35.4	0.75	58%	69%	188%
3-ABz-OC	52.9	45.5	0.55	83%	96%	122%

[0177] OC:羟考酮

[0178] AUC:曲线下面积

[0179] C_{max}:峰值血浆浓度

[0180] t_{max}:血浆浓度峰值的时间

[0181] 图14示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的

羟考酮血浆浓度。

[0182] 图15示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0183] 图16示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0184] 图17示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和非诺洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0185] 图18示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和酮洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0186] 图19示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和托芬那酸-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0187] 图24示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0188] 图36示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和3-氨基-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0189] 在其他实验中,以相当于2mg/kg羟考酮游离碱的缀合物对大鼠口服给药,并通过LC-MS/MS测量释放的羟吗啡酮随时间变化的血浆浓度。结果列在下表2中:

[0190] 表2对大鼠口服给药后羟考酮缀合物释放的羟吗啡酮的PK参数

[0191]

缀合物	AUC [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} [h]	%-AUC of OC	%-C _{max} of OC	%-t _{max} of OC
6-布洛芬-OC	8.4	3.7	1.15	83%	59%	131%
6-肉桂酸-OC	9.2	4.3	0.35	91%	68%	40%
4-MeO-Bz-OC	6.7	4.7	0.25	51%	63%	83%
6-非诺洛芬-OC	4.6	3.3	0.25	67%	68%	100%
6-酮洛芬-OC	4.3	3.7	0.25	62%	77%	100%
6-托芬那酸-OC	1.2	1.3	0.31	17%	26%	125%
4-OH-Bz-OC	3.3	2.1	0.25	55%	49%	100%
3-ABz-OC	3.6	2.0	0.44	69%	49%	97%

[0192] 图25示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0193] 图26示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0194] 图27示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0195] 图28示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和非诺洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0196] 图29示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和酮洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0197] 图30示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比了由盐酸羟考酮和托芬那酸-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0198] 图31示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0199] 图37示出大鼠口服给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和3-氨基-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0200] 实施例2:本申请经缀合的羟考酮的鼻内PK分布

[0201] 测定本申请的多种前药缀合物的鼻内PK曲线。以相当于2mg/kg羟考酮游离碱的缀合物向大鼠鼻内给药,并通过LC-MS/MS来测量释放的羟考酮随时间变化的血浆浓度。结果列于下表4和5中:

[0202] 表4对大鼠鼻内给药后羟考酮缀合物释放的羟吗啡酮的PK参数

[0203]

缀合物	AUC [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} [h]	%-AUC of OC	%-C _{max} of OC	%-t _{max} of OC
6-布洛芬-OC	81.6	131.7	0.083	23%	10%	100%
6-肉桂酸-OC	225.0	497.2	0.083	39%	22%	100%
4-MeO-Bz-OC	372.9	949.4	0.083	68%	48%	100%
4-OH-Bz-OC	339.9	759.2	0.083	58%	41%	100%

[0204] 图20示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0205] 图21示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0206] 图22示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0207] 图23示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的羟考酮血浆浓度。

[0208] 在其他实验中,以相当于2mg/kg羟考酮游离碱的缀合物对大鼠鼻内给药,并通过LC-MS/MS测量释放的羟吗啡酮随时间变化的血浆浓度。结果列在下表6中:

[0209] 表6对大鼠鼻内给药后羟考酮缀合物释放的羟吗啡酮的PK参数

[0210]

缀合物	AUC [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	t _{max} [h]	%-AUC of OC	%-C _{max} of OC	%-t _{max} of OC
6-布洛芬-OC	0.7	1.0	0.500	11%	11%	143%
6-肉桂酸-OC	1.7	2.4	0.500	18%	18%	133%
4-MeO-Bz-OC	7.2	9.4	0.367	65%	60%	105%
4-OH-Bz-OC	11.8	19.0	0.450	58%	61%	90%

[0211] 图32示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比了盐酸羟考酮和布洛芬-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0212] 图33示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比了盐酸羟考酮和肉桂酸-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0213] 图34示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比了由盐酸羟考酮和4-MeO-Bz-OC产生的羟吗啡酮血浆浓度。

[0214] 图35示出大鼠鼻内给药研究的PK分布图,对比由盐酸羟考酮和4-OH-Bz-OC产生的

羟吗啡酮血浆浓度。

[0215] 实施例3:抗篡改性

[0216] 滥用药物的有效滥用形式也可以抵抗化学篡改。本申请中的前体药物也具有这一特征。采用几种常见的篡改场景,通过液质联用法 (LC-MS/MS) 测定OC释放的百分数。如表7所示的结果表明在OC前药具有非常高的抗篡改性,释放很少至没有释放OC。

[0217] 实施例4:比较试验

[0218] 本申请利用阿片样物质、羟考酮与各种芳基羧酸的共价缀合,通过要求活性药物成分 (API)、羟考酮在口服给药后在体内释放,从而降低引起过量或滥用的可能性。这些缀合物旨在作为已知安全但高度滥用的母体分子的前药。为了实现前药的普遍接受的定义,缀合物不具有显着的药理学活性,并且仅在体内释放活性部分后变得有效。

[0219] 本申请涉及羟考酮缀合物,其可以在结构上类似于先前描述的实施例,但其性质是非常的不同且不明显。为了说明这一点,将一些本申请要求保护的羟考酮缀合物的口服药代动力学 (PK) 分布图与结构相似的氢可酮、氢吗啡酮和羟吗啡酮的缀合物作图。

[0220] 将从缀合物释放的每种阿片样物质的血浆浓度测量值以等摩尔量的母体阿片样物质的相应最大血浆浓度 (C_{max}) 归一化 (即母体阿片样物质的 C_{max} 设定为100%)。所得到的PK曲线显示从各种缀合物释放的阿片样物质的血浆浓度作为每个相应母体阿片样物质的峰值血浆浓度 (C_{max}) 的百分数。这有助于比较与相同羧酸缀合的不同阿片样物质的几种缀合物产生的阿片样物质浓度。

[0221] 例如,图38将羟考酮的两种苯甲酸缀合物与氢可酮的类似缀合物进行比较。尽管氢可酮缀合物作为其母体阿片样物质 (重酒石酸氢可酮) 产生类似的释放的阿片样物质血浆浓度,但是与它们的母本阿片样物质 (盐酸羟考酮) 相比,羟考酮缀合物显示出钝化的释放的阿片样物质浓度。

[0222] 图39将与4-羟基-苯甲酸缀合的两种羟考酮前药和一种与相同酸缀合的氢可酮进行比较。在该实施例中,尽管氢可酮与羟考酮一样,与相同的酸共价连接,但是与羟考酮缀合物相比,氢可酮缀合物表现出较高的阿片样物质释放。有趣的是,羟考酮缀合物具有相似的生物利用度,尽管其中一种缀合物包含两个4-羟基-苯甲酸分子,而另一个仅有一个。

[0223] 图40显示了羟考酮和氢可酮的4-甲氧基苯甲酸缀合物的相对PK分布图。同样,两种不同阿片类物质的释放情况非常不同,也无法预测。

[0224] 图41说明了羟考酮和氢可酮的肉桂酸缀合物的PK谱。尽管连接了相同的肉桂酸基团,但是与羟考酮缀合物相比,氢可酮缀合物释放更多的阿片样物质。具有单一缀合肉桂酸分子的羟考酮前药与具有两个肉桂酸分子的羟考酮前药相比显示出显着更高的羟考酮释放。

[0225] 类似地,图42和43将羟考酮前药与氢吗啡酮前药比较,图44至45将羟考酮前药与羟吗啡酮前药进行比较,图46至47将羟考酮前药与羟吗啡酮前药进行比较。

[0226] 现以完整、清楚、简明和精确的术语描述本申请的PK分布图数据,以使本领域的任何技术人员能够实践它们。应当理解,前述内容描述了本申请的优选实施例,并且在不脱离如所附权利要求中阐述的本发明的精神或范围的情况下,可以对其进行修改。

[0227] 表7各羟考酮前药实施例的抗篡改特性

[0228]

篡改条件	水		1N HCl	5% 碳酸氢盐
	室温		室温	室温
时间 (hours)	1	24	1	1
Bz-OC	0%	0%	0%	0%
(4-OH-Bz)2-OC	0%	0%	0%	0%
(3-ABz)2-OC	0%	0%	0%	0%
(3-OH-Bz)2-OC	0%	0%	0%	0%
(Bz)2-OC	0%	0%	0%	0%
(4-MeO-Bz)2-OC	0%	0%	0%	0%
(4-OH-3-MeO-Bz)2-OC	0%	0%	0%	0%
2-ABz-OC	<1%	<1%	0%	3%
(Cin)2-OC	0%	0%	0%	0%
4-MeO-Bz-OC	0%	<1%	<1%	<1%
2-OH-Bz-OC	0%	0%	0%	5%
4-OH-Bz-OC	0%	0%	0%	0%
3-Abz-OC	0%	0%	<1%	<1%
Naprox-OC	0%	0%	<1%	0%
4-OH-3-MeO-Bz-OC	0%	0%	0%	0%
3-OH-Bz-OC	0%	0%	<1%	0%
Ketopr-OC	0%	<1%	2%	3%
Ibu-OC	0%	0%	2%	2%
Cin-OC	0%	0%	0%	<1%

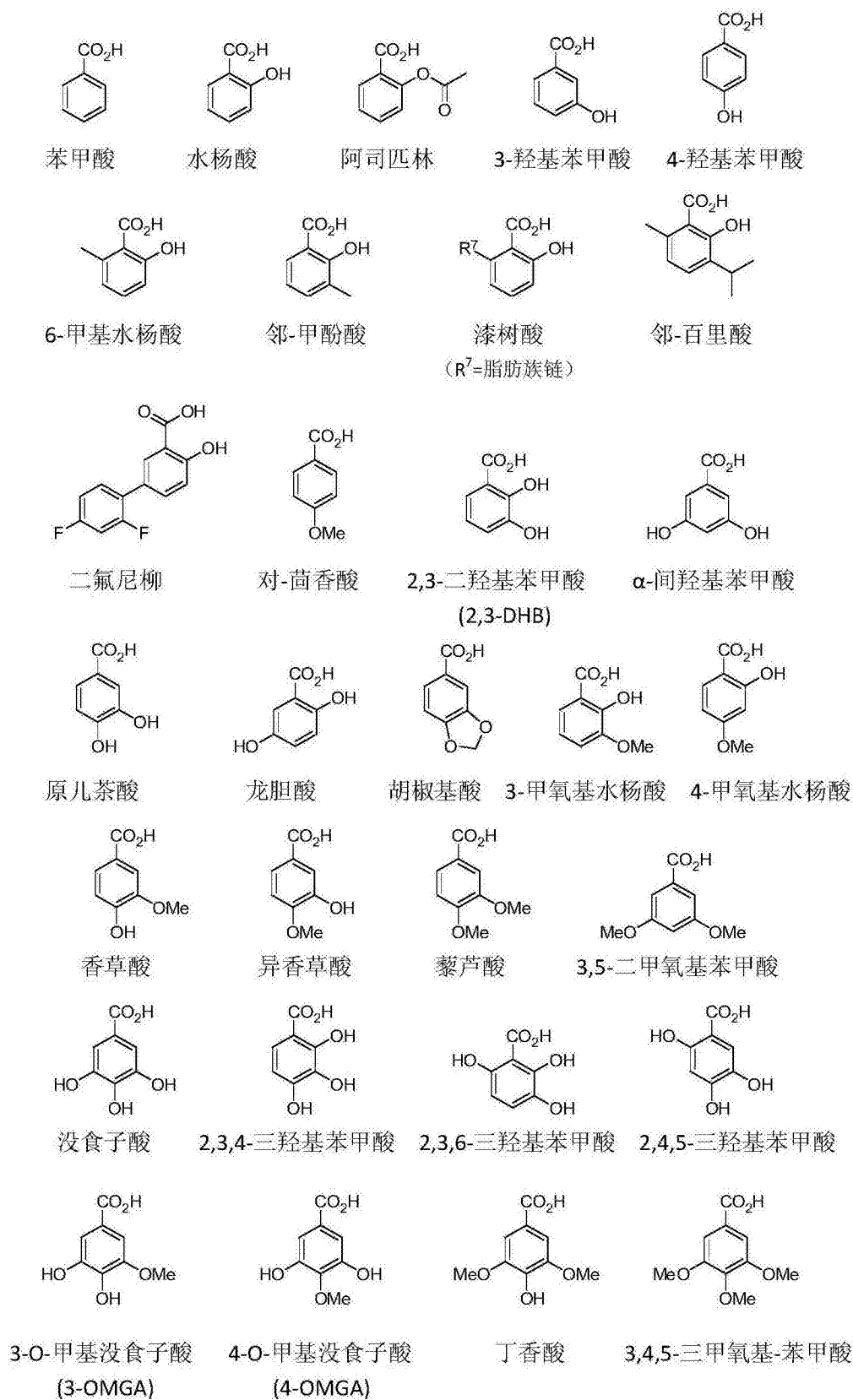
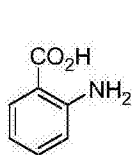
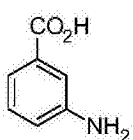


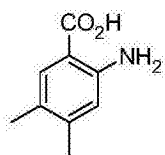
图1



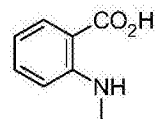
邻氨基苯甲酸



3-氨基苯甲酸



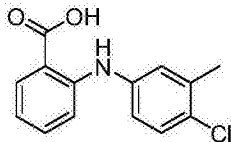
4,5-二甲基邻氨基苯甲酸



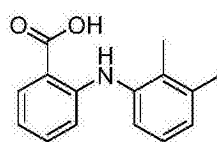
N-甲基邻氨基苯甲酸



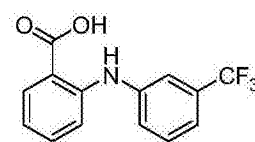
芬那酸



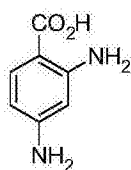
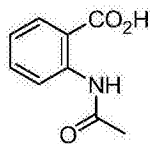
托芬那酸



甲芬那酸



氟芬那酸

2,4-二氨基苯甲酸
(2,4-DABA)

N-乙酰基邻氨基苯甲酸

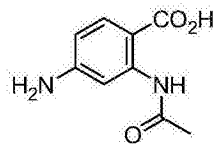
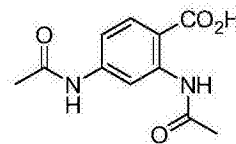
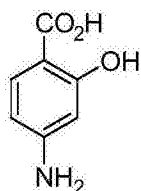
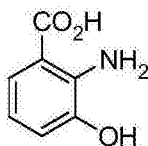
2-乙酰基氨基-
4-氨基苯甲酸2,4-二乙酰基氨基
苯甲酸

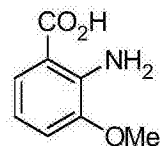
图2



4-氨基水杨酸



3-羟基邻氨基苯甲酸



3-甲氧基邻氨基苯甲酸

图3

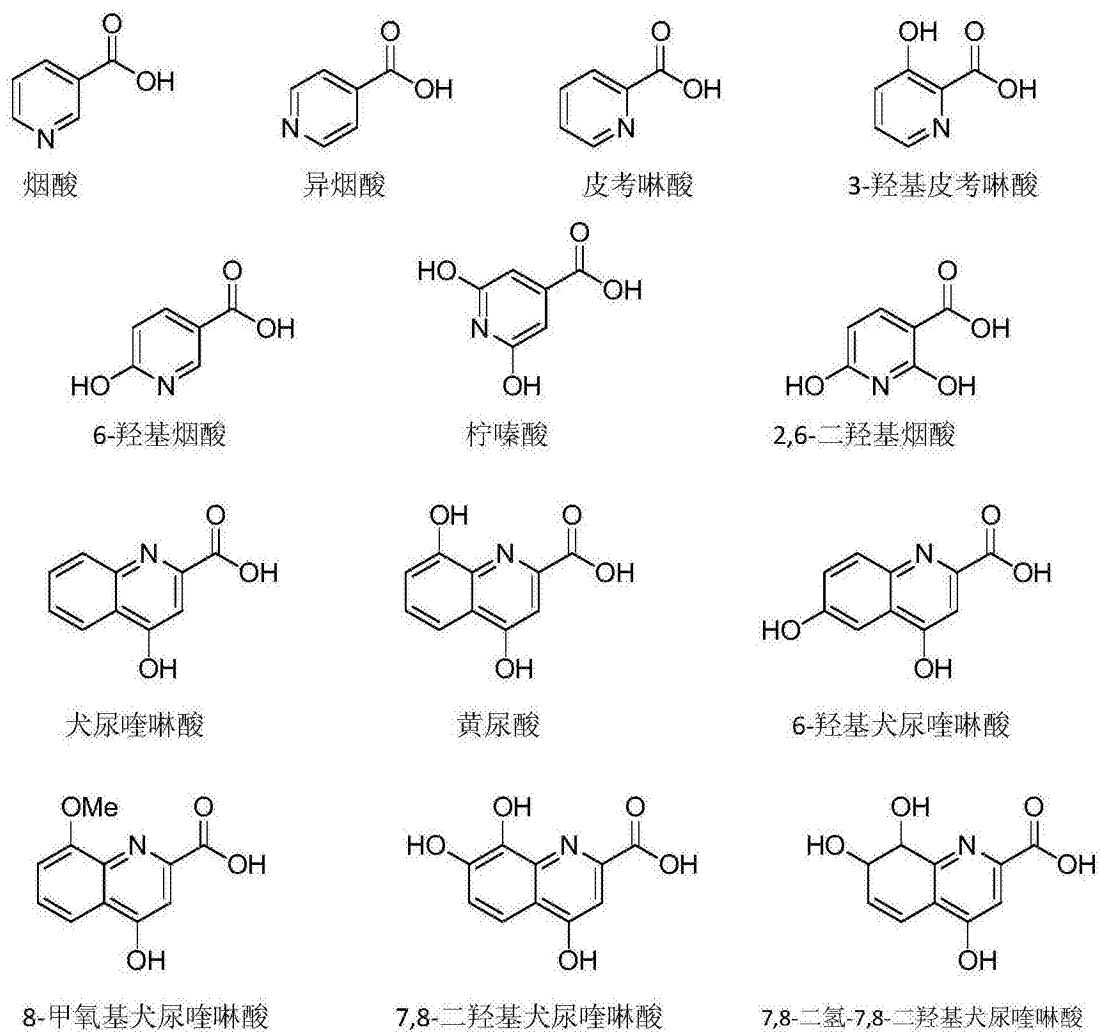


图4

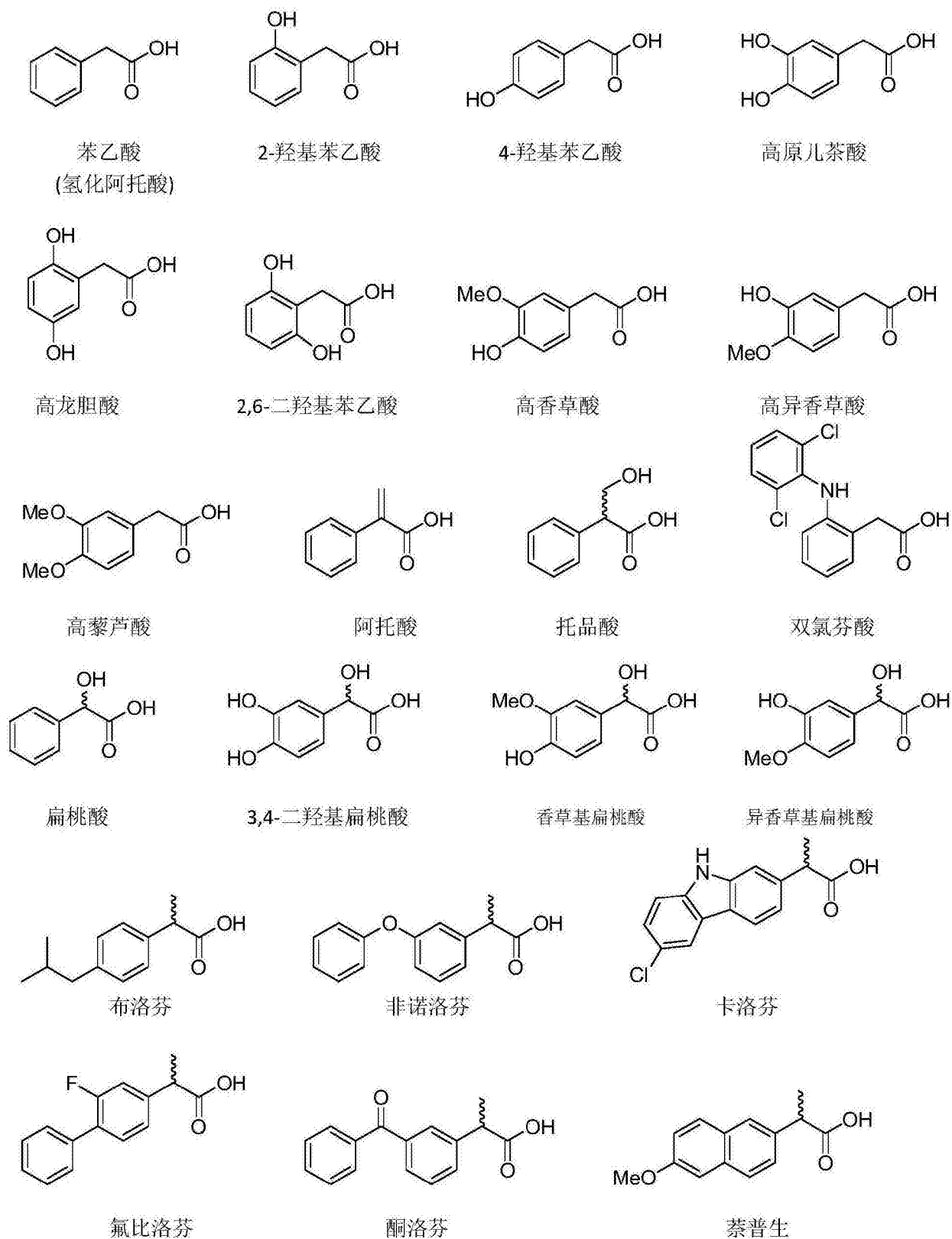


图5

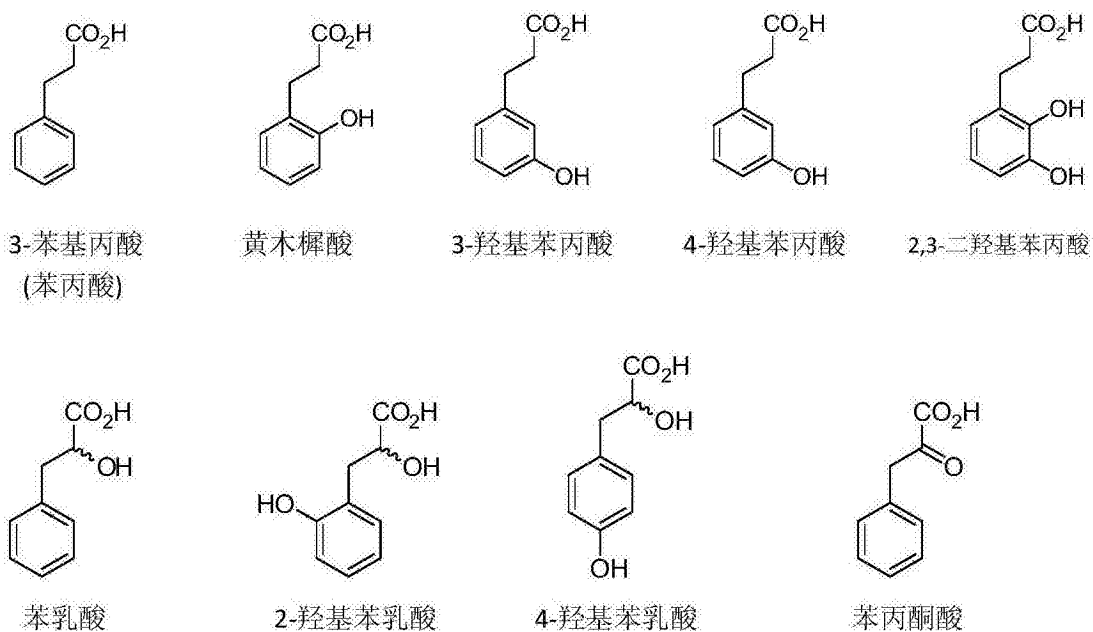


图6

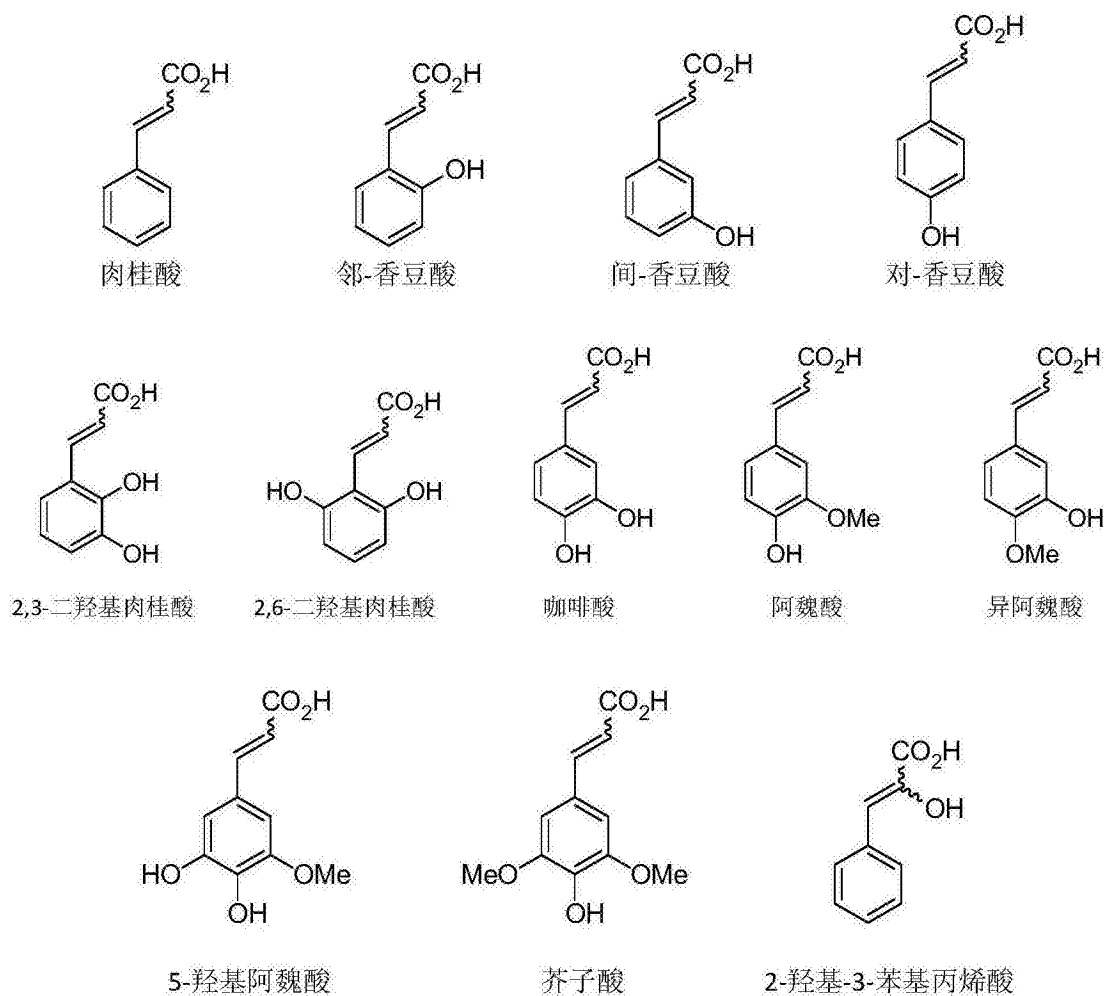
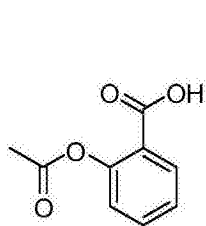
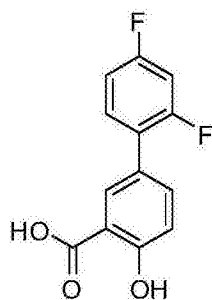


图7

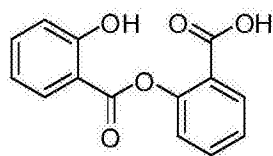
水杨酸类



阿司匹林



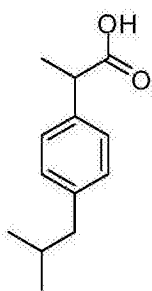
二氟尼柳



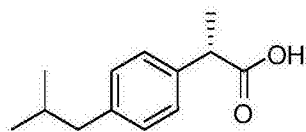
水杨酸

图8

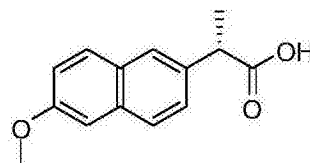
丙酸类



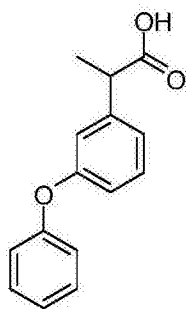
布洛芬



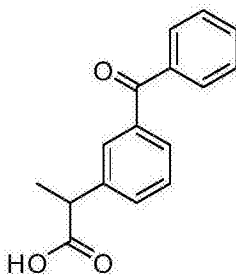
右旋布洛芬



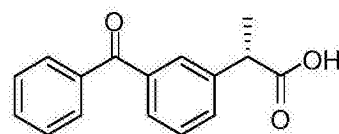
萘普生



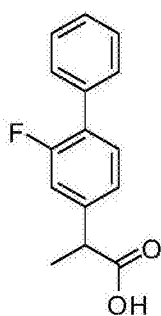
非诺洛芬



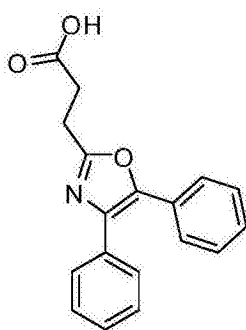
酮洛芬



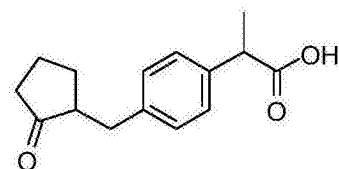
右旋酮洛芬



氟比洛芬



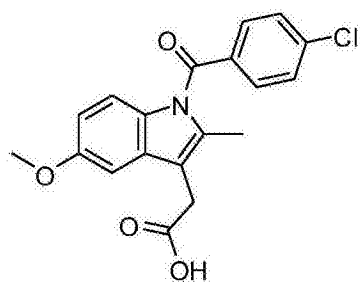
奥沙普秦



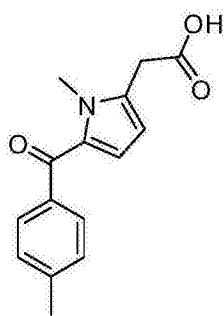
洛索洛芬

图9

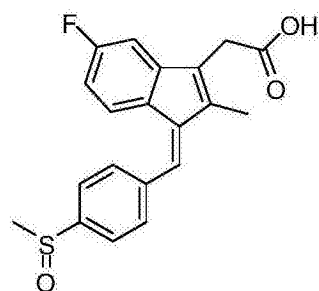
乙酸类



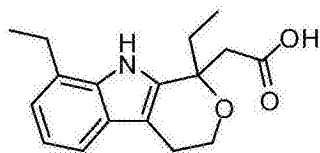
吡喹酮



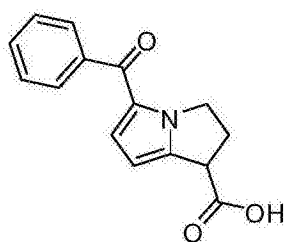
托美丁



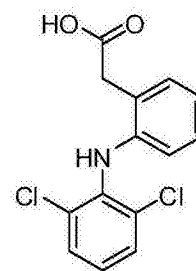
舒林酸



依托度酸



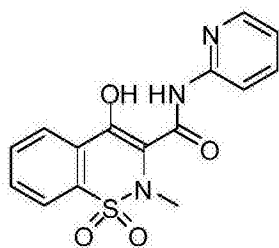
酮咯酸



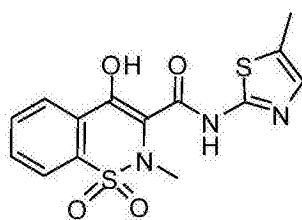
双氯芬酸

图10

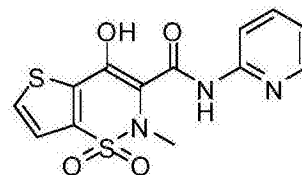
昔康类



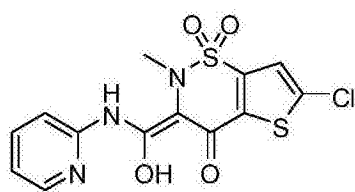
吡罗昔康



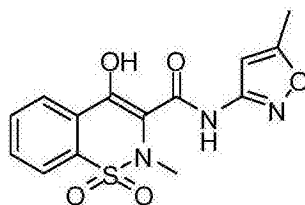
美洛昔康



替诺昔康



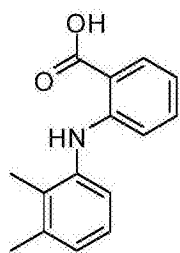
氯诺昔康



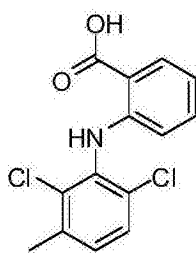
伊索昔康

图11

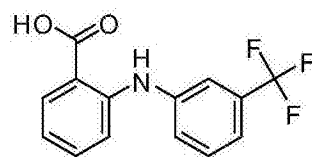
芬那酸类



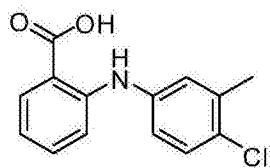
甲芬那酸



甲氯芬那酸



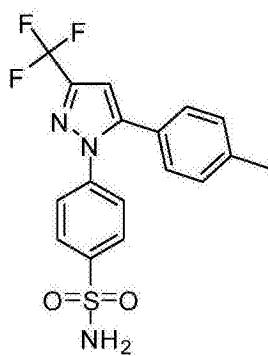
氟芬那酸



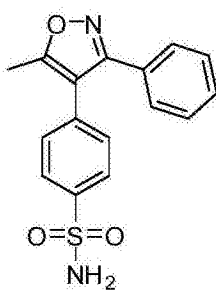
托芬那酸

图12

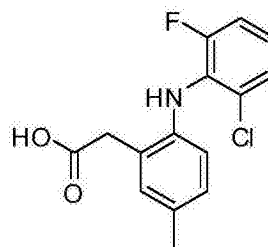
选择性 COX-2 抑制剂



塞来昔布



伐地考昔



罗美昔布

图13

口服 PK 曲线

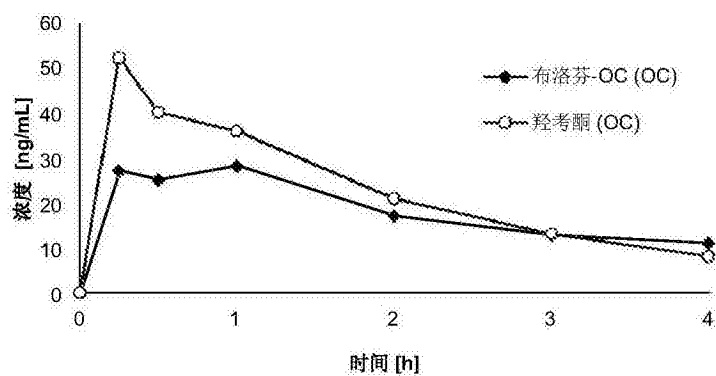


图14

口服 PK 曲线

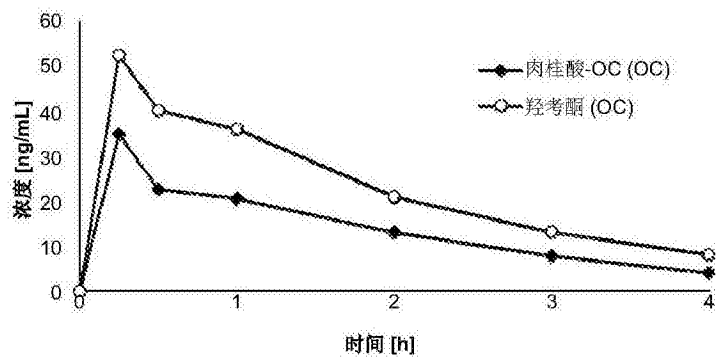


图15

口服 PK 曲线

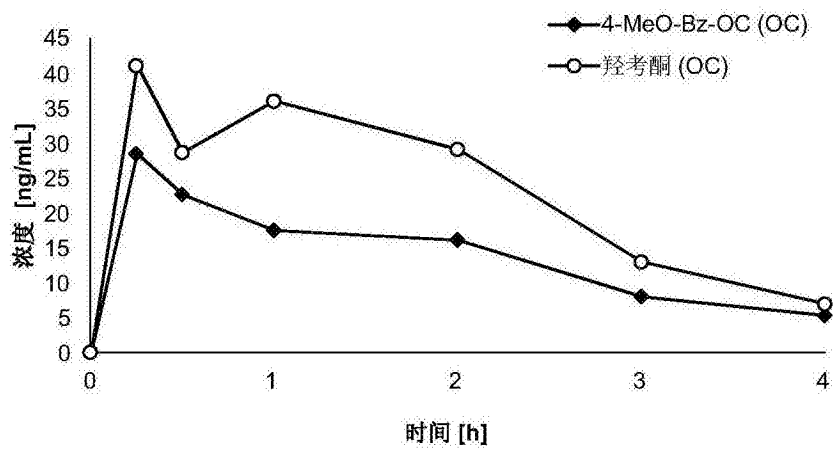


图16

口服 PK 曲线

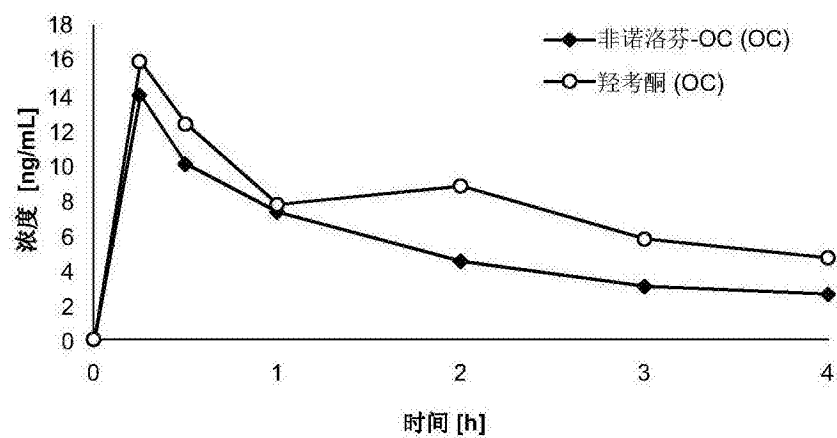


图17

口服 PK 曲线

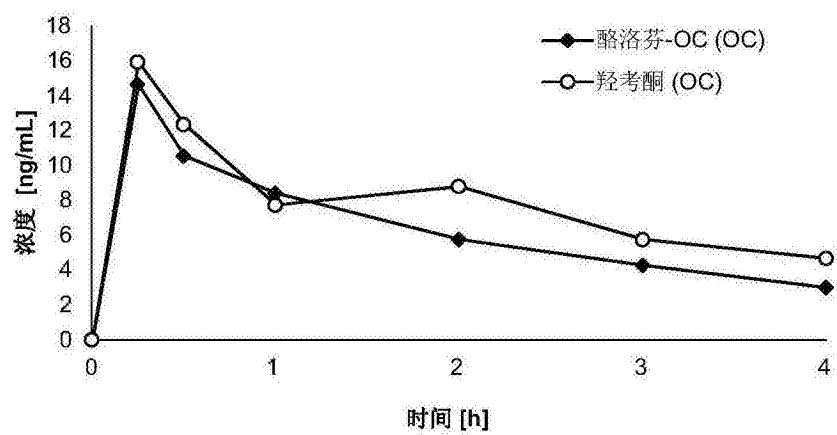


图18

口服 PK 曲线

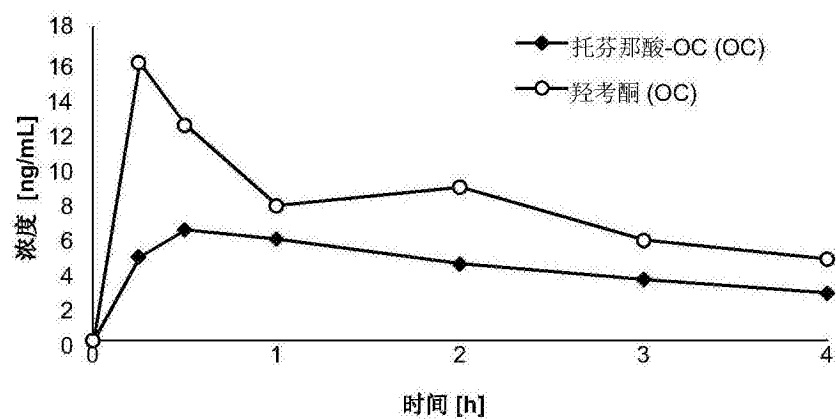


图19

鼻内PK曲线

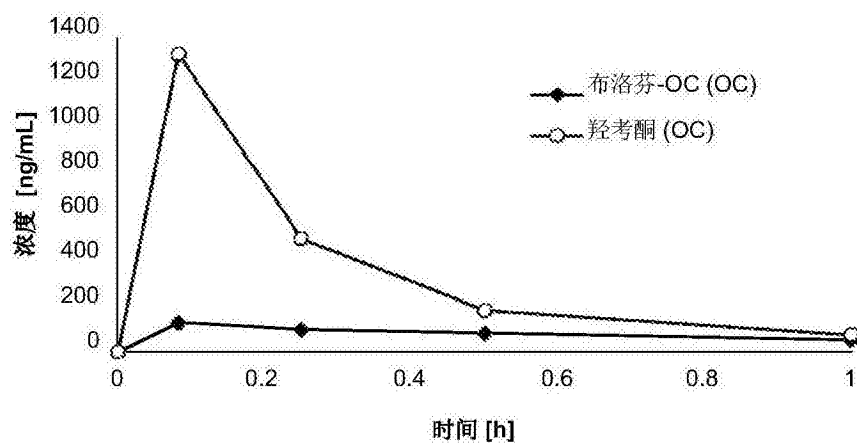


图20

鼻内PK曲线

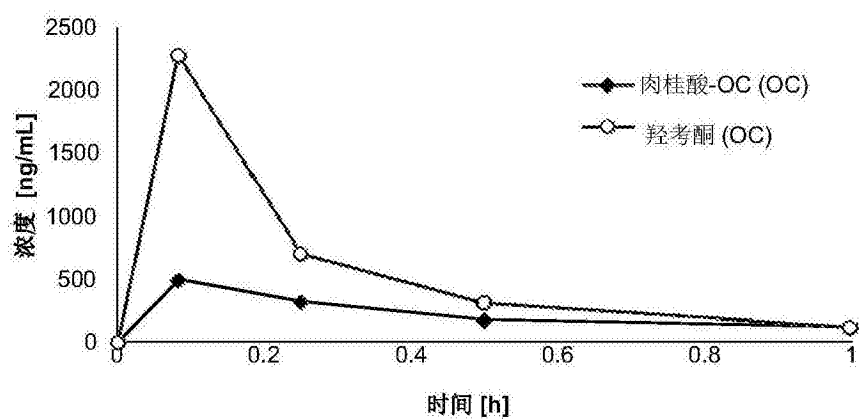


图21

鼻内PK曲线

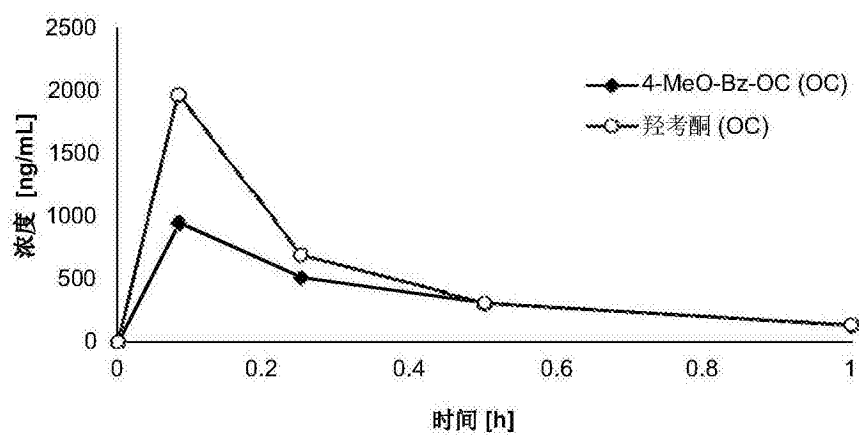


图22

鼻内PK曲线

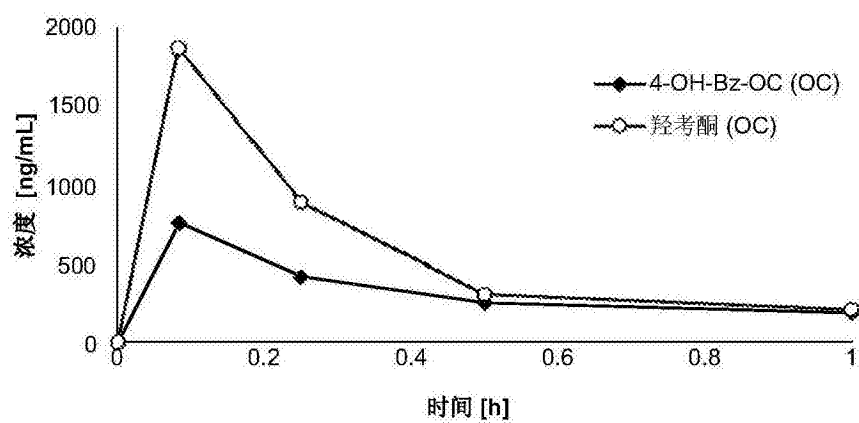


图23

口服PK曲线

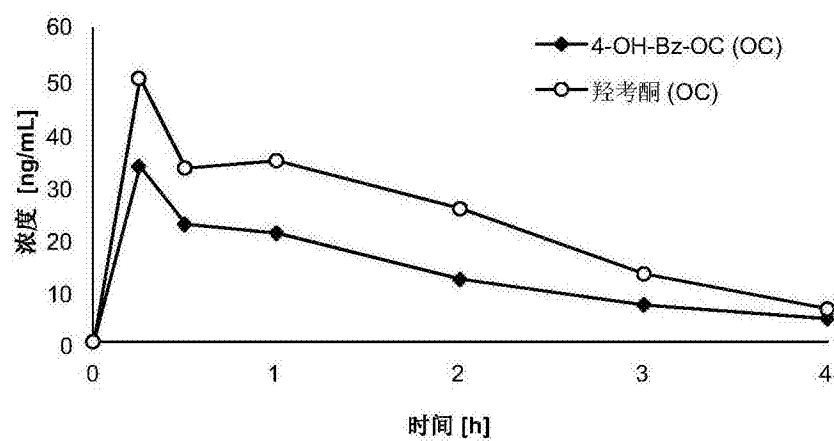


图24

口服PK曲线

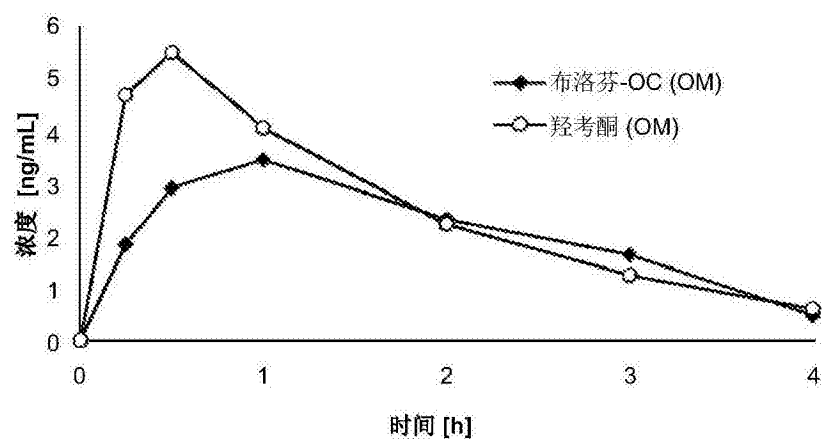


图25

口服PK曲线

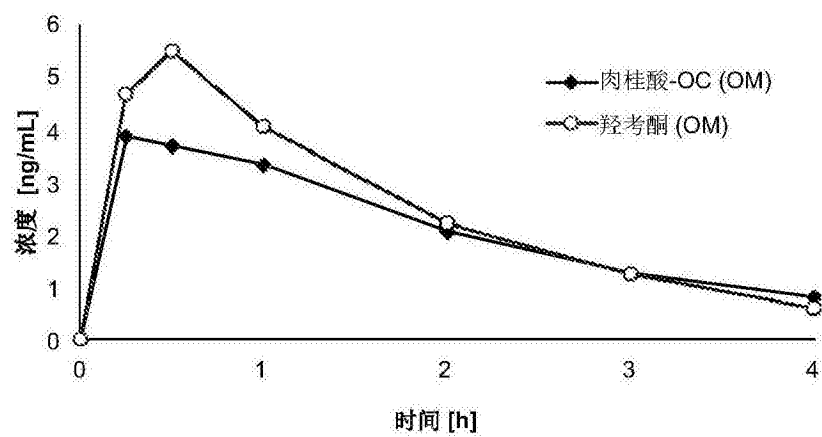


图26

口服PK曲线

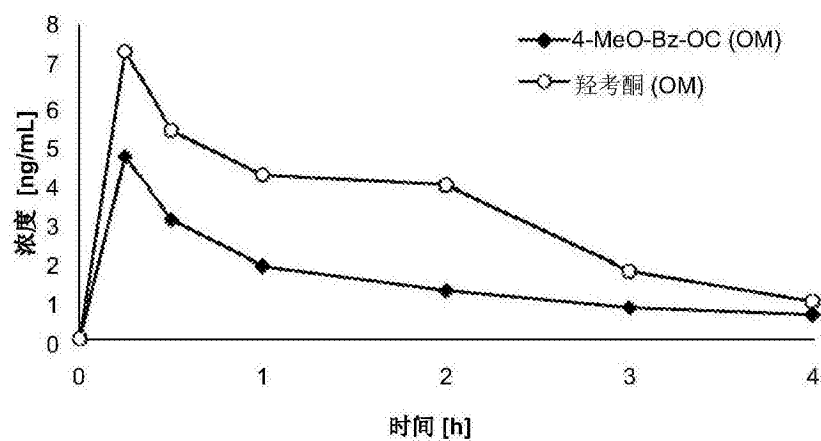


图27

口服PK曲线

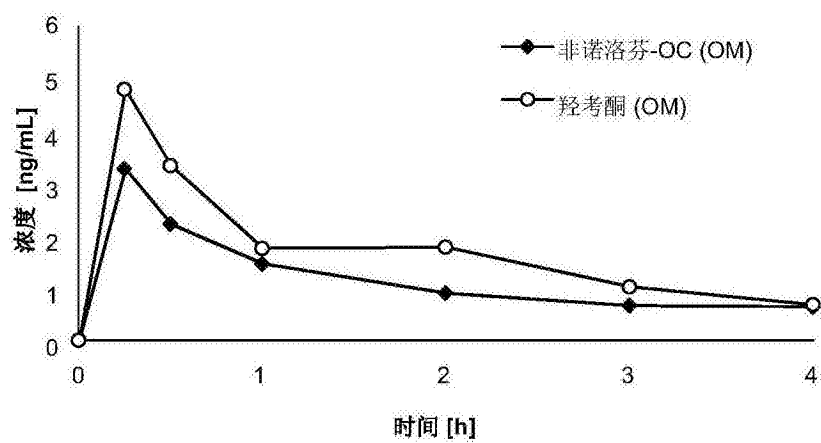


图28

口服PK曲线

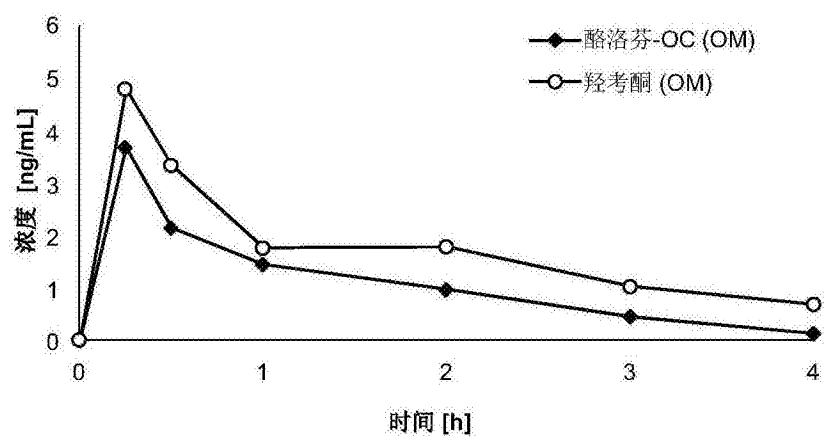


图29

口服PK曲线

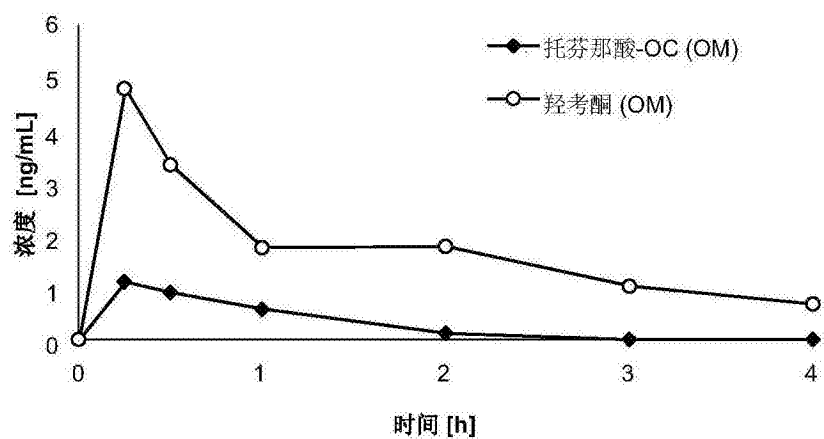


图30

口服PK曲线

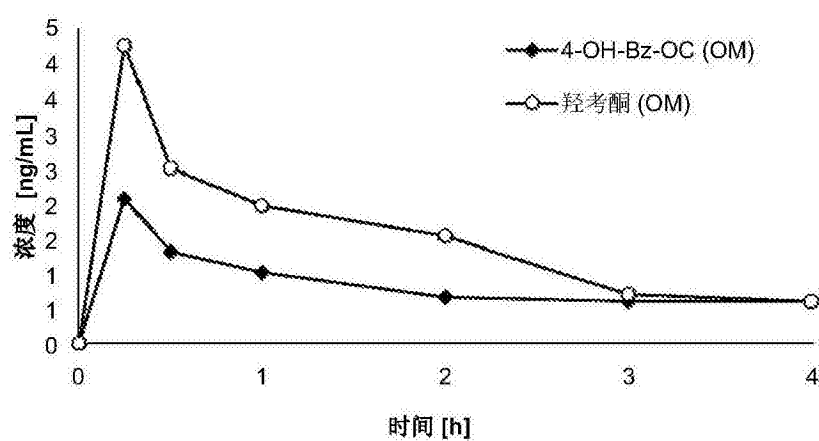


图31

鼻内PK曲线

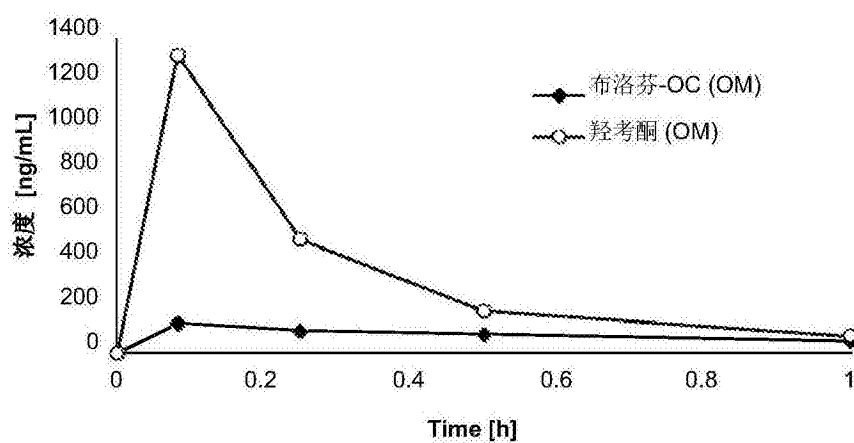


图32

鼻内PK曲线

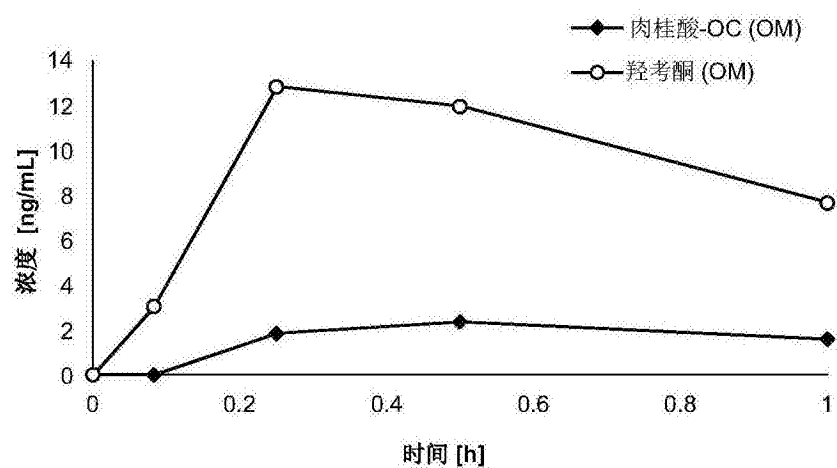


图33

鼻内PK曲线

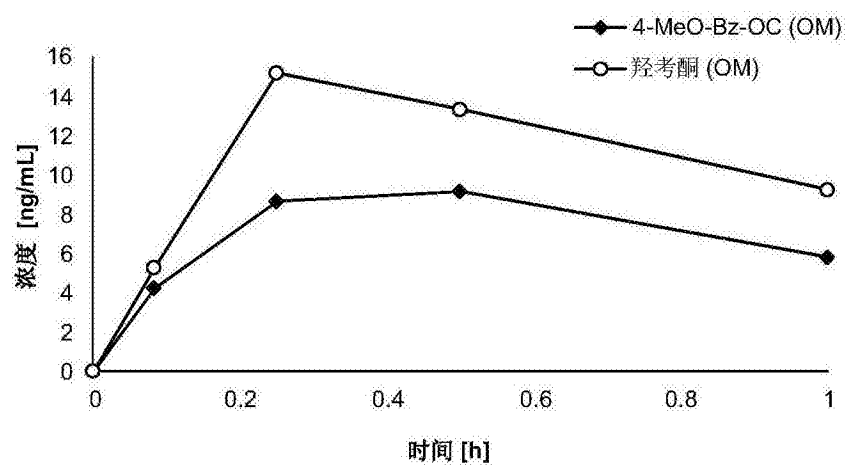


图34

鼻内PK曲线

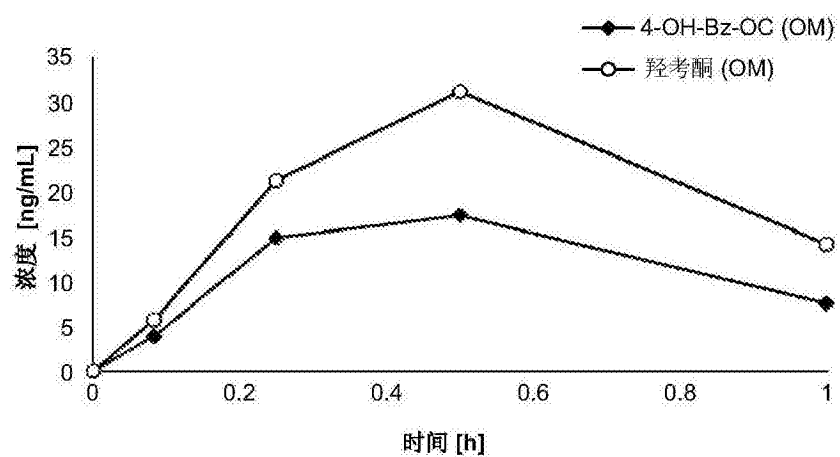


图35

口服PK曲线

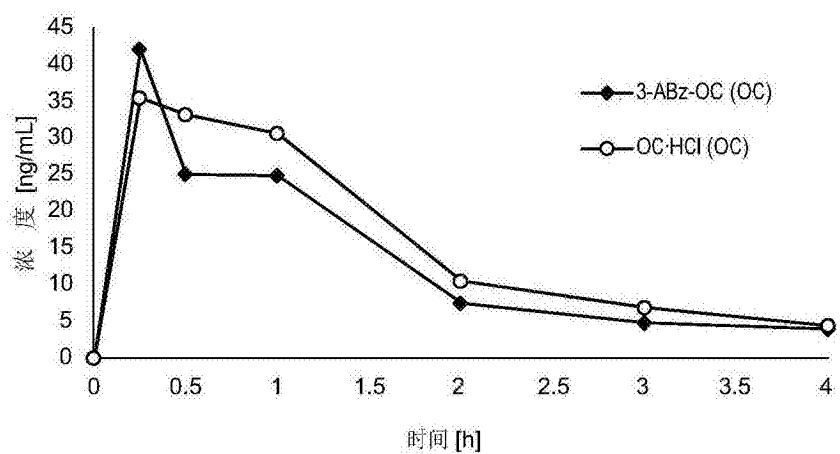


图36

口服PK曲线

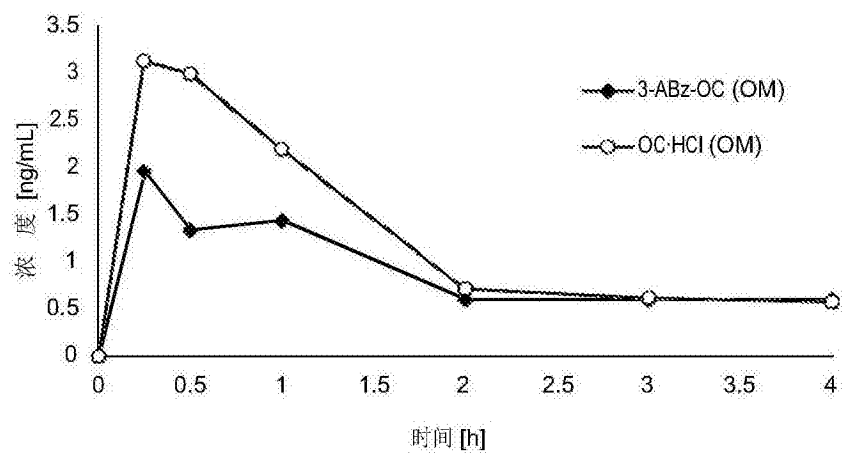


图37

相对口服PK曲线

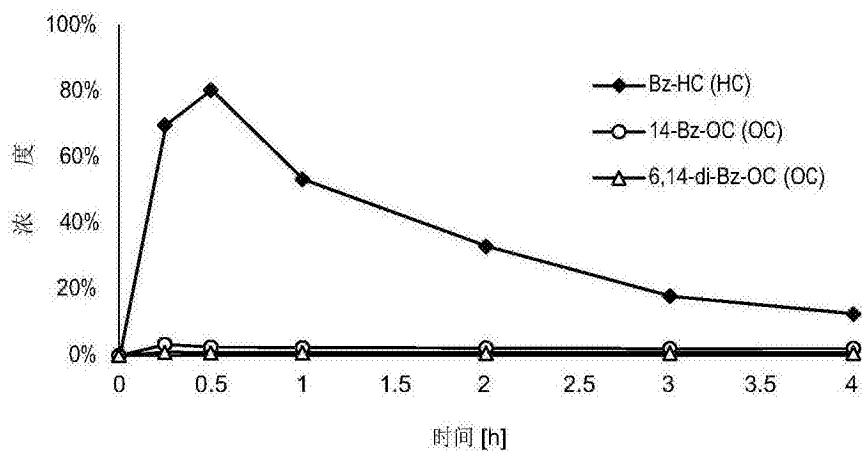


图38

相对口服PK曲线

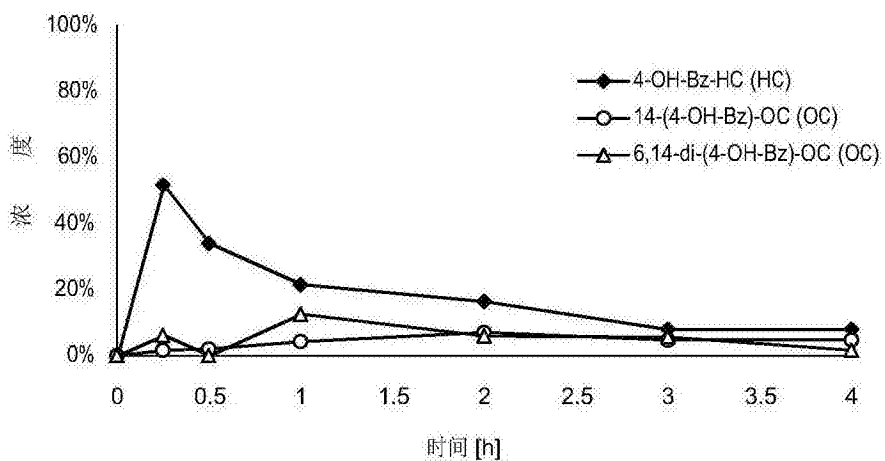


图39

相对口服PK曲线

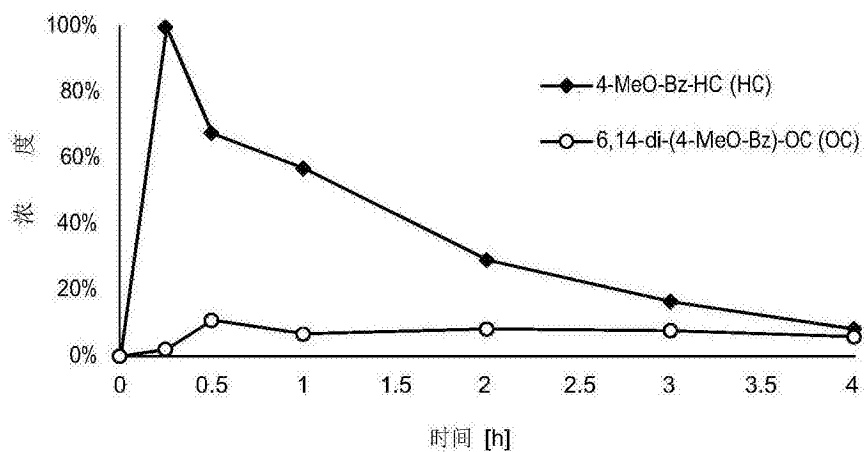


图40

相对口服PK曲线

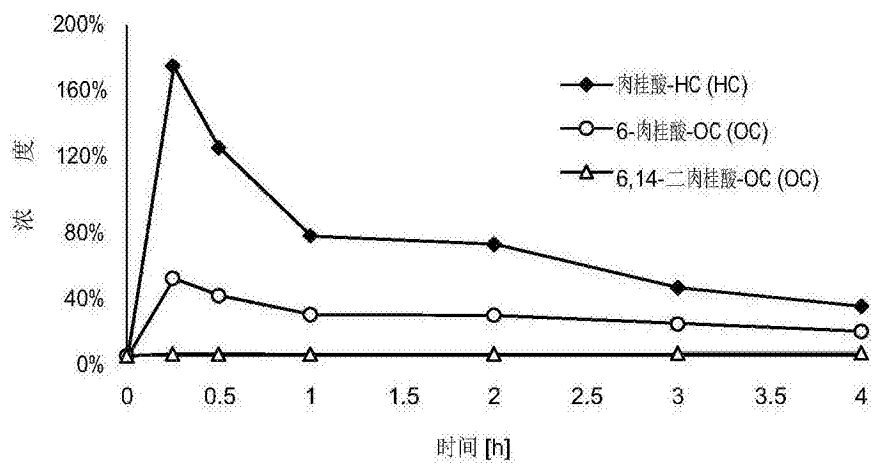


图41

相对口服PK曲线

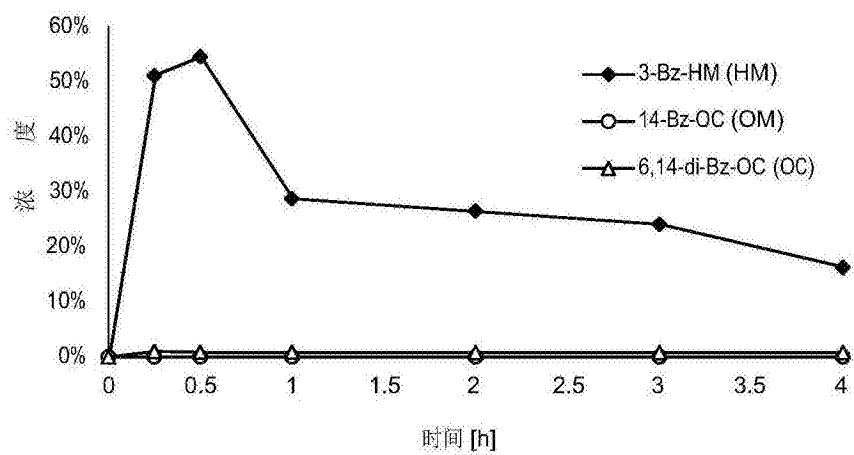


图42

相对口服PK曲线

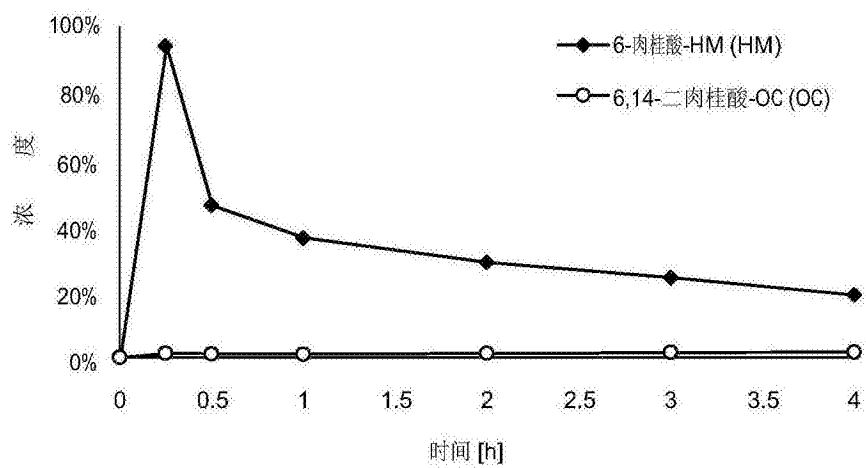


图43

相对口服PK曲线

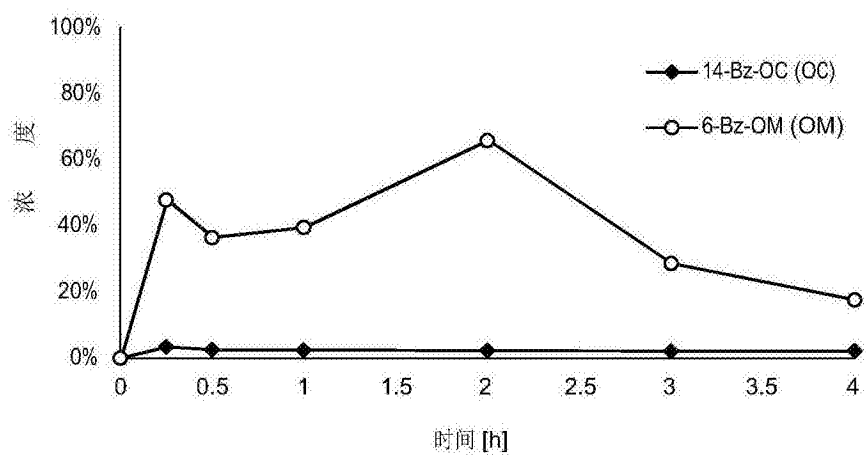


图44

相对口服PK曲线

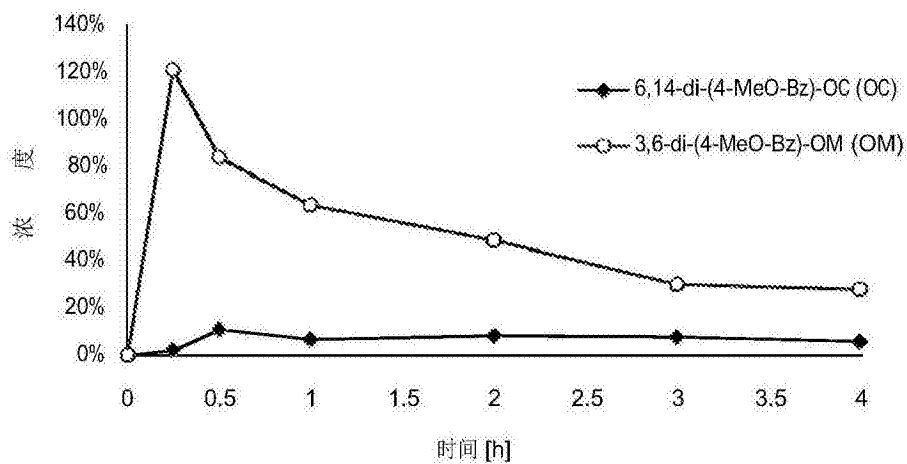


图45

相对口服PK曲线

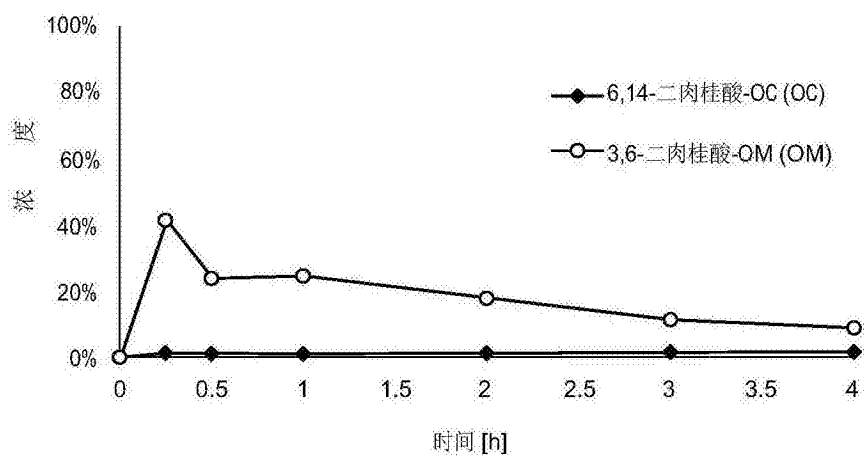


图46

相对口服PK曲线

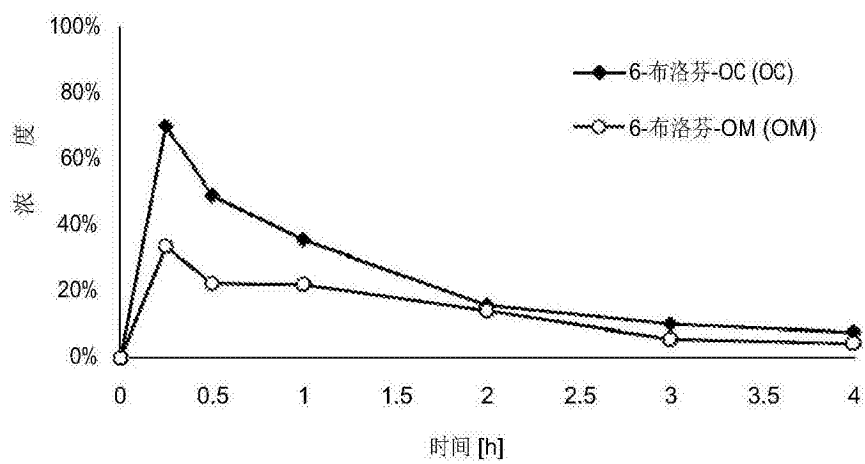


图47