



(51) МПК
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК
A61K 31/585 (2013.01); *A61K 9/00* (2013.01); *A61P 25/36* (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2017122144, 25.11.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 25.11.2015

Дата регистрации:
 28.03.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 25.11.2014 US 62/084,246;
 25.11.2014 US 62/084,216

(43) Дата публикации заявки: 26.12.2018 Бюл. № 36

(45) Опубликовано: 28.03.2019 Бюл. № 10

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 26.06.2017

(86) Заявка РСТ:
 US 2015/062637 (25.11.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2016/086113 (02.06.2016)

Адрес для переписки:
 129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
 ООО "Юридическая фирма Городисский и
 Партнеры"

(72) Автор(ы):

МАРТИН Андреа К. (US),
 КАНЬСКИ Ярослав (US),
 БЕРА Бинду (US),
 БЕРА Санджуб (US),
 ГЮНТЕР Свен (US),
 МИКЛ Тревис (US)

(73) Патентообладатель(и):
 КЕМФАРМ, ИНК. (US)

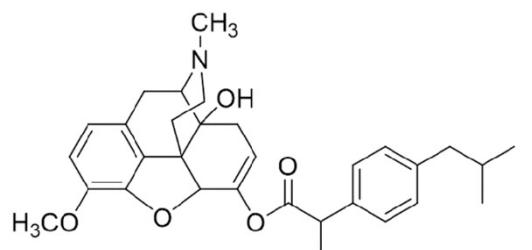
(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: EP 1782834 A2, 09.05.07. US
 2013259909 A1, 03.10.13. Харкевич Д.А.
 Фармакология:/ Учебник, 2010, 10-е издание.

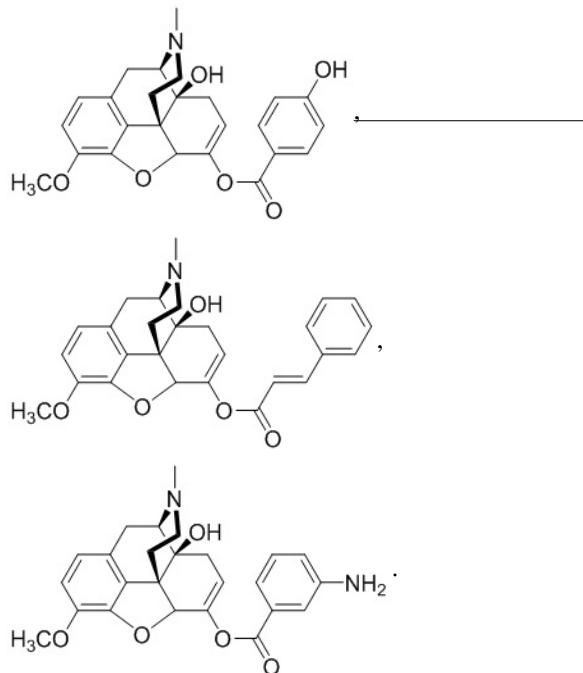
R U 2 6 8 3 3 1 7 C 2

(54) КОНЬЮГАТЫ ОКСИКОДОНА С БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТОЙ, ПРОИЗВОДНЫМИ БЕНЗОЙНОЙ
 КИСЛОТЫ И ГЕТЕРОАРИЛКАРБОНОВОЙ КИСЛОТОЙ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к опиоидным
 средствам. Заявлены следующие соединения или
 их соли:





Также раскрыты композиция для применения в качестве опиоидного средства, содержащая по меньшей мере одно соединение или их комбинацию, и применение композиции для изготовления лекарственного средства для лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного связыванием по меньшей мере одного опиоида с одним или более опиоидными рецепторами, для снижения или предотвращения злоупотребления наркотиками или опиоидами. Группа изобретений обеспечивает получение новых композиций оксикодона, которые имеют пониженный потенциал для злоупотребления оксикодоном. 5 н. и 17 з.п. ф-лы, 47 ил., 5 табл., 4 пр.



(51) Int. Cl.
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)

FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC
A61K 31/585 (2013.01); A61K 9/00 (2013.01); A61P 25/36 (2013.01)

(21)(22) Application: 2017122144, 25.11.2015

(24) Effective date for property rights:
25.11.2015

Registration date:
28.03.2019

Priority:

(30) Convention priority:
25.11.2014 US 62/084,246;
25.11.2014 US 62/084,216

(43) Application published: 26.12.2018 Bull. № 36

(45) Date of publication: 28.03.2019 Bull. № 10

(85) Commencement of national phase: **26.06.2017**

(86) PCT application:
US 2015/062637 (25.11.2015)

(87) PCT publication:
WO 2016/086113 (02.06.2016)

Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i
Partnery"

(72) Inventor(s):

MARTIN, Andrea K. (US),
KANSKI, Jaroslaw (US),
BERA, Bindu (US),
BERA, Sanjib (US),
GUENTHER, Sven (US),
MICKLE, Travis (US)

(73) Proprietor(s):

KEMPHARM, INC. (US)

R U 2 6 8 3 3 1 7 C N

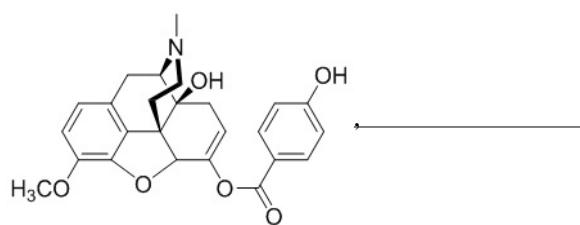
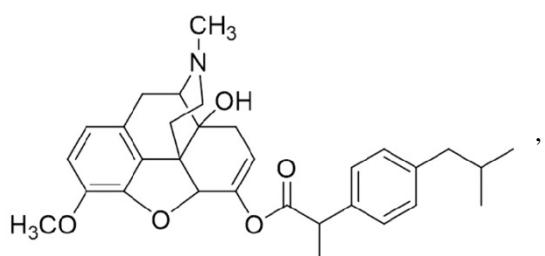
R U 2 6 8 3 3 1 7 C 2

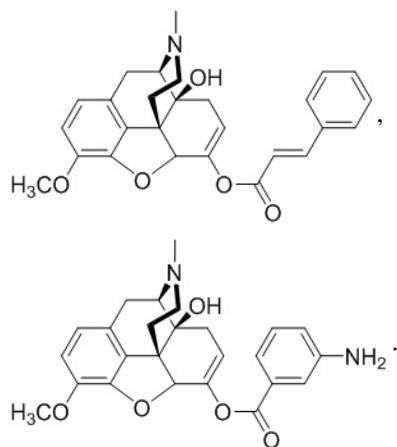
(54) BENZOIC ACID, BENZOIC ACID DERIVATIVES AND HETEROARYL CARBOXYLIC ACID CONJUGATES OF OXYCODONE

(57) Abstract:

FIELD: chemistry

SUBSTANCE: group of inventions relates to opioid drugs. Following compounds or their salts are claimed:





A composition for use as an opioid agent containing at least one compound or a combination thereof, is also disclosed, and the use of a composition for the manufacture of a drug for a disease treatment, disorder or condition mediated by the binding of at least one opioid to one or more opioid receptors, to reduce or prevent the abuse of drugs or opioids.

EFFECT: group of inventions provides for obtaining new compositions of oxycodone, which have a reduced potential for abuse of oxycodone.

22 cl, 47 dwg, 5 tbl, 4 ex

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] Данная заявка испрашивает приоритет к предварительной заявке на патент США с серийным № 62/084246, поданной 25 ноября 2014 года, и предварительной заявке на патент США с серийным № 62/084,216, поданной 25 ноября 2014 года, которая

5 включена посредством ссылки в полном объеме.

ИССЛЕДОВАНИЯ ИЛИ РАЗРАБОТКИ, СУБСИДИРУЕМЫЕ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНЫХ ИСТОЧНИКОВ

[0002] [Данные отсутствуют]

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

10 [0003] Опиоиды являются высокоэффективными анальгезирующими средствами, и обычно их предписывают при купировании острой и хронической боли. Их также обычно используют в качестве средств против кашля. Однако опиоиды также вызывают эйфорию и могут легко вызывать привыкание. В результате ими часто злоупотребляют, что приводит к далеко идущим социальным последствиям и оказывает серьезное

15 воздействие на здоровье.

[0004] Из-за свойственного возможного злоупотребления желательно получить любую фармацевтическую композицию, содержащую агонист опиоида, чтобы на практике она препятствовала злоупотреблению или предохраняла от злоупотребления лекарственным средством. Люди, незаконно употребляющие наркотики, например,

20 часто пытаются обойти свойства лекарственных форм с пролонгированным высвобождением стандартных опиоидных лекарственных форм/продуктов путем инъекции или другого неправильного использования или неправильного обращения подобных лекарственных форм/продуктов, чтобы добиться немедленного высвобождения агониста опиоида.

25 [0005] Несмотря на их способность вызывать зависимость и возможное злоупотребление, морфиноподобные лекарственные средства, в частности, кодеин, гидрокодон и оксикодон, в последние десятилетия часто предписывали для купирования от умеренной до сильной острой и хронической боли. Частично это вызвано отсутствием в настоящее время альтернативных методов лечения, которые купируют сильную боль

30 и не производят психотропного эффекта за исключением, например, менее сильнодействующих нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) или анальгезирующих средств центрального действия, таких как ацетаминофен, которые, как правило, являются недостаточными для купирования сильной боли. В результате, сохраняется потребность в уменьшении возможного злоупотребления ими. К сожалению,

35 предпринятые до настоящего времени попытки не решили проблему сдерживания злоупотребления.

[0006] Оксикодон представляет собой полусинтетический опиоид, синтезированный из полученного из мака табаина. Он представляет собой наркотическое анальгезирующее средство, обычно показанное для использования при купировании от умеренной до 40 умеренно сильной острой или хронической боли. Однако пациенты, принимающие опиоидные анальгезирующие средства, такие как оксикодон для ослабления боли, непреднамеренно могут стать зависимыми, например, физически. По мере развития толерантности к опиоидам большее количество лекарственного средства требуется для облегчения боли и для хорошего самочувствия, что первоначально достигалось, 45 принимая предписанную дозу. Указанное обстоятельство приводит к эскалации дозы, которая, если ее не контролировать, может быстро привести к зависимости. В некоторых случаях пациенты становились сильно зависимыми всего через приблизительно тридцать дней. Таким образом, существует постоянная необходимость и потребность в

медицинском сообществе купирования боли в отношении злоупотребления или предохранения от злоупотребления опиоидным продуктом, таким как злоупотребление или предохранение от злоупотребления дозированной лекарственной формой и/или продуктом оксикодона, который продолжает обезболивание от умеренной до умеренно сильной боли.

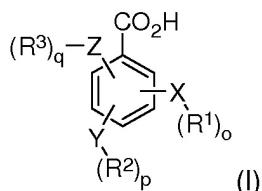
КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0007] В настоящее время заявленная технология использует, по меньшей мере, ковалентную конъюгацию опиоида оксикодона с определенными арилкарбоновыми кислотами с целью снижения его потенциальной способности вызывать передозировку или приводить к злоупотреблениям за счет того, что для высвобождения активного оксикодона требуется *in vivo* разрушение конъюгатов под действием ферментов или обмена веществ. Арилкарбоновые кислоты включают карбоновые кислоты, которые содержат структуру ароматического кольца. Настоящая технология также предлагает один или более способов доставки оксикодона в качестве конъюгатов, которые высвобождают оксикодон после перорального введения, будучи устойчивыми к злоупотреблению окольными путями, такими как внутривенная инъекция («введение наркотика внутривенно») или интраназальное введение («прием дозы порошкообразного наркотика»).

[0008] В настоящее время описанная технология, по меньшей мере, в одном аспекте предлагает композицию медленного/замедленного/контролируемого/пролонгированного высвобождения конъюгированного оксикодона, которая обеспечивает медленную/замедленную/контролируемую/пролонгированную доставку оксикодона и/или любых активных метаболитов в кровеносную систему человека или животного в пределах терапевтического окна путем, например, перорального введения. По меньшей мере, некоторые композиции/составы в настоящее время заявленной и описанной технологии могут снижать возможность привыкания/злоупотребления и/или уменьшать другие обычные побочные эффекты, связанные с оксикодоном и подобными опиоидными соединениями.

[0009] В настоящее время описанная и заявленная технология охватывает одну или более композиций, имеющих оксикодон, ковалентно присоединенный, по меньшей мере, к одной арилкарбоновой кислоте, ее производному, ее соли или ее комбинации. По меньшей мере, одна арилкарбоновая кислота ковалентно присоединена или к С-6-енольному таутомеру оксикодона, С-14-гидроксильной группе оксикодона, или независимо выбранной арилкарбоновой кислоте, которая присоединена как к С-6-енольному таутомеру, так и С-14-гидроксильным группам оксикодона.

[0010] В некоторых вариантах осуществления арилкарбоновая кислота представляет собой бензоат, имеющий следующую структуру:



в которой X, Y и Z независимо выбраны из группы, состоящей по существу из H, O,

S, NH и $-(\text{CH}_2)_x-$; R¹, R² и R³ независимо выбраны из группы, состоящей из H, алкила, алкокси, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалкокси, циклоалкила, циклоалкенила и циклоалкинила; о, р, q независимо выбраны из 0 или 1; и x представляет собой целое число от 1 до 10, такое

как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

[0011] В другом аспекте настоящего раскрытия арилкарбоновая кислота может представлять собой аминобензоат, аналог антракарбоновой кислоты, фенамат, гидроксибензоат, аминогидроксибензоат, аналог салициловой кислоты или их производные.

[0012] В других аспектах настоящей технологии арилкарбоновая кислота представляет собой, например, бензойную кислоту, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту (аспирин), 3-гидроксибензойную кислоту, 4-гидроксибензойную кислоту, 6-метилсалициловую кислоту, о,м,п-крезотиновую кислоту, анакардиновые кислоты, 4,5-диметилсалициловую кислоту, о,м,п-окси-парацимолкарбоновую кислоту, дифлузинал, о,м,п-анизовую кислоту, 2,3-дигидробензойную кислоту (2,3-DHB), α, β, γ -резорциловую кислоту, протокатеховую кислоту, гентизиновую кислоту, пиперониловую кислоту, 3-метоксисалициловую кислоту, 4-метоксисалициловую кислоту, 5-метоксисалициловую кислоту, 6-метоксисалициловую кислоту, 3-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, 4-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, 5-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, ванилиновую кислоту, изованилиновую кислоту, 5-гидрокси-3-метоксибензойную кислоту, 2,3-диметоксибензойную кислоту, 2,4-диметоксибензойную кислоту, 2,5-диметоксибензойную кислоту, 2,6-диметоксибензойную кислоту, вератровую кислоту (3,4-диметоксибензойную кислоту), 3,5-диметоксибензойную кислоту, галловую кислоту, 2,3,4-тригидроксибензойную кислоту, 2,3,6-тригидроксибензойную кислоту, 2,4,5-тригидроксибензойную кислоту, 3-O-метилгалловую кислоту (3-OMGA), 4-O-метилгалловую кислоту (4-OMGA), 3,4-O-диметилгалловую кислоту, сиреневую кислоту, 3,4,5-триметоксибензойную кислоту или их производные.

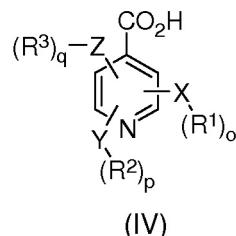
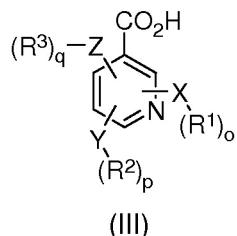
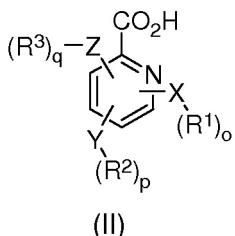
[0013] В еще одном аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой аминогидроксибензоат, выбранный из группы, состоящей по существу из 4-аминосалициловой кислоты, 3-гидроксиантракарбоновой кислоты, 3-метоксиантракарбоновой кислоты или их производных.

[0014] В другом аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота представляет собой аминобензоат, который может быть выбран из группы, содержащей, например, антракарбоновую кислоту, 3-аминобензойную кислоту, 4,5-диметилантракарбоновую кислоту, N-метилантракарбоновую кислоту, N-ацетилантракарбоновую кислоту, фенамовые кислоты (например, толфенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту), 2,4-диаминобензойную кислоту (2,4-DABA), 2-ацетиламино-4-аминобензойную кислоту, 4-ацетиламино-2-аминобензойную кислоту, 2,4-диацетиламинобензойную кислоту или их производные.

[0015] В еще дополнительном аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота представляет собой гидроксибензоат. Например, арилкарбоновая кислота может представлять собой салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту (аспирин), 3-гидроксибензойную кислоту, 4-гидроксибензойную кислоту, 6-метилсалициловую кислоту, о,м,п-крезотиновую кислоту, анакардиновые кислоты, 4,5-диметилсалициловую кислоту, о,м,п-окси-парацимолкарбоновую кислоту, дифлузинал, о,м,п-анизовую кислоту, 2,3-дигидробензойную кислоту (2,3-DHB), α, β, γ -резорциловую кислоту, протокатеховую кислоту, гентизиновую кислоту, пиперониловую кислоту, 3-метоксисалициловую кислоту, 4-метоксисалициловую кислоту, 5-метоксисалициловую кислоту, 6-метоксисалициловую кислоту, 3-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, 5-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, ванилиновую кислоту, изованилиновую кислоту, 5-гидрокси-3-метоксибензойную кислоту, 2,3-диметоксибензойную кислоту, 2,4-диметоксибензойную кислоту, 2,5-

диметоксибензойную кислоту, 2,6-диметоксибензойную кислоту, вератровую кислоту (3,4-диметоксибензойную кислоту), 3,5-диметоксибензойную кислоту, галловую кислоту, 2,3,4-тригидроксибензойную кислоту, 2,3,6-тригидроксибензойную кислоту, 2,4,5-тригидроксибензойную кислоту, 3-O-метилгалловую кислоту (3-OMGA), 4-O-
5 метилгалловую кислоту (4-OMGA), 3,4-O-диметилгалловую кислоту, сиреневую кислоту, 3,4,5-триметоксибензойную кислоту или их производные.

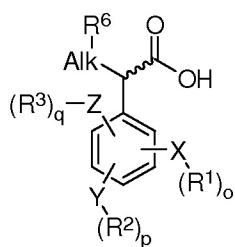
[0016] В еще дополнительном аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой гетероарилкарбоновую кислоту, имеющую одну из следующих структур:



в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию H, O, S, NH или $-(CH_2)_x-$. R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из следующего: H, алкила, алcoxи, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, 25 алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалcoxи, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила; о, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1; и x представляет собой целое число от 1 до 10, такое как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

[0017] В некоторых аспектах в настоящее время описанной и заявленной технологии гетероарилкарбоновая кислота может представлять собой, например, никотиновую кислоту (ниацин), изоникотиновую кислоту, никотиновую кислоту, 3-гидроксипиколиновую кислоту, 6-гидроксиникотиновую кислоту, цитразиновую кислоту, 2,6-дигидроксиникотиновую кислоту, кинуреновую кислоту, ксантуреновую кислоту, 6-гидроксикинуреновую кислоту, 8-метоксикинуреновую кислоту, 7,8-дигидроксикинуреновую кислоту, 7,8-дигидро-7,8-дигидроксикинуреновую кислоту или их производные.

[0018] В дополнительных аспектах настоящего раскрытия арилкарбоновая кислота может представлять собой производное фенилацетата, имеющее следующую общую структуру:



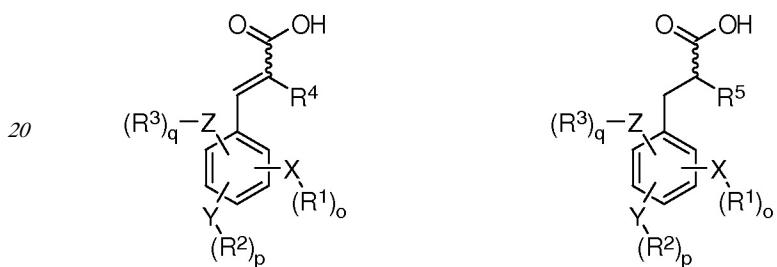
в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию H, O, S, NH или $-(CH_2)_x-$. R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из следующего: H, алкила, алcoxи, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалcoxи, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила; о, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1; Alk представляет собой алкильную цепь $-(CH_2)_n-$, причем n равно или 0, или 1; и R⁶ может представлять собой H, OH или карбонил.

[0019] В некоторых аспектах в настоящее время описанной и заявленной технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой 2-метил-2-фенилуксусную кислоту, по меньшей мере, одно нестероидное противовоспалительное средство, профен, метаболит тирозина или их производные. Кроме того, в дополнительных аспектах

5 настоящей технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой фенилуксусную кислоту (гидратроповую кислоту), 2-гидроксифенилуксусную кислоту, 3-гидроксифенилуксусную кислоту, 4-гидроксифенилуксусную кислоту, гомопротокатеховую кислоту, гомогентизиновую кислоту, 2,6-дигидроксифенилуксусную кислоту, гомованилиновую кислоту, гомоизованилиновую

10 кислоту, гомовератровую кислоту, атроповую кислоту, d,l-троповую кислоту, диклофенак, d,l-миндальную кислоту, 3,4-дигидрокси-d,l-миндальную кислоту, ванилил-d,l-миндальную кислоту, изованилил-d,l-миндальную кислоту, ибuproфен, фенопрофен, карпрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен или их производные.

[0020] В еще других аспектах настоящей технологии арилкарбоновая кислота может 15 представлять собой аналог коричной кислоты или фенилпропановой кислоты, имеющий одну из следующих структур:



25 в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию H, O, S, NH или -(CH₂)_x; R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из следующего: H, алкила, алcoxи, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалcoxи, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила; о, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1; R⁴ представляет 30 собой H или OH; и R⁵ представляет собой H и OH или карбонил; x представляет собой целое число от 1 до 10.

[0021] В данном определенном аспекте в настоящее время описанной и заявленной технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой коричную кислоту, 35 о,м,п-кумаровую кислоту, 2,3-дигидроксикоричную кислоту, 2,6-дигидроксикоричную кислоту, кофейную кислоту, феруловую кислоту, изоферуловую кислоту, 5-гидроксиферуловую кислоту, синаповую кислоту, 2-гидрокси-3-фенилпропеновую кислоту или их производные.

[0022] В еще дополнительных аспектах настоящей технологии арилкарбоновая 40 кислота также может представлять собой фенилпропановую кислоту или ее замещенное производное. В данном аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой, например, фенилпропановую кислоту, мелилотовую кислоту, 3-гидроксифенилпропановую кислоту, 4-гидроксифенилпропановую кислоту, 2,3-дигидроксифенилпропановую кислоту, d,l-фенилмолочную кислоту, о,м,п-гидрокси-d,l-фенилмолочную кислоту, фенилпировиноградную кислоту или их производные.

[0023] В другом аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой фенилацетат или его замещенное производное. В данном аспекте настоящей технологии арилкарбоновая кислота может представлять собой, например,

фенилуксусную кислоту (гидратроповую кислоту), 2-гидроксифенилуксусную кислоту, 3-гидроксифенилуксусную кислоту, 4-гидроксифенилуксусную кислоту, гомопротокатеховую кислоту, гомогентизиновую кислоту, 2,6-дигидроксифенилуксусную кислоту, гомованилиновую кислоту, гомоизованилиновую кислоту, гомовератровую кислоту, атроповую кислоту, *d,l*-троповую кислоту, диклофенак, *d,l*-миндалльную кислоту, 3,4-дигидрокси-*d,l*-миндалльную кислоту, ванилил-*d,l*-миндалльную кислоту, изованилил-*d,l*-миндалльную кислоту, ибупрофен, фенопрофен, карпрофен, флурбипрофен, кетопрофен, напроксен или их производные.

[0024] В настоящее время описанная технология дополнительно охватывает, по

меньшей мере, одну композицию, имеющую оксикодон, ковалентно присоединенный, по меньшей мере, к одному нестероидному противовоспалительному средству (НПВС), его производному, его соли или их комбинации. По меньшей мере, одно НПВС ковалентно присоединено или к С6-енольному таутомеру оксикодона, С-14-гидроксильной группе оксикодона, или в котором независимо выбранная арилкарбоновая кислота присоединена как к С6-енольному таутомеру, так и С-14-гидроксильной группе оксикодона. НПВС данного и других аспектов настоящего раскрытия может представлять собой, например, салицилат, такой как аспирин, дифлузинал или салицилат. НПВС также может представлять собой, например, пропионат, такой как ибупрофен, дексибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин или локсопрофен. НПВС также может представлять собой ацетат, такой как, например, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак или диклофенак. НПВС также может представлять собой оксикам, такой как, например, пиroxикам, мелоксикам, теноксикам, лорноксикам или изоксикам. НПВС также может представлять собой фенамат, такой как, например, мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, флуфенамовая кислота или толфенамовая кислота. НПВС также может представлять собой селективный ингибитор ЦОГ-2, такой как, например, целекоксиб, валдекоксиб или лумиракоксиб.

[0025] В еще одном аспекте настоящая технология предоставляет один или более конъюгатов оксикодона для применения при купировании боли, предпочтительно от умеренной до сильной боли или для применения в целях уменьшения или предотвращения злоупотребления при пероральном, интраназальном или внутривенном введении лекарственного средства. В некоторых аспектах конъюгаты обеспечивают стойкость или сдерживание злоупотребления при пероральном, интраназальном или парентеральном введении лекарственного средства.

[0026] В дополнительном аспекте настоящая технология предоставляет, по меньшей мере, один конъюгат оксикодона, который проявляет более низкую скорость высвобождения в течение долгого времени и большую или равную AUC по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона за тот же самый интервал времени. В других аспектах конъюгат оксикодона проявляет меньшую вариабельность ФК профиля при пероральном введении по сравнению с неконъюгированным оксикодоном.

[0027] В еще одном аспекте, по меньшей мере, один конъюгат сокращал количество побочных эффектов по сравнению с неконъюгированным оксикодоном или предотвращал неправильное применение лекарственных средств путем или физического, или химического манипулирования. Уменьшенные побочные эффекты могут включать уменьшенный вызванный опиоидами запор.

[0028] В еще дополнительном аспекте, по меньшей мере, один конъюгат в настоящее время описанной и заявленной технологии представлен в количестве, достаточном для

обеспечения терапевтически эквивалентного значения AUC, по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона. В дополнительных аспектах, по меньшей мере, один конъюгат настоящей технологии представлен в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически эквивалентного значения AUC, по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона, но не приводит к появлению пикового значения C_{max} или альтернативно имеет меньшее значение C_{max} , чем терапевтически эквивалентное количество неконъюгированного оксикодона. В другом аспекте, по меньшей мере, один конъюгат представлен в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически эквивалентного значения AUC, по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона, но не приводит к появлению эквивалентного пикового значения C_{max} . В некоторых дополнительных аспектах, по меньшей мере, один конъюгат настоящей технологии обеспечивает эквивалентное пиковое значение C_{max} по сравнению с неконъюгированным оксикодоном.

[0029] В дополнительном аспекте настоящая технология предоставляет, по меньшей мере, один способ для лечения пациента (человека или животного), имеющего заболевание, нарушение или состояние, которое требует или опосредуется связыванием опиоида с опиоидными рецепторами пациента, включающий пероральное введение пациенту фармацевтически или терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного конъюгата оксикодона, раскрытого и/или заявленного в настоящем описании.

[0030] В еще дополнительном аспекте настоящая технология предоставляет, по меньшей мере, один способ для лечения пациента (человека или животного), имеющего заболевание, нарушение или состояние (такое как боль), которое можно лечить с помощью связывания, по меньшей мере, одного опиоида с опиоидными рецепторами пациента, при этом способ включает пероральное введение пациенту терапевтически или фармацевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного конъюгата оксикодона, его соли, его производного или их комбинации.

[0031] В другом аспекте настоящая технология предоставляет композицию, которая используется для лечения злоупотребления наркотиками или опиоидами; предотвращения синдрома отмены наркотиков или опиоидов; для купирования от умеренной до сильной боли; для сокращения или предотвращения злоупотребления при пероральном, интраназальном или внутривенном введении лекарственного средства; или обеспечения стойкости к злоупотреблению при пероральном, интраназальном или парентеральном введении лекарственного средства.

[0032] В дополнительном аспекте настоящая технология предоставляет, по меньшей мере, один способ для лечения пациента (человека или животного), имеющего заболевание, нарушение или состояние (такое как зависимость), которое можно лечить с помощью ингибирования связывания, по меньшей мере, одного опиоида с опиоидными рецепторами пациента, включающий стадию перорального введения пациенту терапевтически или фармацевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного конъюгата оксикодона, раскрытого и/или заявленного в настоящем описании.

[0033] В еще дополнительном аспекте настоящая технология предоставляет, по меньшей мере, один фармацевтический набор, включающий определенное количество индивидуальных дозировок в упаковке, содержащих терапевтически или фармацевтически эффективное количество, по меньшей мере, одного конъюгата оксикодона, описанного и/или заявленного в настоящем изобретении. В некоторых

аспектах наборы в настоящее время описанной технологии могут дополнительно включать одну или более инструкций, касающихся применения набора в способе или методе лечения или предотвращения симптомов отмены лекарственного средства или купирования боли у пациента человека или животного.

5 КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИДОВ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0034] На Фигуре 1 представлены химические структуры гидроксибензойных кислот и производных бензойной кислоты для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0035] На Фигуре 2 представлены химические структуры аминобензойных кислот

10 для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0036] На Фигуре 3 представлены химические структуры аминогидроксибензойных кислот для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0037] На Фигуре 4 представлены химические структуры гетероарилкарбоновых кислот для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

15 [0038] На Фигуре 5 представлены химические структуры фенилацетатов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0039] На Фигуре 6 представлены химические структуры фенилпропионатов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

20 [0040] На Фигуре 7 представлены химические структуры циннаматов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0041] На Фигуре 8 представлены химические структуры НПВС салицилатов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0042] На Фигуре 9 представлены химические структуры НПВС пропионатов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

25 [0043] На Фигуре 10 представлены химические структуры НПВС ацетатов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0044] На Фигуре 11 представлены химические структуры НПВС оксикамов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

30 [0045] На Фигуре 12 представлены химические структуры НПВС фенаматов для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

[0046] На Фигуре 13 представлены химические структуры НПВС селективных ингибиторов ЦОГ-2 для использования в изготовлении конъюгатов настоящей технологии.

35 [0047] На Фигуре 14 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК.

[0048] На Фигуре 15 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-ОК.

40 [0049] На Фигуре 16 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-МеO-Bz-ОК.

[0050] На Фигуре 17 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Фенопрофеном-ОК.

45 [0051] На Фигуре 18 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Кетопрофеном-ОК.

[0052] На Фигуре 19 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Толфенаматом-ОК.

[0053] На Фигуре 20 представлен график ФК профиля сравнения исследования

5 концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК.

[0054] На Фигуре 21 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-ОК.

[0055] На Фигуре 22 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-MeO-Bz-OK.

[0056] На Фигуре 23 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-OH-Bz-OK.

[0057] На Фигуре 24 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-ОН-Bz-ОК.

[0058] На Фигуре 25 представлен график ФК профиля сравнения исследования

20 концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК.

[0059] На Фигуре 26 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-ОК.

[0060] На Фигуре 27 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-MeO-Bz-ОК.

[0061] На Фигуре 28 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Фенопрофеном-ОК.

[0062] На Фигуре 29 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксигоморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксигоморфона и Кетафрацином ОК.

[0063] На Фигуре 30 представлен график ФК профиля сравнения исследования, идентичного изображенному на рисунке 10.

35 [6665] На Фигуре 36 представлен график ФК профиля сравнения исследований концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Толфенаматом-ОК.

[0064] На Фигуре 31 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-OH-Bz-ОК.

40 [0065] На Фигуре 32 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК.

[0066] На Фигуре 33 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам,

45 образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-ОК.

[0067] На Фигуре 34 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-MeO-Bz-OK.

[0068] На Фигуре 35 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-ОН-Bz-ОК.

[0069] На Фигуре 36 представлен график ФК профиля сравнения исследования

5 концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 3-амино-Bz-ОК.

[0070] На Фигуре 37 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 3-амино-Bz-ОК.

10 [0071] На Фигуре 38 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных Bz-ГК, 14-Bz-оксикодоном и 6,14-ди-Bz-ОК.

15 [0072] На Фигуре 39 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 6,14-ди-(4-ОН-Bz)-ОК, 14-(4-ОН-Bz)-ОК и 4-ОН-Bz-ГК.

[0073] На Фигуре 40 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 4-МеO-Bz-ГК и 6,14-ди-(4-МеO-Bz)-ОК.

20 [0074] На Фигуре 41 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных Циннаматом-ГК, 6-Циннаматом-ОК и 6,14-ди-Циннаматом-ОК.

[0075] На Фигуре 42 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 14-Bz-ОК, 6,14-ди-Bz-ОК и 3-Bz-ГМ.

25 [0076] На Фигуре 43 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 6,14-ди-Циннаматом-ГМ и 6-Циннаматом-ГМ.

[0077] На Фигуре 44 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 14-Bz-ОК и 6-Bz-ОМ.

[0078] На Фигуре 45 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 6,14-ди-(4-МеO-Bz)-ОК и 3,6-ди-(4-МеO-Bz)-ОМ.

30 [0079] На Фигуре 46 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 6,14-ди-Циннаматом-ОК и 3,6-ди-Циннаматом-ОМ.

[0080] На Фигуре 47 представлен график ФК профиля сравнения исследования концентраций в плазме при пероральном введении крысам, образованных 6-ибuprofenом-ОК и 6-ибuprofenом-ОМ.

40 ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0081] Настоящая технология предоставляет одну или более композиций, содержащих арилкарбоновые кислоты, химически конъюгированные с оксикодоном (4,5- α -эпокси-14-гидрокси-17-метилморфинан-6-оном) для получения новых конъюгатов, и/или пролекарств, и/или композиций оксикодона. В некоторых вариантах осуществления

45 химическая связь между данными двумя фрагментами может быть образована с помощью взаимодействия функциональной группы карбоновой кислоты арилкарбоновой кислоты с одной из следующих функциональных групп оксикодона: С-6-енольным таутомером оксикодона; С-14-гидроксилом оксикодона; или как С-14-

гидроксилом, так и С-6-енольным таутомером оксикодона.

[0082] Использование «оксикодона» предназначено для включения, например, полусинтетического наркотического анальгетика и противокашлевого средства, полученного из кодеина, многие действия которого качественно аналогичны действию 5 кодеина. Его обычно используют для облегчения от умеренной до умеренно сильной боли. Торговые наименования включают, например, Тилокс®, Перкодан®, Роксикодон®, Перкоцет® и Оксиконтин®. Солевые формы оксикодона, такие как гидрохлорид оксикодона и полистирекс оксикодона охвачены и предусмотрены в пределах практики и объема в настоящее время заявленной и описанной технологии.

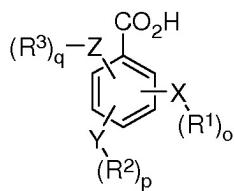
[0083] Арилкарбоновые кислоты могут быть сгруппированы в различные категории 10 и подкатегории. Карбоксильная группа настоящей технологии может быть присоединена непосредственно к ароматическому кольцу или быть разделена алкильной или алкенильной цепью. Длина цепи алкильной или алкенильной группы настоящей 15 технологии обычно не превышает два неразветвленных углерода, но не ограничивается числом атомов на потенциальных боковых цепях или дополнительных функциональных 20 группах. Настоящая технология включает как углерод только арила, так и арильные группы с гетероатомами (гетероарил). Арильная или гетероарильная группа настоящей 25 технологии, которая может быть присоединена непосредственно или через алкильную или алкенильную цепь к карбоксильной функциональной группе, может представлять собой 6-членное кольцо и может содержать ни одного или один гетероатом. Специалисту в данной области техники следует понимать, что дополнительные замещенные или 30 незамещенные ароматические или алифатические кольца могут быть конденсированы с данным 6-членным арильным или гетероарильным фрагментом. Арилкарбоновые кислоты настоящей технологии предпочтительно имеют только одну свободную группу 35 карбоновой кислоты, и общее количество фенильных заместителей на 6-членном кольце должно составлять четыре или менее.

[0084] Арилкарбоновые кислоты в настоящее время описанной и заявленной 40 технологии могут быть сгруппированы без ограничения в одну из трех основных категорий соединений: (1) соединения, в которых карбоксильная группа непосредственно присоединена к арильному фрагменту; (2) соединения, в которых карбоксильная группа отделена одним углеродом от арильного фрагмента; и (3) соединения, в которых карбоксильная группа отделена двумя углеродами от арильного фрагмента.

[0085] Некоторые варианты осуществления настоящей технологии предоставляют 45 карбоновые кислоты, конъюгированные с оксикодоном, в которых карбоксильная группа непосредственно присоединена к арильному фрагменту. Карбоновые кислоты, непосредственно присоединенные к арильному фрагменту, включают, например, бензоаты и гетероарилкарбоновые кислоты.

[0086] Некоторые варианты осуществления настоящей технологии предоставляют, по меньшей мере, один конъюгат оксикодона и, по меньшей мере, одну бензойную 50 кислоту или производное бензойной кислоты, ее соль или их комбинацию. Бензоаты распространены в природе и включают, например, но не ограничиваются ими, аминобензоаты (например, аналоги антракениловой кислоты, такие как фенаматы), аминогидроксибензоаты и гидроксибензоаты (например, аналоги салициловой кислоты).

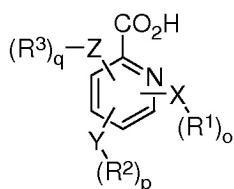
[0087] Общая структура бензоатов настоящей технологии представляет собой:



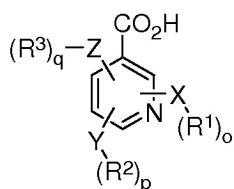
в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию H, O, S, NH или $-(CH_2)_x-$; R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из следующего: H, алкила, алкокси, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалкокси, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила; о, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1; и x представляет собой целое число от 1 до 10, такое как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10.

10 [0088] В еще дополнительных вариантах осуществления настоящая технология предоставляет, по меньшей мере, одно пролекарство или композицию, содержащую, по меньшей мере, один конъюгат оксикодона и, по меньшей мере, одну гетероарилкарбоновую кислоту, ее производное или их комбинацию.

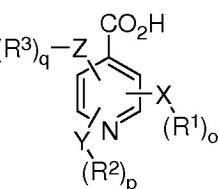
15 Гетероарилкарбоновая кислота может быть выбрана из формулы II, формулы III или формулы IV, где формула II, формула III и формула IV представляют собой:



(II)



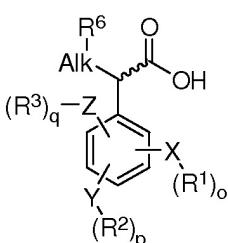
(III)



(IV)

25 в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию H, O, S, NH или $-(CH_2)_x-$; R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из следующего: H, алкила, алкокси, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалкокси, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила. О, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1. X представляет собой целое число от 1 до 10, такое как 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 и 10.

30 [0089] Арилкарбоновые кислоты с одним атомом углерода между ароматическим кольцом и карбоксильной группой настоящей технологии в некоторых вариантах осуществления имеют следующую общую структуру:

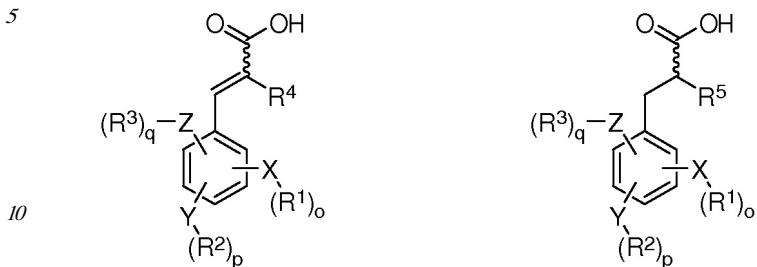


40 в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию H, O,

45 S, NH или $-(CH_2)_x-$. R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из следующего: H, алкила, алкокси, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалкокси, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила. О, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1. Alk представляет собой алкильную цепь $-(CH_2)_n-$, причем n равно или 0, или 1. R⁶ может

представлять собой Н, ОН или карбонил.

[0090] Арилкарбоновые кислоты с карбоксильной группой, отделенной двумя атомами углерода от арильного фрагмента настоящей технологии, имеют следующую общую формулу:



в которой X, Y и Z могут представлять собой независимо любую комбинацию Н, О, S, NH или $-(CH_2)_x-$. R¹, R² и R³ могут представлять собой независимо любой из 15 следующего: Н, алкила, алcoxси, арила, алкенила, алкинила, галогена, галогеналкила, алкиларила, арилалкила, гетероцикла, арилалcoxси, циклоалкила, циклоалкенила или циклоалкинила. о, р, q могут представлять собой независимо или 0, или 1. R⁴ представляет собой Н или ОН; и R⁵ представляет собой Н, ОН или карбонил.

[0091] Подходящие гидроксибензойные кислоты (гидроксибензоаты) могут быть 20 найдены на Фигуре 1 и включают, но не ограничиваются ими, бензойную кислоту, салициловую кислоту, ацетилсалициловую кислоту (аспирин), 3-гидроксибензойную кислоту, 4-гидроксибензойную кислоту, 6-метилсалициловую кислоту, 2,3-окси-*o*,*m*,*p*-крезотиновую кислоту, анакардиновые кислоты, 4,5-диметилсалициловую кислоту, 25 *o*,*m*,*p*-окси-парацимоловую кислоту, дифлузинал, *o*,*m*,*p*-анисовую кислоту, 2,3-дигидробензойную кислоту (2,3-DHB), α , β , γ -резорциловую кислоту, протокатеховую кислоту, гентизиновую кислоту, пиперониловую кислоту, 3-метоксисалициловую кислоту, 4-метоксисалициловую кислоту, 5-метоксисалициловую кислоту, 6-метоксисалициловую кислоту, 3-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, 4-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, 5-гидрокси-2-метоксибензойную кислоту, ванилиновую 30 кислоту, изованилиновую кислоту, 5-гидрокси-3-метоксибензойную кислоту, 2,3-диметоксибензойную кислоту, 2,4-диметоксибензойную кислоту, 2,5-диметоксибензойную кислоту, 2,6-диметоксибензойную кислоту, вератровую кислоту (3,4-диметоксибензойную кислоту), 3,5-диметоксибензойную кислоту, галловую кислоту, 2,3,4-тригидроксибензойную кислоту, 2,3,6-тригидроксибензойную кислоту, 2,4,5-тригидроксибензойную кислоту, 3-*O*-метилгалловую кислоту (3-OMGA), 4-*O*-метилгалловую кислоту (4-OMGA), 3,4-*O*-диметилгалловую кислоту, сиреневую кислоту, 3,4,5-триметоксибензойную кислоту или их производные.

[0092] Подходящие аминобензойные кислоты (аминобензоаты) показаны на Фигуре 2 и включают, но не ограничиваются ими, антракарбоновую кислоту, 3-аминобензойную 40 кислоту, 4,5-диметилантракарбоновую кислоту, *N*-метилантракарбоновую кислоту, *N*-ацетилантракарбоновую кислоту, фенамовые кислоты (например, толфенамовую кислоту, мефенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту), 2,4-диаминобензойную кислоту (2,4-DABA), 2-ацетиламино-4-аминобензойную кислоту, 4-ацетиламино-2-аминобензойную кислоту, 2,4-диацетиламино-4-аминобензойную кислоту или их производные.

[0093] Примеры подходящих аминогидроксибензойных кислот, которые могут быть 45 использованы в практике настоящей технологии, показаны на Фигуре 3. Они включают, но не ограничиваются ими, 4-аминосалициловую кислоту, 3-гидроксиантракарбоновую кислоту или 3-метоксиантракарбоновую кислоту.

[0094] Подходящие примеры гетероарилкарбоновых кислот включают без ограничения производные пиридина, некоторые из которых играют важную роль в метаболизме никотината и триптофана. В данных соединениях один углерод фенильного кольца замещен атомом азота. Помимо карбоксильной группы, данный набор соединений может иметь до трех дополнительных заместителей, предпочтительно, но не ограничиваясь ими, гидроксильные группы.

[0095] Примеры подходящих гетероарилкарбоновых кислот показаны на Фигуре 4 и включают, но не ограничиваются ими, никотиновую кислоту (ниацин), изоникотиновую кислоту, пиколиновую кислоту, 3-гидроксипиколиновую кислоту, 6-

10 гидроксиникотиновую кислоту, цитразиновую кислоту, 2,6-дигидроксиникотиновую кислоту, кинуреновую кислоту, ксантуреновую кислоту, 6-гидроксикинуреновую кислоту, 8-метоксикинуреновую кислоту, 7,8-дигидроксикинуреновую кислоту, 7,8-дигидро-7,8-дигидроксикинуреновую кислоту или их производные.

[0096] В некоторых вариантах осуществления композиции в настоящее время заявленной и описанной технологии могут включать конъюгат бензоата, содержащий, по меньшей мере, один оксикодон, конъюгированный, по меньшей мере, с одной бензойной кислотой или производным бензойной кислоты, ее солью или их комбинацией.

[0097] В дополнительных вариантах осуществления бензоаты могут включать многочисленные аналоги бензойной кислоты, производные бензоата с гидроксильными 20 или аминогруппами или комбинации обоих. Функциональные гидроксильные и аминогруппы могут присутствовать в их свободной форме или быть ограничены другим химическим фрагментом, предпочтительно, но не ограничиваясь ими, метильными или ацетильными группами. Фенильное кольцо может иметь дополнительные заместители, но общее количество заместителей может составлять четыре или менее, три или менее 25 или два или менее.

[0098] В некоторых вариантах осуществления карбоксильная группа арилкарбоновых кислот может быть присоединена непосредственно к ароматическому кольцу. Настоящая технология включает как только углеродные арильные группы, так и арильные группы с гетероатомами (гетероарил). Арильная или гетероарильная группа, которая 30 присоединена непосредственно к карбоксильной функциональной группе, может представлять собой 6-членное кольцо и не содержит ни одного или содержит один гетероатом. В различных вариантах осуществления дополнительные замещенные или незамещенные ароматические или алифатические кольца могут быть конденсированы с данным 6-членным арильным или гетероарильным фрагментом. В дополнительных 35 вариантах осуществления арилкарбоновые кислоты могут иметь только одну свободную группу карбоновой кислоты и общее число фенильных заместителей на 6-членном кольце должно составлять четыре или менее, например, 4, 3, 2 или 1.

[0099] В еще дополнительных вариантах осуществления настоящей технологии в зависимости от индивидуальной арилкарбоновой кислоты, которая соединена с 40 оксикодоном, конъюгат оксикодона может иметь нейтральную форму, форму свободной кислоты, форму свободного основания или различные фармацевтически приемлемые анионные или катионные солевые формы или смеси солей с любым соотношением положительно и отрицательно заряженных компонентов. Данные солевые формы включают, но не ограничиваются ими: ацетат, *L*-аспартат, бесилат, бикарбонат, карбонат, 45 *d*-камсилат, *L*-камсилат, цитрат, эдисилат, формиат, фумарат, глюконат, гидробромид/бромид, гидрохлорид/хлорид, *d*-лактат, *L*-лактат, *d,L*-лактат, *d,L*-малат, *L*-малат, мезилат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, бисульфат, *d*-тартрат, *L*-тартрат, *d,L*-тартрат, мезотартрат, бензоат, глюцептат, *d*-глюкуронат, гибензат, изетионат, малонат, метилсульфат,

2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, стеарат, тозилат, тиоцианат, ацефиллинат, ацетурат, аминосалицилат, аскорбат, борат, бутират, камфорат, камфокарбонат, деканоат, гексаноат, холат, ципионат, дихлорацетат, эдетат, этилсульфат, фурат, фусидат, галактарат (мукат), галактуронат, галлат, гентисат, глутамат, глутарат,

- 5 глицерофосфат, гептанаат (энантат), гидроксибензоат, гиппурат, фенилпропионат, иодид, ксинофоат, лактобионат, лаурат, малеат, манделат, метансульфонат, миристат, нападизилат, олеат, оксалат, пальмитат, пикрат, пивалат, пропионат, пирофосфат, салицилат, салицилсульфат, сульфосалицилат, таннат, терефталат, тиосалицилат, триброфенат, валерат, вальпроат, адипат, 4-ацетамидобензоат, камсилат, октаноат,
- 10 эстолат, эзилат, гликолят, тиоцианат, ундециленат, натрий, калий, кальций, магний, цинк, алюминий, литий, холинат, лизиний, аммоний, трометамин или их производные.

[00100] Некоторые варианты осуществления настоящей технологии предоставляют арилкарбоновые кислоты, конъюгированные с оксикодоном, где группа карбоновой кислоты отделена одним углеродом от арильного фрагмента. Арилкарбоновые кислоты

- 15 в данной категории могут включать, но не ограничиваются ими, разветвленные фенилпропионовые кислоты (то есть 2-метил-2-фенилацетаты) или другие производные фенилацетата. Примеры данных соединений представляют собой определенные типы НПВС (нестероидные противовоспалительные средства), такие как профены или метаболиты тирозина.

- 20 [00101] Примеры фенилацетатов для применения в практике настоящей технологии показаны на Фигуре 5 и включают, но не ограничиваются ими, фенилуксусную кислоту (гидратроповую кислоту), 2-гидроксифенилуксусную кислоту, 3-гидроксифенилуксусную кислоту, 4-гидроксифенилуксусную кислоту, гомопротокатеховую кислоту, гомогентизиновую кислоту, 2,6-дигидроксифенилуксусную кислоту, гомованилиновую
- 25 кислоту, гомоизованилиновую кислоту, гомовератровую кислоту, атроповую кислоту, d,l-троповую кислоту, диклофенак, d,l-миндальную кислоту, 3,4-дигидрокси-d,l-миндальную кислоту, ванилил-d,l-миндальную кислоту, изованилил-d,l-миндальную кислоту, ибuproфен, фенопрофен, карпрофен, флурбипрофен, кетопрофен или напроксен.

- 30 [00102] Некоторые варианты осуществления настоящей технологии предоставляют арилкарбоновые кислоты, конъюгированные с оксикодоном, где группа карбоновой кислоты отделена двумя углеродами от арильного фрагмента. Данная категория арилкарбоновых кислот включает, но не ограничивается ими, фенилпропановые кислоты и их замещенные производные и аналоги коричной кислоты. Данные соединения широко распространены в природе в виде натуральных продуктов или метаболитов (например, метаболизм фенилаланина).

- 35 [00103] Фенилпропановые кислоты содержат этиленовую группу между карбоксильной функциональной группой и фенильным кольцом. Как алкильная цепь, так и арильный фрагмент могут иметь заместители, такие как, например, гидроксильные группы. Некоторые соединения данного класса можно найти в метаболизме
- 40 фенилаланина.

- [00104] Примеры фенилпропановых кислот, которые могут быть использованы в практике настоящей технологии, показаны на Фигуре 6 и включают, но не ограничиваются ими, фенилпропановую кислоту, мелилотовую кислоту, 3-гидроксифенилпропановую кислоту, 4-гидроксифенилпропановую кислоту, 2,3-дигидроксифенилпропановую кислоту, d,l-фенилмолочную кислоту, о,м,п-гидрокси-d,l-фенилмолочную кислоту, фенилпировиноградную кислоту или их производные.

- [00105] Коричные кислоты (3-фенилакриловые кислоты) представляют собой

ненасыщенные аналоги фенилпропановых кислот. Циннаматы встречаются в двух изомерных формах: цис (Z) и транс (E). Изомеры данного изобретения не ограничиваются, но находятся предпочтительно в транс-конфигурации. Подобно фенилпропановым кислотам производные коричной кислоты могут быть замещены в алкенильном или арильном фрагменте молекулы. Предпочтительные заместители представляют собой гидроксильные и метоксигруппы. Некоторые циннаматы играют ключевую роль в метаболизме фенилаланина.

[00106] Примеры циннаматов, которые могут быть использованы в практике настоящей технологии, показаны на Фигуре 7 и включают, но не ограничиваются ими, коричную кислоту, *o,m,p*-кумаровую кислоту, 2,3-дигидроксикоричную кислоту, 2,6-дигидроксикоричную кислоту, кофейную кислоту, феруловую кислоту, изоферуловую кислоту, 5-гидроксиферуловую кислоту, синаповую кислоту, 2-гидрокси-3-фенилпропеновую кислоту или их производные.

[00107] Некоторые варианты осуществления настоящей технологии предоставляют, по меньшей мере, одну композицию, содержащую оксикодон, ковалентно присоединенный, по меньшей мере, к одному нестероидному противовоспалительному средству (НПВС), его производному, его соли или их комбинации. По меньшей мере, одно НПВС ковалентно присоединено или к С-6-енольному таутомеру оксикодона, С-14-гидроксильной группе оксикодона, или в котором независимо выбранная арилкарбоновая кислота присоединена как к С-6, так и С-14-гидроксильной группе оксикодона. НПВС может представлять собой, например, салицилат, такой как аспирин, дифлузинал или салицилат (см., например, Фигуру 8). НПВС также может представлять собой, например, пропионат, такой как ибупрофен, дексибупрофен, напроксен, фенопрофен, кетопрофен, декскетопрофен, флурбипрофен, оксапрозин, локсопрофен или их производные (см., например, Фигуру 9). НПВС также может представлять собой ацетат, такой как, например, индометацин, толметин, сулиндак, этодолак, кеторолак, диклофенак или их производные (см., например, Фигуру 10). НПВС может представлять собой оксикам, такой как, например, пироксикам, мелоксикам, теноксикам, лорноксикам, изоксикам или их производные (см., например, Фигуру 11). НПВС также может представлять собой фенамат, такой как, например, мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, или флуфенамовая кислота, толфенамовая кислота, или их производные (см., например, Фигуру 12). НПВС также может представлять собой селективный ингибитор ЦОГ-2, такой как, например, целеоксиб, валдекоксиб, лумиракоксиб или их производные (см., например, Фигуру 13).

[00108] Некоторые варианты осуществления настоящей технологии предоставляют, по меньшей мере, один коньюгат оксикодона, который разрушается в условиях *in vivo* или ферментативно, или химически при введении с помощью предполагаемого пути, высвобождая активный оксикодон и соответствующую арилкарбоновую кислоту или их метаболиты. Арилкарбоновые кислоты, используемые в коньюгатах настоящей технологии, предпочтительно являются нетоксичными при заданных уровнях дозировки и предпочтительно представляют собой известные лекарственные средства, натуральные продукты, метаболиты или GRAS (общепризнанные безопасными) соединения (например, консерванты, красители, ароматизаторы и т.д.) или их нетоксичные миметики, включая природные, синтетические или и те и другие.

[00109] Соединения, коньюгаты, продукты, пролекарства, композиции и способы настоящей технологии предоставляют, например, снижение возможности передозировки, снижение возможности злоупотребления или привыкания и/или улучшение характеристик оксикодона относительно профилей побочных эффектов или субоптимальных профилей

высвобождения. Не желая ограничиваться изложенной ниже теорией, полагают, что в настояще время описанная и заявленная технология предоставляет защиту от злоупотребления через интраназальный и внутривенный пути, поскольку описанные и заявленные конъюгаты, соединения, композиции, пролекарства и/или продукты

- 5 подвергаются воздействию различных ферментов и/или метаболических путей при пероральном введении, где конъюгаты, соединения, композиции, продукты и/или пролекарства подвергаются воздействию ферментов в кишечнике и пресистемному метаболизму, в отличие от воздействия ферментов в системе кровообращения и на мембранах слизистых оболочек, что ограничивает возможность оксикодона быть
- 10 высвобожденным из конъюгата. Таким образом, устойчивость к злоупотреблению и/или сдерживание злоупотребления обеспечивается за счет ограничения «начального проявления приятных чувств» или «нервного подъема», возникающего под воздействием активного оксикодона, высвободившегося из пролекарства, продукта, композиции, соединения и/или конъюгата настоящей технологии и ограничения эффективности
- 15 альтернативных путей введения.

[00110] Композиции настоящей технологии предпочтительно не имеют или имеют по существу сниженную фармакологическую активность при введении посредством инъекции или интраназально. Однако они остаются перорально биодоступными. В свою очередь, не желая быть привязанным к конкретной теории, полагают, что

20 биодоступность композиций настоящей технологии может являться результатом гидролиза химической связи (то есть ковалентной связи) после перорального введения. По меньшей мере, в одном варианте осуществления настоящей технологии высвобождение оксикодона задерживается, сокращается или предотвращается, когда композиция, соединение, конъюгат, продукт или пролекарство настоящей технологии доставляется, например, с помощью парентеральных путей.

[00111] Например, по меньшей мере, в одном варианте осуществления композиция настоящей технологии сохраняет свою эффективность и устойчивость и/или сдерживание злоупотребления после дробления таблетки, капсулы или другой пероральной лекарственной формы. Напротив, из неконъюгированных (или «несопряженных») составов оксикодона оксикодон немедленно высвобождается после дробления и позволяет использовать содержимое измельченной таблетки путем инъекции или позволяет принять дозу порошкообразного наркотика, в свою очередь, вызывая эффект «начального проявления приятных чувств», который добиваются наркозависимые люди.

[00112] В других вариантах осуществления настоящей технологии конъюгаты оксикодона можно вводить перорально пациенту животному или человеку, и после введения они высвобождают активный оксикодон за счет гидролиза в организме. Не желая быть привязанным к конкретной теории, полагают, что поскольку арилкарбоновые кислоты представляют собой встречающиеся в природе метаболиты, или их миметики, или фармацевтически активные соединения, данные конъюгаты могут легко распознаваться физиологическими системами, что приводит к гидролизу и высвобождению оксикодона. Сами конъюгаты или не обладают фармакологической активностью, или обладают ограниченной фармакологической активностью в качестве конъюгата и, следовательно, могут двигаться по метаболическому пути, который отличен от метаболического пути исходного лекарственного средства.

[00113] В некоторых вариантах осуществления настоящей технологии выбор подходящей арилкарбоновой кислоты («лигандов») для конъюгирования с оксикодоном определяет высвобождение оксикодона в большой круг кровообращения, и его можно

контролировать даже в том случае, когда конъюгат вводят способом, отличным от перорального. В одном варианте осуществления модифицированный оксикодон способен высвобождать оксикодон подобно свободному или немодифицированному оксикодону при пероральном введении. В другом варианте осуществления конъюгированный оксикодон высвобождает оксикодон в контролируемой, пролонгированной или замедленной форме или способе при пероральном введении. В дополнительных вариантах осуществления данное контролируемое/замедленное/пролонгированное высвобождение может облегчить некоторые побочные эффекты и улучшить профиль безопасности, или профиль злоупотребления, или оба исходного лекарственного средства. Данные побочные эффекты могут включать, но не ограничиваются ими, беспокойство, кровоподтеки, запор, снижение аппетита, затрудненное дыхание, головокружение, сонливость, саднение в горле, сухость во рту, вялость, сонливость, зуд, диарею, головную боль, тошноту, желудочные колики, боль в области желудка, боль в области живота, диспепсию, гастрит, озноб, лихорадочное состояние, анорексию, судорожное сокращение, нарушения сна, спутанность сознания, дисфорию, эйфорию, инсомнию, повышенную возбудимость, нарушения мыслительной деятельности, диспноэ, икоту, высыпание, гипотензию, лимфаденопатию, тиннитус, нарушение зрения, дисфагию, отрыжку, метеоризм, нарушение со стороны желудочно-кишечного тракта, повышенный аппетит, стоматит, синдром отмены, судороги, отек, периферический отек, жажду, чувство общего недомогания, боль в груди, отек лица, депрессию сегмента ST, обезвоживание, обморок, гемикранию, нарушение походки, амнезию, гиперкинезию, гипестезию, гипотензию, парестезию, нарушение речи, помрачение сознания, трепор, вертиго, нарушение вкуса, депрессию, тревожное возбуждение, деперсонализацию, эмоциональную лабильность, галлюцинации, дизурию, гематурию, полиурию, задержку мочеиспускания, импотенцию, усиление кашля, изменение голоса, сухость кожи, эксфолиативный дерматит, злоупотребление, зависимость, аменорею, холестаз, смерть, зубной кариес, увеличение печеночных ферментов, гипералгезию, гипогонадизм, гипонатриемию, илеус, мышечную гипертонию, передозировку, учащенное сердцебиение, синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона, крапивницу, анафилаксию или рвоту. В еще одном варианте осуществления конъюгированный оксикодон позволяет в процессе обмена веществ осуществить селективное превращение оксикодона в оксиморфон. В некоторых вариантах осуществления данные конъюгаты могут применяться для облегчения боли, например, от умеренной до сильной боли, еще в способе устойчивости или сдерживания злоупотребления и с дополнительной возможностью сокращения или предотвращения побочных эффектов исходного лекарственного средства или его метаболита.

[00114] Оксикодон и другие опиоиды также обладают сильно выраженной способностью вызвать зависимость и стимулируют злоупотребление ими. Неправильное применение рекреационных препаратов опиоидов представляет собой обычную проблему и обычно начинается с пероральных доз, которые принимают с целью испытать эйфорию («начальное проявление приятных чувств» или «нервный подъем»). С течением времени наркозависимый человек часто увеличивает пероральные дозировки, чтобы добиться более сильных «нервных подъемов» или компенсировать повышенную толерантность к опиоиду. Данное поведение может обостриться и привести к поиску других путей введения, таких как интраназальный («прием дозы порошкообразного наркотика») и внутривенный («введение наркотика внутривенно»).

[00115] В некоторых вариантах осуществления настоящей технологии оксикодон, который конъюгирован с подходящим лигандом арилкарбоновой кислоты, после

перорального введения не приводит к быстрому возрастанию его концентраций в плазме, к чему стремится человек, который способен злоупотреблять лекарственными средствами. В других вариантах осуществления оксикодон, высвобожденный из данных конъюгатов, имеет отсроченную величину T_{max} и, возможно, меньшее значение C_{max} .

⁵ Чем неконъюгированный оксикодон. Не желая быть привязанным к конкретной теории, полагают, что конъюгаты настоящей технологии, когда их принимают перорально или другим отличным от перорального путем, не создают ощущение «начального проявления приятных чувств» даже в том случае, когда их вводят в более высоких дозах, но все еще первоначально обеспечивают и/или поддерживают купирование боли.

¹⁰ [00116] Кроме того, в некоторых вариантах осуществления оксикодон, конъюгированный с соответствующими лигандами настоящей технологии, не гидролизуется эффективно в том случае, когда его вводят путем, отличным от перорального. В результате данные конъюгаты, когда их вводят в виде инъекции или в виде порошка, не создают в плазме или крови высоких концентраций высвобожденного оксикодона по сравнению со свободным оксикодоном, введенным такими же путями.

¹⁵ [00117] В дополнительных вариантах осуществления конъюгаты настоящей технологии, поскольку они состоят из ковалентно связанного оксикодона, не способны при физическом манипулировании высвобождать опиоид оксикодон из конъюгированного оксикодона различными способами, например, измельчением или ²⁰ дроблением твердых лекарственных форм. Кроме того, конъюгаты настоящей технологии проявляют устойчивость к химическому гидролизу при условиях, которые человек, способный злоупотреблять лекарственными препаратами, может использовать, чтобы «извлечь» активную часть молекулы, например, путем кипячения или кислотной или щелочной обработки раствора конъюгата. Такая устойчивость предоставляет ²⁵ значительные преимущества по сравнению со стандартными лекарственными формами и продуктами оксикодона.

[00118] Композиции, соединения, конъюгаты и пролекарства настоящей технологии могут представлять собой пероральные лекарственные формы. Данные лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетку, капсулу, таблетку в форме ³⁰ капсулы, пастилку, леденец, порошок, суспензию, сироп, раствор или пероральные тонкопленочные лекарственные формы (OTF). Предпочтительные пероральные формы введения представляют собой капсулу, таблетку, растворы и OTF лекарственные формы.

[00119] Твердые лекарственные формы могут включать, но не ограничиваются ими, ³⁵ следующие типы эксципиентов: антиадгезивные вещества, связующие вещества, покрытия, разрыхлители, наполнители, ароматизаторы, красители, пигменты, глиданты, скользящие вещества, консерванты, сорбенты, подсластители, их производные или их комбинации.

[00120] Пероральные составы настоящей технологии также могут быть включены в раствор или суспензию в водной жидкости или неводной жидкости. Состав может ⁴⁰ представлять собой эмульсию, такую как жидккая эмульсия масло в воде или жидккая эмульсия вода в масле. Масла могут быть введены путем добавления очищенных и стерилизованных жидкостей к приготовленному энтеральному составу, который затем помещают в зонд для искусственного кормления пациента, который, например, не может глотать.

[00121] Мягкие гелевые или мягкие желатиновые капсулы могут быть получены, ⁴⁵ например, путем диспергирования состава в подходящем наполнителе (обычно используют растительные масла) с образованием смеси с высокой вязкостью. Данную смесь затем инкапсулируют в пленку на основе желатина с использованием технологии

и машин, известных специалисту в промышленности мягких гелей. Образованные таким образом отдельные единицы затем сушат до постоянного веса в качестве конечного продукта для введения пациенту человеку или животному.

[00122] Жевательные таблетки, например, могут быть получены путем смещивания

5 соединений, композиций, конъюгатов, пролекарств или составов настоящей технологии с эксципиентами, предназначенными для образования относительно мягкой, ароматизированной лекарственной формы в виде таблетки, которая предназначена для разжевывания, а не для глотания. Могут быть использованы стандартные таблетировочные машины и методики, например, прямое прессование и гранулирование,

10 т.е. агрегирование зерен сыпучего материала перед прессованием. Специалисты, которые принимают участие в приготовлении фармацевтических твердых лекарственных форм, имеют опыт применения способов и используемого технологического оборудования, поскольку предназначенные для жевания лекарственные формы являются широко распространенными лекарственными формами в фармацевтической промышленности.

15 [00123] Покрытые пленочной оболочкой таблетки, например, могут быть получены путем покрытия таблеток с использованием методик, таких как покрытие во вращающейся тарелке или воздушно-сuspензионные способы, для нанесения непрерывного пленочного слоя на таблетку, содержащую соединения, конъюгаты, композиции, пролекарства или составы настоящей технологии.

20 [00124] Прессованные таблетки, например, могут быть получены путем смещивания состава с эксципиентами, предназначенными для добавления связывающих качеств к дезинтегрирующим качествам. Смесь или непосредственно сжимают, или гранулируют и затем прессуют с использованием способов и технологического оборудования, известного в фармацевтической промышленности. Полученные лекарственные формы

25 в виде прессованных таблеток затем упаковывают в соответствии с потребностями рынка, например, в виде единичной дозы, рулонов, бутылок большого объема, блистерных упаковок и т.д.

[00125] Настоящая технология также охватывает использование биологически приемлемых носителей, которые можно получить из широкого диапазона материалов. 30 Не ограничиваясь ими, такие материалы включают разбавители, связующие вещества и адгезивы, скользящие вещества, пластификаторы, разрыхлители, красители, объемообразующие вещества, ароматизаторы, подсластители и разнообразные материалы, такие как буферы и адсорбенты, для получения определенной содержащей лекарственное средство композиции.

35 [00126] Связующие вещества могут быть выбраны из широкого диапазона материалов, таких как гидроксипропилметилцеллюлоза, этилцеллюлоза или другие подходящие производные целлюлозы, повидон, сополимеры акриловой и метакриловой кислоты, фармацевтическая глазурь, камеди, производные молока, такие как сыворотка, крахмалы и их производные, также как другие стандартные связующие вещества,

40 известные специалисту в данной области техники. Приводимыми в качестве примера неограничивающими растворителями являются вода, этанол, изопропиловый спирт, метиленхлорид или смеси и их комбинации. Приводимые в качестве примера неограничивающие объемообразующие вещества включают сахар, лактозу, желатин, крахмал, диоксид кремния и их производные.

45 [00127] Следует понимать, что в дополнение к ингредиентам, конкретно упомянутым выше, составы настоящей технологии могут включать другие подходящие агенты, такие как ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты, среди прочих. Такие антиоксиданты являются предпочтительно приемлемыми для употребления в пищу и

могут включать, например, витамин Е, каротин, БГТ или другие антиоксиданты или их производные.

[00128] Другие соединения, которые могут быть включены в композиции, соединения, конъюгаты, составы и/или пролекарства настоящей технологии с помощью смешивания,

5 представляют собой, например, инертные с медицинской точки зрения ингредиенты, например, твердые и жидкие разбавители, такие как лактоза, декстроза, сахароза, целлюлоза, крахмал или фосфат кальция для таблеток или капсул, оливковое масло или этилолеат для мягких капсул и вода или растительное масло для супензий или эмульсий; скользящие агенты, такие как диоксид кремния, тальк, стеариновая кислота, 10 стеарат магния или кальция и/или полиэтиленгликоли; желирующие агенты, такие как коллоидные глины; загустители, такие как трагантовая камедь или альгинат натрия, связующие агенты, такие как крахмалы, аравийские камеди, желатин, метилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза или поливинилпирролидон; дезинтегрирующие агенты, такие как крахмал, альгиновая кислота, альгинаты или натрия крахмала гликолят; бурно 15 выделяющие газ смеси; красители; подсластители; смачивающие агенты, такие как лецитин, полисорбаты или лаурилсульфаты; или другие терапевтически приемлемые вспомогательные ингредиенты, такие как увлажнители, консерванты, буферы и антиоксиданты, которые являются известными вспомогательными веществами для таких составов.

20 [00129] Для перорального введения различных вариантов осуществления настоящей технологии тонкоизмельченные порошки или гранулы, содержащие измельчающие, разбавляющие, диспергирующие и/или поверхностно-активные вещества, могут быть представлены в виде дозы жидкого лекарства в воде или в сиропе, в капсулах или пакетах-саше в сухом состоянии, в неводной супензии, в которую могут быть включены 25 супендирующие агенты, или в виде супензии в воде или сиропе. По желанию также могут быть включены ароматизаторы, консерванты, супендирующие, загущающие или эмульгирующие агенты.

[00130] Жидкие дисперсии для перорального введения могут представлять собой сиропы, эмульсии или супензии. Сиропы могут содержать в качестве носителя, 30 например, сахарозу или сахарозу с глицерином, и/или маннитом, и/или сорбитом. В частности, сироп для больных диабетом может содержать в качестве носителей только продукты, например сорбит, которые не превращаются при обмене веществ в глюкозу или которые превращаются при обмене веществ лишь в очень небольшое количество глюкозы. Супензии и эмульсии могут содержать носитель, например, природную 35 камедь, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, или производные, или их комбинации.

[00131] Составы оксикодона настоящей технологии могут представлять собой, например, комбинированные терапии оксикодона и одного или более других 40 ненаркотических активных ингредиентов в зависимости от предполагаемого назначения или с нарушением инструкции по применению/использованию. Примеры данных активных фармацевтических препаратов включают, но не ограничиваются ими, ацетаминофен, фенилпропаноламин, гоматропин, ибупрофен, аспирин, фенирамин, хлорфенирамин, фенилэфрин, псевдоэфедрин, пириламин, гвайфенезин, и производные, и их комбинации. Конъюгированный оксикодон настоящей технологии может быть 45 составлен с одним или комбинацией данных или других активных веществ, среди прочих, или в качестве отдельного активного ингредиента без каких-либо других активных веществ.

[00132] Конъюгаты, соединения, композиции, составы и/или пролекарства настоящей

технологии могут быть использованы в способах лечения пациента (человека или животного), имеющего заболевание, нарушение или состояние, требующее или опосредованное связыванием или ингибирированием связывания опиоида с опиоидными рецепторами пациента. Лечение включает стадию перорального введения пациенту

- 5 терапевтически эффективного количества, по меньшей мере, одного конъюгата, соединения, композиции, пролекарства или состава оксикодона, как описано в настоящей технологии. Конъюгат может проявлять более низкую скорость высвобождения в течение долгого времени и значение AUC по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона. В других вариантах осуществления, 10 по меньшей мере, один конъюгат, соединение, композиция, пролекарство или состав настоящей технологии может проявлять меньшую вариабельность ФК профиля при пероральном введении по сравнению с неконъюгированным оксикодоном.

- [00133] В других вариантах осуществления, по меньшей мере, один конъюгат оксикодона, соединение, композиция, пролекарство или состав настоящей технологии 15 предоставляют в количестве, достаточном для получения терапевтически эквивалентного значения AUC (площадь под кривой) по сравнению с молярным эквивалентным количеством неконъюгированного оксикодона. В дополнительных вариантах осуществления конъюгат, композиция, соединение, состав или пролекарство оксикодона настоящей технологии предоставляют в количестве, достаточном для получения 20 терапевтически эквивалентного значения AUC по сравнению с неконъюгированным оксикодоном, но имеет более низкое значение C_{max} (пиковая концентрация) в плазме или не показывает эквивалентное значение C_{max} концентрации в плазме. В некоторых аспектах конъюгат, композиция, соединение, состав или пролекарство настоящей 25 технологии предоставляют в количестве, достаточном для получения терапевтически эквивалентного значения C_{max} по сравнению с неконъюгированным оксикодоном.

- [00134] Подходящие заболевания, нарушения или состояния, которые можно лечить с помощью пролекарств или композиций настоящей технологии, представляют собой наркотическую зависимость или привыкание к чрезмерному употреблению лекарственных средств и/или острую или хроническую боль, среди прочих.

- [00135] Пролекарства, композиции, соединения, конъюгаты или составы настоящей технологии могут представлять собой, но не ограничиваются ими, полученные в пероральных лекарственных формах. Данные лекарственные формы включают, но не ограничиваются ими, таблетку, капсулу, таблетку в форме капсулы, пастилку, леденец, 35 порошок, супензию, сироп, раствор или пероральную тонкопленочную лекарственную форму (OTF). Приводимые в качестве примера пероральные формы введения представляют собой капсулу, таблетку, растворы и OTF. Твердые лекарственные формы могут включать следующие типы эксципиентов: антиадгезивные вещества, связующие вещества, покрытия, разрыхлители, наполнители, ароматизаторы и красители, глиданты, скользящие вещества, консерванты, сорбенты и подсластители. Рассматриваемые 40 утвержденные составы оксикодона представляют таблетки, капсулы, капсулы с модифицированным высвобождением, таблетки с замедленным высвобождением, капсулы с контролируемым высвобождением, суппозиторий, порошок для инъекций, жидкость для перорального применения, сироп от кашля и инъекций.

- [00136] Дозировки конъюгатов настоящей технологии зависят от их молекулярной 45 массы и соответствующего массового процента оксикодона как части конъюгата в целом и, следовательно, могут быть более высокими, чем дозировки свободного оксикодона. Пероральные дозировки исходя из гидрохлорида оксикодона находятся

в диапазоне от приблизительно 2,5 мг до приблизительно 30 мг для составов с немедленным высвобождением и от приблизительно 10 мг до приблизительно 80 мг для составов с замедленным высвобождением. Дозы должны быть оттитрованы до соответствующих анальгетических эффектов.

5 Некоторые примерные дозы включают, но не ограничиваются ими, 2,5, 4,8355, 5, 7,5, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 80 мг. Дозы коньюгатов настоящей технологии могут быть выше в зависимости от их молекулярной массы и соответствующего массового процента оксикодона как части коньюгата в целом. Превращение дозы из гидрохлорида оксикодона в пролекарство оксикодона можно осуществить, используя следующую

10 формулу:

$$\text{доза (OK пролекарство)} = f_{BA} \times \text{доза (OK \cdot HCl)} \times \frac{MW (\text{OK пролекарство})}{351,83 \frac{\text{г}}{\text{моль}}}$$

OK=оксикодон

15 HCl=гидрохлорид

MW=молекулярная масса

16 f_{BA}=поправочный коэффициент, учитывающий различия в биодоступности между немодифицированным оксикодоном и пролекарствами или коньюгатами данного изобретения.

20 [00137] Подходящие приводимые в качестве примера дозы коньюгированного оксикодона настоящей технологии, включают, но не ограничиваются ими, составы, содержащие от приблизительно 0,5 мг или выше, альтернативно от приблизительно 2,5 мг или выше, альтернативно от приблизительно 5,0 мг или выше, альтернативно от приблизительно 7,5 мг или выше, альтернативно от приблизительно 10 мг или выше, альтернативно от приблизительно 20 мг или выше, альтернативно от приблизительно 30 мг или выше, альтернативно от приблизительно 40 мг или выше, альтернативно от приблизительно 50 мг или выше, альтернативно от приблизительно 60 мг или выше, альтернативно от приблизительно 70 мг или выше, альтернативно от приблизительно 80 мг или выше, альтернативно от приблизительно 90 мг или выше, альтернативно от приблизительно 100 мг или выше, и включают их любые дополнительные приращения, например, 0,1, 0,2, 0,25, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,75, 0,8, 0,9 или 1,0 мг и их множители (например, $\times 2$, $\times 2,5$, $\times 5$, $\times 10 \times 100$ и т.д.). Настоящая технология также включает дозировки состава, включающие в настоящее время одобренные составы оксикодона, где дозировка может быть рассчитана с использованием вышеупомянутой формулы 25 на основе количества гидрохлорида оксикодона. Настоящая технология предоставляет лекарственные формы, полученные в виде монотерапии или в виде комбинированной терапии с другими активными фармацевтическими ингредиентами.

30 [00138] Коньюгаты оксикодона с производными НПВС настоящей технологии имеют ряд преимуществ, включая, но не ограничиваясь ими, уменьшенную вариабельность концентраций оксикодона в плазме среди пациентов по сравнению со свободным оксикодоном, пониженную возможность злоупотребления лекарственным средством, уменьшенный риск химического или физического манипулирования, приводящий к 35 высвобождению всей дозы оксикодона, улучшенные лекарственные формы за счет образования ковалентной связи с арилкарбоновыми кислотами или их производными, повышенный или сниженный метаболизм оксикодона и/или сниженные побочные 40 эффекты, помимо злоупотребления лекарственным средством.

45 [00139] Побочные эффекты опиоидных анальгетиков включают дисфункцию желудочно-кишечного тракта, вызванную связыванием опиоидов с мю (μ) рецепторами,

присутствующими в желудочно-кишечном тракте. Побочные эффекты в желудке могут включать снижение секреции хлористоводородной кислоты, снижение двигательной функции желудка, таким образом увеличивая время опорожнения желудка, что может привести, например, к гастроэзофагеальному рефлюксу. Время прохождения

- 5 содержимого желудка через двенадцатиперстную кишку может возрасти вплоть до 12 часов, и абсорбция перорально введенных лекарственных средств замедляется. В тонком кишечнике опиоидные анальгетики уменьшают секреции желчи, поджелудочной железы и кишечника и задерживают переваривание пищи в тонком кишечнике. Пропульсивные перистальтические волны в толстой кишке снижаются или прекращаются после введения
- 10 опиоидов, и тонус возрастает до уровня спазма. Возникающая вследствие этого задержка в продвижении содержимого кишечника вызывает значительное высыхание кала, что, в свою очередь, замедляет его продвижение через толстую кишку. Данные действия в сочетании с невниманием нормальных раздражителей для рефлекса дефекации вследствие центральных действий лекарственного средства способствуют развитию вызванного
- 15 опиоидами запора или «OIC».

[00140] Оксикодон применяют для купирования от умеренной до сильной боли. Пролекарства настоящей технологии могут быть введены для облегчения боли или для лечения любого состояния, которое может потребовать блокирование опиоидных рецепторов. Конъюгаты настоящей технологии могут обеспечить снижение побочных

- 20 эффектов опиоидных анальгетиков, включая снижение или подавление эффектов, вызывающих запоры.

[00141] Настоящая технология также предоставляет способ синтеза для получения конъюгированного оксикодона настоящей технологии. В одном варианте осуществления синтез настоящей технологии включает стадии: защита лиганда, если это необходимо;

- 25 активирование карбоксильной группы лиганда, если он еще не находится в активированной форме; добавление активированного лиганда к оксикодону или наоборот в присутствии основания; и удаление лиганда защитных групп, если они использовались.

[00142] Если арилкарбоновая кислота содержит какие-нибудь дополнительные

- 30 реакционноспособные функциональные группы, которые могут помешать протеканию реакции сочетания с оксикодоном, может оказаться необходимым сначала присоединить одну или более защитных групп. Любая подходящая защитная группа может быть использована в зависимости от типа функциональной группы и условий реакции.

Некоторые примеры защитных групп представляют собой: ацетил (Ac), β -

- 35 метоксиэтоксиметиловый эфир (MEM), метоксиметиловый эфир (MOM), π -метоксибензиловый эфир (PMB), trimetilsilil (TMS), трет-бутилдиметилсилил (TBDPS), триизопропилсилил (TIPS), карбобензилокси (Cbz), π -метоксибензилкарбонил (Moz), трет-бутилоксикарбонил (Boc), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc), бензил (Bn), π -метоксибензил (MPM), тозил (Ts). Подходящим может быть также временное
- 40 образование ацеталей или кеталей из карбонильных функциональных групп.

[00143] Карбоксильную группу лигандов необходимо активировать, чтобы она вступила во взаимодействие с оксикодоном и образовала заметные количества конъюгата. Данную активацию можно осуществить множеством способов с помощью многочисленных сшивающих агентов, известных специалисту в данной области техники.

- 45 Примеры таких сшивающих агентов представляют собой:
- Л,N'-дициклогексилкарбодииimid (ДЦК), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодииimid (EDCI), N,N'-дизопропилкарбодииimid (DIC), 1,1'-карбонилдиimidазол (КДИ) или другие карбодиииды; (бензотриазол-1-илокси)трист(диметиламино)фосфония

гексафторфосфат (ВОР), бромтрипирролидинофосфония гексафторфосфат (РуБроП), (бензотриазол-1-илокси)трипирролидинофосфония гексафторфосфат (РуВОР) или другие фосфоневые реагенты; *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония гексафторфосфат (НВТУ), *O*-(бензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилурония

5 тетрафторборат (ТВТУ), фтор-*N,N,N',N'*-тетраметилформамидиния гексафторфосфат (ТFFН), *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(*N*-сукцинимидил)урония тетрафторборат (TSTU) или другие аминевые реагенты. Арилкарбоновую кислоту можно также превратить в соответствующий ацилгалогенид, ациазид или смешанный ангидрид.

[00144] Основание может потребоваться на любой стадии в схеме синтеза конъюгата

10 оксикодона с арилкарбоновой кислотой. Подходящие основания включают, но не ограничиваются ими: 4-метилморфолин (NMM), 4-(диметиламино)пиридин (ДМАП), *N,N*-дизопропилэтиламин, бис(триметилсилил)амид лития, дизопропиламид лития (LDA), *трет*-бутоксид любого щелочного металла (например, *трет*-бутоксид калия), гидрид любого щелочного металла (например, гидрид натрия), алcoxид любого 15 щелочного металла (например, метоксид натрия), триэтиламин или любой другой третичный амин.

[00145] Подходящие растворители, которые могут быть использованы для любой реакции в схеме синтеза конъюгата оксикодона с арилкарбоновой кислотой, включают, но не ограничиваются ими: ацетон, ацетонитрил, бутанол, хлороформ, дихлорметан, 20 диметилформамид (ДМФ), диметилсульфоксид (ДМСО), диоксан, этанол, этилацетат, диэтиловый эфир, гептан, гексан, метанол, метил-*трет*-бутиловый эфир (МТБЭ), изопропанол, изопропилацетат, дизопропиловый эфир, тетрагидрофуран, толуол, ксилол или воду.

[00146] В некоторых вариантах осуществления пролекарство является гидрофобным 25 и, таким образом, плохо растворяется в воде. Это приводит к гелеобразной консистенции или комковатой суспензии, когда соединение смешивают с водой. Не желая быть привязанным к какой-либо теории, полагают, что данные соединения также затвердевают или образуют комочки, когда объект человек (или объект животное) пытается вдохнуть их интраназально («прием дозы порошкообразного наркотика»). 30 Данное свойство не только делает неприятной попытку злоупотреблять лекарственным средством интраназально, но, видимо, также препятствует прониканию пролекарства через слизистую оболочку носа. Как следствие, данные соединения становятся неэффективными для данного пути введения.

[00147] Настоящая технология также предоставляет фармацевтические наборы для 35 лечения или предотвращения симптомов отмены лекарственного средства или купирования боли у пациента (человека или животного). Пациент может являться человеком или животным. Подходящие пациенты-люди включают, например, пациентов детского возраста, гериатрических (пожилых) пациентов и обычных пациентов. По меньшей мере, в одном варианте осуществления набор содержит определенное 40 количество (см. примерные количества, представленные ниже, однако специалисту в данной области техники следует понимать, что они не являются исчерпывающими, и другие количества, также предусмотрены в зависимости от пациента, которого лечат, или состояния, заболевания или нарушения, подлежащего лечению) индивидуальных доз в упаковке, содержащих фармацевтически эффективное количество, по меньшей 45 мере, одного конъюгата оксикодона настоящей технологии. Набор может дополнительно включать инструкции по применению набора. Инструкции могут быть направлены на применение указанного конъюгата в диапазоне доз от приблизительно 2 мг до приблизительно 200 мг в дозе, включая приблизительно 3 мг, приблизительно

172 мг, приблизительно 173 мг, приблизительно 174 мг, приблизительно 175 мг, приблизительно 176 мг, приблизительно 177 мг, приблизительно 178 мг, приблизительно 179 мг, приблизительно 180 мг, приблизительно 181 мг, приблизительно 182 мг, приблизительно 183 мг, приблизительно 184 мг, приблизительно 185 мг, приблизительно 186 мг, приблизительно 187 мг, приблизительно 188 мг, приблизительно 189 мг, приблизительно 190 мг, приблизительно 191 мг, приблизительно 192 мг, приблизительно 193 мг, приблизительно 194 мг, приблизительно 195 мг, приблизительно 196 мг, приблизительно 197 мг, приблизительно 198 мг, приблизительно 199 мг и приблизительно 200 мг в дозе. Определенное количество индивидуальных доз может содержать от приблизительно 1 до приблизительно 100 индивидуальных дозировок, альтернативно от приблизительно 1 до приблизительно 60 индивидуальных дозировок, альтернативно от приблизительно 10 до приблизительно 30 индивидуальных дозировок, включая, приблизительно 1, приблизительно 2, приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20, приблизительно 25, приблизительно 30, приблизительно 35, приблизительно 40, приблизительно 45, приблизительно 50, приблизительно 55, приблизительно 60, приблизительно 70, приблизительно 80, приблизительно 100, и включать их любые дополнительные приращения, например, 1, 2, 5, 10 и их множители (например, $\times 2$, $\times 2,5$, $\times 5$, $\times 10 \times 100$ и т.д.).

[00148] В настоящее время описанная технология и ее преимущества станут более

понятны со ссылкой на следующие примеры. Данные примеры предусмотрены для описания конкретных вариантов осуществления настоящей технологии. Описание данных конкретных примеров не предназначено для ограничения объема и сущности настоящей технологии. Специалисту в данной области техники будет понятно, что полный объем в настоящее время описанной технологии охватывает объект изобретения, определяемый приведенной в данном описании формулой изобретения, и любые изменения, модификации или эквиваленты формулы изобретения.

ПРИМЕРЫ

Пример 1: ФК профили при пероральном введении конъюгированного оксикодона настоящей технологии

[00149] Кривые ФК профиля при пероральном введении определяли для ряда конъюгатов пролекарств настоящей технологии. Крысам перорально вводили количество конъюгата, эквивалентное 2 мг/кг оксикодона в виде свободного основания, и концентрации в плазме высвобожденного оксикодона с течением времени определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты приведены в следующих Таблицах 1, 2.

35 Таблица 1

Фармакокинетические параметры оксикодона, высвобожденного из конъюгатов оксикодона после перорального введения у крыс

Конъюгат	AUC [нг/мл×ч]	C _{max} [нг/мл]	t _{max} [ч]	%-AUC OK	%-C _{max} OK	%-t _{max} OK
6-Ибу-OK	77,9	39,5	0,44	83%	62%	47%
6-Циннамат-OK	55,9	35,5	0,30	60%	56%	32%
4-МеO-Bz-OK	55,5	28,5	0,25	59%	61%	33%
6-Фенопрофен-OK	21,6	14,0	0,25	69%	87%	83%
6-Кетопрофен-OK	25,5	14,7	0,25	81%	91%	83%
6-Толфенамат-OK	17,2	7,0	1,38	55%	44%	458%
4-OH-Bz-OK	53,5	35,4	0,75	58%	69%	188%
3-ABz-OK	52,9	45,5	0,55	83%	96%	122%

OK: Оксикодон

AUC: Площадь под кривой

C_{\max} : Максимальная концентрация в плазме

t_{\max} : Время достижения максимальной концентрации в плазме

[00150] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК, представлены на Фигуре 14.

[00151] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-ОК, представлены на Фигуре 15.

[00152] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-MeO-Bz-ОК, представлены на Фигуре 16.

[00153] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Фенопрофеном-ОК, представлены на Фигуре 17.

[00154] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Кетопрофеном-ОК, представлены на Фигуре 18.

[00155] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Толфенаматом-ОК, представлены на Фигуре 19.

[00156] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-OH-Bz-ОК, представлены на Фигуре 24.

[00157] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-амино-Bz-ОК, представлены на Фигуре 36.

[00158] В других экспериментах крысам перорально вводили количество конъюгата, эквивалентное 2 мг/кг оксикодона в виде свободного основания, и концентрации оксиморфона в плазме с течением времени определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты приведены в следующей Таблице 2:

Таблица 2

ФК параметры оксиморфона, высвобожденного из конъюгатов оксикодона после перорального введения у крыс

Конъюгат	AUC [нг/мл×ч]	C_{\max} [нг/мл]	t_{\max} [ч]	%-AUC ОК	%- C_{\max} ОК	%- t_{\max} ОК
6-Ибу-ОК	8,4	3,7	1,15	83%	59%	131%
6-Циннамат-ОК	9,2	4,3	0,35	91%	68%	40%
4-MeO-Bz-ОК	6,7	4,7	0,25	51%	63%	83%
6-Фенопрофен-ОК	4,6	3,3	0,25	67%	68%	100%
6-Кетопрофен-ОК	4,3	3,7	0,25	62%	77%	100%
6-Толфенамат-ОК	1,2	1,3	0,31	17%	26%	125%
4-OH-Bz-ОК	3,3	2,1	0,25	55%	49%	100%
3-ABz-ОК	3,6	2,0	0,44	69%	49%	97%

[00159] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК, представлены на Фигуре 25.

[00160] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона

и Циннаматом-ОК, представлены на Фигуре 26.

[00161] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-МеO-Bz-ОК, представлены на Фигуре 27.

5 [00162] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Фенопрофеном-ОК, представлены на Фигуре 28.

10 [00163] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Кетопрофеном-ОК, представлены на Фигуре 29.

[00164] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Толфенаматом-ОК, представлены на Фигуре 30.

15 [00165] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-ОН-Bz-ОК, представлены на Фигуре 31.

[00166] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при пероральном введении крысам, образованных 3-амино-Bz-ОК и гидрохлоридом ОК, представлены на Фигуре 37.

20 **Пример 2: ФК профили при интраназальном введении конъюгированного оксикодона настоящей технологии**

[00167] Кривые ФК профиля при интраназальном введении определяли для ряда конъюгатов пролекарств настоящей технологии. Крысам интраназально вводили количество конъюгата, эквивалентное 2 мг/кг оксикодона в виде свободного основания, 25 и концентрации в плазме высвобожденного оксикодона с течением времени определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты приведены в Таблицах 3 и 4:

Таблица 3.

ФК параметры оксикодона, высвобожденного из конъюгатов оксикодона после интраназального введения у крыс

Конъюгат	AUC [нг/мл·ч]	C _{max} [нг/мл]	t _{max} [ч]	%-AUC ОК	%-C _{max} ОК	%-t _{max} ОК
6-Ибу-ОК	81,6	131,7	0,083	23%	10%	100%
6-Циннамат-ОК	225,0	497,2	0,083	39%	22%	100%
4-МеO-Bz-ОК	372,9	949,4	0,083	68%	48%	100%
4-ОН-Bz-ОК	339,9	759,2	0,083	58%	41%	100%

[00168] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-ОК, представлены на Фигуре 20.

40 [00169] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-ОК, представлены на Фигуре 21.

[00170] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-МеO-Bz-ОК, представлены на Фигуре 22.

45 [00171] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксикодона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-ОН-Bz-ОК, представлены на Фигуре 23.

[00172] В других экспериментах крысам интраназально вводили количество

конъюгата, эквивалентное 2 мг/кг оксикодона в виде свободного основания, и концентрации высвобожденного оксиморфона в плазме с течением времени определяли методом ЖХ-МС/МС. Результаты приведены в следующей Таблице 4:

Таблица 4

ФК параметры оксиморфона, высвобожденного из конъюгатов оксикодона после интраназального введения у крыс

Конъюгат	AUC [нг/млхч]	C _{max} [нг/мл]	t _{max} [ч]	%-AUC OK	%-C _{max} OK	%-t _{max} OK
6-Ибу-OK	0,7	1,0	0,500	11%	11%	143%
6-Циннамат-OK	1,7	2,4	0,500	18%	18%	133%
4-MeO-Bz-OK	7,2	9,4	0,367	65%	60%	105%
4-OH-Bz-OK	11,8	19,0	0,450	58%	61%	90%

[00173] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Ибупрофеном-OK, представлены на Фигуре 32.

[00174] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и Циннаматом-OK, представлены на Фигуре 33.

[00175] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-MeO-Bz-OK, представлены на Фигуре 34.

[00176] Графики ФК профиля сравнения исследования концентраций оксиморфона в плазме при интраназальном введении крысам, образованных гидрохлоридом оксикодона и 4-OH-Bz-OK, представлены на Фигуре 35.

25 [00177] ПРИМЕР 3: СТОЙКОСТЬ ПРИ НЕПРАВИЛЬНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ

[00178] Эффективные сдерживающие злоупотребление формы лекарственных веществ, вызывающих зависимость, могут также быть устойчивыми к химическому неправильному употреблению. Пролекарства настоящей технологии также придают данную характерную особенность. Некоторые стандартные ситуации неправильного употребления были использованы, и процент высвобожденного OK определяли с помощью жидкостной хроматографии с tandemной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС). Результаты, как представлено в Таблице 5, показали очень высокую степень стойкости при неправильном употреблении в примере пролекарств OK, практически не высвобождая OK.

35 [00179] ПРИМЕР 4: СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИСПЫТАНИЯ

[00180] В настоящее время заявленная технология использует ковалентную конъюгацию опиоида оксикодона с различными арилкарбоновыми кислотами с целью снижения потенциальной способности вызывать передозировку или приводить к злоупотреблениям, за счет того, что для высвобождения активного фармацевтического ингредиента (АФИ) оксикодона требуется пероральное введение *in vivo*. Данные конъюгаты, как предполагается, представляют собой пролекарства гарантированно безопасные, но с исходными молекулами, которыми сильно злоупотребляют. Для осуществления общепринятого определения пролекарства конъюгат не может иметь значительную фармакологическую активность и становится эффективным только после высвобождения активного фрагмента *in vivo*.

[00181] В настоящее время описанная технология относится к конъюгатам оксикодона, которые могут оказаться структурно подобными примерам в ранее описанных технологиях, но их свойства кардинально отличаются и не являются

очевидными. Для иллюстрации этого фармакокинетические (ФК) профили при пероральном введении некоторых из в настоящее время заявленных конъюгатов оксикодона наносят на график в зависимости от структурно подобных конъюгатов гидрокодона, гидроморфона и оксиморфона.

5 [00182] Измерение концентрации в плазме каждого опиоида, высвобожденного из конъюгата, нормировали по отношению к соответствующей максимальной концентрации в плазме (C_{max}) его исходного опиоида при эквимолярной дозе (то есть C_{max} исходного опиоида принимали за 100%). Полученные ФК кривые показывают концентрации в плазме опиоидов, высвобожденных из различных конъюгатов, 10 нанесенные на график в виде процента от максимальной концентрации в плазме (C_{max}) каждого соответствующего исходного опиоида. Это облегчает сравнение опиоидных концентраций, полученных с использованием нескольких конъюгатов различных опиоидов, конъюгированных с одной и той же карбоновой кислотой.

15 [00183] Например, на Фигуре 38 представлено сравнение двух конъюгатов оксикодона с бензойной кислотой с аналогичным конъюгатом гидрокодона. В то время как конъюгат гидрокодона проявлял подобные концентрации высвобожденного опиоида в плазме, как его исходный опиоид (битартрат гидрокодона), оба конъюгата оксикодона демонстрировали сниженные концентрации высвобожденного опиоида в плазме по 20 сравнению с их исходным опиоидом (гидрохлоридом оксикодона).

25 [00184] На Фигуре 39 представлено сравнение двух пролекарств оксикодона, конъюгированного с 4-гидроксибензойной кислотой, с одним гидрокодоном, конъюгированным с такой же кислотой. В данном примере конъюгат гидрокодона проявлял более сильное высвобождение опиоида по сравнению с обоими конъюгатами оксикодона, несмотря на то, что гидрокодон был ковалентно связан с такой же кислотой, как конъюгаты оксикодона. Интересно заметить, что конъюгаты оксикодона имели подобную биодоступность, несмотря на то, что один из конъюгатов содержал две молекулы 4-гидроксибензойной кислоты и другой только одну.

30 [00185] На Фигуре 40 представлены относительные ФК профили конъюгатов оксикодона и гидрокодона с 4-метоксибензойной кислотой. И в этом случае профили высвобождения двух различных опиоидов были очень разными и неожиданными.

35 [00186] На Фигуре 41 представлены ФК профили конъюгатов оксикодона и гидрокодона с коричной кислотой. Несмотря на наличие идентичных присоединенных групп коричной кислоты, конъюгат гидрокодона высвобождал большее количество опиоида по сравнению с конъюгатами оксикодона. Пролекарство оксикодона с одной молекулой конъюгированной коричной кислотой показало значительно более высокое высвобождение оксикодона по сравнению с пролекарством оксикодона с двумя молекулами коричной кислоты.

40 [00187] Подобным образом, на Фигурах 42 и 43 представлено сравнение пролекарств оксикодона с пролекарствами гидроморфона, на Фигурах с 44 по 45 представлено сравнение пролекарств оксикодона с пролекарствами оксиморфона и на Фигурах с 46 по 47 представлено сравнение пролекарств оксикодона с пролекарствами оксиморфона.

45 [00188] Данные из графиков ФК профиля в настоящее время описанной технологии теперь представляются в таких исчерпывающих, ясных, четких и точных терминах с тем, чтобы позволить любому специалисту в данной области техники, к которой он относится, осуществить настоящее изобретение. Следует понимать, что в вышеизложенном описаны предпочтительные варианты осуществления технологии и что модификации могут быть сделаны без отступления от сущности или объема

изобретения, как изложено в прилагаемой формуле изобретения.

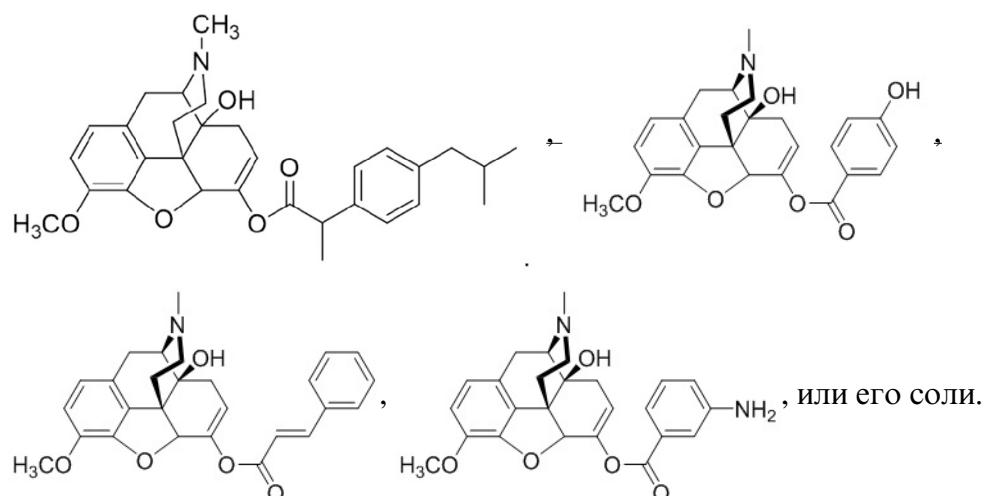
Таблица 5. Свойства стойкости к неправильному употреблению различных примеров пролекарств оксикодона

Условия неправильного употребления	Вода		1N HCl	5% Бикарбонат
	КТ	КТ	КТ	КТ
Время (часы)	1	24	1	1
Bz-OK	0%	0%	0%	0%
(4-OH-Bz)2-OK	0%	0%	0%	0%
(3-ABz)2-OK	0%	0%	0%	0%
(3-OH-Bz)2-OK	0%	0%	0%	0%
(Bz)2-OK	0%	0%	0%	0%
(4-MeO-Bz)2-OK	0%	0%	0%	0%
(4-OH-3-MeO-Bz)2-OK	0%	0%	0%	0%
2-ABz-OK	<1%	<1%	0%	3%
(Цин)2-OK	0%	0%	0%	0%
4-MeO-Bz-OK	0%	<1%	<1%	<1%
2-OH-Bz-OK	0%	0%	0%	5%
4-OH-Bz-OK	0%	0%	0%	0%
3-Abz-OK	0%	0%	<1%	<1%
Напрокс-OK	0%	0%	<1%	0%
4-OH-3-MeO-Bz-OK	0%	0%	0%	0%
3-OH-Bz-OK	0%	0%	<1%	0%
Кетопр-OK	0%	<1%	2%	3%
Ибу-OK	0%	0%	2%	2%
Цин-OK	0%	0%	0%	<1%

КТ=комнатная температура.

(57) Формула изобретения

1. Соединение, имеющее следующую структурную формулу, выбранную из группы, состоящей из:



2. Композиция для применения в качестве опиоидного средства, содержащая по меньшей мере одно соединение по п.1, его фармацевтически приемлемую соль или их комбинацию.

45 3. Композиция по п.2, в которой композиция находится в дозированной форме, выбранной из группы, состоящей из: таблетки, капсулы, капсуловидной таблетки в форме капсулы, мягкого геля, суппозитория, пастилки, леденца, порошка для перорального применения, раствора, пленки для перорального применения, тонкой

пластины, жидкой массы и супспензии.

4. Композиция по п.2, в которой соединение находится в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически эквивалентного значения AUC, по сравнению с неконъюгированным оксикодоном после перорального, сублингвального,

5 трансдермального, с помощью суппозитория, интраназального, внутривенного или интратекального введения.

5. Композиция по п.2, в которой соединение находится в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически эквивалентного значения AUC и C_{max} , по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона после

10 перорального введения.

6. Композиция по п.2, в которой соединение находится в количестве, достаточном для обеспечения терапевтически эквивалентного значения AUC и более низкого C_{max} , по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона после перорального введения.

15 7. Композиция по п.2, в которой интраназальное или внутривенное введение, по меньшей мере, одного соединения обеспечивает более низкое значение AUC и/или C_{max} по сравнению с эквивалентным молярным количеством неконъюгированного оксикодона.

20 8. Композиция по п.2, в которой соединение присутствует в единичной дозе в количестве от 1 мг до 200 мг в единице дозы, в которой количество в единичной дозе основывается на содержании оксикодона.

9. Композиция по п.2, где композиция составлена для перорального, сублингвального, трансдермального, с помощью суппозитория, интраназального, внутривенного или

25 интратекального введения.

10. Композиция по п.9, где композиция, составленная для перорального введения, представляет собой таблетку, капсулу, капсуловидную таблетку, пилюлю, порошок, пастилку, леденец, взвесь, жидкий раствор, супспензию, эмульсию, эликсир или тонкую пленку для перорального применения (OTF).

30 11. Композиция по п.2, где композиция находится в твердой форме, растворе, супспензии или форме мягкого геля.

12. Композиция по п.11, в которой твердая форма дополнительно содержит эксципиенты: антиадгезивные вещества, связующие вещества, покрытия, разрыхлители, наполнители, ароматизаторы, красители, пигменты, глиданты, скользящие вещества, консерванты, сорбенты, подсластители, их производные или их комбинации.

35 13. Композиция по п.12, в которой связующее вещество выбрано из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы, этилцеллюлозы, повидона, сополимеров акриловой и метакриловой кислоты, фармацевтической глазури, камедей и производных молока.

14. Композиция по п.2, в которой фармацевтически приемлемая соль выбрана из группы, включающей ацетат, *L*-аспартат, бисилат, бикарбонат, карбонат, *d*-камсилат, *L*-камсилат, цитрат, эдисилат, формиат, фумарат, глюконат, гидробромид/бромид, гидрохлорид/хлорид, *d*-лактат, *L*-лактат, *d,L*-лактат, *d,L*-малат, *L*-малат, мезилат, памоат, фосфат, сукцинат, сульфат, бисульфат, *d*-тартрат, *L*-тартрат, *d,L*-тартрат, мезо-тартрат, бензоат, глюцентрат, *d*-глюкуронат, гибензат, изетионат, малонат, метилсульфат, 2-напсилат, никотинат, нитрат, оротат, стеарат, тозилат, тиоцианат, ацефиллинат, ацетурат, аминосалицилат, аскорбат, борат, бутират, камфорат, камфокарбонат, деканоат, гексаноат, холат, ципионат, дихлорацетат, эдетат, этилсульфат, фурат, фусидат, галактарат (мукат), галактуронат, галлат, гентисат, глутамат, глутарат, глицерофосфат,

гептаноат (энантат), гидроксибензоат, гиппурат, фенилпропионат, иодид, ксинафоат, лактобионат, лаурат, малеат, манделат, метансульфонат, миристат, нападизилат, олеат, оксалат, пальмитат, пикрат, пивалат, пропионат, пирофосфат, салицилат, салицилсульфат, сульфосалицилат, таннат, терефталат, тиосалицилат, триброфенат, 5 валерат, вальпроат, адипат, 4-ацетамидобензоат, камсилат, октаноат, эстолат, эзилат, гликолят, тиоцианат, ундециленат, натрий, калий, кальций, магний, цинк, алюминий, литий, холинат, лизиний, аммоний и трометамин.

15. Применение композиции по п.2 для изготовления лекарственного средства для 10 лечения заболевания, расстройства или состояния, опосредованного связыванием по меньшей мере одного опиоида с одним или более опиоидными рецепторами.

16. Применение по п.15, где заболевание, расстройство или состояние выбрано из группы, включающей злоупотребление наркотиками или опиоидами, заболевание или расстройство, связанное с отменой лекарственного средства или боль.

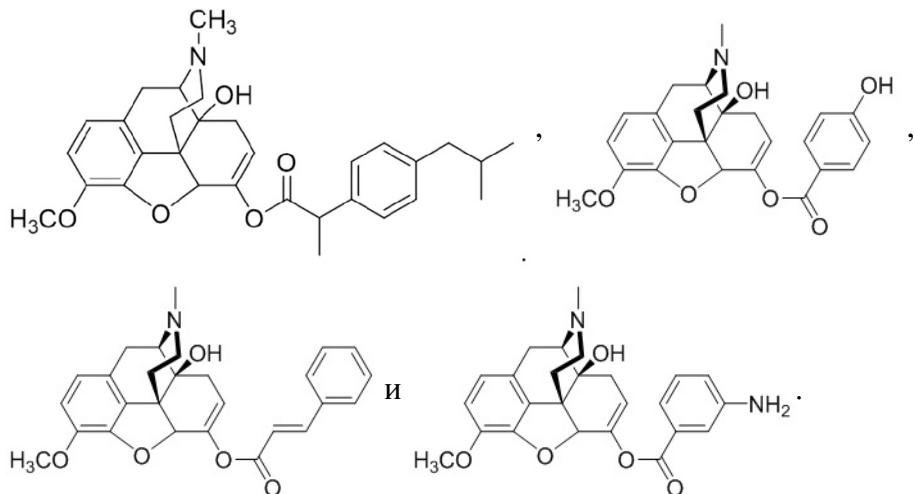
17. Применение по п.16, где боль выбрана из группы, включающей острую,

15 хроническую, слабую, умеренную или сильную боль.

18. Применение композиции по п.2 для изготовления лекарственного средства для снижения или предотвращения злоупотребления наркотиками или опиоидами.

19. Применение по п.18, где злоупотребление наркотиками или опиоидами выбрано из группы, включающей пероральное, интерназальное, внутривенное злоупотребление 20 наркотиками или опиоидами.

20. Фармацевтический набор для лечения или предотвращения симптомов отмены лекарственного средства или купирования боли у пациента, содержащий индивидуальные дозы терапевтически эффективного количества композиции, содержащей соединение, его фармацевтически приемлемую соль, или их комбинацию, в котором соединение 25 имеет структуру, выбранную из группы, включающую:

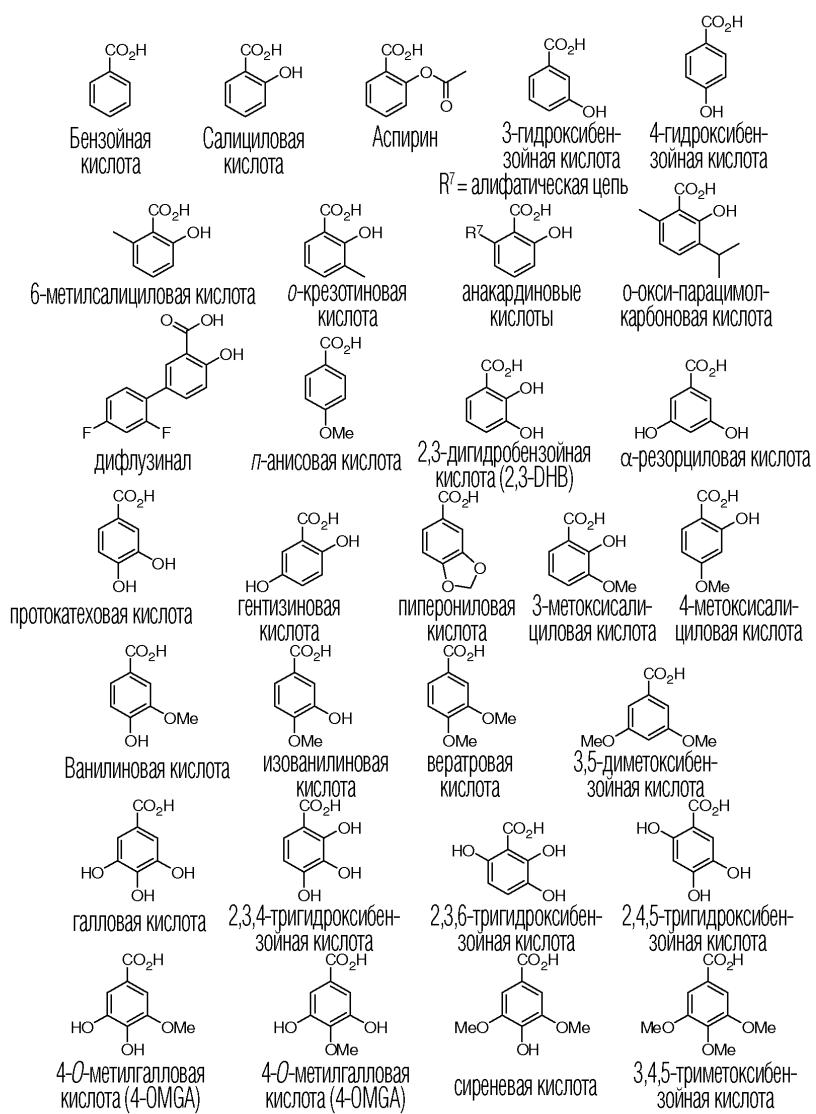


21. Набор по п.20, в котором боль выбрана из группы, включающей острую,

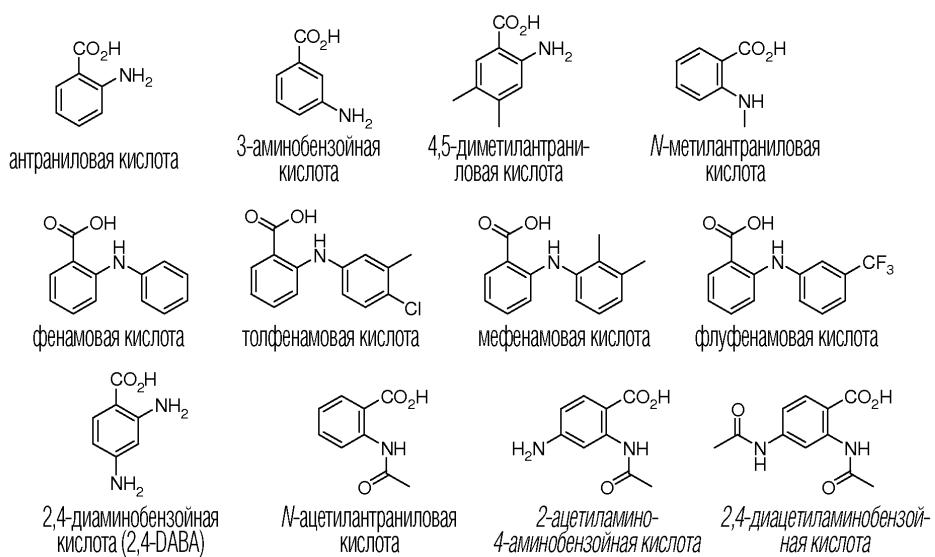
40 хроническую, слабую, умеренную или сильную боль.

22. Набор по п.20, дополнительно содержащий инструкции по применению соединения в диапазоне доз от 1 мг до 200 мг в дозе.

ФИГ. 1



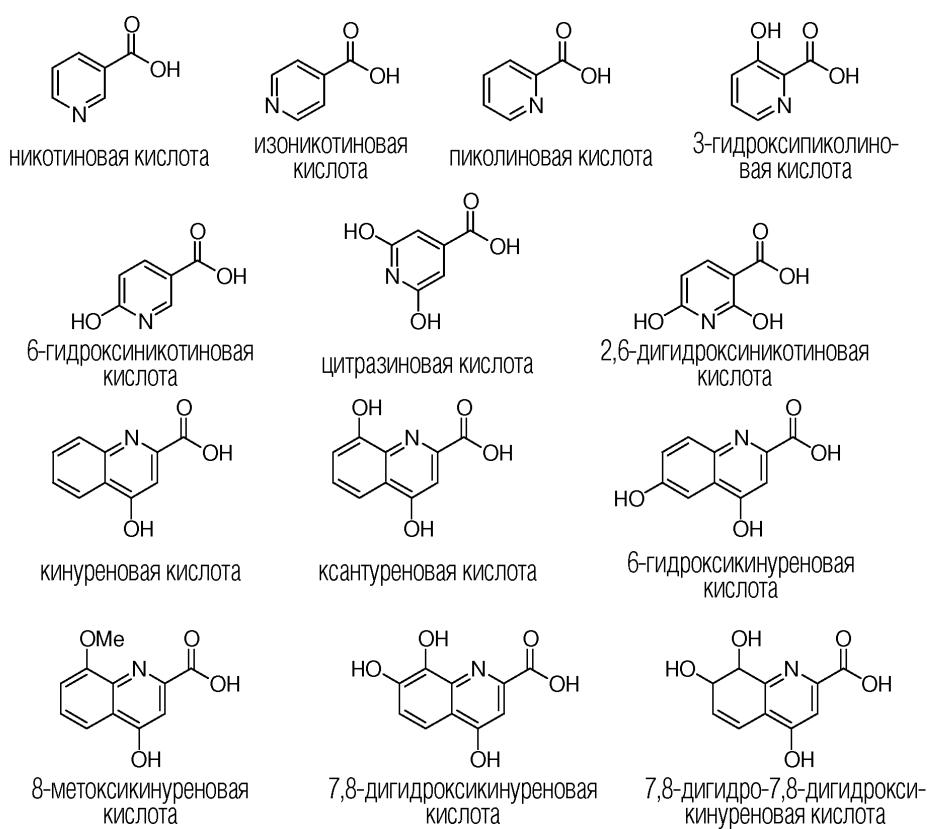
ФИГ. 2



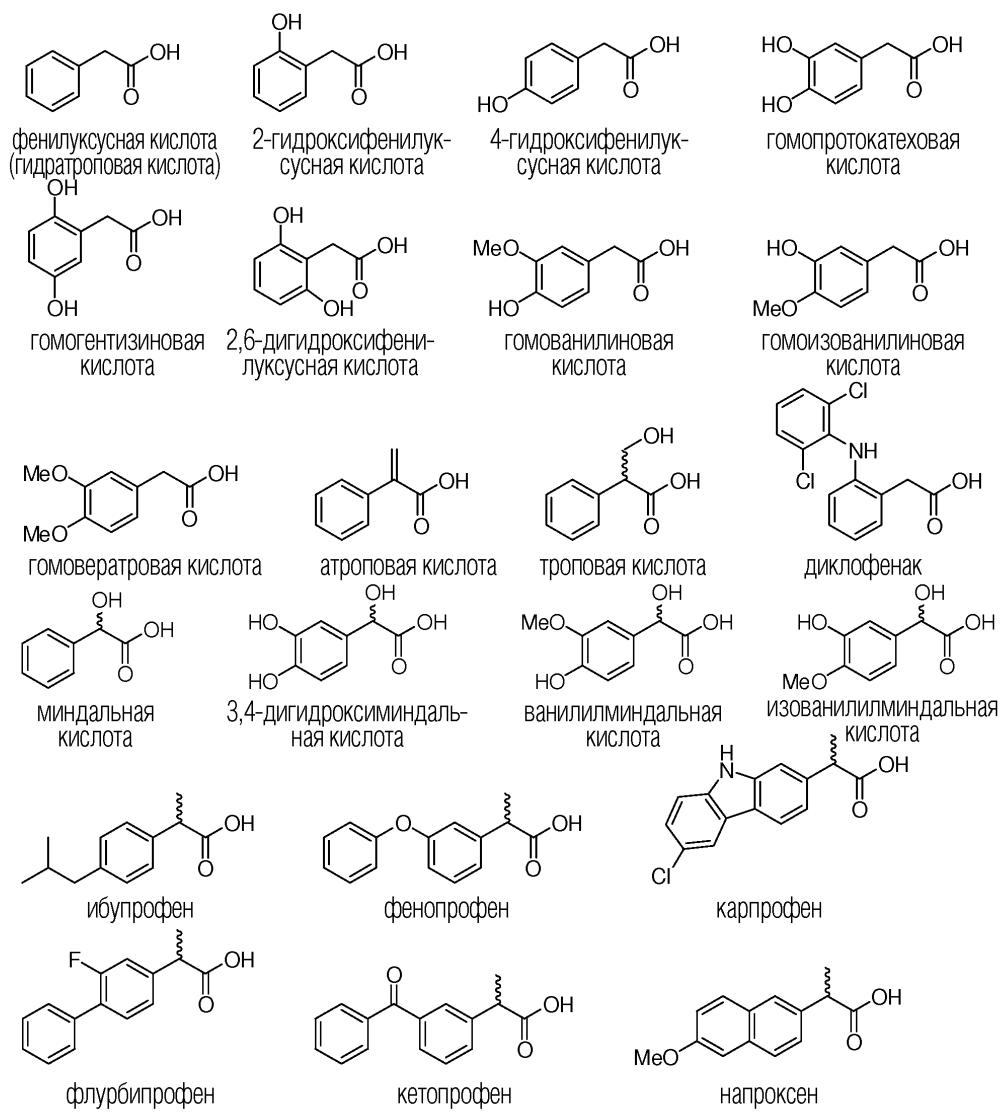
ФИГ. 3



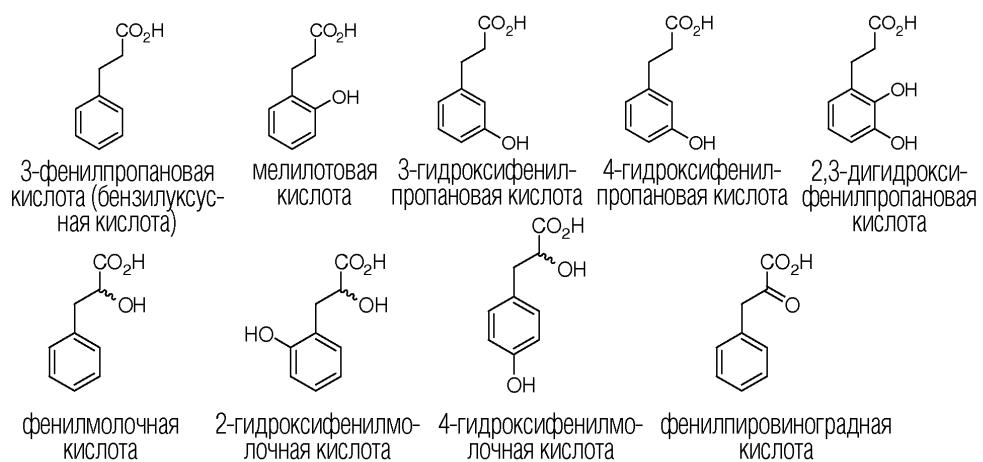
ФИГ. 4



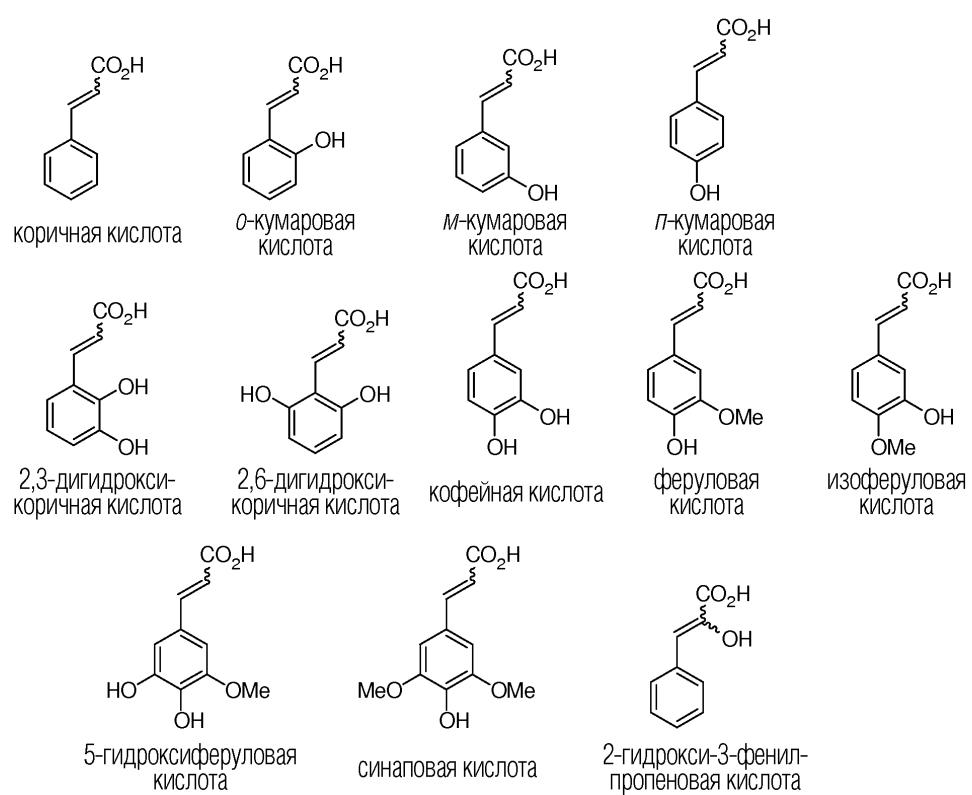
ФИГ. 5



ФИГ. 6

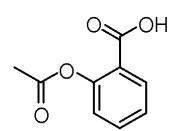


ФИГ. 7

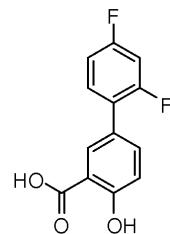


ФИГ. 8

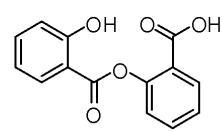
Салицилаты



Аспирин



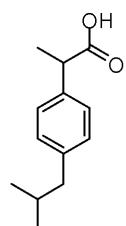
Дифлузинал



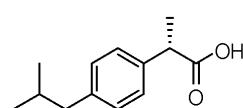
Салицилат

ФИГ. 9

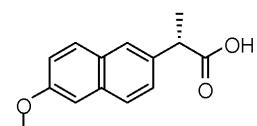
Пропионаты



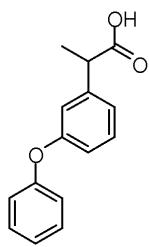
Ибупрофен



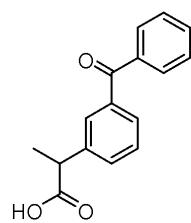
Дексибuproфен



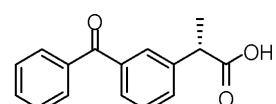
Напроксен



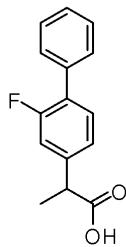
Фенопрофен



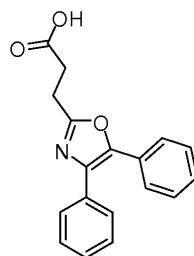
Кетопрофен



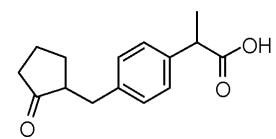
Декскетопрофен



Флурбипрофен



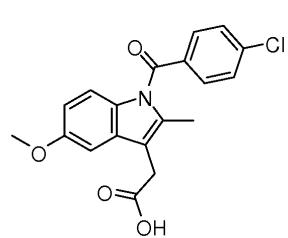
Оксапрозин



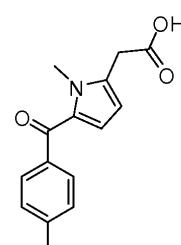
Локсопрофен

ФИГ. 10

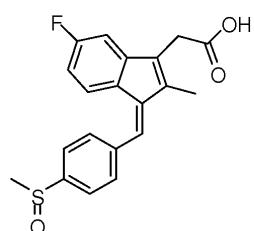
Ацетаты



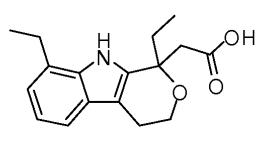
Индометацин



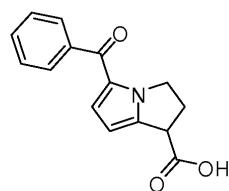
Толметин



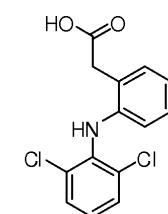
Сулиндак



Этодолак



Кеторолак



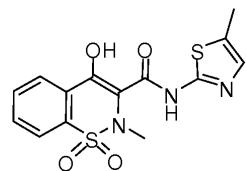
Диклофенак

ФИГ. 11

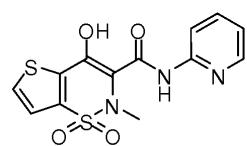
Оксикамы



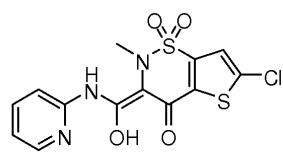
Пироксикам



Мелоксикам



Теноксикам



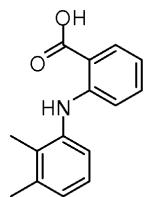
Лорноксикам



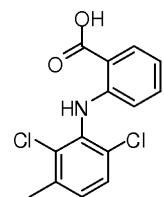
Изоксикам

ФИГ. 12

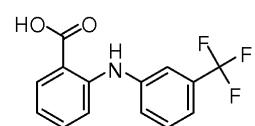
Фенаматы



Мефенамовая кислота



Меклофенамовая кислота



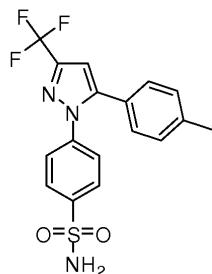
Флуфенамовая кислота



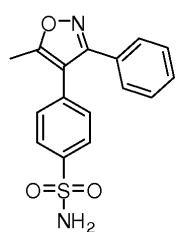
Толфенамовая кислота

ФИГ. 13

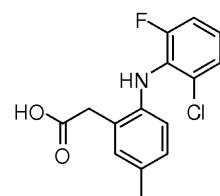
Селективные ингибиторы ЦОГ-2



Целекоксиб



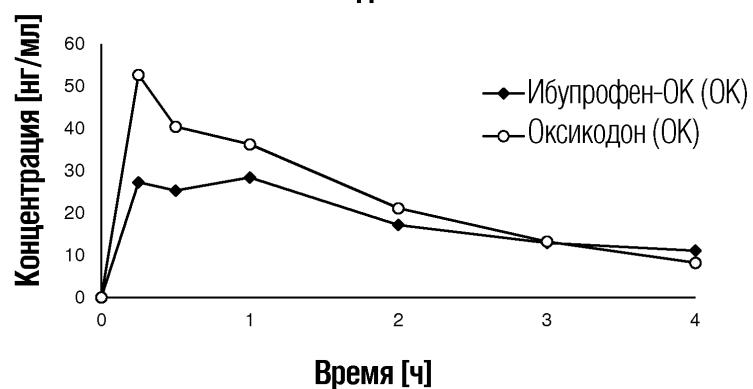
Валдекоксиб



Лумиракоксиб

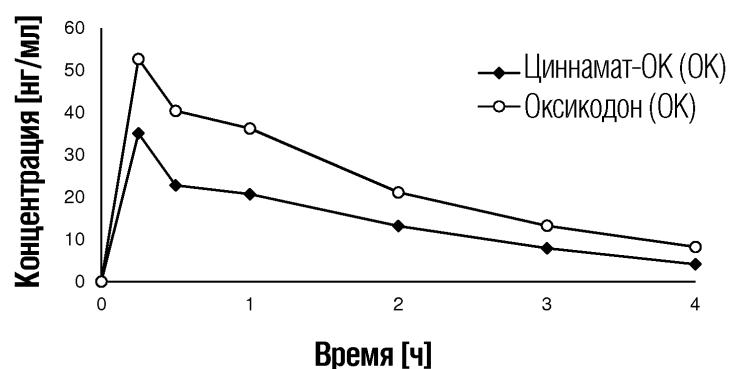
ФИГ. 14

ФК кривые при пероральном введении



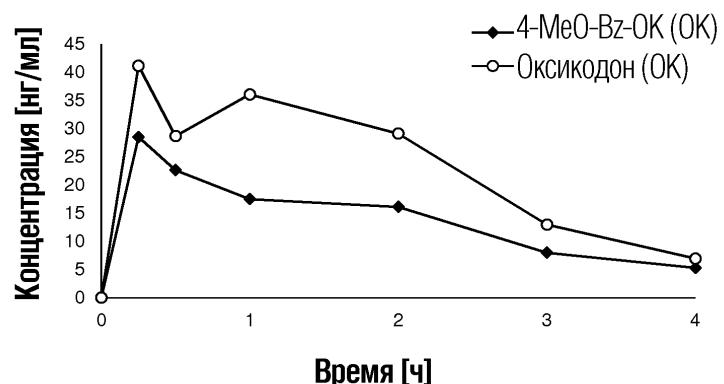
ФИГ. 15

ФК кривые при пероральном введении



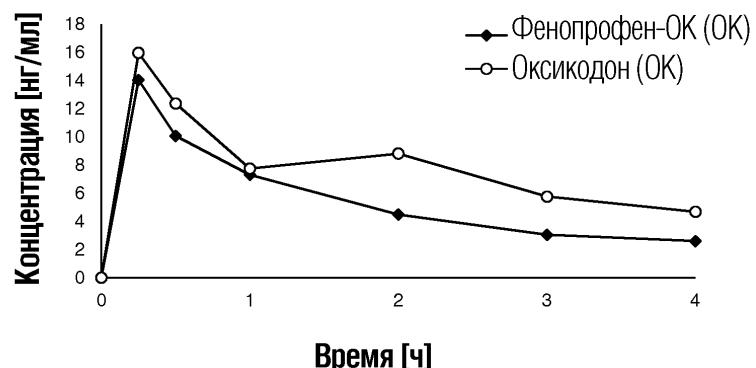
ФИГ. 16

ФК кривые при пероральном введении



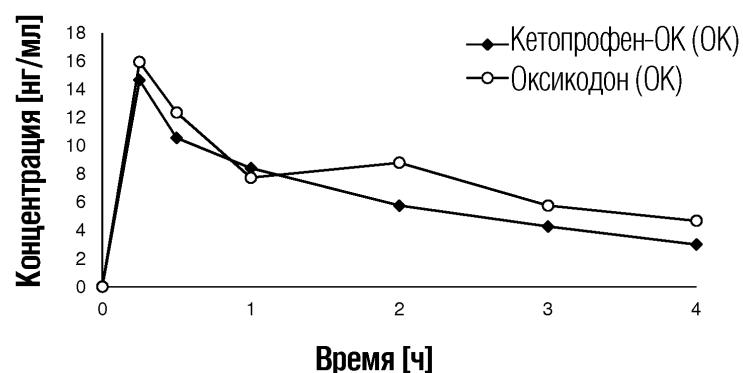
ФИГ. 17

ФК кривые при пероральном введении



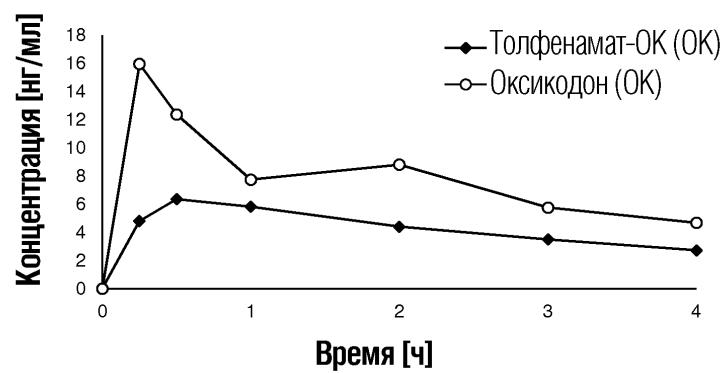
ФИГ. 18

ФК кривые при пероральном введении



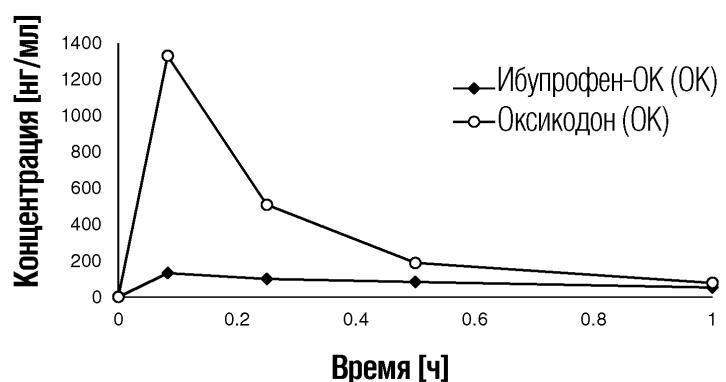
ФИГ. 19

ФК кривые при пероральном введении



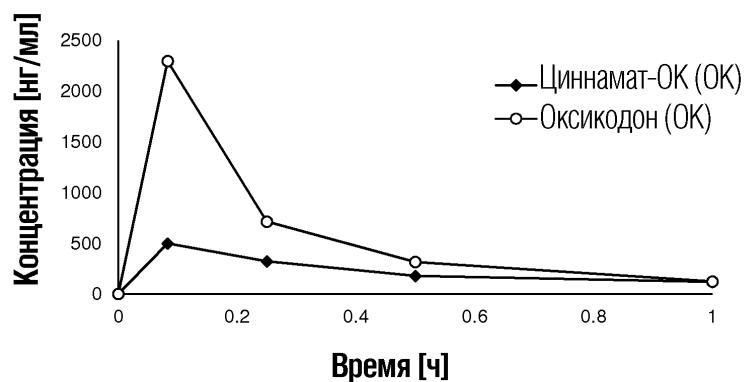
ФИГ. 20

ФК кривые при интраназальном введении



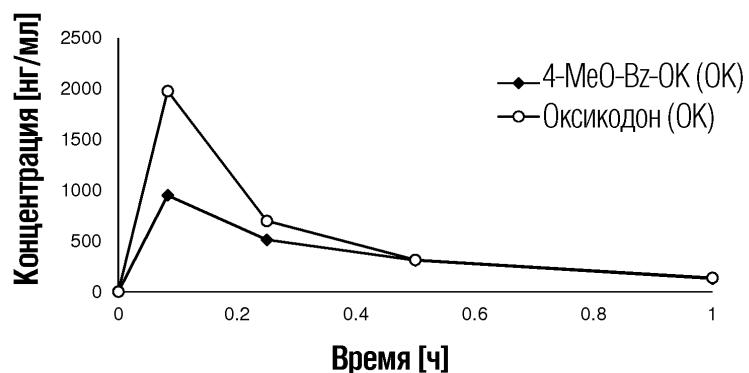
ФИГ. 21

ФК кривые при интраназальном введении



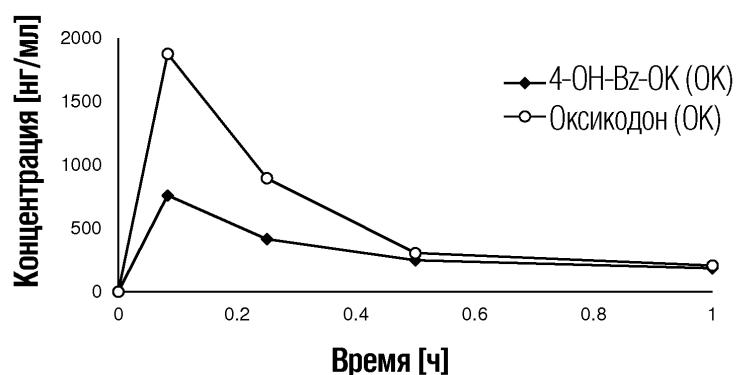
ФИГ. 22

ФК кривые при интраназальном введении



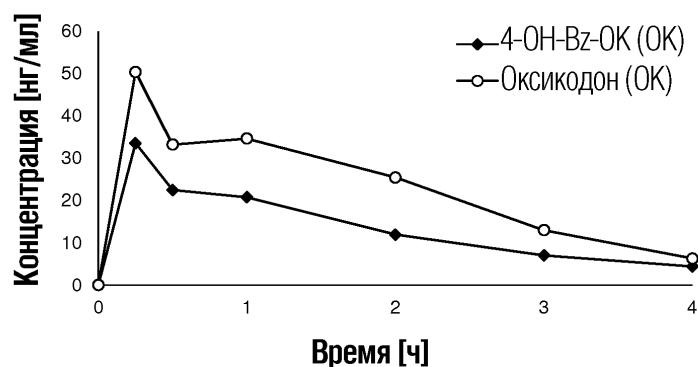
ФИГ. 23

ФК кривые при интраназальном введении



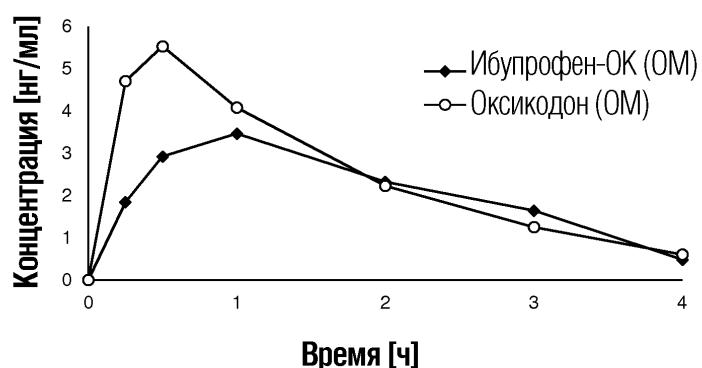
ФИГ. 24

ФК кривые при пероральном введении



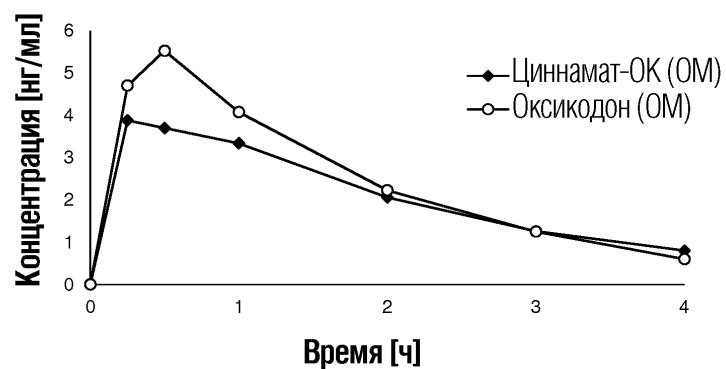
ФИГ. 25

ФК кривые при пероральном введении



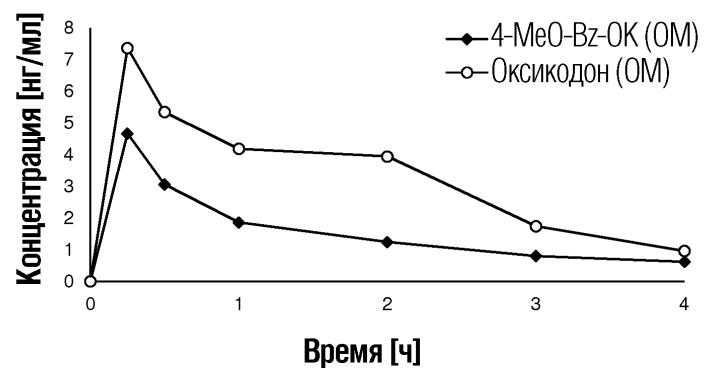
ФИГ. 26

**ФК кривые при пероральном
введении**



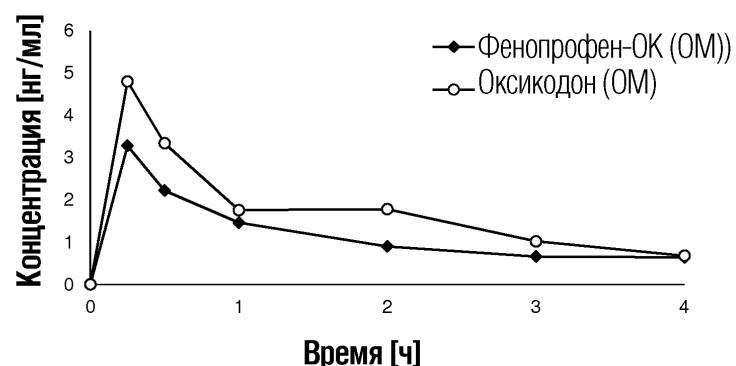
ФИГ. 27

**ФК кривые при пероральном
введении**



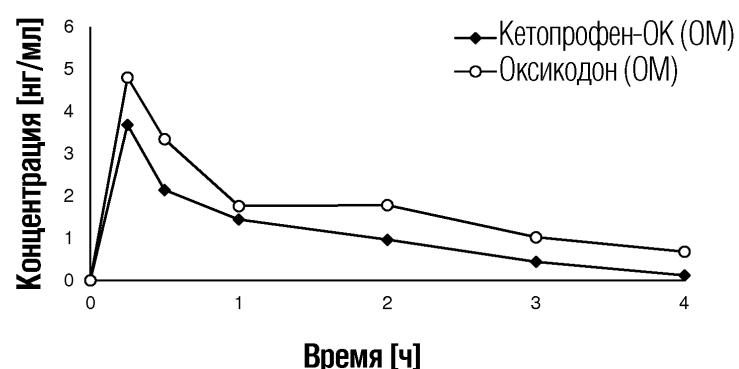
ФИГ. 28

ФК кривые при пероральном введении



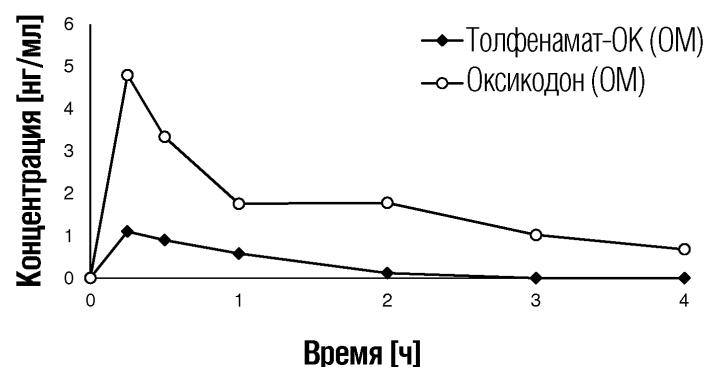
ФИГ. 29

ФК кривые при пероральном введении



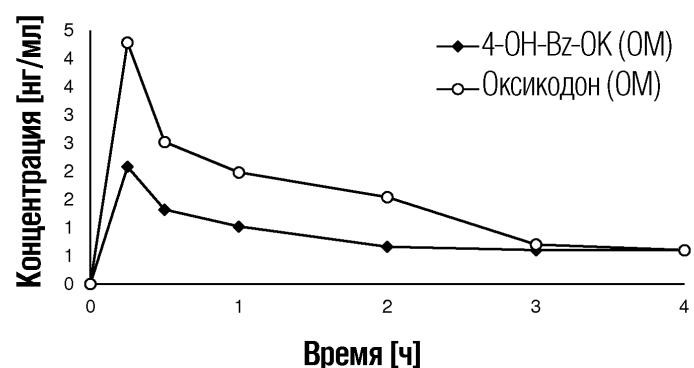
ФИГ. 30

ФК кривые при пероральном введении



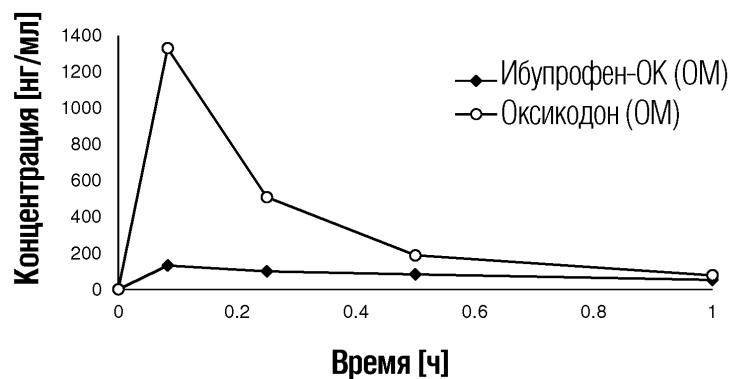
ФИГ. 31

ФК кривые при пероральном введении



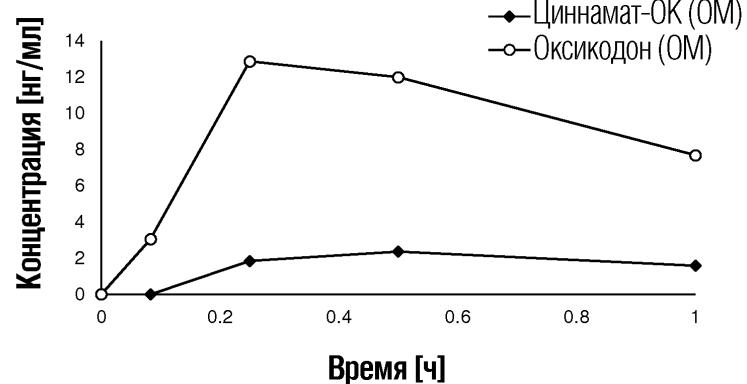
ФИГ. 32

ФК кривые при интраназальном введении

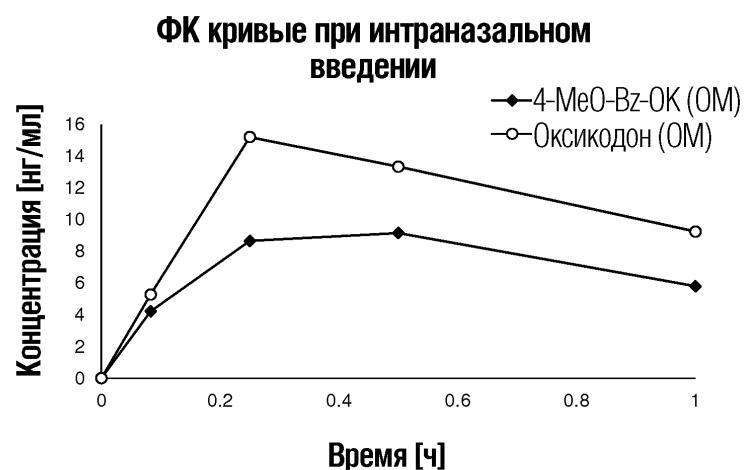


ФИГ. 33

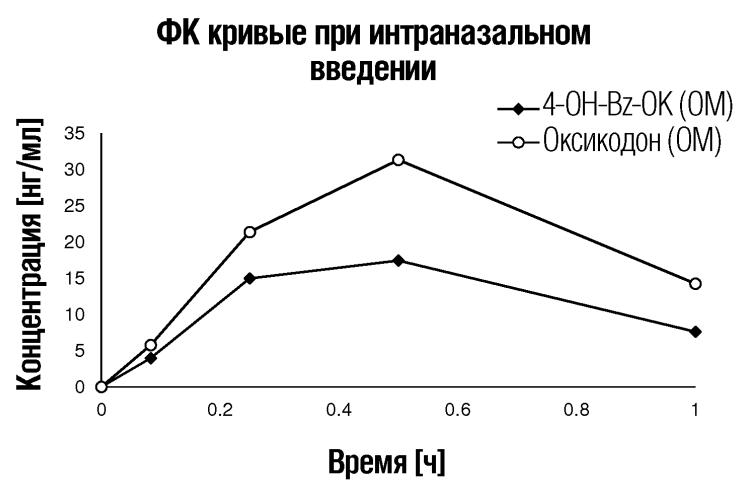
ФК кривые при интраназальном введении



ФИГ. 34

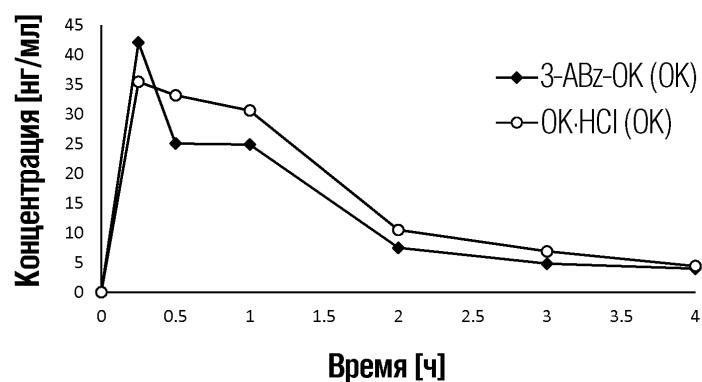


ФИГ. 35



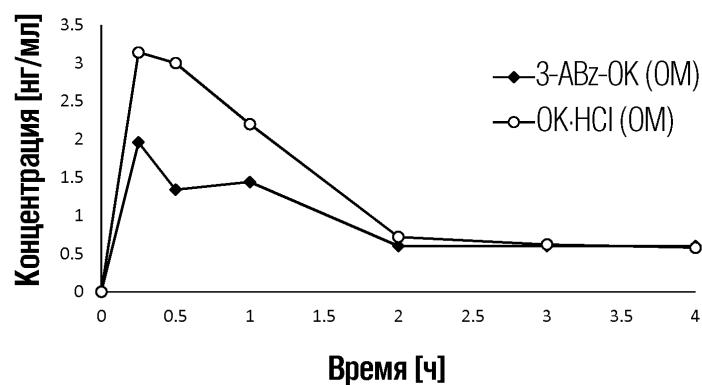
ФИГ. 36

ФК кривые при пероральном введении



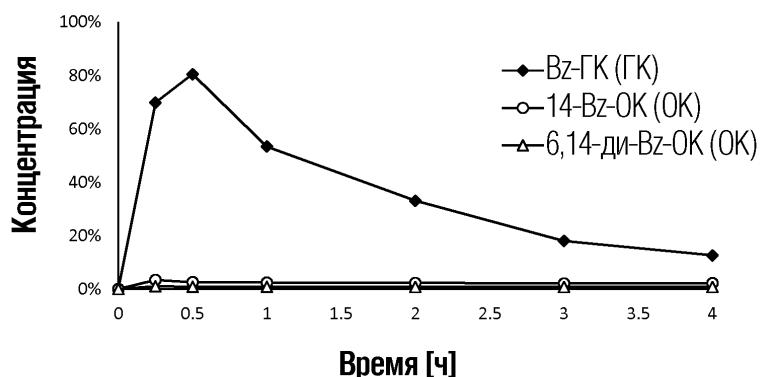
ФИГ. 37

ФК кривые при пероральном введении



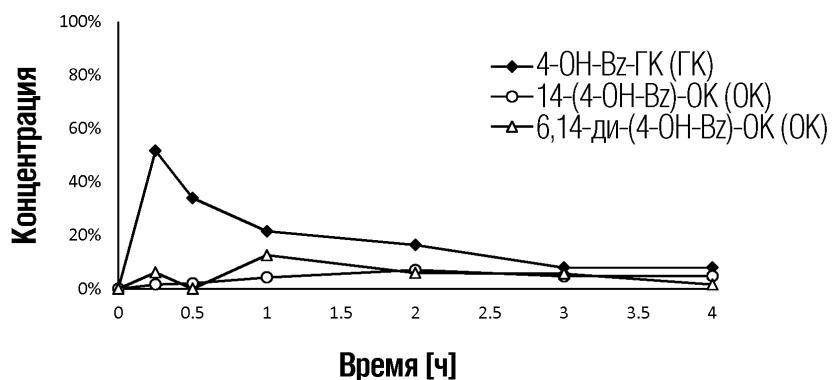
ФИГ. 38

Относительные ФК кривые при пероральном введении



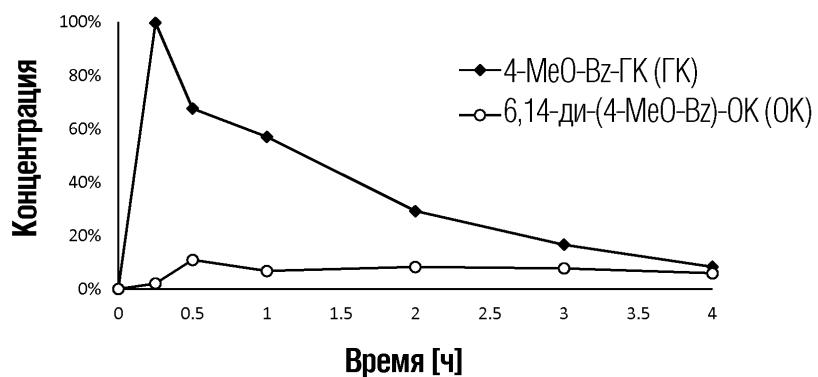
ФИГ. 39

Относительные ФК кривые при пероральном введении



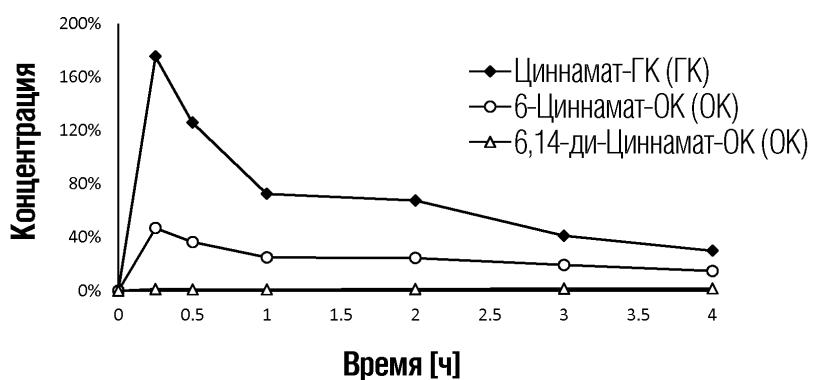
ФИГ. 40

Относительные ФК кривые при пероральном введении



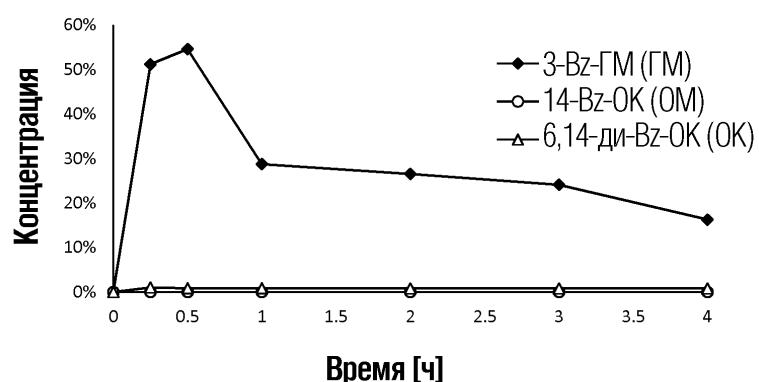
ФИГ. 41

Относительные ФК кривые при пероральном введении



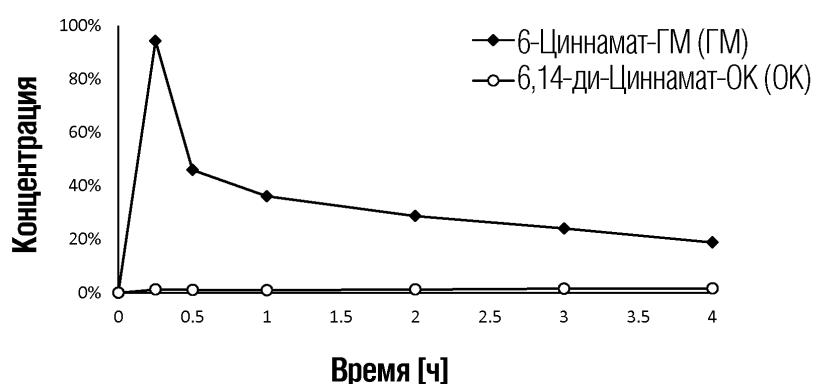
ФИГ. 42

Относительные ФК кривые при пероральном введении



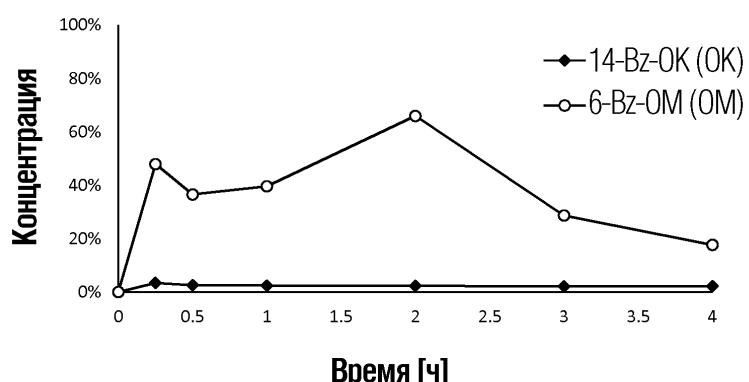
ФИГ. 43

Относительные ФК кривые при пероральном введении



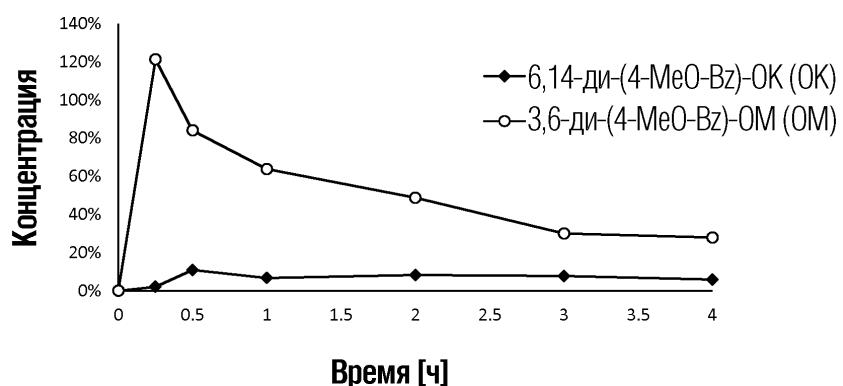
ФИГ. 44

**Относительные ФК кривые при
perorальном введении**



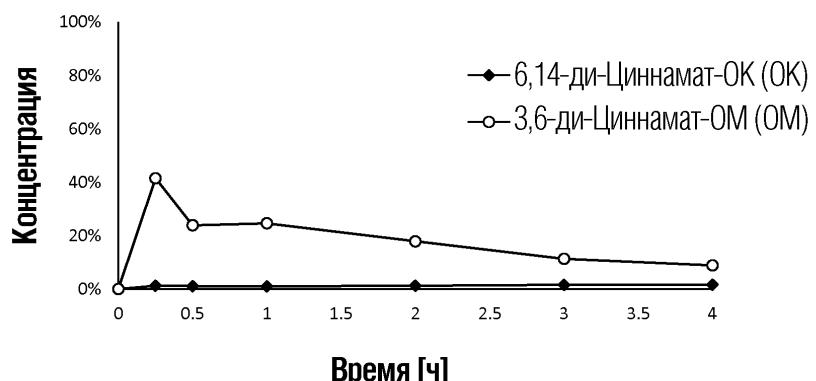
ФИГ. 45

**Относительные ФК кривые при
perorальном введении**



ФИГ. 46

**Относительные ФК кривые при
perorальном введении**



ФИГ. 47

**Относительные ФК кривые при
perorальном введении**

