

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 262**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07F 9/59 (2006.01)

A61K 31/4458 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61K 47/54 (2007.01)

A61P 3/04 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/26 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2017 PCT/US2017/065482**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.06.2018 WO18107132**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2017 E 17879353 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024 EP 3551619**

54 Título: **Composiciones que comprenden metilfenidato-profármacos, procesos de elaboración y uso de las mismas**

30 Prioridad:

11.12.2016 US 201662432675 P

14.06.2017 US 201762519627 P

05.08.2017 US 201762541695 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
25.09.2024

73 Titular/es:

ZEVRA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)

1180 Celebration Boulevard, Suite 103

Celebration, FL 34747, US

72 Inventor/es:

MICKLE, TRAVIS;

GUENTHER, SVEN M. y

CHI, GUOCHEN

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 979 262 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones que comprenden metilfenidato-profármacos, procesos de elaboración y uso de las mismas

Antecedentes de la invención

5 El metilfenidato es un psicoestimulante derivado de la anfetamina sustituida en cadena. Al igual que la anfetamina y la cocaína, el metilfenidato se dirige al sistema nervioso central, específicamente al transportador de dopamina (DAT) y al transportador de norepinefrina (NET). Se considera que el metilfenidato actúa al aumentar las concentraciones de dopamina y norepinefrina en la hendidura sináptica, ya que el metilfenidato tiene capacidad para unirse tanto al transportador de dopamina (DAT) como al transportador de norepinefrina (NET). Aunque es un derivado de la anfetamina, la farmacología del metilfenidato y la anfetamina difieren, ya que la anfetamina es un sustrato del transporte de dopamina mientras que el metilfenidato trabaja como bloqueador del transporte de dopamina. Como un inhibidor de la recaptación de norepinefrina y dopamina, el metilfenidato por lo tanto bloquea la recaptación de dopamina y norepinefrina (noradrenalina) en las neuronas presinápticas (y posiblemente estimula la liberación de dopamina de las terminales nerviosas dopaminérgicas en altas dosis), aumentando de esta manera los niveles de dopamina y norepinefrina en la sinapsis. En algunos estudios *in vitro*, se ha mostrado que el metilfenidato es más potente como un inhibidor de la captación/recaptación de norepinefrina que la dopamina. Sin embargo, algunos estudios *in vivo* han indicado que el metilfenidato es más potente para potenciar las concentraciones extracelulares de dopamina que las de norepinefrina. A diferencia de la anfetamina, en la comunidad científica y/o de investigación clínica se ha sugerido que el metilfenidato no parece facilitar significativamente la liberación de estos dos neurotransmisores monoaminérgicos a dosis terapéuticas.

Se sabe que existen cuatro isómeros del metilfenidato: *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato, y *l-treo*-metilfenidato. Originalmente, el metilfenidato se comercializó como una mezcla de dos racematos, *d,l-eritro*-metilfenidato y *d,l-treo*-metilfenidato. Investigaciones posteriores mostraron que la mayor parte de la actividad farmacológica deseada de la mezcla está asociada al *treo*-isómero, lo que dio lugar a la comercialización del racemato aislado de *treo*-metilfenidato. Posteriormente, la comunidad científica determinó que el *d-treo*-isómero es el principal responsable de la actividad estimulante. En consecuencia, se desarrollaron nuevos productos que sólo contenían *d-treo*-metilfenidato (también conocido como "*d-treo*-MPH").

Se considera que los estimulantes, que incluyen el metilfenidato ("MPH"), mejoran la actividad del sistema nervioso simpático y/o del sistema nervioso central (SNC). Los estimulantes tales como el MPH y las diversas formas y derivados de los mismos se utilizan para el tratamiento de una serie de afecciones y trastornos que abarcan principalmente, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno por déficit de atención (ADD), obesidad, narcolepsia, supresión del apetito, depresión, ansiedad y/o insomnio.

El metilfenidato está aprobado actualmente por la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos ("FDA") para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la narcolepsia. El metilfenidato también ha mostrado eficacia para algunas indicaciones no aprobadas que incluyen depresión, obesidad y letargo. En algunas realizaciones, los profármacos de la presente tecnología se pueden administrar para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad y la narcolepsia, o cualquier afección que requiera el bloqueo de los transportadores de norepinefrina y/o dopamina.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) en niños se ha tratado con estimulantes durante muchos años. Sin embargo, más recientemente, el aumento del número de prescripciones para el tratamiento del ADHD en la población adulta ha superado, en ocasiones, el crecimiento del mercado pediátrico. Aunque actualmente se utilizan varios fármacos para el tratamiento del ADHD, que incluye algunos fármacos estimulantes y otros no estimulantes, el metilfenidato (comercialmente disponible de, por ejemplo, por Novartis International AG (con sede en Basilea, Suiza) bajo la marca Ritalin®) es el que se prescribe con mayor frecuencia. Más aún, durante los ensayos realizados en el aula, los no estimulantes han demostrado ser menos eficaces para mejorar el comportamiento y la atención de los niños afectados por el ADHD que los derivados amfetamínicos.

El deterioro conductual (rebote o "colapso") se observa en una porción significativa de los niños con ADHD cuando desaparece la medicación, normalmente por la tarde o a primera hora de la noche. Los síntomas de rebote incluyen, por ejemplo, irritabilidad, mal humor, hiperactividad peor que en el estado no medicado, tristeza, llanto y, en casos raros, episodios psicóticos. Los síntomas pueden remitir rápidamente o durar varias horas. Algunos pacientes pueden experimentar un efecto rebote/de colapso tan grave que sea necesario interrumpir el tratamiento. Los efectos de rebote/colapso también pueden dar lugar a un comportamiento adictivo al incitar a los pacientes a administrarse dosis adicionales de estimulante con la intención de evitar los resultados negativos y los efectos secundarios previstos del rebote/colapso.

Se ha mostrado en la técnica convencional que los estimulantes, tales como el metilfenidato y la anfetamina, exhiben efectos noradrenérgicos y dopaminérgicos que pueden provocar episodios cardiovasculares que comprenden, por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, palpaciones, taquicardia y, en

casos aislados, cardiomiopatía, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y/o muerte súbita. En consecuencia, los estimulantes actualmente disponibles exponen a los pacientes con anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otras indicaciones cardíacas graves a riesgos para la salud aún mayores y con frecuencia no se utilizan o se utilizan con precaución en esta población de pacientes.

- 5 El metilfenidato, al igual que otros estimulantes y derivados anfetamínicos, puede volverse adictivo y es propenso al abuso de sustancias. Se ha informado del abuso por vía oral, y se puede alcanzar la euforia a través de la administración intranasal e intravenosa.

La dependencia de estimulantes como la cocaína puede ocurrir incluso después de uso por un periodo muy corto de tiempo debido a sus potentes efectos eufóricos. Por ejemplo, los primeros signos de dependencia de la cocaína incluyen la dificultad para abstenerse de utilizarla cuando está presente o disponible. Muchos estimulantes que incluyen la cocaína, tienen una semivida de eliminación corta, por lo que requieren dosis frecuentes para mantener el "subidón". El consumo crónico de dosis supraterapéuticas de dichos estimulantes puede provocar numerosos problemas mentales y/o físicos. Los efectos sobre el estado de ánimo pueden incluir ansiedad, inquietud, sentimientos de superioridad, euforia, pánico, irritación, y miedo. Los síntomas conductuales incluyen pero no se limitan a ser extremadamente hablador, tener mayor energía, robar o pedir dinero prestado, comportamiento errático o extraño, violencia, falta de participación en actividades que antes eran placenteras, y comportamientos imprudentes y arriesgados. Ejemplos de síntomas físicos de dependencia de estimulantes pueden incluir uno o más de los siguientes: disminución de la necesidad de dormir, dolores de cabeza, hemorragias nasales, ronquera, aumento de la frecuencia cardíaca, contracciones musculares, desnutrición, aumento de la temperatura corporal, perforación nasal, ritmos cardíacos anormales, moqueo crónico, constricción de los vasos sanguíneos, aumento de la frecuencia cardíaca, aumento de la tensión arterial, disfunción sexual, disminución del apetito, pupilas dilatadas, riesgo de contraer el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), hepatitis C y otras enfermedades de transmisión sanguínea, gangrena intestinal, antojos y temblores. Algunos ejemplos de síntomas psicológicos de la dependencia de estimulantes pueden incluir uno o más de los siguientes: paranoia grave, cambios de humor violentos, ruptura con la realidad, falta de motivación, psicosis, alucinaciones, incapacidad para utilizar un juicio sensato, y racionalización del consumo de fármacos. Existe una variedad de factores que pueden desencadenar o desempeñar una función en el trastorno por consumo de estimulantes o en la dependencia de estimulantes. En general, estos factores se pueden clasificar en tres categorías: genéticos, biológicos y ambientales. Las investigaciones han mostrado que las personas que tienen familiares con problemas de adicción tienen más probabilidades de desarrollar una adicción que incluye la dependencia de la cocaína. La probabilidad de convertirse en dependiente de estimulantes es mayor si el familiar es uno de los padres. Los cambios en la función cerebral pueden ser un factor biológico que se correlaciona con los problemas de adicción. Por ejemplo, unos niveles bajos de dopamina en el cerebro pueden llevar a un individuo a abusar de sustancias con el objetivo de alcanzar sensaciones placenteras. Los factores ambientales incluyen pero no se limitan a situaciones impredecibles en la vida familiar de un individuo; factores estresantes, tales como el maltrato infantil, la pérdida de un ser querido u otros acontecimientos traumáticos. Subsiste la necesidad en la técnica de formas de metilfenidato que tengan un aumento lento y gradual en las concentraciones de metilfenidato en sangre/cerebro hasta que se alcancen las concentraciones pico, o una disminución lenta y gradual de las concentraciones de metilfenidato en sangre/cerebro después de las concentraciones picos, o ambas. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, es posible que el inicio lento de las concentraciones de estimulantes pueda disminuir los efectos secundarios cardiovasculares, y que la eliminación lenta pueda disminuir los efectos de rebote. También se ha sugerido que un mayor aumento de la dopamina sináptica por unidad de tiempo (es decir, una mayor tasa de aumento de la dopamina) produce un efecto eufórico más robusto e intenso. Un aumento lento de la concentración cerebral de metilfenidato produce una baja tasa de aumento de la dopamina sináptica y, por tanto, puede dar lugar a efectos menos gratificantes y reforzantes. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, también se ha sugerido que una alta ocupación de los receptores del transportador de dopamina puede disminuir los efectos gratificantes y reforzantes de dosis adicionales de estimulantes como la cocaína. Esto podría lograrse, por ejemplo, mediante la administración repetida de grandes dosis de una forma de metilfenidato con un inicio lento que no produzca euforia.

También subsiste la necesidad en la técnica de formas de metilfenidato que puedan proporcionar un inicio más rápido de las concentraciones de metilfenidato en sangre/cerebro. Sin desear limitarse a ninguna teoría, ciertas indicaciones pueden requerir un pico inicial grande y rápido en la concentración sanguínea y/o cerebral de metilfenidato para proporcionar al sujeto una eficacia suficiente, mientras que otras indicaciones pueden requerir concentraciones sanguíneas/cerebrales más bajas de metilfenidato, pero una pequeña cantidad terapéutica de una forma de metilfenidato de inicio rápido puede seguir siendo beneficiosa para proporcionar una eficacia rápida cuando sea necesario.

Subsiste la necesidad adicional en la técnica de formas de metilfenidato que puedan proporcionar flexibilidad en los regímenes de dosificación. Por ejemplo, sería muy deseable una forma de metilfenidato de dosis única diaria en una composición que pueda proporcionar perfiles PK de liberación inmediata y prolongada.

Subsiste la necesidad adicional en la técnica de formas de metilfenidato que puedan mantener el beneficio farmacológico cuando se administran, en particular por ruta oral, pero que preferiblemente no tienen actividad

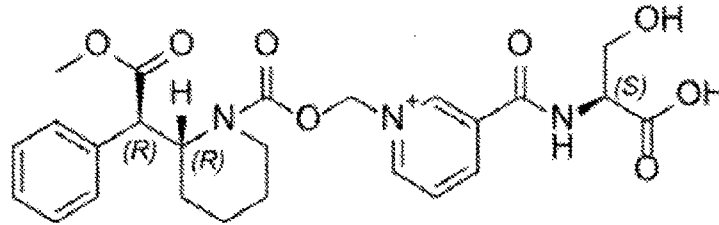
farmacológica o la tengan sustancialmente disminuida cuando se administran a través de inyección o rutas de administración intranasal.

Breve resumen de la invención

La invención se expone en el juego de Reivindicaciones adjunto.

5 La presente tecnología proporciona un conjugado de *d-treo*-metilfenidato particular ("d-MPH", "d-metilfenidato", "dexmetilfenidato"), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, para proporcionar, por ejemplo, al menos una forma de dosis única diaria de un conjugado de d-metilfenidato en una composición con metilfenidato no conjugado que puede proporcionar perfiles PK de liberación inmediata y prolongada en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En algunos casos, el perfil de liberación proporciona la capacidad para que el profármaco o composición se administre utilizando regímenes de dosificación que no son fáciles de utilizar con el d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, el metilfenidato no conjugado en la composición puede ser d-metilfenidato, l-metilfenidato, o una mezcla de los mismos, y/o una sal terapéutica o farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En otro aspecto, la presente tecnología proporciona una composición de profármaco que comprende al menos un conjugado de d-metilfenidato que tiene una estructura de Fórmula I:



y metilfenidato no conjugado, en el que el metilfenidato no conjugado comprende d-metilfenidato.

15 En otro aspecto, la presente tecnología proporciona al menos una composición de profármaco que comprende al menos un conjugado, en el que el al menos un conjugado es d-metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser (Fórmula I), o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y metilfenidato no conjugado.

20 En un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona una composición que comprende metilfenidato no conjugado y al menos un conjugado, en el que el al menos un conjugado tiene al menos dos o más centros quirales y la composición es ópticamente activa.

25 En todavía otro aspecto, la presente tecnología proporciona un método para sintetizar químicamente un conjugado de d-metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser de la presente tecnología al realizar las etapas apropiadas para conjugar d-metilfenidato con el ligando -CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser.

30 En aspectos adicionales, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden (a) el conjugado de Fórmula I y/o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y (b) metilfenidato no conjugado (que comprende d-metilfenidato) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, exhiben inesperadamente un aumento de las concentraciones en plasma de d-metilfenidato después de T_{máx} (o más tarde), lo que da lugar a un perfil de liberación controlada o prolongada en comparación con una dosis equimolar de d-metilfenidato no modificado.

35 En otro aspecto, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden (a) el conjugado de Fórmula I y/o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y (b) metilfenidato no conjugado (que comprende d-metilfenidato) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, exhiben un aumento de las concentraciones en plasma de d-metilfenidato desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 4 horas tras la administración oral, en comparación con una dosis equimolar administrada por vía oral de d-metilfenidato no conjugado liberado de Concerta®.

40 En un aspecto adicional, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden (a) el conjugado de Fórmula I y/o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y (b) metilfenidato no conjugado (que comprende d-metilfenidato) y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, exhiben un aumento de las concentraciones en plasma de d-metilfenidato hasta unas 4 horas después de la administración oral, en comparación con una dosis equimolar administrada por vía oral de d-metilfenidato no conjugado liberado de Concerta®.

45 En todavía un aspecto adicional, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden (a) el conjugado de Fórmula I y/o su(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) y (b) metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, exhiben sorprendentemente menos variabilidad entre pacientes en el perfil farmacocinético (PK) oral en comparación con el d-metilfenidato no conjugado.

En todavía otro aspecto, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar un aumento del AUC en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

5 En aún aspectos adicionales, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar una $C_{m\acute{a}x}$ sorprendentemente más baja y un AUC más bajo pero significativamente un aumento de AUC parciales durante períodos de tiempo después de $T_{m\acute{a}x}$ (o más tarde) del d-metilfenidato liberado en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

10 En todavía aspectos adicionales, algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar una $C_{m\acute{a}x}$ más baja y un AUC similar, pero significativamente un aumento de las AUC parciales durante períodos de tiempo después de $T_{m\acute{a}x}$ (o más tarde) del d-metilfenidato liberado en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

15 En todavía un aspecto alternativo, se considera que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología proporcionan efectos secundarios reducidos en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra a dosis equimolares, y también se contempla en algunos aspectos alternativos que proporcionan un potencial de abuso reducido en comparación con el d-metilfenidato no conjugado.

20 Además, se considera que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología también proporcionan inesperadamente una cantidad suficiente para proporcionar un $T_{m\acute{a}x}$ prolongado en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra a dosis equimolares, y/o proporcionan un $T_{m\acute{a}x}$ equivalente en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

25 Además, se considera que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología también proporcionan inesperadamente una cantidad suficiente para proporcionar un $T_{m\acute{a}x}$ más corto en comparación con una dosis equimolar administrada por vía oral de d-metilfenidato no conjugado liberado de Concerta®.

Además, también se considera que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología proporcionan inesperadamente una cantidad suficiente para proporcionar una semivida más larga ($T_{1/2}$) en comparación con una dosis equimolar administrada por vía oral de d-metilfenidato no conjugado liberado de Concerta®.

30 Además, se considera que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología también proporcionan inesperadamente una cantidad suficiente para proporcionar un $T_{1/2}$ más largo en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

35 Más aún, la presente tecnología proporciona al menos un método para tratar uno o más sujetos (humanos o animales) o pacientes (humanos o animales) que tienen al menos una enfermedad, trastorno o afección mediada por el control, prevención, limitación, o inhibición de la captación/recaptación de neurotransmisores o de la captación/recaptación de hormonas que comprende la administración por vía oral a uno o más sujetos o pacientes de una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de una composición de la presente tecnología, que comprende metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y un conjugado de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

40 En aún todavía un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona una composición para uso en al menos un método de tratamiento de un sujeto (humano o animal) que tiene al menos un trastorno o afección que requiere la estimulación del sistema nervioso central del sujeto, que comprende la administración por vía oral de una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición de la presente tecnología, que comprende metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y un conjugado de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la administración trata al menos un trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central del sujeto.

45 En aún todavía un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona una composición para uso en al menos un método de tratamiento de un sujeto (humano o animal) que tiene al menos un trastorno o afección que requiere la estimulación del sistema nervioso central del sujeto, que comprende la administración por vía oral de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición de la presente tecnología, que comprende metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y un conjugado de Fórmula I y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, en el que la administración trata al menos un trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central del sujeto.

50 En aún todavía un aspecto adicional, la presente tecnología proporciona uno o más métodos de administración a un sujeto de una composición que comprende al menos un conjugado de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado, en los que la administración disminuye el número y/o la cantidad de metabolitos producidos en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En otros aspectos, se considera que el uno o más métodos de

administración de la composición de la presente tecnología disminuyen la exposición del sujeto al ácido ritalínico en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. Es deseable minimizar la exposición a metabolitos, tales como el ácido ritalínico, que no contribuyen significativamente al efecto terapéutico previsto debido a los posibles efectos secundarios o a la toxicidad que aún se puede producir como resultado de los posibles efectos farmacológicos secundarios del metabolito. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología pueden reducir la exposición general al ácido ritalínico en aproximadamente 25 % y un 75 %.

En todavía una realización adicional, se considera que las composiciones de la presente tecnología proporcionan una mayor solubilidad en agua del conjugado o profármaco basado en d-metilfenidato en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En otra realización, se considera que el aumento de la solubilidad en agua permite que las composiciones se formen en ciertas formas de dosificación a concentraciones más altas, potencias de dosificación, o capacidades de carga de dosis más altas que el d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, dichas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, láminas o tiras delgadas orales.

En aún todavía una realización adicional, se considera que la administración a un paciente (humano o animal) de las composiciones basadas en d-metilfenidato que comprenden conjugados de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado proporciona una variabilidad interpaciente reducida de las concentraciones en plasma de d-metilfenidato, y se considera que tiene un perfil de seguridad mejorado en comparación con el d-metilfenidato no conjugado.

En todavía otra realización alternativa, la presente tecnología proporciona una composición para uso en al menos un método de tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad que comprende la administración a un sujeto o paciente de una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un conjugado de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado, en el que la administración trata el trastorno por déficit de atención con hiperactividad en el sujeto.

En todavía otra realización alternativa, la presente tecnología proporciona una composición para uso en al menos un método de tratamiento de trastorno alimentario, trastorno por atracón, obesidad, narcolepsia, fatiga crónica, trastorno del sueño, somnolencia diurna excesiva (EDS), dependencia de cocaína, o dependencia de estimulantes en un sujeto o paciente que comprende la administración a un sujeto o paciente de una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un conjugado de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado, en el que la administración trata un trastorno alimentario, trastorno por atracón, obesidad, narcolepsia, fatiga crónica, trastorno del sueño, somnolencia diurna excesiva (EDS), dependencia de cocaína o dependencia de estimulantes en un sujeto o paciente.

En otra realización adicional, la presente tecnología proporciona una composición para uso en el tratamiento de al menos un sujeto o paciente que tiene un trastorno o afección que requiere la estimulación del sistema nervioso central del sujeto, en el que la composición comprende metilfenidato no conjugado y un conjugado de d-metilfenidato, y en el que la composición tiene un potencial de abuso reducido cuando se administra en comparación con el d-metilfenidato no conjugado.

En una realización adicional, se contempla que las composiciones de la presente tecnología exhiban una actividad farmacológica reducida o impedida cuando se administran por rutas parenterales, o una concentración en plasma o sanguínea reducida de d-metilfenidato liberado cuando se administran por vía intranasal, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal en comparación con el d-metilfenidato no conjugado libre cuando se administra en cantidades equimolares.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología tienen un perfil de liberación prolongada o controlada medido por las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares. En algunas realizaciones, la concentración en plasma de d-metilfenidato liberado a partir del conjugado de la composición aumentaría más lentamente y durante un periodo de tiempo más largo después de la administración oral, lo que daría lugar a un retraso en la concentración en plasma máxima de d-metilfenidato liberado y a una mayor duración de la acción en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En realizaciones adicionales, el perfil de liberación controlada de d-metilfenidato de la composición tendría un $T_{m\acute{a}x}$ que es aproximadamente igual al del d-metilfenidato no conjugado, pero proporciona concentraciones en plasma de d-metilfenidato que se mantienen durante un periodo de tiempo más largo en comparación con el d-metilfenidato no conjugado.

En otras realizaciones, la composición tiene un AUC más bajo y una $C_{m\acute{a}x}$ más baja, pero un $T_{m\acute{a}x}$ equivalente y concentraciones en plasma de d-metilfenidato más altas en la segunda mitad del día cuando se administra por vía oral una vez al día en comparación con el d-metilfenidato no conjugado administrado por vía oral una vez al día.

En otro aspecto, la presente tecnología proporciona un kit farmacéutico que comprende una cantidad especificada de dosis individuales en un empaque, cada dosis comprende una cantidad farmacéutica y/o

terapéuticamente eficaz de una composición que comprende al menos un conjugado de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado. El kit farmacéutico también comprende instrucciones de uso.

En otro aspecto adicional, la presente tecnología proporciona una formulación oral. La formulación oral puede comprender una dosis terapéutica de (a) conjugado de d-treo-metilfenidato (S)-serina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología que comprenden metilfenidato no conjugado y al menos un conjugado de d-metilfenidato se pueden utilizar en sujetos neonatales, pediátricos, adolescentes, adultos y/o geriátricos con ADHD. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las presentes composiciones se pueden utilizar para una dosificación una vez al día con un inicio de acción potencialmente mejorado y una larga duración de acción, atributos que pueden beneficiar a sujetos neonatales, pediátricos y/o adolescentes con ADHD.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Curvas PK orales que comparan la biodisponibilidad de d-MPH y l-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 2. Curvas PK orales que comparan el conjugado de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr con l-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr en ratas.

Figura 3. Curvas PK orales que comparan el conjugado de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser con l-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser en ratas.

Figura 4. Curvas PK orales que comparan el d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser con el d-metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 5. Curvas PK intranasales que comparan el d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser con el d-metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 6. Curvas PK intravenosas que comparan el d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser con el d-metilfenidato no conjugado en ratas.

Figura 7. Curva PK oral de los perfiles medios de concentración-tiempo en plasma (N=24) de d-treometilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto después de una dosis oral única de 32 mg de la composición que comprende d-treo-metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser.

Figura 8. Curvas PK orales del perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg (estado estacionario) administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Figura 9. Curvas PK orales del perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (estado estable) administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Figura 10. Curvas PK orales del perfil medio (N=10) de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (estado estacionario) administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas, calculado sin los sujetos atípicos (N=2).

Figura 11. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg en sujetos humanos adultos, calculado con y sin los sujetos atípicos.

Figura 12. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas, calculadas con y sin los sujetos atípicos.

Figura 13. Curvas PK orales del perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg (estado estacionario) administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Figura 14. Curvas PK orales del perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

- 5 Figura 15 Curvas PK orales del perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

- Figura 16. Curvas PK orales del perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.
- 10

- Figura 17. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas calculado sin los sujetos atípicos.
- 15

Figura 18. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg en sujetos humanos adultos calculado con y sin los sujetos atípicos.

- 20 Figura 19. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas calculado con y sin los sujetos atípicos.

- Figura 20. Curvas PK orales del perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.
- 25

- Figura 21. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas calculado con y sin sujetos atípicos.
- 30

Figura 22. Curvas PK orales del perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg y tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

- 35 Figura 23. Curvas PK orales del perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

- Figura 24. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, en sujetos humanos adultos.
- 40

- Figura 25. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tras 7 dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.
- 45

Figura 26. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, y Concerta[®], 54 mg, en sujetos humanos adultos.

- 50 Figura 27. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras la 7^a dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, y Concerta[®], 54 mg, administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Figura 28. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, y Concerta[®], 54 mg, tomados una vez cada 24 horas durante 7 días en sujetos humanos adultos.

5 Figura 29. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y Concerta[®], 54 mg, en sujetos humanos adultos.

10 Figura 30. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras la 7^a dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y Concerta[®], 54 mg, administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Figura 31. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, y Concerta[®], 54 mg, tomados una vez cada 24 horas durante 7 días en sujetos humanos adultos.

15 Figura 32. Curvas PK orales que muestran el perfil medio de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg, administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas calculadas con y sin sujetos atípicos.

Figura 33. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, y Concerta[®], 54 mg, en sujetos humanos adultos.

20 Figura 34. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras la 7^a dosis oral después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, y Concerta[®], 54 mg, administradas en sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

25 Figura 35. Curvas PK orales que muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, y Concerta[®], 54 mg, tomados una vez cada 24 horas durante 7 días en sujetos humanos adultos.

Descripción detallada de la invención

30 La presente tecnología proporciona una o más composiciones que comprenden (a) metilfenidato no conjugado y (b) d-metilfenidato conjugado con una fracción de nicotinoil-L-serina para formar un profármaco. La composición tiene propiedades beneficiosas sorprendentes como se describe en el presente documento adicionalmente.

35 El uso del término "metilfenidato" en el presente documento significa que incluye cualquiera de las formas estereoisómeras del metilfenidato, que incluyen los cuatro estereoisómeros: *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato y *l-treo*-metilfenidato y las sales y derivados de los mismos. El metilfenidato es intercambiable con fenil(piperidin-2-il)acetato de metilo. El término "metilfenidato" incluye todas las formas de sal. El metilfenidato también se conoce por su nombre comercial Concerta[®] (comercialmente disponible de Janssen Pharmaceuticals, Inc., Beerse, Bélgica), Ritalin[®], Ritalin[®] SR, Methylin[®], Methylin[®] ER (todos disponibles comercialmente de Novartis International AG, de Basilea, Suiza). El metilfenidato utilizado en la presente tecnología puede ser cualquier estereoisómero del metilfenidato, que incluye pero no se limita a, *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato y *l-treo*-metilfenidato. En una realización preferida, los conjugados contienen un único isómero de *d-treo*-metilfenidato. En otra realización, los conjugados del profármaco son isómeros únicos ópticamente activos.

El uso del término "metilfenidato no conjugado" significa el 2-fenil-2-(piperidin-2-il)acetato de metilo y sales del mismo.

45 Por estereoisómeros, utilizados en lo sucesivo, se entiende que dos moléculas se describen como estereoisómeras entre sí si están formadas por los mismos átomos, conectados en la misma secuencia, pero los átomos están situados de forma diferente en el espacio. La diferencia entre dos estereoisómeros sólo se puede apreciar cuando se considera la disposición tridimensional de las moléculas.

50 Por biodisponibilidad, utilizada en lo sucesivo, se entiende la proporción de un fármaco u otra sustancia que entra en la circulación a lo largo del tiempo cuando se introduce en el organismo y por tanto es capaz de ejercer un efecto activo.

$C_{m\acute{a}x}$, utilizado en lo sucesivo, es un término utilizado en farmacocinética y se refiere a la concentración en plasma máxima (o pico) que alcanza un fármaco en un compartimento específico o zona de prueba del organismo después de la administración del fármaco y antes de la administración de una segunda dosis.

$T_{m\acute{a}x}$, utilizado en lo sucesivo, es el término utilizado en farmacocinética para describir el momento en que se observa la $C_{m\acute{a}x}$. Después de una administración intravenosa, $C_{m\acute{a}x}$ y $T_{m\acute{a}x}$ dependen estrechamente del protocolo experimental, ya que las concentraciones son siempre decrecientes después de la dosis.

5 Como es sabido por los expertos en la técnica, el término “estado estacionario” se refiere al estado en el que la captación total de un fármaco está en equilibrio dinámico aproximado con su eliminación. En el estado estacionario, la exposición total al fármaco no cambia significativamente entre períodos de dosificación sucesivos. El estado estacionario se alcanza normalmente tras un periodo de tiempo aproximadamente 4-5 veces superior a la semivida de un fármaco después del inicio de la dosificación regular.

10 El uso del término “dosis” significa la cantidad total de un fármaco o componente activo tomada cada vez por un sujeto individual.

Como se utiliza en el presente documento, el término “sujeto” significa un humano o animal, que incluye pero no se limita a un paciente humano o animal.

El término “paciente” significa un sujeto humano o animal que necesita tratamiento.

15 El uso del término “variabilidad entre pacientes” significa una estimación de los niveles de variabilidad farmacocinética entre diferentes individuos que reciben la misma dosis del mismo fármaco. La estimación se puede realizar, por ejemplo, al calcular el coeficiente de variación (CV) de ciertos parámetros farmacocinéticos que incluyen, por ejemplo, $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{\acute{u}ltima}$, AUC_{inf} , y $T_{m\acute{a}x}$. Cuando se compara la variabilidad entre pacientes entre diferentes fármacos o entre el(los) mismo(s) fármaco(s) en diferentes formulaciones, un CV menor indica una variabilidad entre pacientes reducida y un CV indica una variabilidad entre pacientes en aumento.

20 “Coeficiente de varianza” (CV) es un término utilizado en estadística y se calcula en base a la siguiente fórmula: $CV = \text{desviación estándar}/\text{media} * 100$.

$AUC_{\acute{u}ltima}$ es un término utilizado en farmacocinética para describir el área bajo la curva en un gráfico de concentración del fármaco en sangre, suero o plasma frente al tiempo desde el tiempo=0 (o dosis previa) hasta el tiempo de la última concentración medible del fármaco.

25 AUC_{inf} es un término utilizado en farmacocinética para describir el área bajo la curva en un gráfico de concentración de fármaco en sangre, suero o plasma frente al tiempo desde el tiempo=0 (o dosis previa) hasta el infinito.

30 Equivalente molar, como se utiliza en lo sucesivo, significa un número igual de moles de la sustancia que el número de moles en una determinada masa (peso) o volumen, por ejemplo, una dosis de d-metilfenidato que es equivalente molar a una dosis de aproximadamente 0.1 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día proporcionaría el mismo número de moles de d-metilfenidato que desde 0.1 mg de clorhidrato de d-metilfenidato.

35 Como se utilizan en el presente documento, las frases como “disminuido”, “reducido”, “atenuado” o “inferior” significan un cambio de al menos un 10 % en la actividad farmacológica, el área bajo la curva (AUC) y/o la concentración en plasma máxima ($C_{m\acute{a}x}$), prefiriéndose cambios porcentuales mayores para la reducción del potencial de abuso y el potencial de sobredosis de los conjugados de la presente tecnología en comparación con el metilfenidato no conjugado. Por ejemplo, el cambio también puede ser mayor de aproximadamente 10 %, aproximadamente 15 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 25 %, aproximadamente 35 %, aproximadamente 45 %, aproximadamente 55 %, aproximadamente 65 %, aproximadamente 75 %, aproximadamente 85 %, aproximadamente 95 %, aproximadamente 96 %, aproximadamente 97 %, aproximadamente 98 %, aproximadamente 99 %, o incrementos de los mismos.

40 Por “cantidad farmacéuticamente eficaz” como se utiliza en el presente documento se entiende una cantidad que tiene un efecto farmacológico. Una “sal farmacéuticamente aceptable”, como se utiliza en el presente documento, es una sal del conjugado de d-metilfenidato o del metilfenidato no conjugado o de ambos, que, cuando se utiliza en una cantidad farmacéuticamente eficaz, tiene al menos un efecto farmacológico.

45 Por “cantidad terapéuticamente eficaz” como se utiliza en el presente documento se entiende una cantidad eficaz para tratar una enfermedad o afección. Una “sal terapéuticamente aceptable” como se utiliza en el presente documento es una sal farmacéuticamente aceptable del conjugado de d-metilfenidato o metilfenidato no conjugado o ambos en la composición de la presente tecnología, que, cuando se utiliza en una cantidad terapéuticamente eficaz, es eficaz para tratar una enfermedad, afección, o síndrome.

50 Como se utiliza en el presente documento, el término “trastorno por déficit de atención con hiperactividad” (ADHD) abarca varios subtipos de ADHD que incluyen, por ejemplo, sujetos que no muestran o sólo muestran síntomas débiles de hiperactividad o impulsividad, o por ejemplo, sujetos que son predominantemente desatentos (anteriormente trastorno por déficit de atención (ADD)).

Como se utiliza en el presente documento, el término "profármaco" se refiere a una sustancia que es inactiva o tiene actividad farmacológica reducida, pero que se convierte en un fármaco activo mediante una reacción química o biológica en el organismo. En la presente tecnología, el profármaco es un conjugado de al menos un fármaco, d-metilfenidato, un ligador y una fracción de nicotinoil-L-serina. De esta manera, los conjugados de la presente tecnología son profármacos y los profármacos de la presente tecnología son conjugados.

Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas realizaciones, pueden ser más fáciles de administrar o procesar que el fármaco original. Por ejemplo, pueden ser más biodisponibles por administración oral, mientras que el fármaco original no lo es. El profármaco también puede tener mejor solubilidad en agua y/u otros solventes que el fármaco original. Una realización de un profármaco sería un conjugado de d-metilfenidato que se metaboliza en la fracción activa. En ciertas realizaciones, tras la administración *in vivo*, un profármaco se convierte químicamente en la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente más activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente mediante una o más etapas o procesos a la forma biológica, farmacéutica o terapéuticamente activa del compuesto. Para producir un profármaco, se modifica un compuesto farmacéuticamente activo de tal manera que se regenere tras la administración *in vivo*. El profármaco se diseña para alterar el metabolismo o las características de transporte de un fármaco - los cambios normalmente varían con la ruta de administración- en ciertas realizaciones, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar la biodisponibilidad y/o la solubilidad en agua, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco en otras realizaciones discretas.

El profármaco de d-metilfenidato se puede preparar de tal manera que tenga una variedad de formas químicas diferentes que incluyen derivados químicos o sales. Dichos profármacos de d-metilfenidato también se pueden preparar para tener diferentes formas físicas. Por ejemplo, el profármaco de d-metilfenidato puede ser amorfo, puede tener diferentes polimorfos cristalinos, o puede existir en diferentes estados de solvatación o hidratación, tales como semihidratos, monohidratos, hidratos (nH_2O , cuando n es 0.5, 1, 2...). Dichos polimorfos se pueden producir, por ejemplo, utilizando condiciones de cristalización para aislar formas de base libre y de sal y/o mediante molienda por bolas de dichas formas.

Al variar la forma del profármaco de d-metilfenidato, es posible variar propiedades físicas del mismo. Por ejemplo, los polimorfos cristalinos normalmente tienen diferentes solubilidades entre sí, de tal manera que un polimorfo más estable termodinámicamente es menos soluble que otro menos estable termodinámicamente. Los polimorfos farmacéuticos también pueden diferir en propiedades tales como la vida útil, biodisponibilidad, morfología, presión de vapor, densidad, color y compresibilidad. De acuerdo con lo anterior, la variación del estado cristalino del profármaco de d-metilfenidato es una de las muchas formas de modular las propiedades físicas del mismo.

Un cocrystal es un cristal de componentes múltiples que contiene dos o más moléculas no idénticas en el que todos los componentes son sólidos bajo condiciones ambientales (es decir, 22° Celsius, 1 atmósfera de presión) cuando están en su forma pura. Los componentes comprenden una molécula diana (es decir, un profármaco de d-metilfenidato) y un formador de cocrystal molecular que coexisten en el cocrystal a nivel molecular dentro de un único cristal.

Los cocrystal que comprenden dos o más moléculas (formadores de cocrystal) Jmarsson et al., 2004) que son sólidos bajo condiciones ambientales representan una clase de compuestos conocidos desde hace mucho tiempo (véase Wohler, 1844). Sin embargo, los cocrystal permanecen relativamente inexplorados. Un estudio de la Cambridge Structural Database (CSD) (Allen et al., 1993) revela que los cocrystal representan menos del 0.5 % de las estructuras cristalinas publicadas. No obstante, su impacto potencial en la formulación farmacéutica (por ejemplo, nutracéutica) (Vishweshwar et al., 2006; Li et al., 2006; Remenar et al., 2003; y Childs et al., 2004) y en la química verde (Anastas et al., 1998) es de actualidad e interés creciente. En particular, el hecho de que todos los componentes de los cocrystal sean sólidos bajo condiciones ambientales tiene importantes consideraciones prácticas porque la síntesis de los cocrystal se puede lograr mediante técnicas de estado sólido (mecanoquímica) (Shan et al., 2002), y los químicos pueden ejecutar un grado de control sobre la composición de un cocrystal, ya que pueden invocar el reconocimiento molecular, especialmente el enlace de hidrógeno, durante la selección de la formación de los cocrystal. Estas características distinguen a los cocrystal de los solvatos, que son otro grupo amplio y bien conocido de compuestos de componentes múltiples. Los solvatos están mucho más caracterizados que los cocrystal (por ejemplo, se informaron 1652 cocrystal en el CSD frente a 10,575 solvatos; versión 5.27 (mayo de 2006) coordenadas 3D, RO.075, sin iones, sólo orgánicos).

Sería ventajoso disponer de nuevas formas de profármacos de d-metilfenidato que presenten propiedades mejoradas. Es deseable identificar formas mejoradas de profármacos de d-metilfenidato que exhiben propiedades significativamente mejoradas que incluyen solubilidad y estabilidad acuosa y/o en solventes mejorada. Además, es deseable mejorar la procesabilidad o preparación de formulaciones farmacéuticas. Por ejemplo, las formas o hábitos cristalinos en forma de aguja del profármaco d-metilfenidato pueden causar agregación, incluso en composiciones en las que el profármaco d-metilfenidato se mezcla con otras sustancias, de tal manera que se obtiene una mezcla no uniforme. También es deseable aumentar o

disminuir la tasa de solución de las composiciones farmacéuticas que contienen profármacos de d-metilfenidato en agua u otros solventes, aumentar o disminuir la biodisponibilidad de las composiciones administradas por vía oral, y proporcionar un inicio más rápido o más retardado del efecto terapéutico. También es deseable disponer de una forma del profármaco de d-metilfenidato que, cuando se administra a un sujeto, alcance un nivel en plasma pico más rápido o más lento, tenga una concentración en plasma terapéutica más duradera y una exposición global mayor o menor en comparación con cantidades equivalentes del profármaco de d-metilfenidato en su forma actualmente conocida. Las propiedades mejoradas discutidas anteriormente se pueden alterar de la forma que resulte más beneficiosa para un profármaco de d-metilfenidato específico para un efecto terapéutico concreto.

5

10

El profármaco o conjugado de d-metilfenidato de la presente tecnología y el metilfenidato no conjugado pueden ser una molécula cargada positivamente (catiónica) o una forma de sal aniónica o catiónica farmacéuticamente aceptable o mezclas de sales con cualquier relación entre componentes positivos y negativos. Estas formas salinas aniónicas pueden incluir, pero no se limitan a, por ejemplo, acetato, *l*-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, *d*-camsilato, *l*-camsilato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/bromuro, clorhidrato/cloruro, *d*-lactato, *l*-lactato, *d,l*-lactato, *d,l*-malato, *l*-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, *d*-tartrato, *l*-tartrato, *d,l*-tartrato, mesotartrato, benzoato, gluceptato, *d*-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato, galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato, hidroxibenzoato, hippurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, o undecilenato. En las realizaciones preferidas, la forma de sal aniónica se selecciona del grupo que consiste en cloruro, hidrógeno carbonato (bicarbonato), yoduro, bromuro, citrato, acetato, formiato, salicilato, hidrógeno sulfato (bisulfato), hidróxido, nitrato, hidrógeno sulfito (bisulfito), propionato, benceno sulfonato, hipofosfito, fosfato, bromato, yodato, clorato, fluoruro, nitrito.

15

20

25

En algunas realizaciones, la forma de sal del conjugado se selecciona del grupo que consiste en cloruro, hidrógeno carbonato (bicarbonato), yoduro, bromuro, citrato, acetato, formiato, salicilato, hidrógeno sulfato (bisulfato), hidróxido, nitrato, hidrógeno sulfito (bisulfito), propionato, benceno sulfonato, hipofosfito, fosfato, bromato, yodato, clorato, fluoruro, y nitrito. En algunas realizaciones, la forma de sal del metilfenidato no conjugado se selecciona del grupo que consiste en clorhidrato, bromhidrato, yoduro de hidrógeno, formiato, mesilato, tartrato, salicilato, sulfato, citrato, nitrato, hidrógeno sulfito, propionato, benceno sulfonato, y acetato.

30

Las formas de sales catiónicas pueden incluir, pero no se limitan a, por ejemplo, sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, colinato, lisinio, o amonio.

35

Sin querer limitarse a la siguiente teoría, se considera que los profármacos/conjugados de la presente tecnología se someten a una hidrólisis enzimática *in vivo que* determina la tasa, lo que posteriormente conduce a una reacción en cascada que da lugar a la rápida formación de d-metilfenidato y los respectivos ligandos, metabolitos de los mismos y/o derivados de los mismos. Los conjugados de profármacos de la presente tecnología no son tóxicos o tienen una toxicidad muy baja en los niveles de dosis dados y son preferiblemente fármacos conocidos, productos naturales, metabolitos o compuestos GRAS (Generalmente Reconocido Como Seguro) (por ejemplo, conservantes, tintes, aromatizantes, etc.) o miméticos no tóxicos o derivados de los mismos.

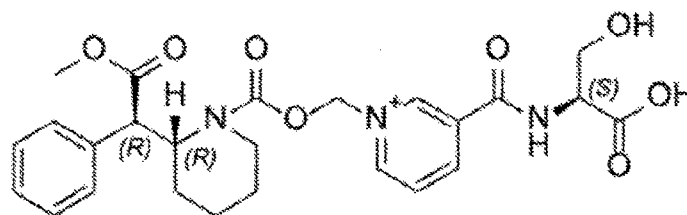
40

Estructuras generales y definiciones

45

Las abreviaturas para los componentes de las composiciones de la presente tecnología incluyen: MPH significa metilfenidato; MPH·HCl significa clorhidrato de metilfenidato; Ser significa serina; Thr significa treonina; ^tBu significa tert-butilo; Et significa etilo.

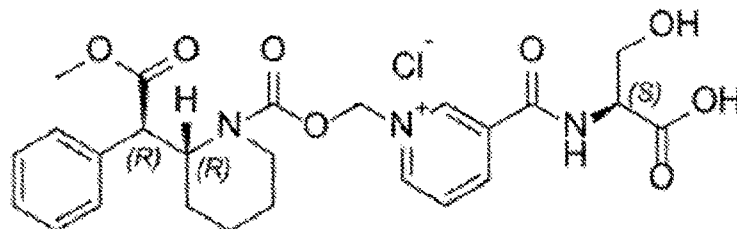
En algunas realizaciones, la estructura general de los profármacos de d-metilfenidato de la presente tecnología se puede representar por la Fórmula I:



50

En algunas realizaciones, el conjugado tiene al menos dos o más centros quirales. En algunas realizaciones, el conjugado tiene tres centros quirales, tales como los tres centros quirales mostrados en la Fórmula I.

En una realización, el conjugado puede ser una sal iónica, tal como cloruro, preferiblemente cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, que tiene la siguiente Fórmula II:



5

En realizaciones preferidas de las composiciones de la presente tecnología, el d-metilfenidato activo se deriva de dos fuentes, el profármaco o conjugado de d-metilfenidato y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y el metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas realizaciones alternativas, fuentes adicionales pueden contribuir al d-metilfenidato activo, que incluyen pero no se limitan a, otros conjugados, metilfenidato no conjugado, estimulantes similares al metilfenidato, anfetaminas y estimulantes similares a las anfetaminas. La cantidad de d-metilfenidato activo que aporta cada fuente puede variar desde aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo, que incluye, pero no se limita a, cantidades de aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, o cualesquier cantidades entre, en incrementos de aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2.5 %, o aproximadamente 5 %. En algunas realizaciones, el conjugado de d-metilfenidato contribuye con una cantidad de d-metilfenidato activo que es aproximadamente 60 % en peso, alternativamente aproximadamente 70 %, alternativamente aproximadamente 75 %, alternativamente aproximadamente 80 %, alternativamente aproximadamente 85 %, alternativamente aproximadamente 90 %, alternativamente aproximadamente 95 % en peso, del d-metilfenidato activo total, o cualesquier cantidades entre, en incrementos de aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, o 5 %; y el metilfenidato no conjugado contribuye con aproximadamente 40 % en peso, alternativamente aproximadamente 30 %, alternativamente aproximadamente 25 %, alternativamente aproximadamente 20 %, alternativamente aproximadamente 15 %, alternativamente aproximadamente 10 %, alternativamente aproximadamente 5 % en peso del d-metilfenidato activo total, o cualesquier cantidades entre, en incrementos de aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, o 5 %.

Se debe apreciar que los porcentajes en peso citados anteriormente para el conjugado de d-metilfenidato se expresan en términos del peso total del d-metilfenidato activo en la composición y no del peso total del conjugado de d-metilfenidato. En algunas realizaciones, la combinación de metilfenidato no conjugado y conjugado de d-metilfenidato en la composición se puede expresar en el siguiente formato: "peso del d-metilfenidato no conjugado activo/peso del d-metilfenidato conjugado". En algunas realizaciones específicas descritas en el presente documento, la combinación del d-metilfenidato activo no conjugado y el d-metilfenidato conjugado se expresa como 8/64 mg, 12/56 mg y 16/48 mg, donde el primer número (8, 12, 16) se refiere al peso del clorhidrato de d-metilfenidato activo no conjugado en mg, y el segundo número (64, 56, 48) se refiere al peso de la sal de cloruro del conjugado de d-metilfenidato, cloruro de d-MPH-CO₂-CH₂-nicotinoil-L-Ser, en mg. (Véase la Tabla 11). La cantidad de conjugado en estas realizaciones es el equivalente molar a 32 mg, 28 mg y 24 mg de clorhidrato de d-metilfenidato, respectivamente, lo que hace que las relaciones de peso molar de d-metilfenidato no conjugado y conjugado de d-metilfenidato sean 20%/80 %, 30%/70 % y 40%/60 %, respectivamente, en base a una cantidad equivalente molar total de clorhidrato de d-metilfenidato de 40 mg.

Administración, formulación y ventajas

Las composiciones de la presente tecnología, que comprenden profármacos o conjugados de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado, se pueden administrar, por ejemplo, por vía oral o rectal, y, tras la administración, liberan el d-metilfenidato activo, derivados del mismo o combinaciones del mismo, después de ser hidrolizados en el organismo. Sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, el ligando nicotinoil-L-serina que se conjuga con el d-metilfenidato de la presente tecnología comprende niacina y serina, ambos metabolitos de origen natural, compuestos farmacéuticamente activos o miméticos de los mismos o derivados de los mismos. Se considera que los profármacos o conjugados de la presente tecnología pueden ser fácilmente reconocidos por los sistemas fisiológicos dando lugar a la hidrólisis y liberación del d-metilfenidato.

Se considera que los profármacos de la presente tecnología no tienen actividad farmacológica o ésta es limitada y en consecuencia pueden seguir una ruta metabólica diferente a la del fármaco original (es decir, el metilfenidato).

Sorprendentemente se ha encontrado que en algunas realizaciones de la presente tecnología, las composiciones que comprenden profármacos o conjugados de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado proporcionan un perfil de liberación controlada o prolongada en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, los profármacos o conjugados de la presente tecnología proporcionan sorprendentemente una mayor solubilidad en agua en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, los profármacos o conjugados de la presente tecnología tienen al menos 1.2 veces o al menos 1.5 veces la solubilidad en agua del d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, los profármacos o composiciones de la presente tecnología tienen al menos aproximadamente 1.7, al menos aproximadamente 2.0, al menos aproximadamente 2.2, al menos aproximadamente 2.5, al menos aproximadamente 3.0, al menos aproximadamente 4.0 o al menos aproximadamente 5 veces la solubilidad en agua del d-metilfenidato no conjugado, e incluyen cualesquier múltiplos intermedio o superior que tenga una solubilidad en agua mayor que el d-metilfenidato no conjugado. Para no estar limitado por ninguna teoría en particular, el aumento de la solubilidad en agua puede permitir que el conjugado se forme en ciertas formas de dosificación a concentraciones más altas, potencias de dosificación o capacidades de carga de dosis más altas que el d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, estas formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, formas que requieren solubilidad en agua, que incluyen, pero no se limitan a, líquidos y/o películas o tiras delgadas orales.

En algunas realizaciones, la composición de la presente tecnología, que comprende (a) el profármaco o conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y (b) metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se considera que exhibe inesperadamente perfiles PK de liberación inmediata (durante el periodo de tiempo anterior a $T_{máx}$) y de liberación prolongada (durante el periodo de tiempo después de $T_{máx}$) como forma de dosificación diaria única en comparación con el d-metilfenidato no modificado. Además, se considera que el conjugado es capaz de ser activado enzimáticamente o hidrolíticamente o convertido en la forma activa. Además, se considera que la composición descrita en el presente documento libera d-metilfenidato, sus metabolitos activos y/o derivados y su combinación, lo que da lugar a un mejor resultado del perfil PK y/o exposición al d-metilfenidato, sus metabolitos activos y/o derivados en comparación con el d-metilfenidato libre o no conjugado a dosis equimolares. En algunas realizaciones, la composición de la presente tecnología, que comprende el profármaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, proporciona concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado a partir de la composición que aumentan desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 1 hora después de la administración oral en un sujeto humano en comparación con el d-metilfenidato no conjugado liberado a partir de Concerta®. En otras realizaciones, las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado de la composición aumentan desde 0 hasta aproximadamente 2 horas, de 0 a aproximadamente 3 horas, de 0 a aproximadamente 4 horas, o de 0 a aproximadamente 0.5 horas, tras la administración oral en un sujeto humano. El tiempo de 0 horas utilizado en el presente documento se refiere al tiempo de administración.

Sin estar limitado a ninguna teoría en particular, se considera que esto puede permitir la administración de una dosis más baja con un efecto terapéutico igual o mejorado, pero con menos efectos secundarios y/o menos graves en comparación con el d-metilfenidato no modificado, mejorando de esta manera el perfil de seguridad del fármaco, y al mismo tiempo logrando la eficacia terapéutica del paciente. Los efectos secundarios comunes del d-metilfenidato son nerviosismo, agitación, ansiedad e insomnio o somnolencia. Otros efectos secundarios comunes son dolor abdominal, pérdida de peso, hipersensibilidad, náuseas, mareos, palpitaciones, dolor de cabeza, discinesia, tensión arterial, cambios en el pulso, taquicardia, angina de pecho y arritmia cardíaca.

En una realización, las composiciones que comprenden al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología alterarían el perfil metabólico del d-metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, por ejemplo, al cambiar las cantidades y/o la relación de d-metilfenidato y sus metabolitos, tales como el ácido ritalínico inactivo dentro del organismo. El profármaco o conjugado de la presente tecnología, por ejemplo, disminuiría el número y/o la cantidad de metabolitos, que incluyen los metabolitos activos, inactivos, tóxicos o no tóxicos, producidos por el d-metilfenidato no conjugado. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se considera que este cambio en el metabolismo puede aliviar potencialmente ciertos efectos secundarios de cualquier metabolito(s), así como mejorar potencialmente el perfil de seguridad del d-metilfenidato. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología pueden reducir la exposición general al ácido ritalínico en aproximadamente 25 % hasta aproximadamente 75 % en comparación con la cantidad de ácido ritalínico producida por una cantidad equimolar de d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, la exposición global al ácido ritalínico se puede reducir en aproximadamente 30 %, alternativamente aproximadamente 35 %, alternativamente aproximadamente 40 %, alternativamente aproximadamente 45 %, alternativamente aproximadamente 50 %, alternativamente aproximadamente 55 %, alternativamente aproximadamente 60 %, alternativamente aproximadamente 65 %, alternativamente aproximadamente 70 % en comparación con una cantidad equimolar de d-metilfenidato no conjugado.

En otra realización, las composiciones que comprenden los profármacos o conjugados de la presente tecnología y metilfenidato no conjugado producirían inesperadamente una variabilidad entre pacientes reducida de las concentraciones en plasma de d-metilfenidato. Para no estar limitado a ninguna teoría en particular, se puede suponer que la reducción de la variabilidad entre pacientes de las concentraciones en plasma de d-

metilfenidato se puede deber a un aumento de la biodisponibilidad, a una ruta metabólica modificada o a una combinación de ambas. En otra realización, las composiciones que comprenden el profármaco de la presente tecnología y el metilfenidato no conjugado alterarían la ruta metabólica del d-metilfenidato liberado en comparación con el d-metilfenidato no modificado. Se considera que en dicha realización, el metabolismo del profármaco puede disminuir la variabilidad entre pacientes y/o reducir los efectos secundarios asociados al d-metilfenidato no conjugado o a cualquiera de sus metabolitos.

En una realización adicional, el al menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología puede comprender *d*- y *l*-metilfenidato racémico que se hidroliza preferiblemente a *d*-metilfenidato en el organismo y, por lo tanto, proporciona más del *d*-isómero terapéuticamente activo. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, esto puede reducir los posibles efectos secundarios causados por el *l*-metilfenidato y/o sus metabolitos.

En algunas realizaciones, se considera que las composiciones de la presente tecnología exhiben un perfil PK de liberación inmediata y/o prolongada mejorado, en comparación con el d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares. En algunas realizaciones, se considera que las composiciones de la presente tecnología generan sorprendentemente un valor $C_{m\acute{a}x}$ y un valor AUC de d-metilfenidato liberado que exhibe un perfil PK de liberación inmediata o prolongada mejorado, como un forma de dosificación diaria única, en comparación con el d-metilfenidato no conjugado de Concerta® cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

En algunas realizaciones, se considera que las composiciones de la presente tecnología generan inesperadamente un valor $T_{m\acute{a}x}$ de d-metilfenidato liberado que es más largo que el valor $T_{m\acute{a}x}$ producido por d-metilfenidato no conjugado cuando se administra por vía oral a dosis equimolares.

En algunas realizaciones, el AUC es aproximadamente el 50 % (o menor) del AUC del d-metilfenidato no conjugado, cuando se administra por vía intranasal o intravenosa a dosis equimolares, por ejemplo aproximadamente 50 % a aproximadamente 0.1 %, alternativamente desde aproximadamente 25 % a aproximadamente 0.1 %, alternativamente desde aproximadamente 50 % a aproximadamente 1 %, que incluye, pero no se limita a, aproximadamente 50 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 10 %, aproximadamente 1 % o cualesquier cantidades entre, en incrementos de aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2 %, aproximadamente 2.5 %, aproximadamente 5 % o aproximadamente 10 %.

El d-metilfenidato tiene propiedades gratificantes y es propenso al abuso de sustancias debido a su similitud farmacológica con la cocaína y la anfetamina. Se ha informado de que el abuso oral provoca alucinaciones, paranoia, euforia, y trastornos delirantes. El abuso oral puede escalar posteriormente al abuso intravenoso e intranasal. Se ha notificado la euforia después de la administración intravenosa de d-metilfenidato. Cuando se administra por vía intranasal, el efecto es similar al del uso intranasal de anfetaminas.

Se considera que los compuestos, profármacos, composiciones y/o métodos de la presente tecnología proporcionan un potencial reducido de sobredosis, un potencial reducido de abuso y/o mejoran las características del d-metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo con respecto a toxicidades o perfiles de liberación subóptimos. Los profármacos de la presente tecnología pueden preferiblemente no tener actividad farmacológica o tenerla sustancialmente disminuida cuando se administran por vía inyectable o intranasal. Sin embargo, siguen estando biodisponibles por vía oral. Sin desear limitarse a la teoría que se expone a continuación, se considera que la protección frente a sobredosis se puede producir debido a que los conjugados se exponen a diferentes enzimas y/o rutas metabólicas después de la administración oral, por lo que el conjugado de la presente tecnología se expone al intestino y al metabolismo de primer paso en contraposición a la exposición a enzimas en la circulación o las membranas mucosas de la nariz, lo que limita la capacidad del d-metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, de liberarse del conjugado. Por lo tanto, se proporciona resistencia al abuso al limitar la eficacia de las rutas de administración alternativas. De nuevo, sin desear limitarse a ninguna teoría en particular, la biodisponibilidad específica de la ruta puede ser el resultado de la hidrólisis diferencial del enlace químico (es decir, un enlace covalente) tras la administración oral, intranasal o intravenosa. Se prevé que los profármacos de la presente tecnología no se hidrolicen o se hidrolizan a una tasa reducida o de forma limitada por rutas no orales. Como resultado, se considera que no generan concentraciones en plasma o sanguíneas elevadas de d-metilfenidato liberado cuando se inyectan o esnifan en comparación con el d-metilfenidato libre administrado por estas rutas.

Se contempla que los profármacos de la presente tecnología sean resistentes al abuso por vías parenterales de administración, tal como el "disparo" intravenoso o el "esnifado" intranasal, que a menudo se emplean durante el uso ilícito. Por ejemplo, la liberación de d-metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, se reduce cuando la composición de la presente tecnología se suministra por rutas parenterales. Además, los conjugados de la presente tecnología, dado que se considera que incluyen d-metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos unidos covalentemente, no se pueden manipular físicamente para liberar el d-metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, del d-metilfenidato conjugado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, mediante métodos, por ejemplo, de molido o

trituration de formas sólidas. También se contempla que los conjugados de la presente tecnología exhiban resistencia a la hidrólisis química bajo condiciones que un drogadicto potencial pueda aplicar para “extraer” la porción activa de la molécula, por ejemplo, por ebullición, o tratamiento con solución ácida o básica del conjugado. Algunas composiciones que contienen profármacos o conjugados de la presente tecnología preferiblemente no tienen actividad farmacológica o la tienen sustancialmente disminuida cuando se administran a través de inyección o rutas intranasales. Sin embargo, siguen siendo biodisponibles por vía oral.

Por ejemplo, se considera que el profármaco o conjugado de la presente tecnología mantiene sorprendentemente su eficacia y resistencia al abuso tras la trituración del comprimido, cápsula u otra forma de dosificación oral utilizada para suministrar el componente terapéutico (es decir, el principio activo/fármaco), lo que se considera que se debe a que el perfil de liberación inherente es una propiedad de la composición no de la formulación. Por el contrario, las formulaciones convencionales de liberación prolongada utilizadas para controlar la liberación de d-metilfenidato están sujetas a la liberación de hasta la totalidad del contenido de d-metilfenidato inmediatamente después de la trituración. Cuando el contenido del comprimido triturado se inyecta o esnifa, la gran dosis de d-metilfenidato produce el efecto “subidón” que buscan los adictos. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología reducen potencialmente el gusto por las drogas. Sin estar limitado por la teoría, dado que parte del d-metilfenidato está unido covalentemente en el conjugado, se produce una liberación más lenta de d-metilfenidato en comparación con una dosis equimolar de d-metilfenidato no conjugado, lo que podría conducir a una reducción del gusto por la droga.

La presente tecnología proporciona una modalidad de tratamiento basada en estimulantes y una forma de dosificación para ciertos trastornos que requieren la estimulación del SNC, tal como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD), trastorno por déficit de atención (ADD)(técnicamente ADHD, Tipo Predominantemente Inatento), trastorno del espectro autista, autismo, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno del sueño, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno alimentario, trastorno por atracón, síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, narcolepsia, somnolencia diurna excesiva (EDS), dependencia de cocaína, dependencia de estimulantes, o trastorno del espectro autista. En una realización preferida, el al menos un profármaco o composición de la presente tecnología se utiliza para tratar el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD).

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología que comprenden al menos un profármaco o conjugado de d-metilfenidato y metilfenidato no conjugado se pueden utilizar en uno o más métodos de tratamiento de un sujeto o paciente (humano o animal, preferiblemente mamífero) que tiene al menos una enfermedad, trastorno o afección que requiera la estimulación del sistema nervioso central de uno o más sujetos, que comprende la administración oral de una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de la al menos una composición.

En algunas realizaciones, la composición de la presente tecnología se puede utilizar en uno o más métodos de tratamiento de uno o más sujetos o pacientes (humanos o animales, preferiblemente mamíferos) que tienen al menos una enfermedad, trastorno o afección mediada por el control, prevención, limitación o inhibición de la captación/recaptación de neurotransmisores o la captación/recaptación de hormonas, que comprende la administración a al menos un sujeto de una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de la composición. En algunas realizaciones, el neurotransmisor es serotonina, dopamina o norepinefrina. En algunas realizaciones, la hormona es catecolamina.

Al menos algunas composiciones de la presente tecnología que comprenden (a) los profármacos de metilfenidato, y/o sus sales farmacéuticamente aceptables y (b) metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, también se pueden utilizar para tratar el abuso y la adicción a estimulantes (cocaína, metanfetamina, entre otros), para mejorar el estado de alerta en el campo de batalla, y/o para combatir la fatiga.

Las composiciones de la presente tecnología se pueden formular en formas de dosificación que incluyen pero no se limitan a comprimidos sublinguales, gomitas, comprimidos masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, trociscos, pastillas, polvos, suspensiones, jarabes, soluciones, películas finas orales (OTF), tiras orales, películas rectales o supositorios. En algunas realizaciones, las formas de dosificación se administran por vía oral. Las formas de administración oral preferidas son cápsulas, comprimidos, soluciones y OTF. Los vehículos de dosificación adecuados de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina tamponada con fosfato (PBS), Tween al 10 % en agua y PEG-400 al 50 % en agua.

Las formas de dosificación sólidas pueden incluir opcionalmente uno o más de los siguientes tipos de excipientes: antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, desintegrantes, agentes formadores de gel, agentes de carga, sabores y colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes.

Las formulaciones orales de la presente tecnología también se pueden incluir en una solución, una suspensión o una lechada en un líquido acuoso o un líquido no acuoso. La formulación puede ser una emulsión, tal como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Los aceites se pueden

administrar al agregar los líquidos purificados y esterilizados a una fórmula enteral preparada, que luego se coloca en la sonda de alimentación de un sujeto que no puede tragar.

5 Las cápsulas de gelatina blanda o gelatina blanda se pueden preparar, por ejemplo, al dispersar la formulación en un vehículo apropiado (se utilizan comúnmente aceites vegetales) para formar una mezcla de alta viscosidad. A continuación, esta mezcla se encapsula con una película a base de gelatina utilizando tecnología y maquinaria conocidas en la industria de los geles blandos. A continuación, las unidades individuales formadas de esta manera se secan hasta alcanzar un peso constante.

10 Los comprimidos masticables, por ejemplo, se pueden preparar al mezclar las formulaciones con excipientes diseñados para formar una forma de dosificación en comprimido relativamente blanda, con sabor, destinada a ser masticada en lugar de tragada. Se pueden utilizar maquinaria y procedimientos convencionales para comprimidos, por ejemplo, compresión directa y granulación, es decir, o compactación, antes de la compresión. Los individuos que se dedican a la producción de formas de dosificación de dosificación sólida están familiarizados con los procesos y la maquinaria utilizados, ya que la forma farmacéutica masticable es una forma de dosificación muy común en la industria farmacéutica.

15 Los comprimidos recubiertos con película, por ejemplo, se pueden preparar al recubrir los comprimidos mediante técnicas tales como métodos de recubrimiento con bandeja giratoria o métodos de suspensión de aire para depositar una capa de película contigua sobre un comprimido.

20 Los comprimidos, por ejemplo, se pueden preparar al mezclar la formulación con uno o más excipientes destinados a agregar cualidades aglutinantes a las cualidades de desintegración. La mezcla se comprime directamente o se granula y luego se comprime utilizando métodos y maquinaria conocidos en la industria. Los comprimidos resultantes se empaquetan de acuerdo con las necesidades del mercado, por ejemplo, en dosis unitarias, rollos, frascos a granel, empaques blíster, etc.

25 La presente tecnología contempla que las composiciones de la presente tecnología se pueden formular en formulaciones o coformulaciones que pueden comprender además uno o más componentes adicionales. Por ejemplo, dichas formulaciones pueden incluir portadores biológicamente aceptables que se pueden preparar a partir de una amplia gama de materiales. Sin limitarse a ellos, dichos materiales incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, agentes formadores de gel, plastificantes, desintegrantes, colorantes, sustancias de carga, tensioactivos, aromatizantes, edulcorantes y materiales diversos tales como tampones y adsorbentes para preparar una formulación o coformulación medicada particular. En una realización, la composición de la presente tecnología comprende desde aproximadamente 10 % hasta aproximadamente 60 % en peso de conjugado de d-metilfenidato, o una sal del mismo, desde aproximadamente 2 % hasta aproximadamente 15 % en peso de d-metilfenidato no conjugado, o una sal del mismo, y uno o más componentes adicionales para totalizar 100 % en peso, en base al peso total de la formulación. El uno o más componentes adicionales pueden incluir, pero no se limitan a, diluyentes, lubricantes, desintegrantes, agentes de carga y deslizantes.

30

35

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

40

Se debe entender que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente tecnología pueden incluir otros agentes adecuados, tales como agentes aromatizantes, conservantes, y antioxidantes, entre otros. Dichos antioxidantes serían aceptables desde el punto de vista alimentario y podrían incluir, por ejemplo, vitamina E, caroteno, BHT u otros antioxidantes. Los agentes aromatizantes y conservantes adecuados son conocidos por los expertos en la técnica.

45

Otros compuestos que se pueden incluir por adición son, por ejemplo, ingredientes médicamente inertes, por ejemplo, diluyentes sólidos y líquidos, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón o fosfato de calcio para comprimidos o cápsulas, aceite de oliva u oleato de etilo para cápsulas blandas y agua o aceite vegetal para suspensiones o emulsiones agentes lubricantes como sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o de calcio, aceites hidrogenados, estearil fumarato de sodio, y/o polietilenglicoles; agentes gelificantes tales como arcillas coloidales, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa o carbómeros; agentes espesantes tales como goma tragacanto o alginato de sodio, aglutinantes tales como almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona (povidona); agentes desintegrantes tales como almidón, ácido algínico, alginatos, crospovidona o almidón glicolato de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, poloxámero, monoésteres de sorbitán, monooleatos de glicerilo o laurilsulfatos; y otros ingredientes accesorios

50

55

terapéuticamente aceptables, tal como humectantes, conservantes, tampones y antioxidantes, que son aditivos conocidos para dichas formulaciones.

5 Para la administración oral, los polvos finos o gránulos que contienen agentes diluyentes, dispersantes y/o tensioactivos se pueden presentar en forma de polvo, en agua o en un jarabe, en cápsulas o sobres en estado seco, en una suspensión no acuosa en la que se pueden incluir agentes de suspensión, o en una suspensión en agua o en jarabe. Si se desea, se pueden incluir agentes aromatizantes, conservantes, suspensorios, espesantes o emulsionantes.

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

15 Los ingredientes en el presente documento mencionados no pretenden ser exhaustivos, y un experto en la técnica podrá formular composiciones adecuadas utilizando ingredientes conocidos o por conocer.

El metilfenidato se comercializa en numerosas formas de dosificación y con distintas concentraciones, ya sea como mezcla racémica de *d*- y *l*-treo-metilfenidato o como isómero único *d*-treo (Tabla 1). Las dosis diarias recomendadas dependen de la forma de dosificación, del principio activo (isómero único o mezcla racémica) y de la valoración individual del sujeto o paciente.

20 Tabla 1. Ejemplos de formas de dosificación de metilfenidato comercializadas y potencias de dosificación

Principio activo	Forma de dosificación	Potencia(s) de dosificación	Nombre(s) comercial(es)
clorhidrato de metilfenidato	comprimido de liberación instantánea	5, 10, 20 mg	Ritalin®
clorhidrato de dexmetilfenidato	comprimido de liberación instantánea	2.5, 5, 10 mg	Focalin®
clorhidrato de metilfenidato	comprimido de liberación prolongada	10, 20 mg	Methylin ER®, Metadate ER®
clorhidrato de metilfenidato	comprimido de liberación prolongada	10, 18, 20, 27, 36, 54 mg	Concerta®
clorhidrato de metilfenidato	comprimido masticable	2.5, 5, 10 mg	Methylin
clorhidrato de metilfenidato	cápsulas de liberación prolongada	10, 20, 30, 40 mg	Ritalin LA®
clorhidrato de metilfenidato	cápsulas de liberación prolongada	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	CD Metadate®
clorhidrato de dexmetilfenidato	cápsulas de liberación prolongada	5, 10, 15, 20, 30, 40 mg	Focalin XR®
metilfenidato	parche transdérmico	10, 15, 20, 30 mg/9 h	Daytrana®
clorhidrato de metilfenidato	solución oral	5, 10 mg/5 ml	Methylin®

25 En algunas realizaciones, las dosis de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden el profármaco y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, y el metilfenidato no conjugado y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, pueden ser mayores o menores que las dosis de metilfenidato no conjugado en función de su peso molecular, el respectivo porcentaje en peso de metilfenidato como parte de todo el conjugado o sal conjugada, y su biodisponibilidad (con respecto al metilfenidato liberado). Por lo tanto, las dosificaciones pueden ser mayores o menores que las del metilfenidato libre. Las dosificaciones se pueden calcular en base a las potencias de las dosis de clorhidrato de metilfenidato que oscilan entre, por ejemplo,

ES 2 979 262 T3

pero sin limitarse a, aproximadamente 0.5 mg y unos 200 mg por dosis. La conversión de dosis de clorhidrato de metilfenidato a profármaco de metilfenidato se puede realizar utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{dosis (profármaco de MPH)} = f_{BA} \times \text{dosis (clorhidrato de MPH)} \times \frac{\text{MW}(\text{profármaco de MPH})}{269.77 \frac{\text{g}}{\text{mol}}}$$

MPH = metilfenidato

5 MW = peso molecular

f_{BA} = factor de corrección que tiene en cuenta las diferencias de biodisponibilidad entre el metilfenidato no modificado y los profármacos de la presente tecnología. Este factor de corrección es específico para cada profármaco.

10 En otras realizaciones, las cantidades o dosis en peso de d-metilfenidato conjugado o no conjugado, y cualquiera de sus formas de sal se pueden expresar como la cantidad o dosis en peso equivalente molar de cualquier otro compuesto o una sal del mismo. Por ejemplo, una dosis de cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser se puede expresar alternativamente como una dosis equimolar de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, d-metilfenidato o clorhidrato de d-metilfenidato. Otros ejemplos incluyen, pero no se limitan a, una dosis de clorhidrato de d-metilfenidato se puede expresar alternativamente como una dosis equimolar de d-metilfenidato, d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, o cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser. La fórmula general para calcular la dosis molar equivalente del Compuesto 2 a partir de la dosis del Compuesto 1 es la siguiente:

$$\text{Dosis (Compuesto 2)} = \text{Dosis (Compuesto 1)} \times \frac{\text{MW(Compuesto 2)}}{\text{MW (Compuesto 1)}}$$

Dosis(Compuesto 1) = dosis del Compuesto 1 (en unidades de masa)

Dosis(Compuesto 1) = dosis del Compuesto 1 (en unidades de masa)

20 MW(Compuesto 1) = peso molecular del Compuesto 1

MW(Compuesto 2) = peso molecular del Compuesto 2

La siguiente tabla enumera los pesos moleculares del d-metilfenidato no conjugado y una forma de sal del mismo, y un ejemplo de un d-metilfenidato conjugado y una forma de sal del mismo.

Compuesto	Peso molecular (g/mol)
d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	500.53
Cloruro de d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	535.98
d-metilfenidato	233.31
clorhidrato de d-metilfenidato	269.77

25 En algunas realizaciones, las dosificaciones adecuadas de las composiciones de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que incluyen una cantidad de d-metilfenidato conjugado y metilfenidato no conjugado equimolar a una cantidad de d-metilfenidato no conjugado desde aproximadamente 0.1 mg o mayor, alternativamente aproximadamente 0.5 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 1.0 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 2.5 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 5.0 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 7.5 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 10 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 20 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 30 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 40 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 50 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 60 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 70 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 80 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 90 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 100 mg o mayor, alternativamente 120 mg o mayor, alternativamente 200 mg o mayor, alternativamente 300 mg o mayor, e incluyen cualesquier incrementos adicionales de los mismos, por ejemplo, aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.25, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.75, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9 o aproximadamente 1.0 mg y factores multiplicados de los mismos, (por ejemplo, aproximadamente X 1, aproximadamente X 2, aproximadamente X 2.5, aproximadamente X 5, aproximadamente X 10, aproximadamente X 100, etc.). La cantidad de d-metilfenidato conjugado y metilfenidato no conjugado en las composiciones de la presente

tecnología pueden variar desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 95 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo, que incluye, pero no se limita a, cantidades de aproximadamente 10 %, aproximadamente 20 %, aproximadamente 30 %, aproximadamente 40 %, aproximadamente 50 %, aproximadamente 60 %, aproximadamente 70 %, aproximadamente 80 %, aproximadamente 90 %, o cualesquier cantidades entre, en incrementos de aproximadamente 0.5 %, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2.5 %, o aproximadamente 5 %. En las realizaciones preferidas, la cantidad de d-metilfenidato conjugado por el d-metilfenidato conjugado varía desde aproximadamente 60 % hasta aproximadamente 95 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo, y la cantidad de metilfenidato no conjugado varía desde aproximadamente 5 % hasta aproximadamente 40 % en peso en base al peso total del d-metilfenidato activo.

Se contempla que los regímenes de dosificación diaria para algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, una cantidad de d-metilfenidato que es equivalente molar a una dosis de clorhidrato de d-metilfenidato desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 300 mg por día, alternativamente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a 200 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg por día, alternativamente aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg, alternativamente aproximadamente 60 mg por día, alternativamente 80 mg por día, alternativamente 100 mg por día, alternativamente 120 mg por día.

También se contempla que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología tendrían un régimen de dosificación de una vez al día, alternativamente dos veces al día o menos, alternativamente cuatro veces al día o menos. Se contempla que algunas de las formulaciones de la presente tecnología se proporcionen en forma de dosis unitaria. Por "forma de dosis unitaria" en el presente documento se entiende una única entidad de una forma de dosificación terapéutica sólida (por ejemplo, 1 cápsula, 1 comprimido) o un único volumen dispensado desde una forma de dosificación no sólida (por ejemplo, 5 ml de un líquido o jarabe). Dicha forma de dosis unitaria puede ser desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 400 mg por día, alternativamente desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 300 mg por día, alternativamente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a 200 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg por día, alternativamente aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 60 mg por día, alternativamente 80 mg por día, alternativamente 100 mg por día, alternativamente 120 mg por día. La presente tecnología también incluye formulaciones de dosificación que incluyen formulaciones actualmente aprobadas de d-metilfenidato (véase la Tabla 1), en las que la dosificación se puede calcular utilizando la fórmula mencionada anteriormente determinada por la cantidad de clorhidrato de d-metilfenidato. La presente tecnología proporciona formas de dosificación formuladas como terapia única o como terapia combinada.

En algunas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología pueden además comprender o combinarse con uno o más ingrediente(s) activo(s), que incluye pero no se limita a aripiprazol, atomoxetina, baclofeno, clonidina, desipramina, dihidrotetabenazina, guanfacina, haloperidol, levetiracetam, mecamilamina, etoclopramida, olanzapina, ondansetrón, pergolida, pimozida, pramipexol, risperidona, selegilina, sulpirida, tetrabenazina, topiramato, ziprasidona, y ziprasidona.

En algunas realizaciones, las dosificaciones adecuadas de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden profármacos conjugados de cloruro de d-metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser y metilfenidato no conjugado y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, incluyen, pero no se limitan a, formulaciones que incluyen una cantidad de d-metilfenidato conjugado y d-metilfenidato no conjugado equimolar a una cantidad desde aproximadamente 0.5 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 1.0 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 2.5 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 5.0 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 7.5 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 10 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 20 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 30 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 40 mg o mayor, alternativamente

desde aproximadamente 50 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 60 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 70 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 80 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 90 mg o mayor, alternativamente desde aproximadamente 100 mg o mayor, alternativamente 120 mg o mayor, alternativamente 200 mg o mayor, alternativamente 300 mg o mayor, e incluyen cualesquier incrementos adicionales de los mismos, por ejemplo, aproximadamente 0.1, aproximadamente 0.2, aproximadamente 0.25, aproximadamente 0.3, aproximadamente 0.4, aproximadamente 0.5, aproximadamente 0.6, aproximadamente 0.7, aproximadamente 0.75, aproximadamente 0.8, aproximadamente 0.9 o aproximadamente 1.0 mg y factores multiplicados de los mismos, (por ejemplo, aproximadamente X 1, aproximadamente X 2, aproximadamente X 2.5, aproximadamente X 5, aproximadamente X 10, aproximadamente X 100, etc.). Se contempla que los regímenes de dosificación diaria para algunas realizaciones de las composiciones que comprenden el d-metilfenidato conjugado de la presente tecnología y el d-metilfenidato no conjugado incluyen, pero no se limitan a, una cantidad de d-metilfenidato que es equivalente molar a una dosis de clorhidrato de d-metilfenidato desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 300 mg por día, alternativamente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a 200 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg por día, alternativamente aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 60 mg por día, alternativamente aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 120 mg por día.

También se contempla que algunas realizaciones de las composiciones de la presente tecnología, que comprenden (a) d-metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser conjugado y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y (b) metilfenidato no conjugado y/o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, tendrían un régimen de dosificación de una vez al día, alternativamente dos veces al día o menos, alternativamente cuatro veces al día o menos. Se contempla que algunas de las formulaciones de la presente tecnología se proporcionen en forma de dosis unitaria. Dicha forma de dosis unitaria puede ser desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 400 mg por día, alternativamente desde aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 300 mg por día, aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 300 mg por día, alternativamente aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 5 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a 200 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 120 mg por día, alternativamente aproximadamente 30 mg a aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg a aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 50 mg a aproximadamente 70 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg a aproximadamente 60 mg por día, alternativamente aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg por día, alternativamente aproximadamente 20 mg por día, alternativamente aproximadamente 40 mg por día, alternativamente aproximadamente 60 mg por día, alternativamente aproximadamente 80 mg por día, alternativamente aproximadamente 100 mg por día, alternativamente aproximadamente 120 mg por día. La presente tecnología también incluye formulaciones de dosificación que incluyen formulaciones actualmente aprobadas de d-metilfenidato (véase la Tabla 1), en las que la dosificación se puede calcular utilizando la fórmula mencionada anteriormente determinada por la cantidad de clorhidrato de d-metilfenidato. La presente tecnología proporciona formas de dosificación formuladas como terapia única o como terapia combinada.

En algunas realizaciones, las composiciones que comprenden conjugados de d-metilfenidato y nicotinoil-L-serina para formar profármacos tienen una o más ventajas, que incluyen, pero no se limitan a, perfil de efectos secundarios reducido o mejorado, formación de metabolitos menos potencialmente tóxicos, formación de metabolitos menos inactivos, solubilidad en agua mejorada, potencial de abuso de fármacos reducido y/o variabilidad interpaciente reducida en concentraciones en plasma en comparación con el d-metilfenidato no conjugado.

55 Esquemas sintéticos

Los esquemas sintéticos generales para preparar profármacos de d-metilfenidato se divulgan en Patente de EE.UU. No. 9.079,928. Se pueden adherir uno o más grupos protectores a cualquier grupo funcional reactivo adicional que pueda interferir con el acoplamiento al d-metilfenidato. Se puede utilizar cualquier grupo protector adecuado dependiendo del tipo de grupo funcional y de las condiciones de reacción. Algunos grupos protectores adecuados para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, acetilo (Ac), tert-butilo (tBu), tert-butoxicarbonilo (Boc), benzoxicarbonilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), 9-fluorenilmetiloxycarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4 dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metozifenilo (PMP), tosilo (Ts), o amidas (como acetamidas, ftalimidas y similares).

En otras realizaciones, puede requerirse una base en cualquier etapa del esquema sintético de preparación del profármaco de d-metilfenidato. Las bases adecuadas incluyen, pero no se limitan a, 4-metilmorfolina (NMM), 4-(dimetilamino)piridina (DMAP), *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA), bis(trimetilsilil)amida de litio, diisopropilamida de litio (LDA), cualquier *tert*.-butóxido de metal alcalino (por ejemplo, *tert*.-butóxido de potasio), cualquier hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), cualquier alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio), trietilamina (Et_3N o TEA) o cualquier otra amina terciaria.

Los solventes adecuados que se pueden utilizar para cualquier reacción en cualquier etapa del esquema sintético de preparación del profármaco de d-metilfenidato incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetonitrilo, butanol, cloroformo, diclorometano (DCM), dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, etanol, acetato de etilo, éter dietílico, heptano, hexano, metanol, *tert*.-butil éter de metilo (MTBE), isopropanol (IPA), acetato de isopropilo (IPAc), éter diisopropílico, tetrahidrofurano, tolueno, xileno o agua.

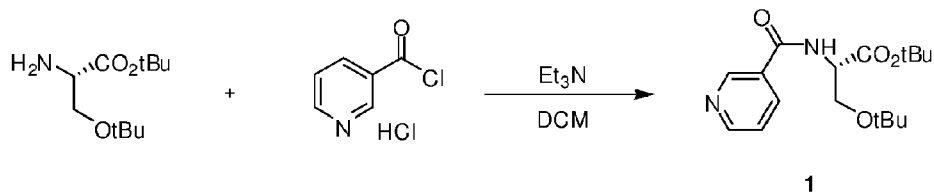
En algunas realizaciones, se puede utilizar un ácido para eliminar ciertos grupos protectores. Los ácidos adecuados incluyen pero no se limitan a ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido *p*-toluenosulfónico y ácido nítrico. Para ciertos otros grupos protectores, se puede utilizar una hidrogenación catalítica, por ejemplo, paladio sobre carbón vegetal en presencia de hidrógeno gaseoso.

En algunas realizaciones, un medio de intercambio aniónico, resina de intercambio aniónico, intercambiador aniónico fuerte o débil que incluye pero no se limita a Dowex[®] 1x8 cloruro (disponible en Dow Chemical Co, Midland, Michigan) se puede utilizar para reemplazar los contra iones aniónicos del conjugado catiónico con un nuevo contra anión específico tal como un ion cloruro.

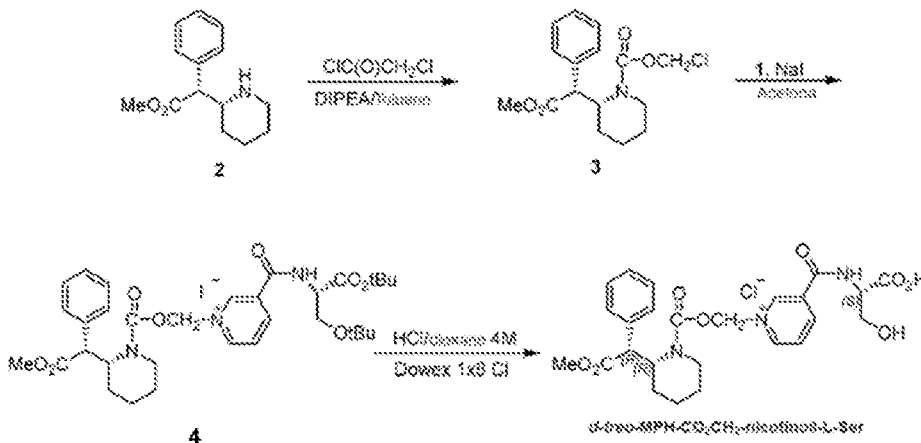
En algunas realizaciones, el profármaco es hidrofílico y, por lo tanto, más soluble en agua que el d-metilfenidato no conjugado.

Un esquema sintético para preparar d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser es el siguiente:

Esquema 1: Síntesis de nicotinoil-SER(tBu)OtBu 1



Esquema 2: Síntesis de *d*-treo-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser



1). Nicotinoil-Ser(tBu)OtBu 1:

Al éster de *tert*-butilo de O-*tert*-Butil-L-Serina (H-Ser(tBu)OtBu, 5.305 g, 23.17 mmol) en DCM (250 ml) se agregó Et_3N (5.329 g, 53.29 mmol, 2.3 eq.). El matraz se enfrió en un baño de agua helada ($\sim 5^\circ\text{C}$). Se agregó clorhidrato de cloruro de nicotinoilo (4.331 g, 24.33 mmol, 1.05 eq.) en 7 porciones durante 1 hora. Después de la adición, se retiró el baño de agua y la reacción se agitó durante otra hora. Se agregaron 60 ml de NH_4Cl al 5 % para apagar la reacción. La capa de DCM se lavó de nuevo con solución salina (60 ml) y se secó sobre

Na₂SO₄. El producto se purificó por columna (hexanos: acetato de etilo, 1:1.3). Se obtuvieron 6.977 g de jarabe. El rendimiento fue del 93.4 % y la pureza del 98 %.

Clorhidrato de (2*R*, 2'*R*)-(+)- metilfenidato 2 (isómero *d*-*treo*):

2 se obtuvo por resolución del clorhidrato de *d*-*treo*-metilfenidato 2 con ácido *O*,*O'*-dibenzoil-*D*-(+)-tartárico de acuerdo con el método desarrollado por Mahavir Prashad (Tetrahedron: Asymmetry 1999, 10, 3111). El rendimiento fue del 40-42 %.

2-((*R*)-2-metoxi-2-oxo-1-feniletil)piperidina-1-carboxilato de (*R*)-clorometilo 3:

Clorhidrato de *d*-(+)-*treo* metilfenidato (MPH·HCl) 2 (8.093 g, 30 mmol) en tolueno (150 ml) se agregó DIPEA (12.4 ml, 75 mmol) bajo baño de agua helada (~5 °C). Después se agregó clorofornato de clorometilo (5.029 g, 39 mmol) en tolueno (50 ml) durante 20 min a aproximadamente 5 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a unos 5-10 °C durante 40 min. Se agregó NH₄Cl al 5 % (50 ml) para apagar la reacción. La capa de tolueno se separó, se lavó con solución salina (50 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. El solvente se evaporó para dar el crudo 3, que se purificó mediante columna de cromatografía en gel de sílice (hexanos: acetato de etilo, 3:1) para dar 9.833 g de jarabe (solidificado al guardarlo en el congelador) y el rendimiento fue cuantitativo.

4). Cloruro de 3-((*S*)-1-carboxi-2-hidroxiethylcarbamoyl)-1-(((*R*)-2-(2-(*R*)-metoxi-2-oxo-1-feniletil)piperidin-1-carboniloxi)metil)piridinio *d*-*treo*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser:

El nicotinoil-Ser(tBu)OtBu 1 (0.322 g, 1 mmol) y el carbamato 3 (0.355 g, 1.09 mmol, 1.09 eq.) se disolvieron en acetona (10 ml). Después se agregó NaI (0.161 g, 1.08 mmol, 1.08 eq.). La reacción se sometió a reflujo durante 1.5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido (NaCl) se filtró. El filtrado se concentró y se secó al vacío durante 1 hora para dar un sólido amorfo de 0.778 g. El sólido en HCl/dioxano 4 M (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

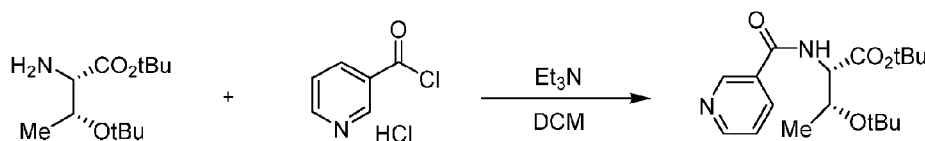
El solvente se evaporó y el resto se coevaporó con DCM (2 veces 6 ml), y después se secó al vacío durante 1 h para dar un sólido amorfo de 0.667 g. Se disolvió en 10 ml de etanol y se trató con resina dos veces (2 veces 1 g, Dowex 1x8, 200-400, forma Cl, prelavado con agua y etanol, húmedo). El filtrado después del tratamiento con resina se concentró y se secó al vacío para dar un sólido amorfo de 0.617 g. El sólido se disolvió en 10 ml de IPA con calentamiento y después se agregaron 5 ml de IPAc. Se formaron cristales gradualmente. Después de 3 h, se recogió el sólido y se lavó con IPA/IPAc (2:1, 3 veces 1 ml), se secó al vacío. Se obtuvieron 437 mg de sólido blanco (cloruro de *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser). El rendimiento fue del 81.5 % y la pureza del 97.6 %.

Preparación de especies catiónicas de *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser:

La sal de cloruro de *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser se disuelve en agua. La solución resultante contiene *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser libre en forma catiónica.

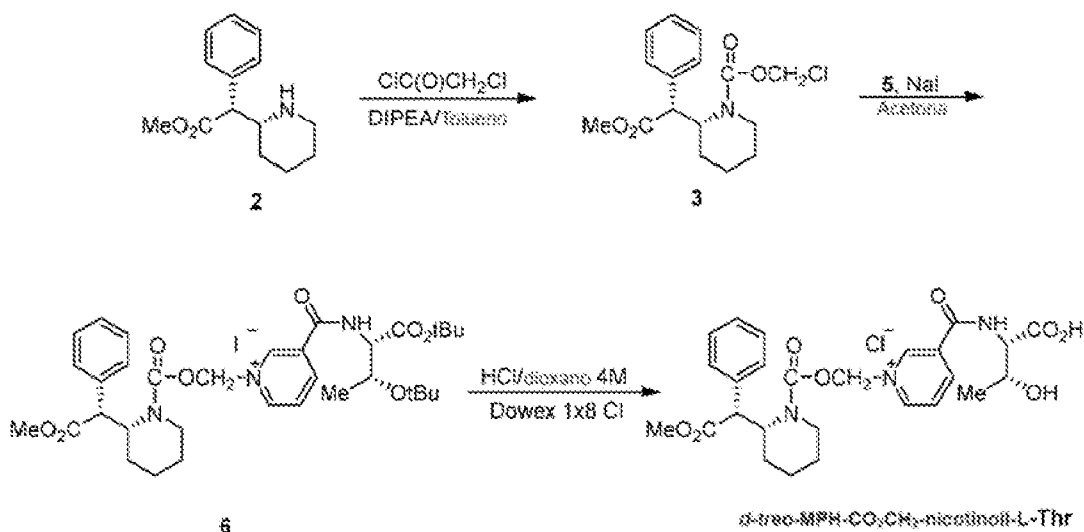
Un esquema sintético para preparar *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr es el siguiente:

Esquema 1: Síntesis de nicotinoil-Thr(tBu)OtBu 5



35

5

Esquema 2: Síntesis de *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr

Nicotinoil-Thr(tBu)OtBu 5:

El nicotinoil-Thr(tBu)OtBu se preparó con el mismo procedimiento que el nicotinoil-Ser(tBu)OtBu. El rendimiento fue del 90.4 %.

- 5 Cloruro de 3-(((1S,2R)-1-carboxi-2-hidroxipropil)carbamoil)-1-(((R)-2-(2-(R)-metoxi-2-oxo-1-feniletil)piperidina-1-carboniloxi)metil)piridinio:

Se disolvieron Nicotinoil-Thr(tBu)OtBu 5 (0.336 g, 1 mmol) y carbamato 3 (0.355 g, 1.09 mmol, 1.09 eq.) en acetona (8 ml). Después se agregó NaI (0.161 g, 1.08 mmol, 1.08 eq.). La reacción se sometió a reflujo durante 1.5 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido (NaCl) se filtró. El filtrado se concentró y se secó al vacío durante 1 hora para dar un sólido amorfo de 0.796 g. El sólido en HCl/dioxano 4 M (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas.

15 El solvente se evaporó y el remanente se coevaporó con DCM (dos veces 6 ml), y después se secó al vacío durante 1 h para dar un sólido amorfo de 0.70 g. Se disolvieron 10 ml de etanol y se trató con resina dos veces (dos veces 1 g, Dowex 1x8, 200-400, forma Cl, prelavado con agua y etanol, húmedo). El filtrado después del tratamiento con resina se concentró y se secó al vacío para dar un sólido amorfo de 0.638 g. El sólido se disolvió en 4 ml de EtOH y después se agregaron 6 ml de TBME. El cristal se formó lentamente. Después de 2 días, se recogió el sólido y se lavó con EtOH/TBME (1:1, tres veces 2 ml), se secó al vacío. Se obtuvieron 390 mg de sólido blanco (cloruro de *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr). El rendimiento fue del 70.9 % y la pureza del 99 %.

20 Al conjugar *d*-metilfenidato mediante un enlace de carbamato con un ligador de óxido de metileno que, a su vez, está conectado al nitrógeno del anillo de piridina de una fracción de nicotinoil-aminoácido, se observaron diferencias inesperadas de solubilidad y farmacocinética entre conjugados de *treo*-metilfenidato racémico (es decir, isómeros *d* e *l* en relación 1:1) y conjugados de *d*-*treo*metilfenidato y *l*-*treo*metilfenidato isoméricamente puros. Más aún, estas diferencias no se limitaban a variar la quiralidad del metilfenidato con el mismo aminoácido terminal. También se observaron diferencias cuando el conjugado comprendía la misma forma de *d*-metilfenidato pero diferentes aminoácidos. Los *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, *l*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, y *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr conjugados tienen tres centros quirales cada uno.

30 En una realización, el *d/l*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser conjugado se recrystalizó de una mezcla (1:1) de alcohol isopropílico (IPA) y acetato de isopropilo (IPAc) produciendo aproximadamente 45.2 % de producto (pureza de aproximadamente 98 % por HPLC). Una cantidad similar de *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser recrystalizada a partir de IPA e IPAc (2:1) produjo aproximadamente el 81.5 % del producto (pureza de aproximadamente el 97.6 % por HPLC). Este resultado no es obvio, ya que el rendimiento del conjugado isoméricamente puro fue significativamente mayor a pesar de que se utilizó más IPA, lo que se esperaba que mejorase la solubilidad del conjugado. Los resultados indicaron que *l*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tiene una solubilidad significativamente mayor en IPA/IPAc en comparación con *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser (Fórmula I).

40 En otra realización, los siguientes compuestos se dosificaron por vía oral en ratas a dosis equimolares: *d*-MPH.HCl, *l*-MPH.HCl, *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, *l*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, *d*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr, y *l*-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr. Como se muestra en la Figura 1 y en la Tabla 3, al comparar HCl de *d*-MPH e *l*-MPH.HCl, la biodisponibilidad del isómero *d* fue significativamente mayor frente al isómero *l*. Las relaciones *d*:isómero de la C_{máx} y AUC media fueron de aproximadamente 192 % y 124 %, respectivamente.

respectivamente, como se muestra en la Tabla 3). Además, el $T_{m\acute{a}x}$ del I-MPH fue más largo (0.7 horas) en comparación con el d-MPH (0.4 horas)(Tabla 2).

Tabla 2: Parámetros PK para d-metilfenidato y l-metilfenidato después de la administración oral de HCl de d-MPH y I-MPH-HCl en ratas.

	d-MPH·HCl	I-MPH·HCl
Analito	d-MPH	I-MPH
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	98.9	51.5
AUC (horas*ng/ml)	119.2	96.4
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	0.4	0.7

5

Tabla 3: Relaciones d:l-isómero para el d-metilfenidato no conjugado después de la administración oral en ratas.

Relación d:l	MPH no conjugado
$C_{m\acute{a}x}$	192 %
AUC	124 %
$T_{m\acute{a}x}$	62 %

10 Como se muestra en la Figura 2, la exposición relativa a d-MPH y I-MPH liberada de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr y I-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr, respectivamente, se invirtió (las relaciones d:l conjugadas de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC medias fueron de aproximadamente 58 % y 53 %, respectivamente, como se muestra en la Tabla 4) en comparación con d-MPH y I-MPH no conjugadas. La relación entre $T_{m\acute{a}x}$ para d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr y I-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr (0.6 horas frente a 1.1 horas, respectivamente, como se muestra en la Tabla 4) fue similar en comparación con d-MPH y I-MPH no conjugadas.

15 Tabla 4: Parámetros PK para d-metilfenidato y l-metilfenidato después de la administración oral de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr y I-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr en ratas.

	d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Thr	I-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Thr
Analito	d-MPH	I-MPH
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	62.5	107.6
AUC (horas*ng/ml)	84.2	160.0
$T_{m\acute{a}x}$ (horas)	0.6	1.1

Tabla 5: Relaciones d:l-isómero para MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Thr después de la administración oral en ratas.

Relación d:l	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Thr
$C_{m\acute{a}x}$	58 %
AUC	53 %
$T_{m\acute{a}x}$	57 %

20

Como se muestra en la Figura 3, los conjugados que comprenden L-serina producidos fueron de nuevo diferentes de los conjugados de L-treonina y del metilfenidato no conjugado. Mientras que la exposición máxima ($C_{m\acute{a}x}$) a d-MPH y I-MPH liberada de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser y I-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, respectivamente, fue similar, la exposición general (AUC) fue menor y $T_{m\acute{a}x}$ significativamente más corto para

L-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser (las relaciones d:l conjugados de C_{máx} y AUC media fueron de aproximadamente 94 % y 73 %, respectivamente, como se muestra en la Tabla 7; T_{máx} fue de 1.0 y 0.6 horas para d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser y l-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, respectivamente, como se muestra en la Tabla 6).

5 Tabla 6: Parámetros PK para d-metilfenidato y l-metilfenidato después de la administración oral de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser y l-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser en ratas.

	d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	l-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser
Analito		
C _{máx} (ng/ml)	99.7	106.4
AUC (horas*ng/ml)	116.9	159.5
T _{máx} (horas)	1.0	0.6

Tabla 7: Relaciones d:l-isómeros para MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser después de la administración oral en ratas.

Relación d:l	MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser
C _{máx}	94 %
AUC	73 %
T _{máx}	182 %

10

En resumen, los conjugados de serina produjeron una liberación prolongada de d-MPH y los conjugados de treonina produjeron una liberación más eficaz y prolongada de l-MPH. De esta manera, al cambiar la estereoquímica del metilfenidato, los respectivos profármacos exhibieron una absorción y/o eliminación selectiva de d-MPH frente a l-MPH. Los resultados del estudio de PK en humanos confirmaron que, al menos en el caso del d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, el d-MPH se liberó eficazmente de forma prolongada y se absorbía en la circulación sistémica tras su administración oral.

15

Kits farmacéuticos

En algunas realizaciones, la presente tecnología proporciona kits farmacéuticos que comprenden una composición de la presente tecnología que tiene mayor solubilidad en agua que en comparación con el d-metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, el kit farmacéutico comprende una cantidad específica de dosis individuales en un empaque, cada dosis comprende una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de la composición que comprende el profármaco o conjugado de la presente tecnología y metilfenidato no conjugado. El kit farmacéutico puede incluir además instrucciones de uso. En algunas otras realizaciones, el kit comprende películas o tiras finas orales que comprenden la composición que comprende los profármacos o conjugados de la presente tecnología y metilfenidato no conjugado. En algunas otras realizaciones, el kit comprende uno o más empaques blíster que contienen la composición que comprende el profármaco o conjugado de la presente tecnología y metilfenidato no conjugado. Un experto en la técnica apreciará que, en algunas realizaciones, el kit puede incluir dosis individuales que tienen diferentes cantidades de dosificación.

20

25

La presente tecnología proporciona kits farmacéuticos para uso en el tratamiento o prevención de cualquiera de las indicaciones mencionadas anteriormente, que incluyen ADHD, trastorno alimentario, trastorno por atracón, obesidad, narcolepsia, fatiga crónica, trastorno del sueño, EDS, adicción a la cocaína, o síntomas de abstinencia de drogas en un sujeto. El sujeto puede ser humano o animal. Como se utiliza en el presente documento, el término animal se utiliza en sentido veterinario y no incluye a los humanos. Los sujetos humanos adecuados incluyen sujetos neonatales, sujetos pediátricos, sujetos adolescentes, sujetos adultos, sujetos geriátricos, sujetos ancianos y sujetos normativos. El kit comprende una cantidad específica de dosis individuales en un empaque, cada dosis contiene una cantidad farmacéutica y/o terapéuticamente eficaz de al menos un conjugado de d-metilfenidato de la presente tecnología y metilfenidato no conjugado. El kit puede incluir además instrucciones de uso del kit, en las que las instrucciones de uso del kit pueden comprender además métodos para tratar o prevenir cualquiera de las indicaciones seleccionadas del grupo que consiste en ADHD, trastorno alimentario, trastorno por atracón, obesidad, narcolepsia, fatiga crónica, trastorno del sueño, EDS, adicción a la cocaína o síntomas de abstinencia de drogas en un sujeto. La cantidad especificada de dosis individuales puede ser desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 100 dosificaciones

30

35

40

individuales, alternativamente desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 dosificaciones individuales, alternativamente desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 dosificaciones individuales, que incluyen, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 25, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 100, e incluyen cualesquier incrementos adicionales de los mismos, por ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10 y factores multiplicados de los mismos, (por ejemplo, aproximadamente X 1, aproximadamente X 2, aproximadamente X 2.5, aproximadamente X 5, aproximadamente X 10, aproximadamente X 100, etc.). Un experto en la técnica apreciará que algunas realizaciones del kit de la presente tecnología pueden incluir dosis individuales graduadas (es decir, cantidades de dosis que aumentan o disminuyen a lo largo de un periodo de tiempo), y/o un régimen de dosificación graduado, e instrucciones de uso.

En ciertas realizaciones, las composiciones de la presente tecnología que comprenden metilfenidato no conjugado y al menos un conjugado de d-metilfenidato se pueden utilizar en sujetos neonatales, pediátricos, adolescentes, adultos y/o geriátricos con ADHD. Por ejemplo, en algunas realizaciones, las presentes composiciones se pueden utilizar para una dosificación una vez al día con un inicio potencialmente mejorado y una larga duración de los atributos de acción que pueden beneficiar a sujetos neonatales, pediátricos y/o adolescentes con ADHD.

La tecnología descrita y sus ventajas se comprenderán mejor mediante los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan para describir realizaciones específicas de la presente tecnología. Se entenderá por los expertos en la técnica que el alcance completo de la tecnología descrita abarca la técnica definida por las reivindicaciones que acompañan a esta especificación.

Ejemplos

Ejemplo 1: d-treo-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser y metilfenidato no conjugado.

Las concentraciones en plasma de d-metilfenidato se midieron por LC-MS/MS a lo largo del tiempo. Las concentraciones en plasma orales de d-metilfenidato liberado a partir de d-treo-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser se compararon con las de d-metilfenidato no conjugado después de la administración oral en ratas.

La Figura 4 demuestra la curva PK lograda por el d-treo-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser en comparación con las formas no conjugadas y todos los datos de parámetros farmacocinéticos específicos se presentan en las Tablas 8-9. Como se muestra en la Tabla 8, se utilizaron 4.75 mg de conjugado (d-treo-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser) en comparación con los 2.39 mg de clorhidrato de d-metilfenidato no conjugado utilizados, sin embargo, ambos tenían la misma cantidad de d-MPH (mg/kg), que era de 2.06 mg/kg. La dosis humana equivalente para el conjugado fue de 0.8 mg/kg en comparación con 0.4 mg/kg para el d-metilfenidato no conjugado.

Tabla 8. Comparación de profármacos de d-metilfenidato con metilfenidato no conjugado dosificado por vía oral en ratas.

Referencias de dosis	Dosis	
	d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	d-MPH-HCl
Artículo de prueba (mg/kg)	4.75	2.39
Contenido de d-MPH (mg/kg)	2.06	2.06
Dosis Equivalente Humana (HED)	0.8	0.4

Como se muestra en la Tabla 9, el conjugado de d-treo-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser tiene un AUC_{0-4h} medio de d-metilfenidato de aproximadamente 86.1 h X ng/ml ± 10.0 h X ng/ml cuando se administra por vía oral a una rata en comparación con el d-metilfenidato no conjugado de aproximadamente 79.5 h X ng/ml ± 10.0 h X ng/ml. El conjugado tiene una C_{máx} media de d-metilfenidato de aproximadamente 51.3 ng/ml ± 10 ng/ml cuando se administra por vía oral a una rata en comparación con el d-metilfenidato no conjugado de aproximadamente 96.6 ng/ml ± 10 ng/ml. El conjugado tiene un T_{máx} de d-metilfenidato de aproximadamente 1.2 horas ± 10 horas en comparación con el d-metilfenidato no conjugado de aproximadamente 0.4 horas ± 10 horas cuando se administra por vía oral a una rata.

ES 2 979 262 T3

Tabla 9. Comparación PK de profármacos de d-metilfenidato con d-metilfenidato no conjugado dosificados por vía oral en ratas.

Parámetro PK	d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser (N)	d-MPH-HCl (N)
AUC _{0-4h} (h X ng/ml)	86.1 (10)	79.5 (10)
C _{máx} (ng/ml)	51.3 (10)	96.6 (10)
T _{máx} (h)	1.2 (10)	0.4 (10)

Como se muestra en la Figura 4, después de alimentar por vía oral con 4.75 mg de conjugado a ratas, las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado del conjugado aumentan desde 0 hasta aproximadamente 1.2 horas tras la administración oral en una rata en comparación con el d-metilfenidato no conjugado (2.39 mg) de aproximadamente 0.4 horas. Las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado a partir del conjugado aumentan lentamente desde aproximadamente 1.2 hasta aproximadamente 4 horas tras la administración oral en una rata.

Como se muestra en la Figura 5 y la Tabla 10, después de administrar por vía intranasal 4.75 mg de conjugado a ratas, las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado del conjugado son sustancialmente planas desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 1 hora después de la administración intranasal en una rata. Sin embargo, después de la administración intranasal de 2.39 mg de d-metilfenidato no conjugado a ratas, las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado a partir del conjugado aumentan drásticamente desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 0.1 horas después de la administración intranasal a una rata. El d-metilfenidato conjugado fue de aproximadamente 6 % de AUC y un 5 % de C_{máx} de d-metilfenidato no conjugado.

Similar a la Figura 5, la Figura 6 y la Tabla 10 muestran que después de inyectar 4.75 mg de conjugado por vía intravenosa a ratas, las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado del conjugado son sustancialmente planas desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 horas después de la administración intravenosa en una rata. Sin embargo, después de inyectar por vía intravenosa 2.39 mg de d-metilfenidato no conjugado a ratas, las concentraciones en plasma de d-metilfenidato liberado a partir del conjugado aumentan drásticamente desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 0.1 horas después de la administración intravenosa a una rata. El d-metilfenidato conjugado fue de aproximadamente 17 % de AUC y un 12 % de C_{máx} del d-metilfenidato no conjugado.

Tabla 10. Comparación PK de profármacos de d-metilfenidato con d-metilfenidato no conjugado dosificado por vía intranasal e intravenosa en ratas.

Parámetro PK	Intranasal (N)		Intravenosa (N)	
	d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	d-MPH	d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	d-MPH
AUC _{0-1h} (h X ng/ml)	67.4 (8)	1110.8 (9)	51.0 (8)	312.6 (9)
AUC _{0-2h} (h X ng/ml)	n/a	n/a	93.5(8)	534.9 (9)
C _{máx} (ng/ml)	118.9 (10)	2561.6 (10)	62.8(10)	541.8 (10)
T _{máx} (h)	0.1 (10)	0.1 (10)	0.9 (10)	0.4 (10)

Se realizó un estudio en humanos para evaluar la farmacocinética (PK) de 32 mg de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser (líquido, disuelto en agua) en comparación con 36 mg de Concerta® (comprimido) después de la administración oral bajo condiciones de ayuno (la dosis de 32 mg de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser contiene aproximadamente 13.9 mg de d-metilfenidato, que era aproximadamente un 10.9 % inferior en comparación con los aproximadamente 15.6 mg de d-metilfenidato en 36 mg de Concerta®). Veinticuatro (24) voluntarios sanos se inscribieron en este ensayo PK abierto, de dosis única, de dos tratamientos y dos periodos.

La Figura 7 muestra perfiles medios de concentración-tiempo en plasma (N=24) de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto después de que se administró una dosis única de 32 mg como líquido oral. Las concentraciones en plasma del profármaco intacto aumentaron desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 horas después de la administración oral en un sujeto humano y disminuyeron lentamente hasta aproximadamente 0 a las 24 horas posterior a la dosis.

Se realizó un estudio en humanos para evaluar la farmacocinética (PK) de tres dosis diferentes de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser (líquido, disuelto en agua) a 8/64 mg, 12/56 mg y 16/48 mg, en comparación con 54 mg de Concerta® (comprimido) después de la administración oral bajo

condiciones de ayuno. Cuarenta y ocho (48) voluntarios sanos (12 por grupo de tratamiento) se inscribieron en este ensayo PK abierto, de dosis única y múltiple, de cuatro tratamientos y un período paralelo. En la Tabla 11 se comparan los cuatro tratamientos utilizados en este estudio.

Tabla 11

Tratamiento	Dosis de d-MPH HCl no conjugado ¹ (mg)	Dosis de Fórmula II (d-MPH HCl) ² (mg)	Dosis total de d-MPH HCl ³ (mg)	Relación de porcentajes de dosis ⁴
A	8	64 (32)	40	20/80
B	12	56 (28)	40	30/70
C	16	48 (24)	40	40/60
D ⁵	27	-	27	-

¹ d-MPH HCl = clorhidrato de d-metilfenidato

² Fórmula II = d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser-Cl; la cantidad entre paréntesis representa la dosis molar equivalente de d-MPH HCl a la dosis de Fórmula II.

³ La Dosis Total representa la dosis combinada de d-metilfenidato no conjugado y conjugado (Fórmula II) calculada al agregar la dosis de la Col. 2 y la dosis de la Col. 3 (expresada en mg de d-MPH HCl).

⁴ Dosis Porcentual = relación entre la dosis de API (Col. 2 o Col. 3) y la Dosis Total (Col. 4); la Relación entre las Dosis Porcentuales se muestra como Dosis Porcentual de d-metilfenidato no conjugado (Col. 2)/Dosis Porcentual de Fórmula II (Col. 3); todas las dosis se expresan en dosis molares equivalentes de d-MPH HCl.

⁵ Además de 27 mg de d-MPH HCl, un comprimido de Concerta® de 54 mg también incluye 27 mg de l-MPH.

5

Los sujetos elegibles incluían voluntarios sanos de ambos sexos de entre 18 y 55 años de edad con un índice de masa corporal (IMC) de entre 18 y 32 kg/m² y un peso corporal de entre 60 y 100 kg en el momento del cribado. El objetivo primario del estudio era evaluar la farmacocinética de dosis únicas y múltiples de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser y d-metilfenidato tras dosis múltiples de diferentes combinaciones de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas por vía oral una vez al día durante 7 días en voluntarios sanos bajo condiciones de ayuno, en comparación con el mismo régimen de dosificación con un comprimido de Concerta®. Después de la primera dosis del fármaco del estudio (día 1), se recogieron muestras de sangre para la PK antes de la dosis (0 horas; 1 hora antes de la dosificación) y a las 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4.5, 6, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 10, 12, 13, y 24 horas ± 5 minutos después de la dosis. La muestra de sangre de las 24 horas posteriores a la dosis se tomó antes de la administración de la 2ª dosis del fármaco del estudio. Después de la 2ª, 3ª, 4ª, 5ª y 6ª dosis del fármaco del estudio (Días 2-6), se recogieron muestras de sangre en la dosis previa (dentro de los 10 minutos anteriores a la dosificación), y a las 1.5 y 8 horas ± 5 minutos posterior a la dosis. La muestra previa a la dosis del Día 2 fue la misma que la muestra de 24 horas después de la primera dosis. Después de la última dosis (7ª dosis) del fármaco del estudio (Día 7), se recogieron muestras de sangre para PK en la dosis previa (dentro de los 10 minutos anteriores a la dosificación), y a las 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4.5, 6, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 10, 12, 13, 24, 36, 48, 60 y 72 horas ± 5 minutos posterior a la dosis.

10

15

20

Las Figuras 8-13 proporcionan perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato para las tres mezclas de dosis: 8/64 mg, 12/56 mg, y 16/48 mg de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, en sujetos humanos adultos. Las Figuras 14-25 muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser para las tres mezclas de dosis. Las Figuras 26-35 proporcionan los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato para cada una de las tres mezclas de dosis: 8/64 mg, 12/56 mg y 16/48 mg de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser en comparación con Concerta® 54 mg. Se proporcionan datos PK para cada una de las mezclas de dosis y Concerta®, en las Tablas 12-15 respectivamente.

25

30

La Figura 8 muestra los perfiles (N=12) medios de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg, y tras la 7ª dosis oral después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas (estado estacionario).

La Figura 9 muestra los perfiles (N=12) medios de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato después de una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Cloruro Ser, 12/56 mg, y tras la 7^a dosis oral después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas (estado estacionario). En este brazo de tratamiento de 12/56 mg, dos de los sujetos tenían concentraciones en plasma más altas de d-metilfenidato en comparación con los otros 10 sujetos. Como resultado, los perfiles (N=12) medios de concentración-tiempo en plasma mostrados en la Figura 9 son mayores que los perfiles medios de concentración-tiempo en plasma (N=10) de d-metilfenidato calculados sin estos dos sujetos atípicos.

En la Figura 10 se muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato calculados sin los dos sujetos atípicos. Las Figuras 11 y 12, respectivamente, muestran los perfiles medios de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato con y sin los sujetos atípicos tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/ cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoilo-L-Ser, y tras la 7^a dosis después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/d-MPH-CO₂CH₂-cloruro de nicotinoilo-L-Ser. Se sabe que, dependiendo de la raza, hasta un 4-5 % de la población general metaboliza o descompone el metilfenidato más lentamente que el resto de la población ("metabolizadores lentos"). Debido a su metabolismo más lento, los "metabolizadores lentos" tardan más en descomponer el metilfenidato y, en consecuencia, tienen concentraciones en plasma más elevadas de metilfenidato. Sin desear limitarse a ninguna teoría, se sospecha que los sujetos atípicos pueden haber sido "metabolizadores lentos".

La Figura 13 muestra los perfiles (N=12) medios de concentración-tiempo en plasma de d-metilfenidato tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg, y tras la 7^a dosis oral después de múltiples dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas (estado estacionario).

Como se muestra en las Figuras 8-13, la administración oral de cada una de las tres mezclas de dosis de tratamiento produjo una absorción temprana (liberación inmediata) de d-metilfenidato seguida de una liberación prolongada más lenta de d-metilfenidato. Las figuras también muestran que una concentración apreciable de d-metilfenidato permanece en el torrente sanguíneo 24 horas después de la administración. Comparando las concentraciones en plasma de la dosis 1 frente a la dosis 7 a las 24 horas, se observa que hay una modesta acumulación de d-metilfenidato en el torrente sanguíneo después de la 7^a dosis.

La Figura 14 muestra el perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 8/64 mg, y tras 7 dosis después de dosis múltiples de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas. La Figura 15 muestra el perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 8/64 mg intacto tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

La Figura 16 muestra el perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 mg, y tras 7 dosis después de dosis múltiples de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 mg administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas. La Figura 17 es similar a la Figura 16, pero muestra los perfiles medios de concentración-tiempo en plasma (N=10) calculados sin los dos sujetos atípicos. Las Figuras 18 y 19, respectivamente, muestran los perfiles medios de concentración-tiempo en plasma del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto con y sin los dos sujetos atípicos tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 mg, y tras 7 dosis después de dosis múltiples de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 mg administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas. Como se muestra en las Figuras 18 y 19, los perfiles de concentración-tiempo en plasma para el cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto son sustancialmente iguales. Esto indica que los dos sujetos atípicos no metabolizaron el cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto de forma diferente a los demás sujetos de este grupo de tratamiento, lo que respalda aún más la creencia de que los dos sujetos atípicos pueden haber sido "metabolizadores lentos" del d-metilfenidato.

La Figura 20 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=12) del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas. La Figura 21 es similar a la Figura 20, pero muestra el perfil medio de concentración-tiempo en plasma (N=10) calculado sin los dos sujetos atípicos.

La Figura 22 muestra el perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 16/48 mg, y tras 7 dosis después de dosis múltiples de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 16/48 mg administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas. La Figura 23 muestra el perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-

Ser intacto tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 16/48 mg administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Las Figuras 24 y 25, respectivamente, muestran el perfil medio (N=12) de concentración-tiempo en plasma de cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto para cada una de las tres mezclas de dosis tras una dosis oral única de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, y tras 7 dosis después de dosis múltiples de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser administradas a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas.

Como se muestra en cada una de las Figuras 14-25, las concentraciones en plasma del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto aumentaron desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 2 horas después de la administración oral, y disminuyeron lentamente a <1 ng/ml, mostrando una acumulación insignificante del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto a las 24 horas posteriores a la dosis. Comparando las concentraciones en plasma de la dosis 1 frente a la dosis 7 a las 24 horas, se observa que hay una acumulación insignificante del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto en el torrente sanguíneo después de la 7^a dosis. Las concentraciones en plasma significativas del cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser intacto que disminuyen gradualmente sugieren que los niveles circulantes del profármaco contribuyen al perfil de liberación prolongada mediante la liberación continua de d-metilfenidato a lo largo del tiempo.

Las Figuras 26-35 muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma para cada una de las mezclas de dosis 8/64 mg, 12/56 mg y 16/48 mg, en comparación con Concerta[®] 54 mg. Las Figuras 26-28, respectivamente, muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma para la dosis de 8/64 mg y Concerta[®], 54 mg tras una dosis oral única, tras la 7^a dosis oral después de múltiples dosis orales, y para 7 dosis orales, cada una administrada una vez cada 24 horas.

Las Figuras 29-31, respectivamente, muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma para la dosis de 12/56 mg y Concerta[®], 54 mg tras una dosis oral única, tras la 7^a dosis oral después de múltiples dosis orales, y para 7 dosis orales, cada una administrada una vez cada 24 horas. La Figura 32 muestra el perfil de concentración-tiempo tras 7 dosis orales de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 mg administrado a sujetos humanos adultos una vez cada 24 horas, con y sin los dos sujetos atípicos.

Las Figuras 33-35, respectivamente, muestran los perfiles de concentración-tiempo en plasma para la dosis de 16/48 mg y Concerta[®], 54 mg después de una dosis oral única, después de la 7^a dosis oral después de múltiples dosis orales, y para 7 dosis orales, cada una administrada una vez cada 24 horas. Como se muestra en las Figuras 26-28, 29-31 y 33-35, la concentración en plasma de d-metilfenidato aumenta desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 4 horas después de la administración para cada una de las mezclas de dosis, 8/64 mg, 12/56 mg y 16/48 mg, en comparación con Concerta[®], 54 mg. Estas Figuras también muestran una disminución más gradual de la concentración en plasma de d-metilfenidato para las tres mezclas de dosis en comparación con Concerta[®], 54 mg. También se puede observar en estas Figuras que la concentración en plasma de d-metilfenidato aumenta a las 24 horas para las tres mezclas de dosis en comparación con Concerta[®] 54 mg. La exposición al d-metilfenidato en estado estacionario se alcanza en el día 7 (o antes).

Tabla 12. Parámetros PK tras la administración oral de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 8/64 mg.

Parámetro Medio	Analito	
	d-MPH	Cloruro de d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser
Dosis 1		
C _{máx} (ng/ml)	11.7	32.5
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	142.5	152.1
T _{máx} (horas) [mediana]	2.2 [2]	1.5 [1.5]
Dosis 7		
C _{máx} (ng/ml)	15.5	36.1
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	187.0	181.0
T _{máx} (horas) [mediana]	1.6 [1.5]	1.6 [1.5]
Acumulación		

ES 2 979 262 T3

C _{máx} (%)	33.5	11.2
AUC ₀₋₂₄ (%)	31.3	22.6

Tabla 13. Parámetros PK tras la administración oral de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 12/56 mg.

Parámetro Medio	Analito			
	d-MPH		Cloruro de d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser	
	Todos los sujetos	Sin valores atípicos	Todos los sujetos	Sin valores atípicos
Dosis 1				
C _{máx} (ng/ml)	19.3	17.5	24.2	24.1
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	192.6	153.6	125.1	124.1
T _{máx} (horas) [mediana]	1.7 [1.5]	1.6 [1.5]	1.6 [1.5]	1.6 [1.5]
Dosis 7				
C _{máx} (ng/ml)	23.8	20.9	25.6	25.9
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	270.2	207.6	129.6	130.7
T _{máx} (horas) [mediana]	1.9 [1.75]	1.75 [1.5]	2 [1.75]	2 [1.75]
Acumulación				
C _{máx} (%)	22.6	19.6	19.3	24.1
AUC ₀₋₂₄ (%)	36.9	34.3	8.0	10.9

5 Tabla 14. Parámetros PK tras la administración oral de HCl de d-metilfenidato/cloruro de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser 8/64 mg.

Parámetro Medio	Analito	
	d-MPH	Cloruro de d-MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-L-Ser
Dosis 1		
C _{máx} (ng/ml)	20.2	25.6
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	153.9	121.3
T _{máx} (horas) [mediana]	1.7 [1.5]	1.6 [1.5]
Dosis 7		
C _{máx} (ng/ml)	23.8	25.9
AUC ₀₋₂₄ (h*ng/ml)	187.1	132.6
T _{máx} (horas) [mediana]	1.7 [1.75]	1.7 [1.5]
Acumulación		

$C_{m\acute{a}x}$ (%)	19.5	16.7
AUC_{0-24} (%)	24.8	20.6

Tabla 15. Parámetros PK tras la administración oral de Concerta® 54 mg.

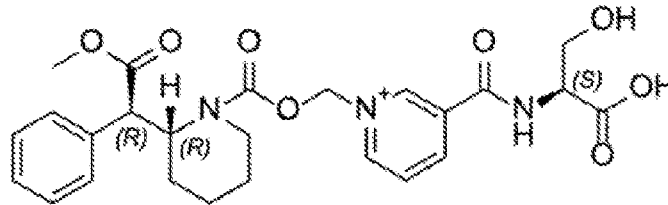
Parámetro Medio	Analito
	d-MPH
Dosis 1	
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	11.2
AUC_{0-24} (h*ng/ml)	165.3
$T_{m\acute{a}x}$ (horas) [mediana]	7.8 [8.25]
Dosis 7	
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	12.6
AUC_{0-24} (h*ng/ml)	176.6
$T_{m\acute{a}x}$ (horas) [mediana]	5.0 [3.5]
Acumulación	
$C_{m\acute{a}x}$ (%)	13.4
AUC_{0-24} (%)	13.2

En la presente especificación, el uso del singular incluye el plural excepto cuando se indique específicamente.

- 5 La tecnología descrita en el presente documento se describe ahora en términos tan completos, claros, concisos y exactos que permiten a cualquier experto en la técnica a la que pertenece, para practicar la misma.

REIVINDICACIONES

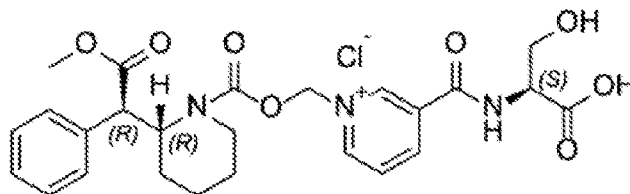
1. Una composición que comprende metilfenidato no conjugado, en el que el metilfenidato no conjugado comprende d-treo-metilfenidato, al menos una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o mezclas de sal del mismo, y un compuesto, en el que el compuesto es un conjugado de d-metilfenidato, que tiene la siguiente fórmula química:



o sal farmacéuticamente de dicho compuesto.

2. La composición de la reivindicación 1, en la que la al menos una sal farmacéuticamente aceptable del metilfenidato no conjugado y/o el compuesto se selecciona independientemente del grupo que consiste en acetato, l-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, d-camsilato, l-camsilato, citrato, edisilato, formiato, fumarato, gluconato, bromhidrato/ bromuro, clorhidrato/cloruro, d-lactato, l-lactato, d,l-lactato, d,l-malato, l-malato, mesilato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, bisulfato, d-tartrato, l-tartrato, d,l-tartrato, meso-tartrato, benzoato, gluceptato, d-glucuronato, hibenzato, isetionato, malonato, metilsulfato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato, galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato, hidroxibenzoato, hippurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosulfonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, sulfosalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, y undecilenato, preferiblemente cloruro, hidrógeno carbonato (bicarbonato), yoduro, bromuro, citrato, acetato, formiato, salicilato, hidrógeno sulfato (bisulfato), hidróxido, nitrato, hidrógeno sulfito (bisulfito), propionato, benceno sulfonato, hipofosfito, fosfato, bromato, yodato, clorato, fluoruro, y nitrito.

3. La composición de la reivindicación 1 o reivindicación 2, en la que la sal farmacéuticamente aceptable del metilfenidato no conjugado es clorhidrato de d-treo-metilfenidato y/o el compuesto tiene la siguiente estructura:



4. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que la composición está en una forma de dosificación seleccionada del grupo que consiste en un sublingual, una goma, un comprimido masticable, un comprimido de disolución rápida, un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, un trocisco, una pastilla, un polvo oral, una solución, una tira delgada, una película delgada oral (OTF), una tira oral, una película rectal, un jarabe, una suspensión y un supositorio.

5. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la composición proporciona una cantidad de dosis que es equivalente molar a una dosis desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 200 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por dosis.

6. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición tiene un régimen de dosificación que es equivalente molar a una dosis desde aproximadamente 1 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 0.1 mg hasta aproximadamente 300 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 5 mg hasta aproximadamente 80 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 40 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 200 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 120 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 100 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 40 mg hasta aproximadamente 80 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 70 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 20 mg, aproximadamente 40 mg, o

aproximadamente 60 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 40 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 20 mg hasta aproximadamente 60 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 50 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día, o desde aproximadamente 80 mg, o aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 120 mg de clorhidrato de d-metilfenidato por día.

7. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la composición se proporciona en una forma de dosis unitaria, empaque de blíster, rollo o frasco a granel.

8. La composición de la reivindicación 7, en la que la forma de dosis unitaria proporciona una cantidad de d-metilfenidato que es equivalente molar a desde aproximadamente 0.5 mg hasta aproximadamente 400 mg de clorhidrato de d-metilfenidato.

9. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % en peso, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 95 % a aproximadamente 5 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en el compuesto, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 15 % a aproximadamente 85 % en peso, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 85 % a aproximadamente 15 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 20 % a aproximadamente 80 % en peso, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 80 % a aproximadamente 20 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 25 % a aproximadamente 75 % en peso, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 75 % a aproximadamente 25 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 30 % a aproximadamente 70 % en peso, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 70 % a aproximadamente 30 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 % en peso, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 60 % a aproximadamente 40 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo de aproximadamente 50 % en peso y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo de aproximadamente 50 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición.

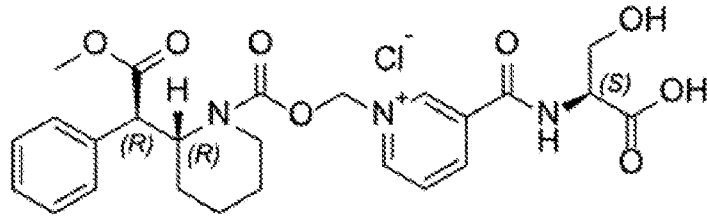
10. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 10 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 90 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, o el metilfenidato no conjugado contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 30 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición, y el compuesto contribuye con una cantidad de d-treo-metilfenidato activo en el rango de aproximadamente 70 % en peso, en base al peso total del d-metilfenidato activo en la composición.

11. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la composición comprende además uno o más excipientes o uno o más ingredientes farmacéuticamente activos adicionales, en la que los excipientes se seleccionan del grupo que consiste en antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, desintegrantes, agentes formadores de gel, agentes de carga, sabores y colores, deslizantes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcorantes.

12. La composición de la reivindicación 1, en la que la composición comprende una dosis combinada terapéuticamente eficaz de:

a) una sal farmacéuticamente aceptable del metilfenidato no conjugado, en la que la sal farmacéuticamente aceptable es clorhidrato de d-treo-metilfenidato; y

b) una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, en la que la sal farmacéuticamente aceptable tiene la siguiente estructura:



13. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que la composición se administra por vía oral a un sujeto humano o animal.
14. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para uso en un método de tratamiento o prevención de al menos uno de los siguientes en un sujeto humano o animal que comprende el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (ADHD) y el trastorno por déficit de atención (ADD).
- 5 15. Un kit farmacéutico que comprende la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

FIGURA 1

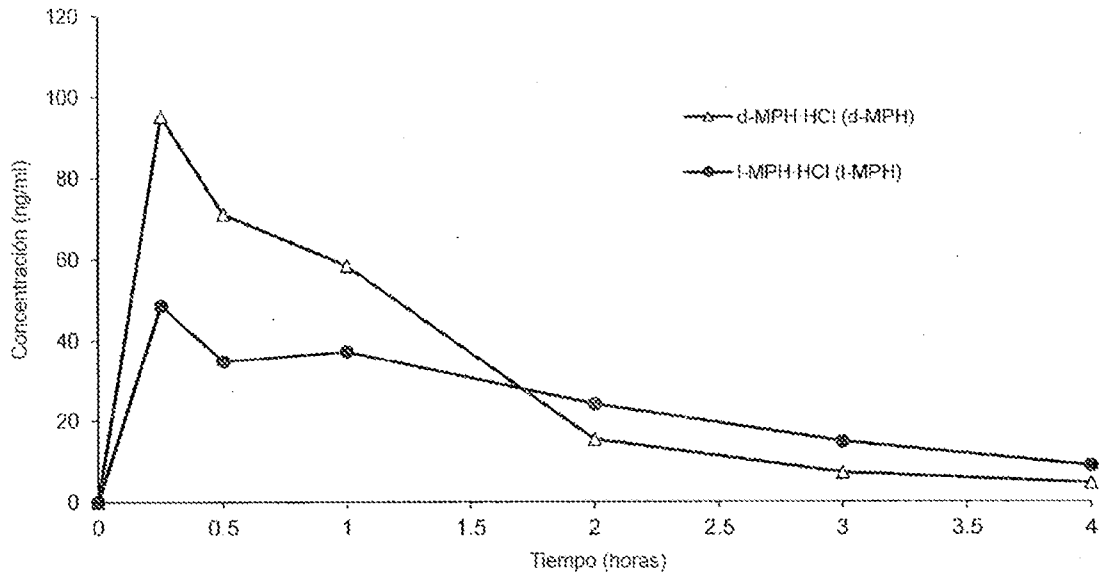


FIGURA 2

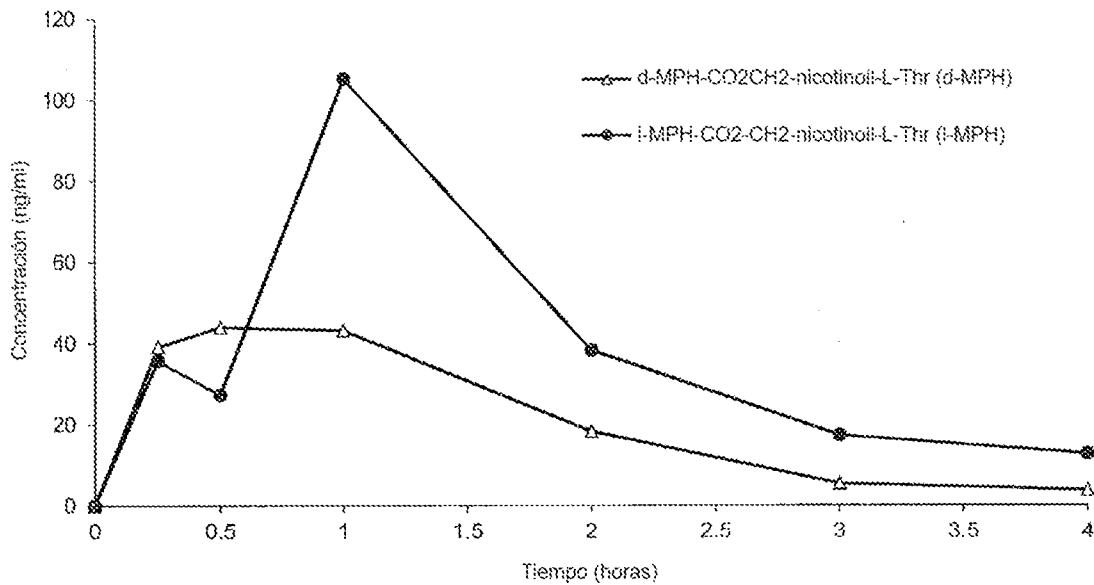


FIGURA 3

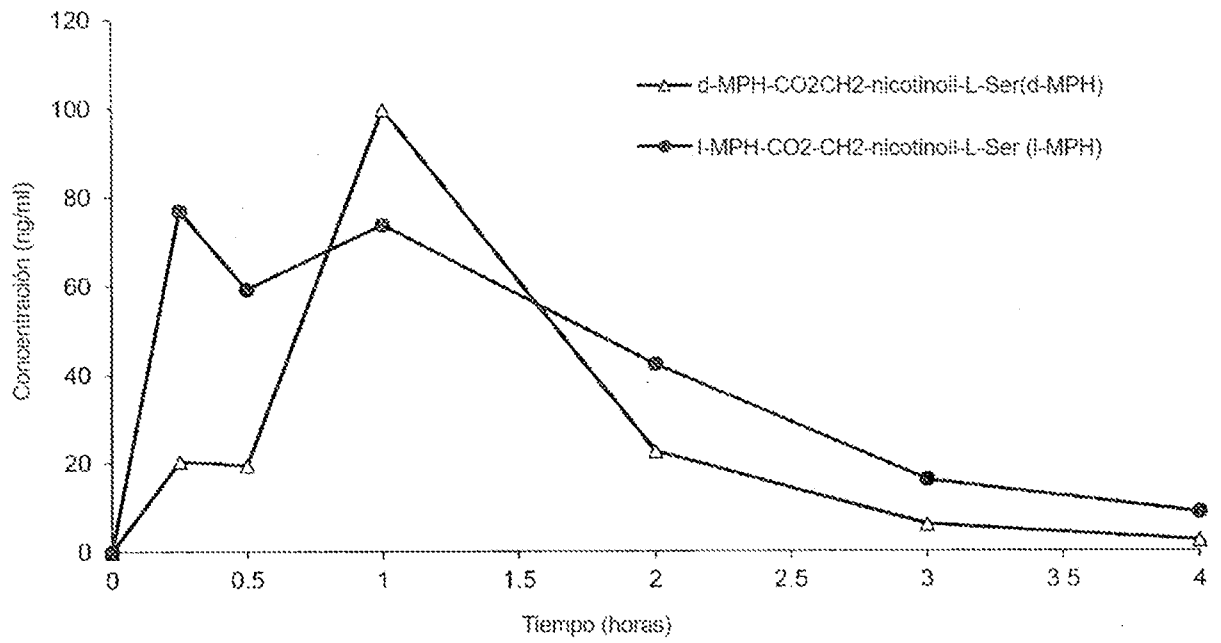


FIGURA 4

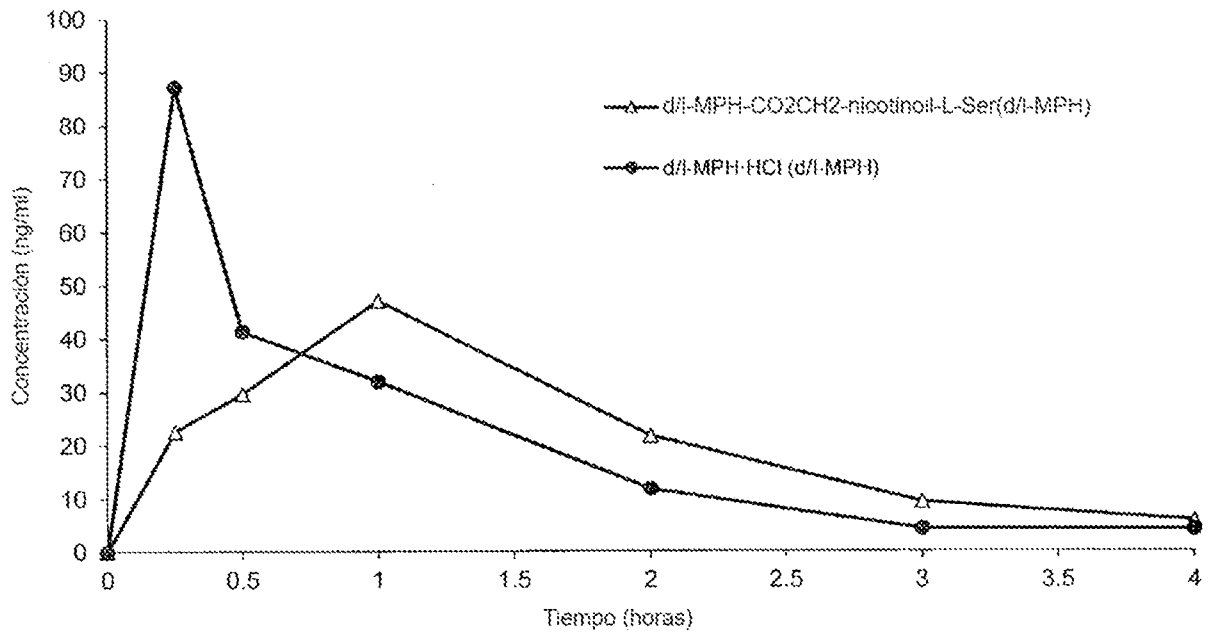


FIGURA 5

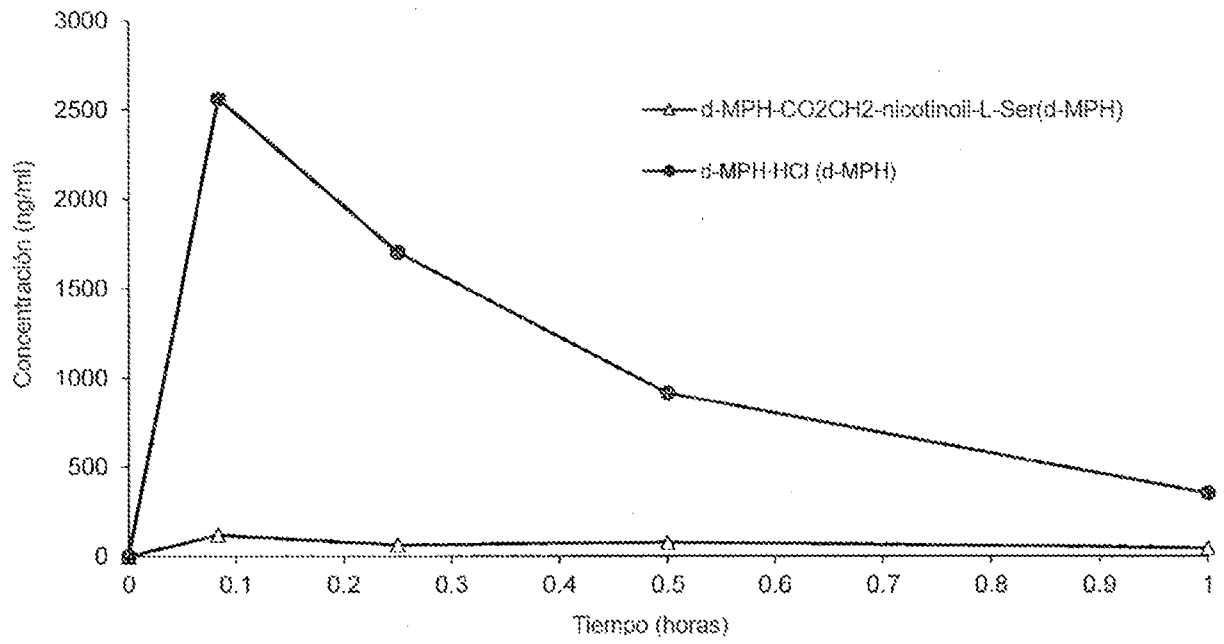


FIGURA 6

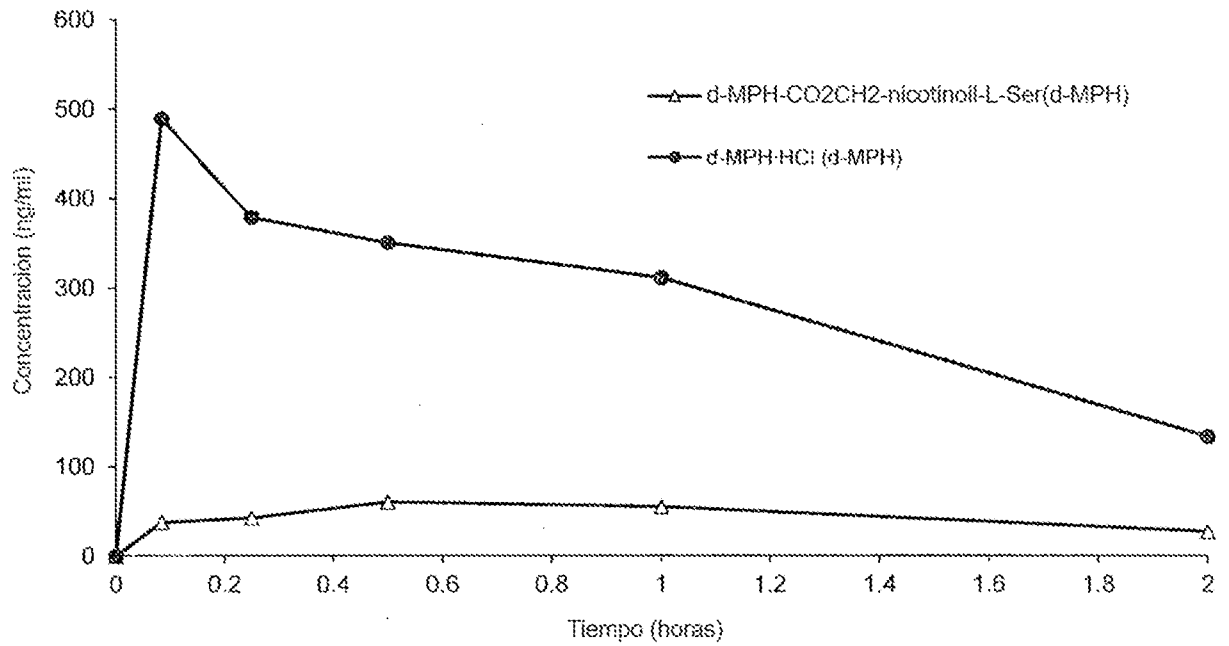


FIGURA 7

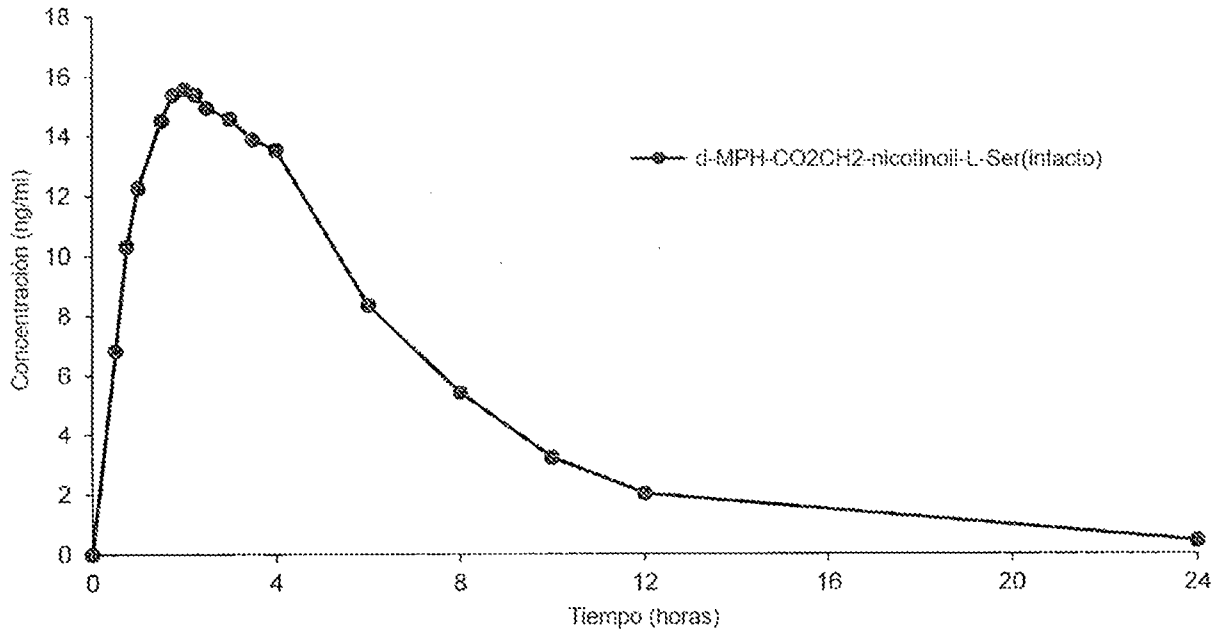


FIGURA 8

Dosis 1 versus Dosis 7

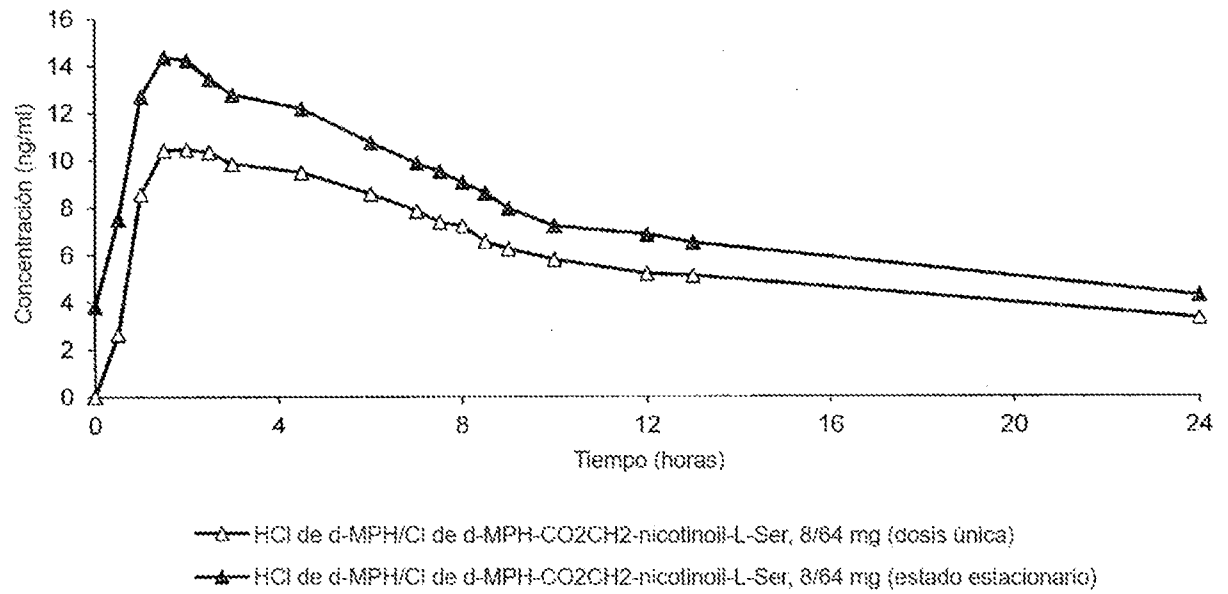
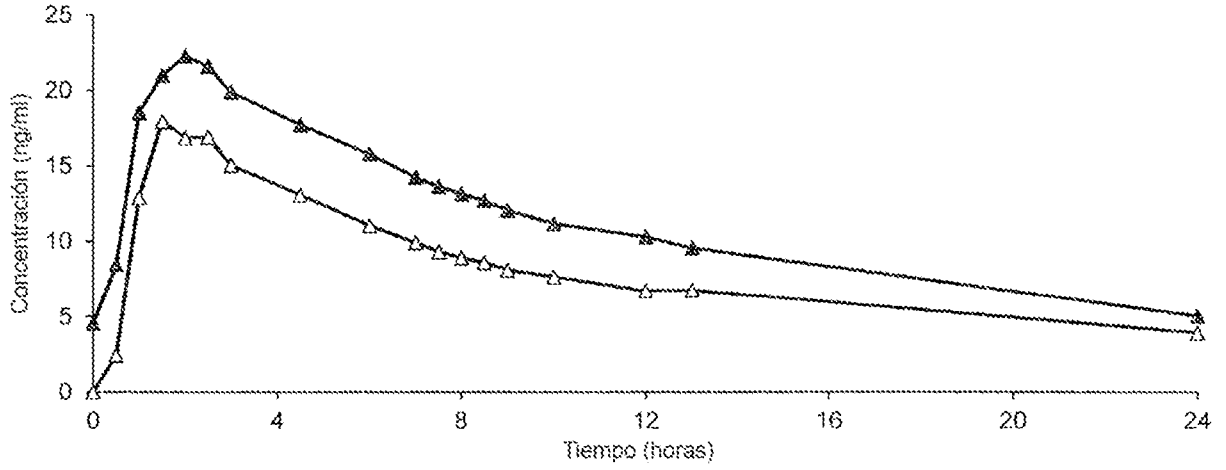


FIGURA 9

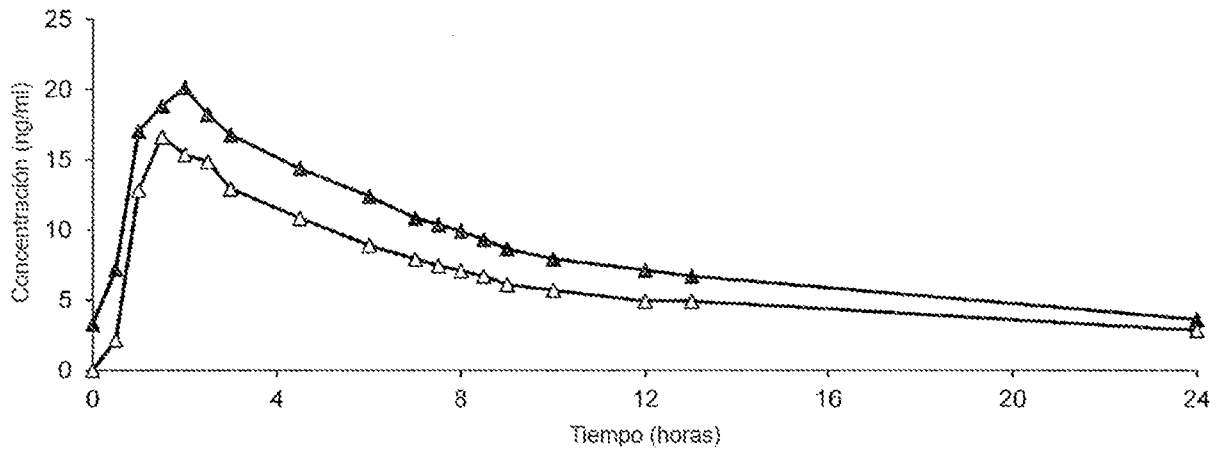
Dosis 1 versus Dosis 7



- △— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (dosis única)
- ▲— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (estado estacionario)

FIGURA 10

Dosis 1 versus Dosis 7



- △— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (dosis única) sin metabolizadores lentos
- ▲— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (estado estacionario) sin metabolizadores lentos

FIGURA 11

Dosis 1

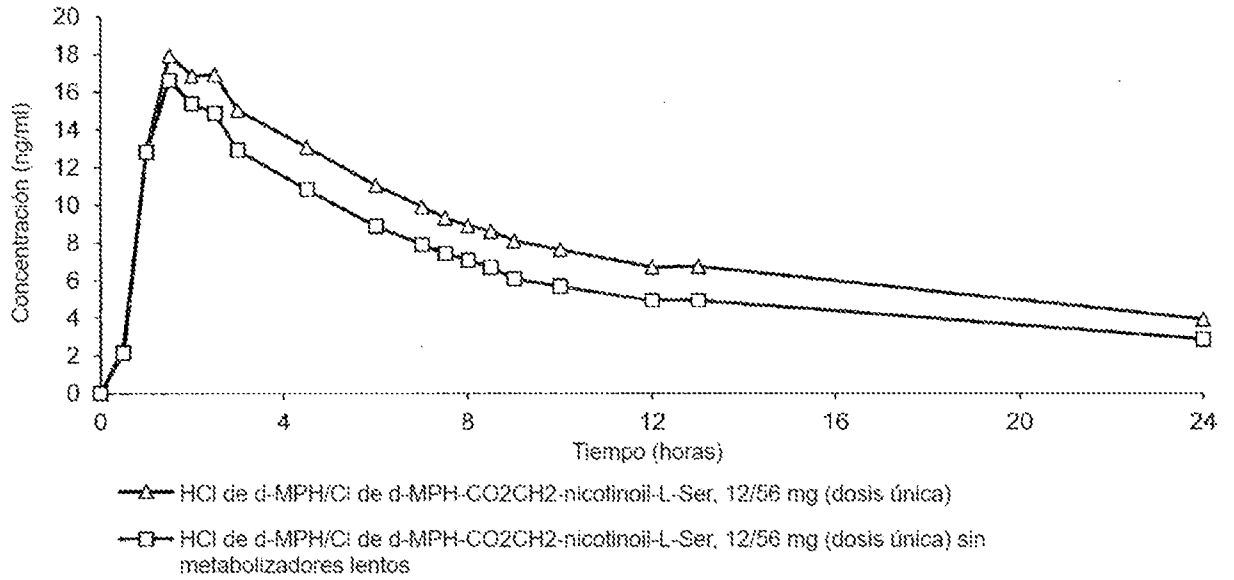


FIGURA 12

Dosis 7

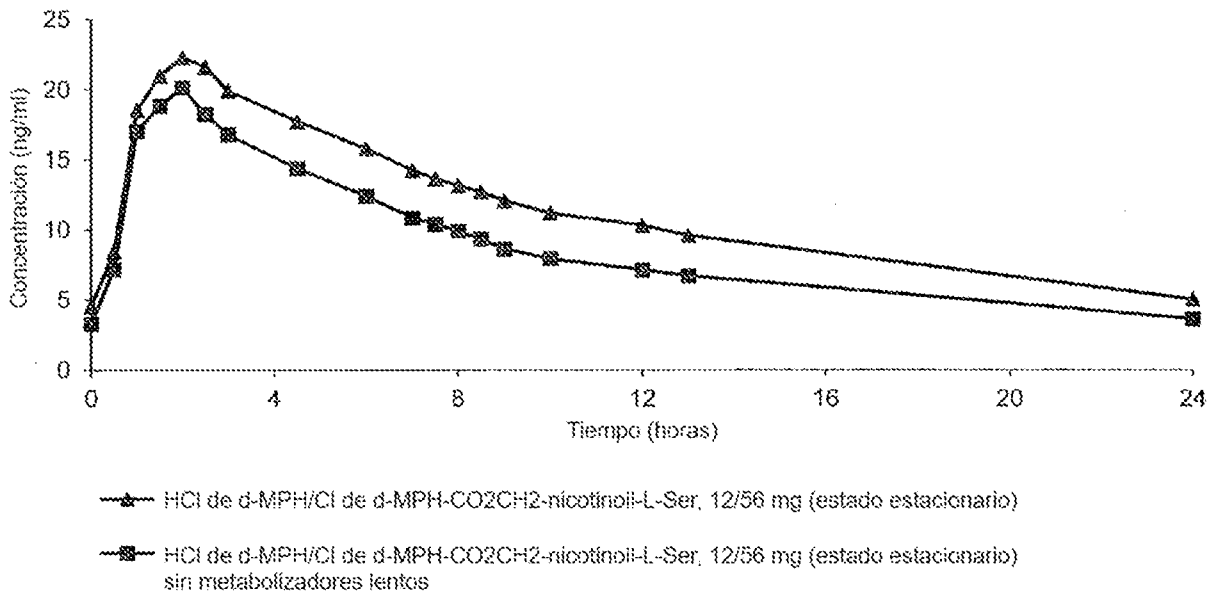


FIGURA 13

Dosis 1 versus Dosis 7

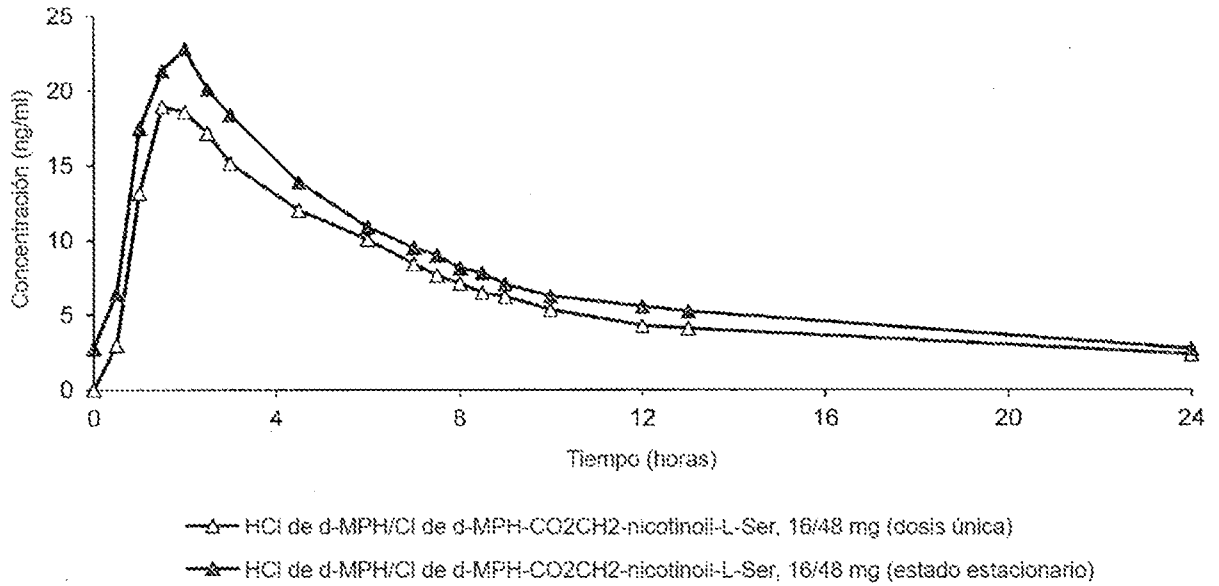


FIGURA 14

Dosis 1 versus Dosis 7

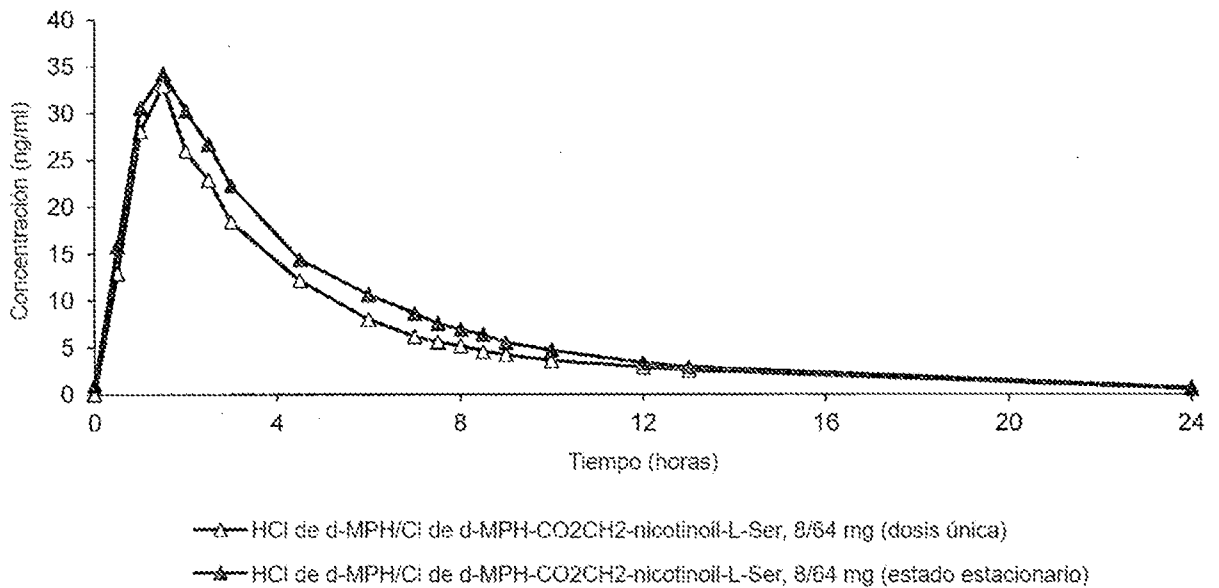


FIGURA 15

Dosis 1 - 7

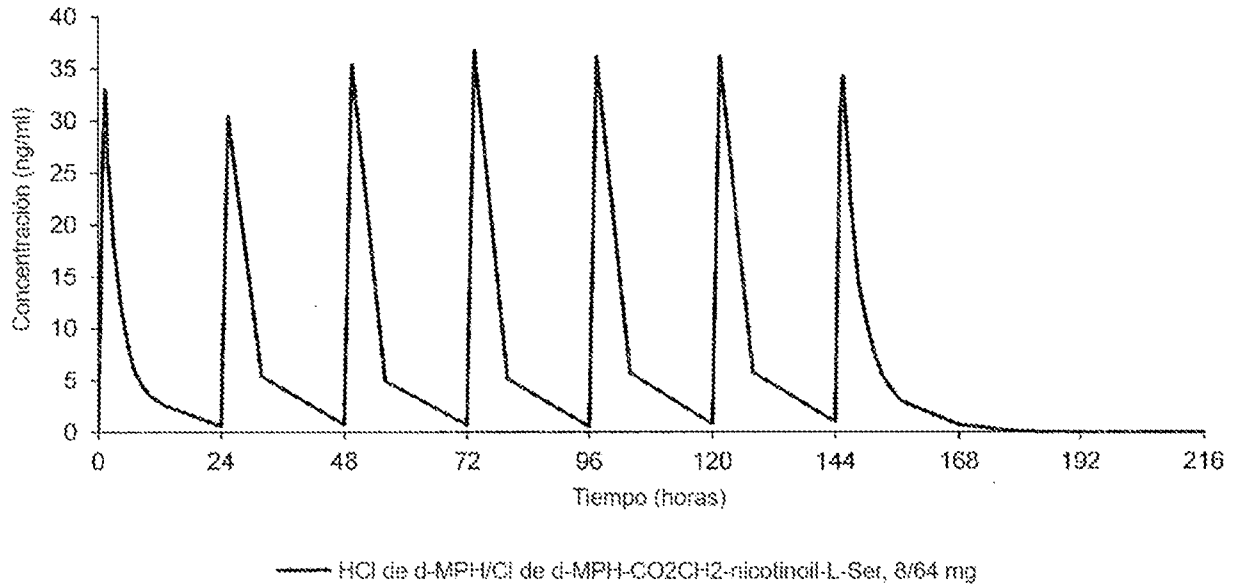


FIGURA 16

Dosis 1 versus Dosis 7

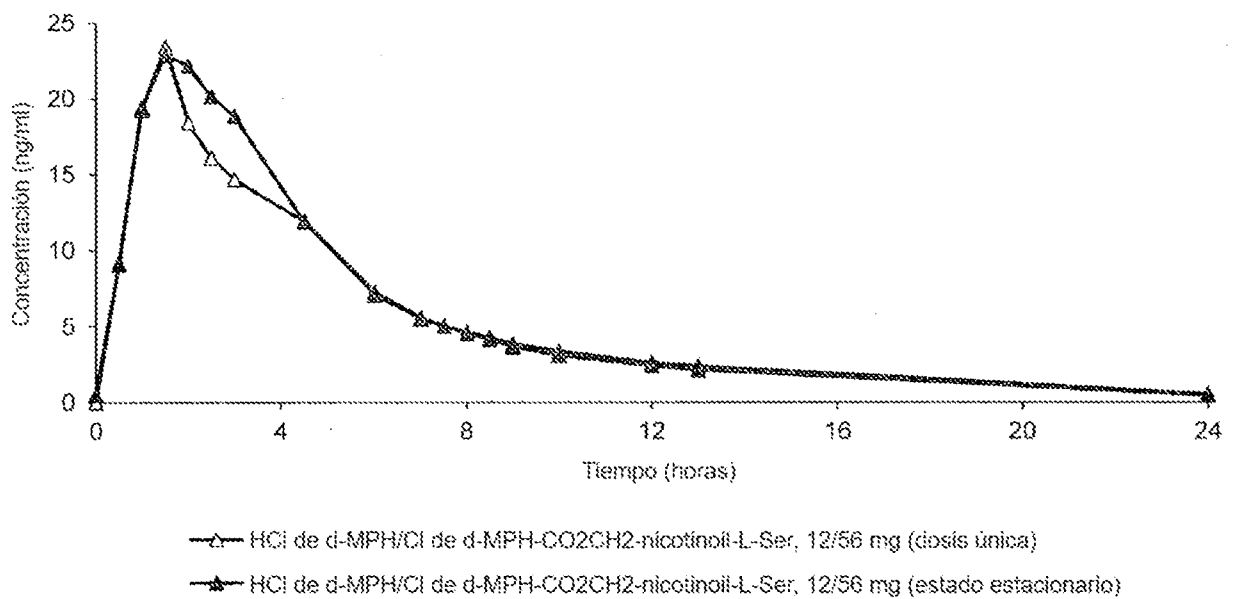


FIGURA 17

Dosis 1 versus Dosis 7

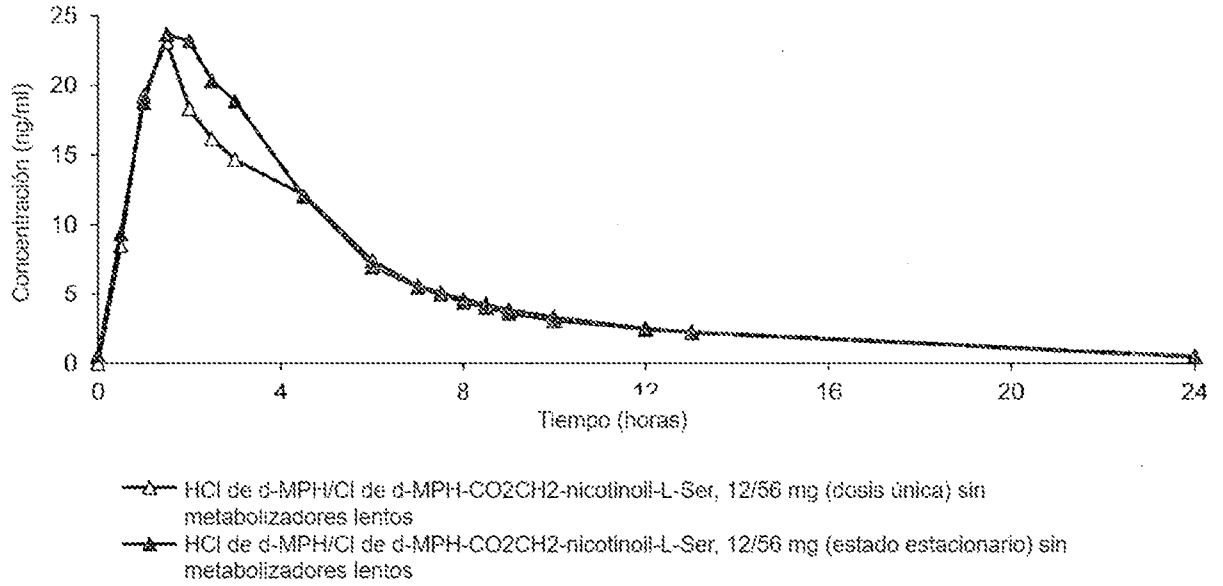


FIGURA 18

Dosis 1

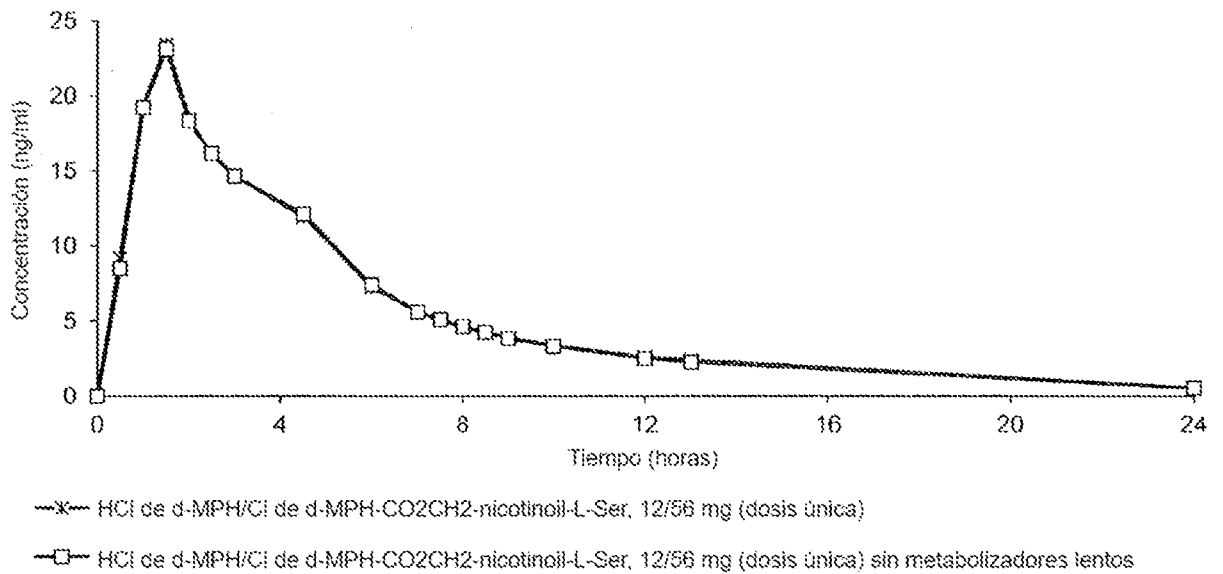
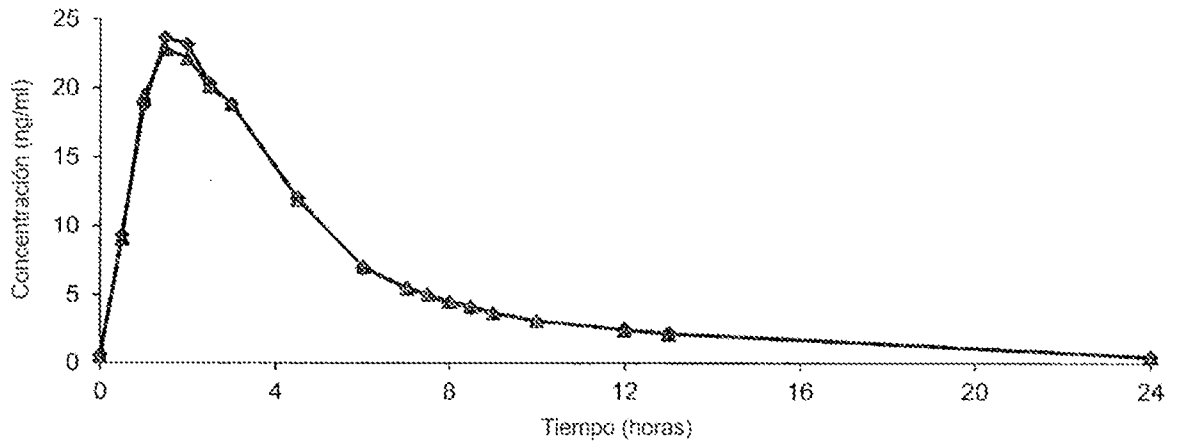


FIGURA 19

Dosis 7

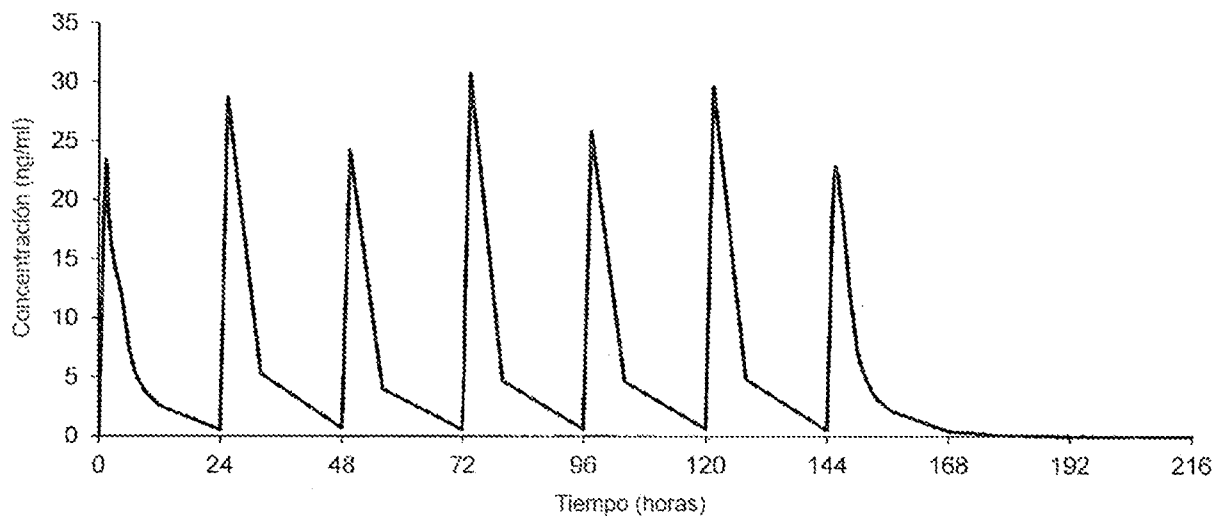


— HCl de d-MPH/Cl de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (estado estacionario)

— HCl de d-MPH/Cl de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg (estado estacionario) sin metabolizadores lentos

FIGURA 20

Dosis 1 - 7



— HCl de d-MPH/Cl de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/56 mg

FIGURA 21

Dosis 1 - 7

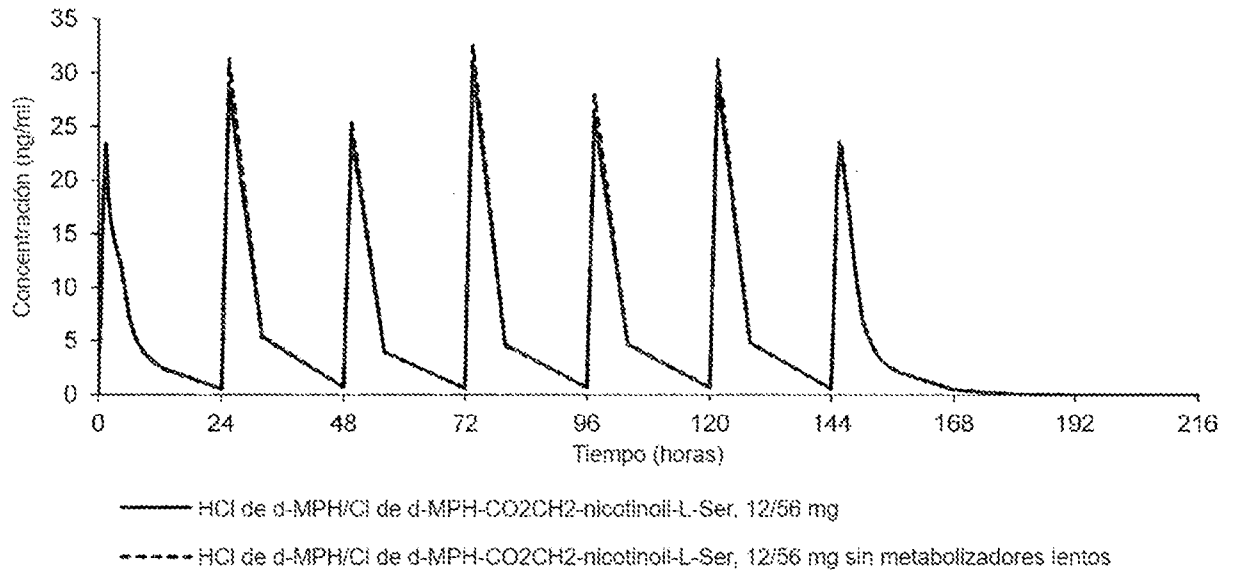


FIGURA 22

Dosis 1 versus Dosis 7

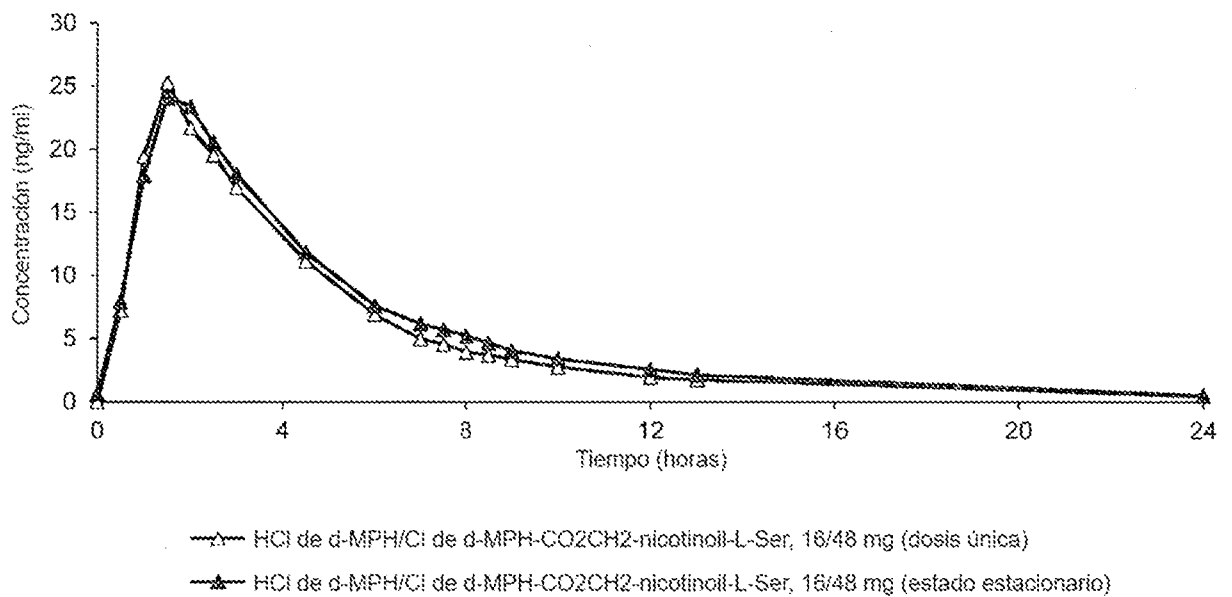
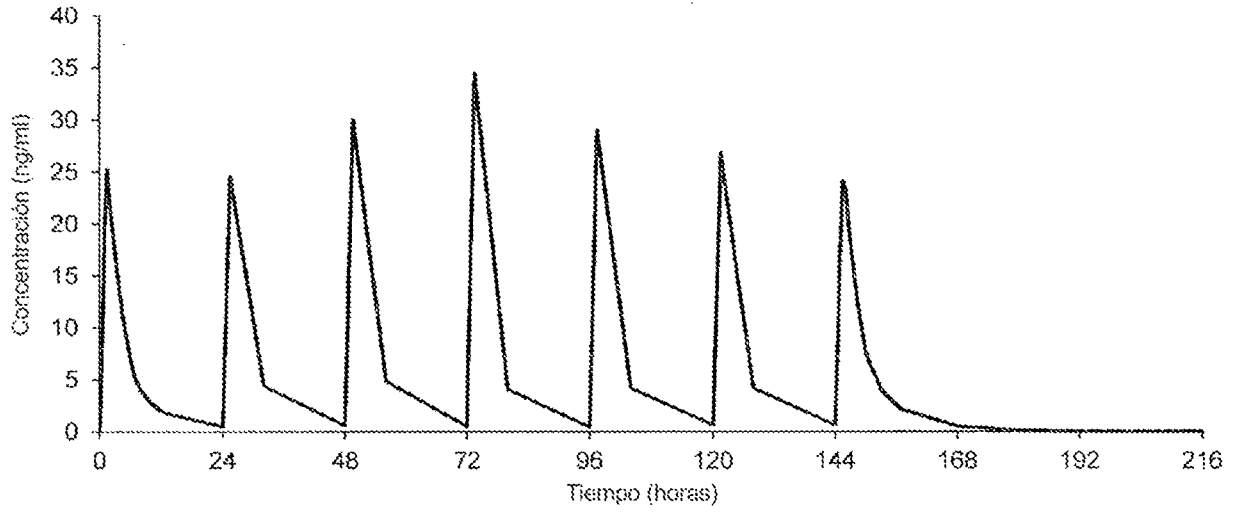


FIGURA 23

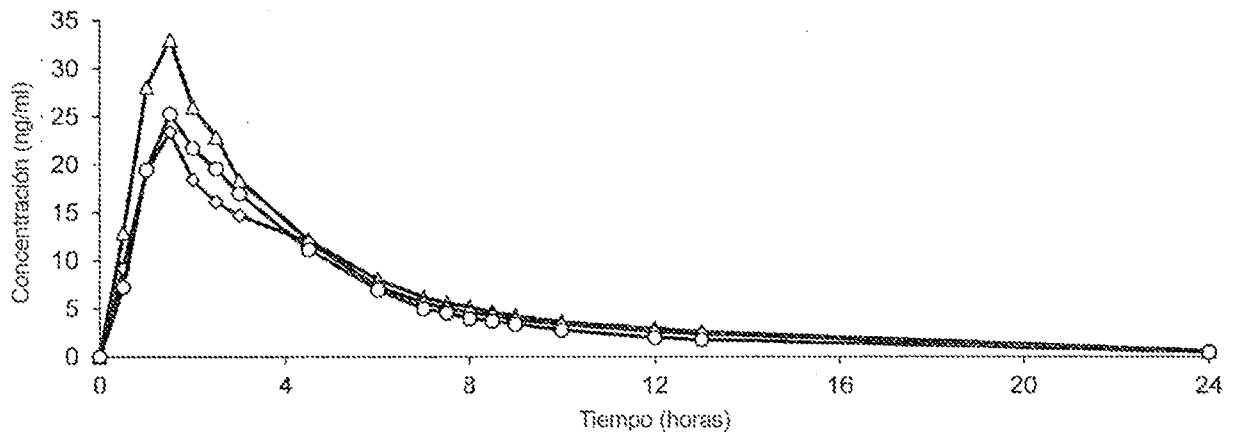
Dosis 1 - 7



— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg

FIGURA 24

Dosis 1



—△— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 8/64 mg (dosis única)

—◇— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 12/66 mg (dosis única)

—○— HCl de d-MPH/Ci de d-MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-L-Ser, 16/48 mg (dosis única)

FIGURA 25

Dosis 7

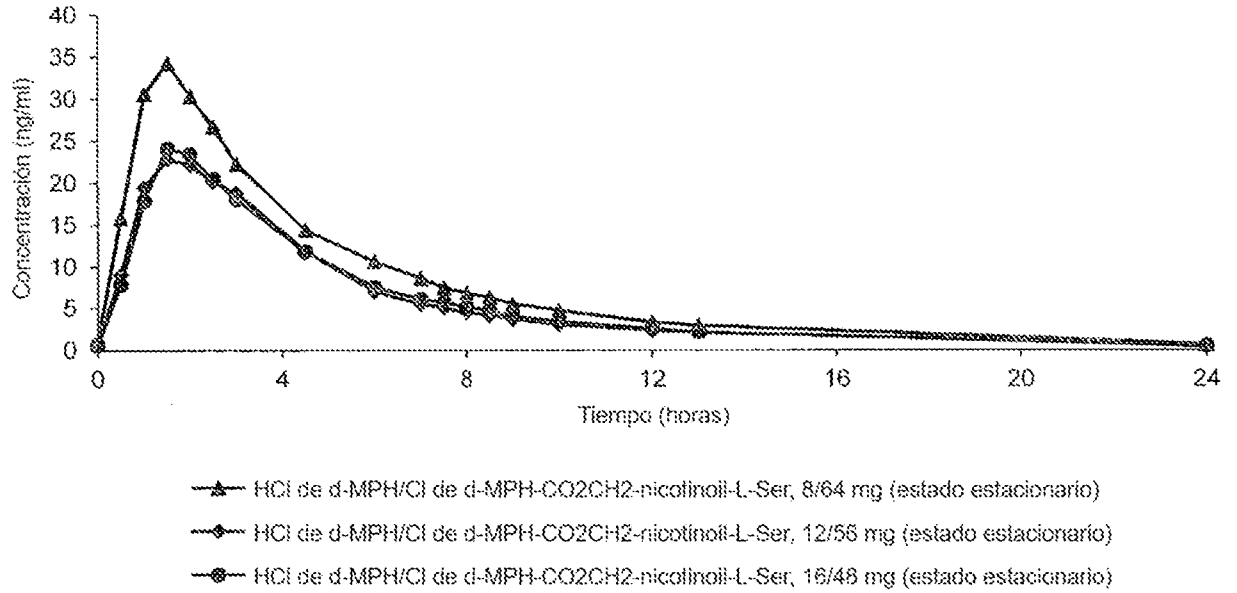


FIGURA 26

Dosis 1

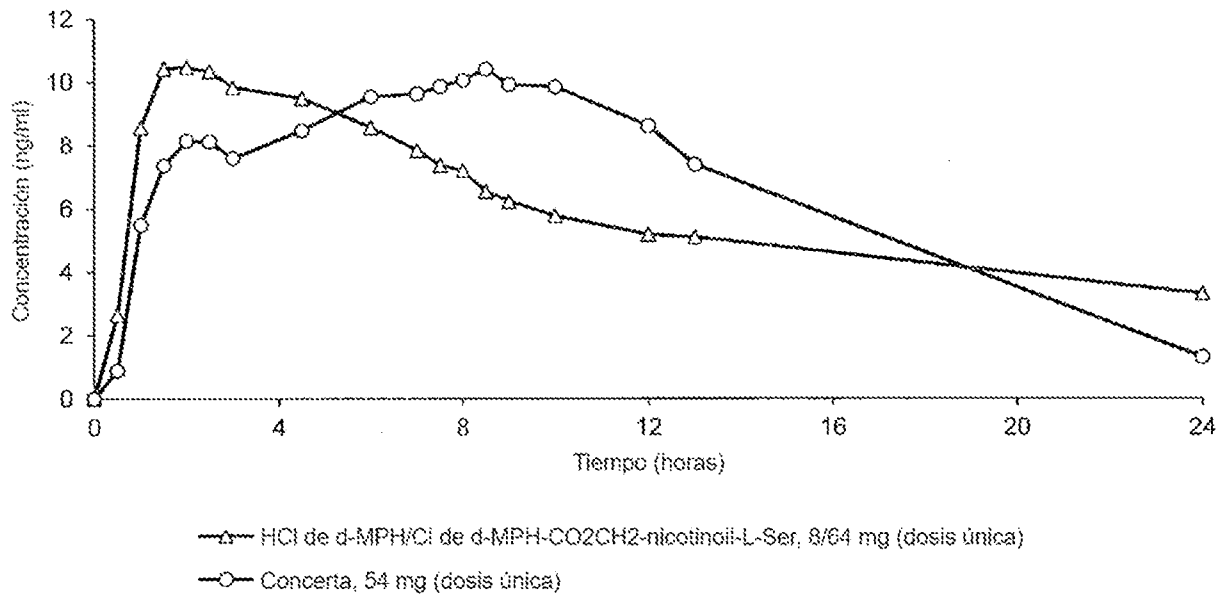


FIGURA 27

Dosis 7

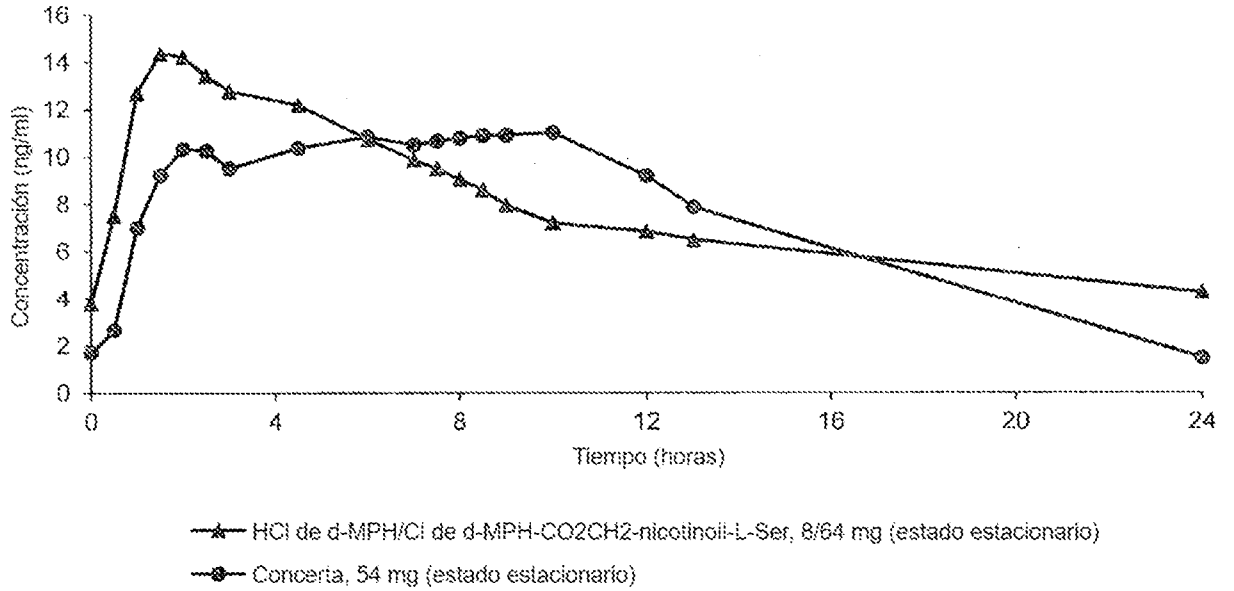


FIGURA 28

Dosis 1 - 7

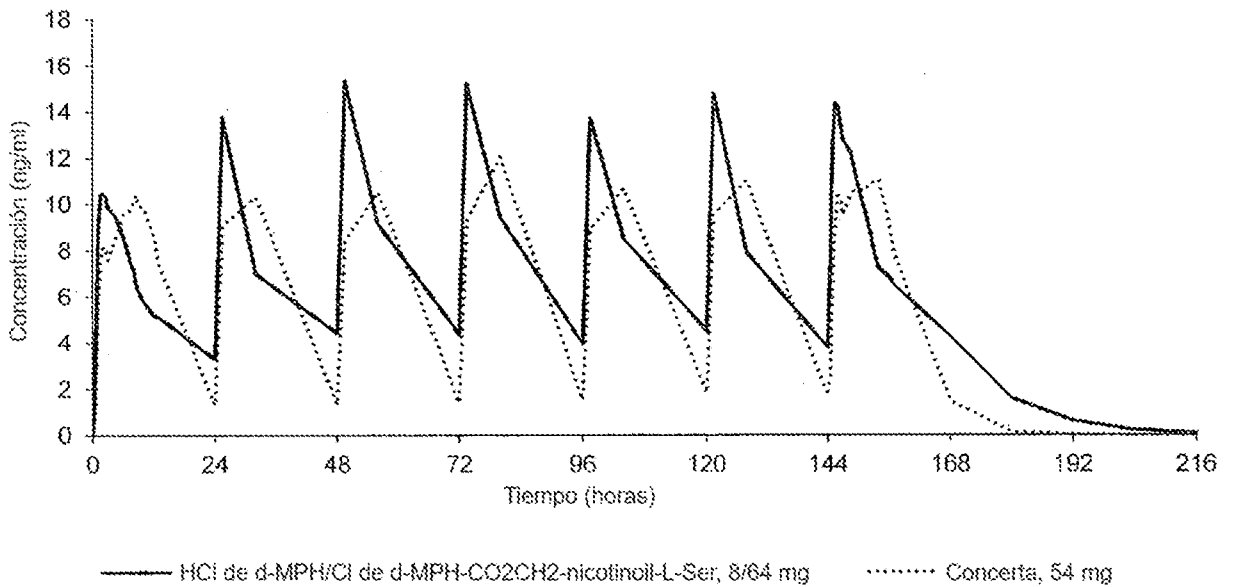


FIGURA 29

Dosis 1

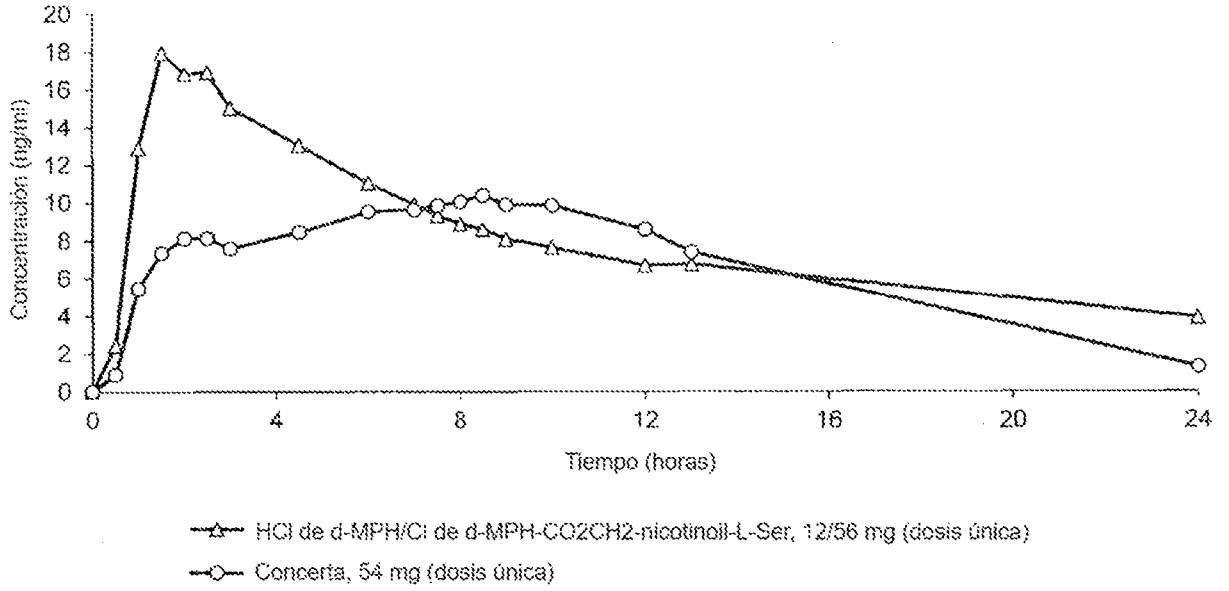


FIGURA 30

Dosis 7

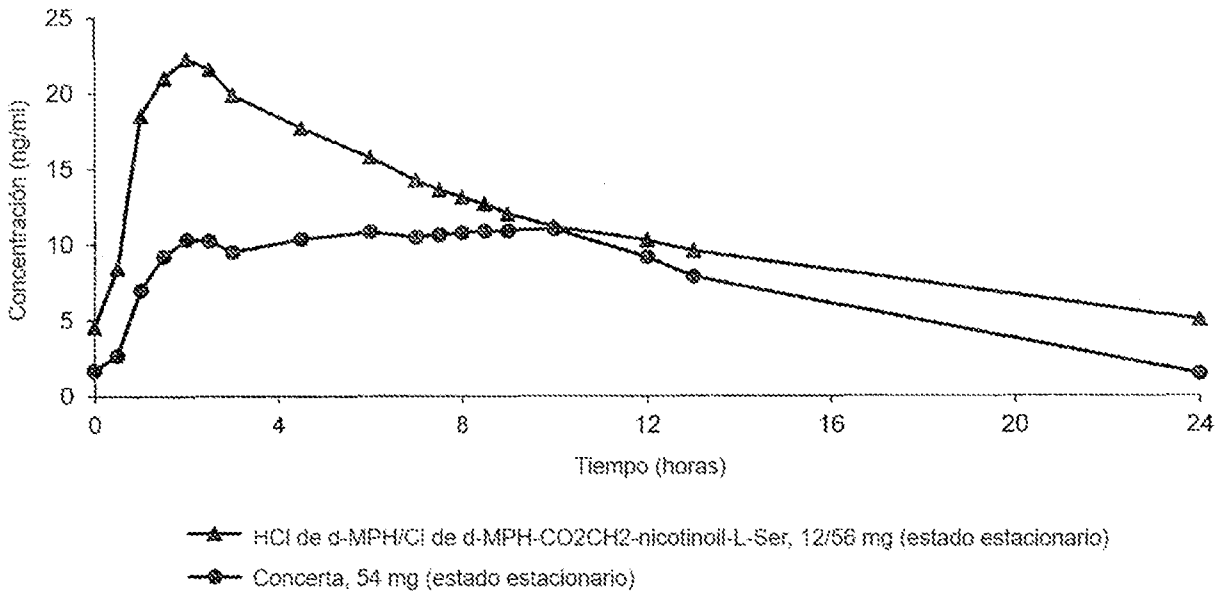


FIGURA 31

Dosis 1 - 7

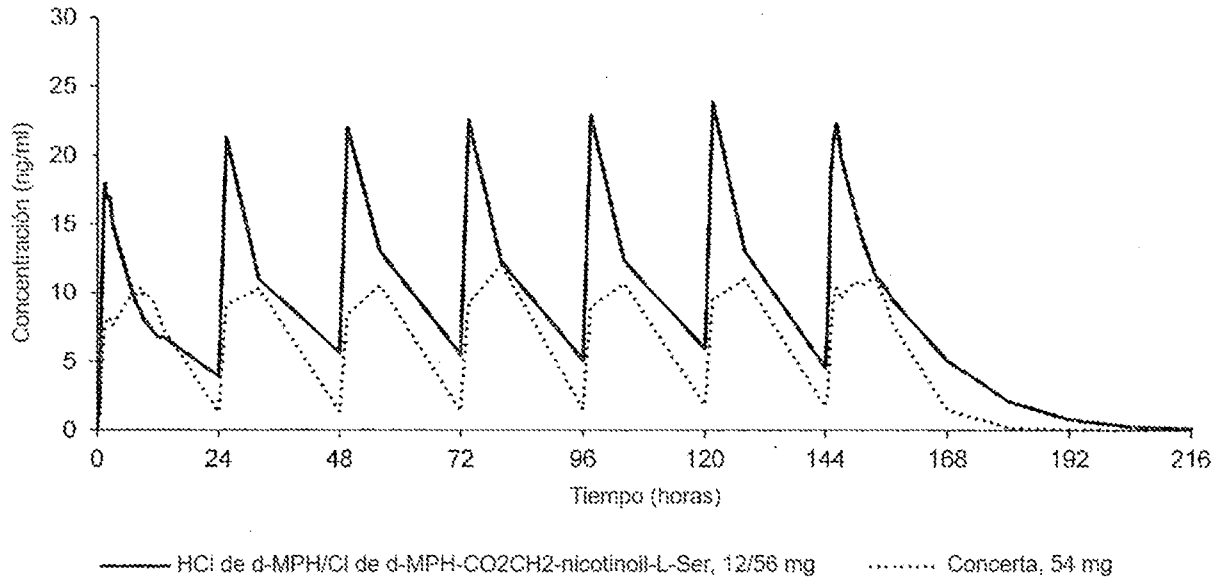


FIGURA 32

Dosis 1 - 7

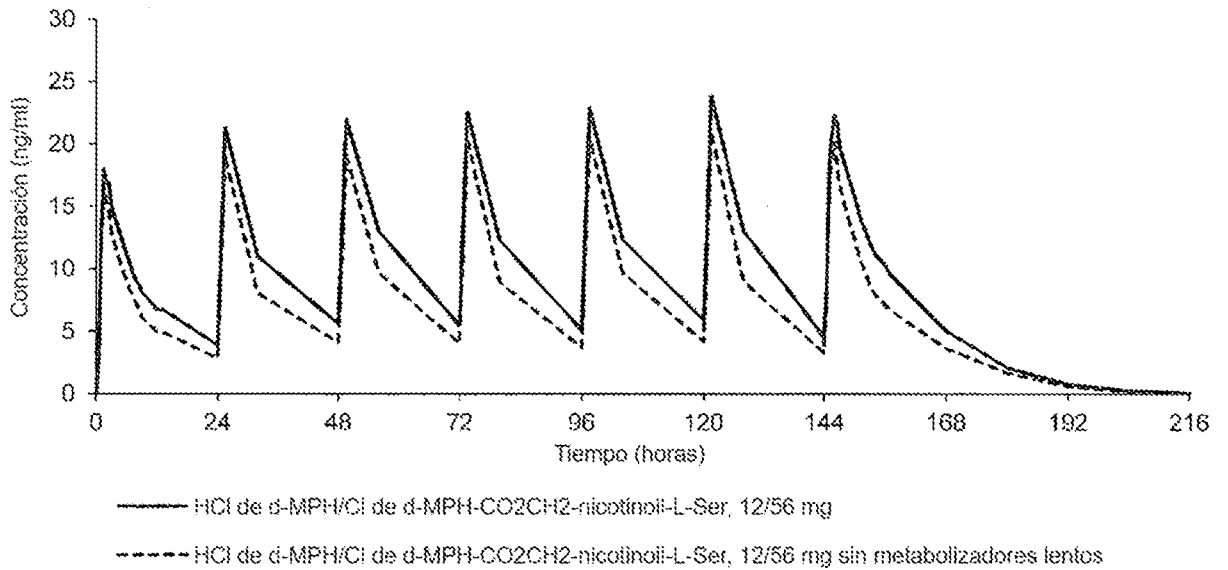


FIGURA 33

Dosis 1

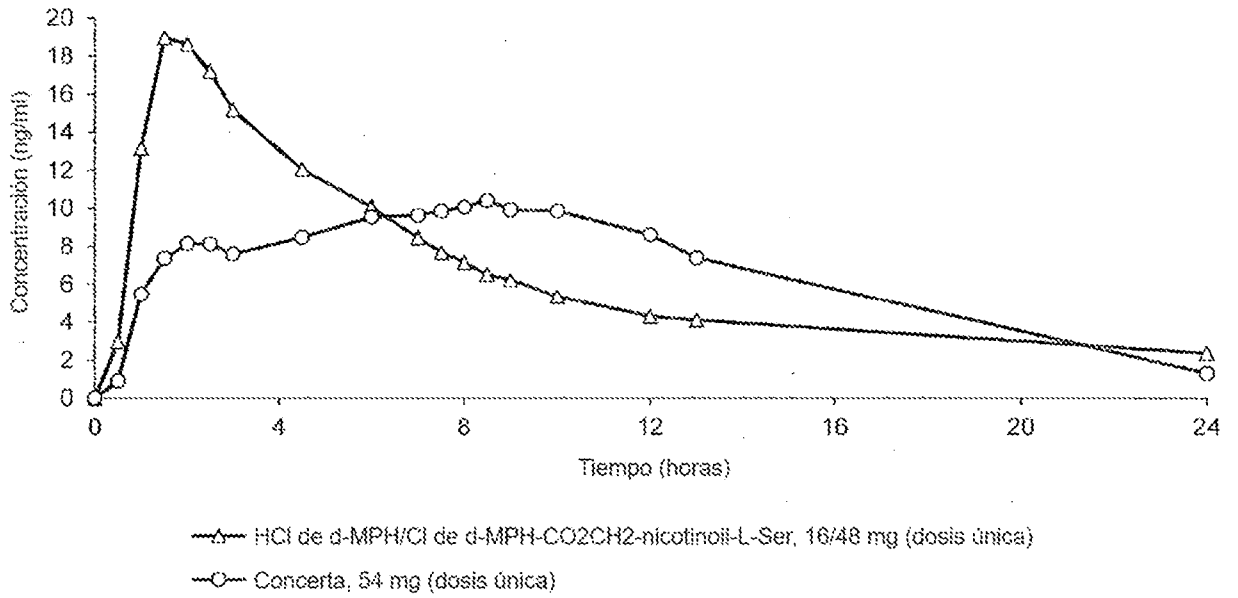


FIGURA 34

Dosis 7

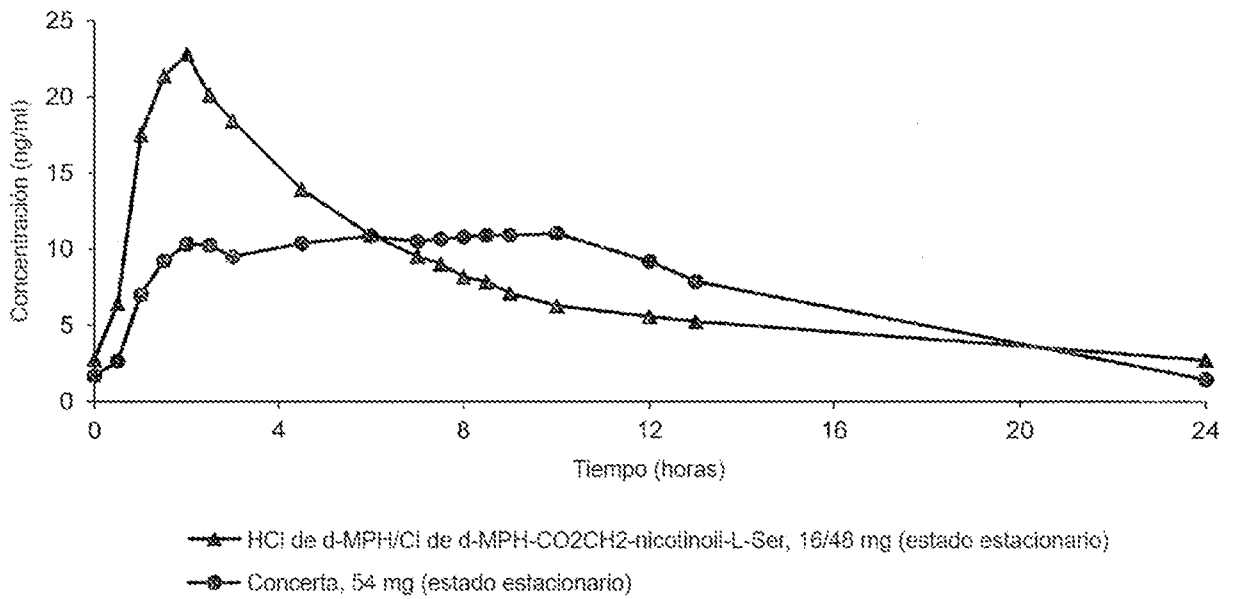


FIGURA 35

Dosis 1 - 7

