



No. 13-282303- -00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:32:25

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASOR

Eve: 378 FASENACIONALI

Folios: 193

Industria

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: PROFÁRMACOS DE METILFENIDATO, PROCESOS DE ELABORACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS

51. CLASIFICACION INTRNACIONAL A61K 47/48

71. SOLICITANTE: KEMPHARM, INC.

DOMICILIO: Iowa, Estados Unidos de América

74. APODERADO SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 13-282303- -00000-0000 Fecha: 2013-12-02 15:32:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASOR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI Act. 411 PRESENTACION Folios: 193
--	--

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL – PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/US2012/048641	Fecha 27 de Julio de 2012
Publicación Internacional No.		WO 2013/016668 A2	Fecha 31 de Enero de 2013
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
PROFÁRMACOS DE METILFENIDATO, PROCESOS DE ELABORACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 47/48		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
KEMPHARM INC.			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 7 Hawkeye Drive, Suite 103, North Liberty, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Iowa 52317,		LUGAR DE CONSTITUCIÓN: Estados Unidos de América	
PAÍS DE RESIDENCIA: Estados Unidos de América			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.GUENTHER,		Sven	Alemán
2.CHI,		Guochen	Chino
3.BERA,		Bindu	Hindú
4.MICKLE,		Travis	Estadounidense
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1.913 Forest Edge Circle,		Coralville, Iowa 52241,	Estados Unidos de América
2.2157 Gilen Oaks Drive,		Coralville, Iowa 52241,	Estados Unidos de América
3.400 Algonquin Court,		Blacksburg, Virginia 24060,	Estados Unidos de América
4.3015 Wind Ridge Drive,		Coralville, Iowa 52241,	Estados Unidos de América
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6 No. TELÉFONO 6181088			
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/512.658
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2011/07/28

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	Nº 13-112414 13-122841	Fecha 05/11/2013 29/11/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción Nº de folios: 128		9. ☐ Poderes, si fuera el caso	
2. ☒ Reivindicaciones Nº Reivindicaciones: 119		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras Nº folios: 24		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

PROFÁRMACOS DE METILFENIDATO, PROCESOS DE ELABORACIÓN Y
UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

5 [0001] Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la Solicitud Provisional Estadounidense No. 61 /512,658, titulada CONJUGADOS DE METILFENIDATO-OXOÁCIDO, PROCESOS DE ELABORACIÓN Y UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS, presentada el 28 de julio, 2011, que se incorpora aquí mediante referencia en su totalidad.

10

INVESTIGACIÓN O DESARROLLO PATROCINADO FEDERALMENTE

[0002] [No aplicable]

15 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] El metilfenidato es un psicoestimulante que es un derivado anfetamínico de cadena sustituido. Similar a 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 capacidades de unión (NET) del transportador de dopamina (DAT) y el transportador de norepinefrina. Aunque un derivado de anfetamina, difiere la farmacología de metilfenidato y anfetamina, ya que la anfetamina es un sustrato del transporte de dopamina mientras que el metilfenidato trabaja como un bloqueador del transporte de dopamina. Como un inhibidor de

000002

recaptación de norepinefrina y dopamina, el metilfenidato de esta manera bloquea la recaptación de la dopamina y la norepinefrina (noradrenalina) en las neuronas presinápticas (y posiblemente estimula la liberación de dopamina desde las terminales nerviosas de dopamina en dosis altas), aumentando de esta manera los niveles de dopamina y norepinefrina en la sinapsis. En algunos estudios in vitro, el metilfenidato ha demostrado ser más potente como un inhibidor de captación /recaptación de norepinefrina cuando se compara con la dopamina. Sin embargo, algunos estudios in vivo han indicado que el metilfenidato es más potente en potenciar las concentraciones de dopamina extracelular que las concentraciones de norepinefrina. A diferencia de la anfetamina, se ha sugerido en la comunidad de investigación clínica y/o científica que el metilfenidato no parece facilitar de forma significativa la liberación de estos dos neurotransmisores de monoamina en dosis terapéuticas.

[0004] Se sabe que existen cuatro isómeros de metilfenidato: d-eritro-metilfenidato, l-eritro-metilfenidato, d-treo-metilfenidato, y l-treo-metilfenidato. Originalmente, el metilfenidato se comercializa 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 de la mezcla se asocia con el treo-isómero resultando en la comercialización del racemato de treo-metilfenidato aislado. Posteriormente, la comunidad científica determinó que el d- treo-isómero es responsable principalmente de la actividad estimulante. En consecuencia, se desarrollan nuevos

productos que contienen sólo *d-treo*-metilfenidato (también conocido como "*d-treo*-MPH").

[0005] Se considera que los estimulantes, que incluyen
5 metilfenidato ("MPH"), mejoran la actividad del sistema nervioso simpático y/o del sistema nervioso central (SNC). Los estimulantes tales como MPH y las diversas formas y derivados de los mismos se utilizan para el tratamiento de un amplio rango de afecciones y trastornos que abarcan predominantemente, por
10 ejemplo, trastorno de hiperactividad y déficit de atención (ADHD), trastorno por déficit de atención (ADD), obesidad, narcolepsia, supresión del apetito, depresión, ansiedad y/o vigilia.

15 [0006] El metilfenidato está aprobado actualmente por la Administración de Fármacos y Alimentos de los Estados Unidos ("FDA") para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención y narcolepsia. El metilfenidato también ha demostrado eficacia para algunas en indicaciones fuera de
20 etiqueta que incluyen depresión, obesidad y letargo. En algunas realizaciones, los profármacos de la tecnología actual se pueden administrar para el tratamiento del trastorno de hiperactividad por déficit de atención y narcolepsia, o cualquier afección que requiera el bloqueo de los transportadores de norepinefrina y/o
25 dopamina.

[0007] El trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) en niños ha sido tratado con estimulantes durante muchos años. Sin embargo, más recientemente, un aumento en el número de

000004

prescripciones para terapia de ADHD en la población adulta, en ocasiones, ha superado el crecimiento del mercado pediátrico. Aunque actualmente se presentan diversos fármacos en uso para el tratamiento de ADHD, que incluyen algunos estimulantes y algunas
5 drogas no estimulantes, se prescribe comúnmente el metilfenidato (comercialmente disponible de, por ejemplo, Novartis International AG (con sede en Basilea, Suiza) bajo la marca comercial Ritalin®). Más aún, durante los ensayos en aulas, se ha
10 mostrado que los no estimulantes son menos eficaces en mejorar el comportamiento y la atención de los niños afectados con ADHD que los derivados de la anfetamina.

[0008] Se observa deterioro del comportamiento (dolor por retirada de analgésicos o "ataques") en una porción significativa
15 de niños con ADHD cuando el medicamento desaparece, normalmente en la tarde o temprano en la noche. Los síntomas de dolor por retirada de analgésicos incluyen, por ejemplo, irritabilidad, mal humor, hiperactividad peor que en el estado no medicado, tristeza, llanto, y en raros casos episodios psicóticos. Los
20 síntomas pueden desaparecer rápidamente o luego de varias horas. Algunos pacientes pueden experimentar dolor por retirada de analgésicos/ataques tan graves que se debe interrumpir el tratamiento. Los efectos de dolor por retirada de analgésicos/ataques pueden dar lugar a comportamiento adictivo al
25 incitando al paciente para que se administre dosis adicionales de estimulante con la intención de evitar resultados negativos de dolor por retirada de analgésicos/ataques anticipados y los efectos secundarios.

[0009] Se han mostrado que los estimulantes, como el metilfenidato y la anfetamina, en la técnica convencional exhiben efectos noradrenérgicos y dopaminérgicos que pueden conducir a episodios cardiovasculares que comprenden, por ejemplo, aumento
5 del ritmo cardíaco, hipertensión, palpitaciones, taquicardia y en casos aislados cardiomiopatía, apoplejía, infarto de miocardio y/o muerte súbita. En consecuencia, los estimulantes disponibles actualmente exponen a los pacientes a anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otras indicaciones cardíacas graves
10 a riesgos de salud aún mayores y no se utilizan frecuentemente o se utilizan con precaución en esta población de pacientes.

[0010] El metilfenidato, al igual que otros estimulantes y derivados anfetamínicos, puede llegar a ser adictivo y es
15 propenso al abuso de sustancias. Se ha reportado abuso oral, y se puede lograr euforia a través de la administración intranasal e intravenosa.

[0011] El metilfenidato también ha limitado la solubilidad en
20 agua, especialmente en una forma no conjugada. Las propiedades de biodisponibilidad limitada y solubilidad en agua limitada hacen que la formulación de metilfenidato para administración oral sea más difícil porque son limitadas las formas de dosificación para la administración. Subsiste una necesidad en la técnica de más
25 formas solubles en agua y biodisponibles de metilfenidato que mantengan el beneficio farmacológico cuando se administra, en particular a través de la ruta oral.

[0012] La tecnología actual utiliza, por ejemplo, conjugación covalente de metilfenidato, varias formas y derivados de los mismos con cierto alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos para proporcionar, por ejemplo, biodisponibilidad mejorada y solubilidad de agua en aumento cuando se compara con metilfenidato no conjugado. La biodisponibilidad en aumento y/o solubilidad de agua en aumento en algunos casos proporciona la capacidad del profármaco o composición que se va a administrar en formas que no se utilizan fácilmente con el metilfenidato no conjugado. Por ejemplo, la solubilidad de agua en aumento del conjugado en comparación con metilfenidato no conjugado proporciona la capacidad del conjugado o profármaco que se va a administrar en una tira o película delgada oral con mayor capacidad de dosis de carga cuando se compara con metilfenidato no conjugado

[0013] En un aspecto, la tecnología actual proporciona una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado, el conjugado comprende por lo menos un metilfenidato, y por lo menos un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos. En algunos aspectos, la composición de profármaco comprende adicionalmente un ligador, en donde el ligador une químicamente por lo menos un metilfenidato con por lo menos un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos. En algunos aspectos, el ligador comprende por lo menos un grupo funcional (aciloxi)alquiloxi, derivados de los mismos, o combinaciones de los mismos.

000007

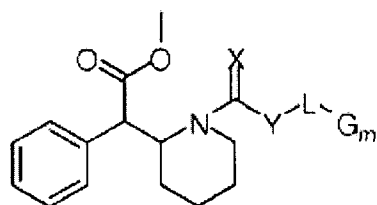
[0014] En aspectos adicionales, la tecnología actual proporciona uno o más conjugados de metilfenidato que comprenden metilfenidato, un derivado de los mismos, o combinaciones de los mismos y por lo menos un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos, en donde por lo menos un oxoácido es un ácido carboxílico.

[0015] En otro aspecto, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado de metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos y por lo menos un oxoácido inorgánico, o derivados de los mismos con un grupo -OH libre, un derivado orgánico del mismo, un derivado inorgánico del mismo, o una combinación de los mismos.

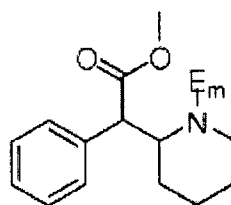
[0016] En un aspecto adicional, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado de metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos y un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos y a ligador, en donde el ligador comprende un grupo (aciloxi)alquilo, un derivado de los mismos o combinación de los mismos con la fórmula general $-C(O)O-X-O-$, en donde, X se selecciona de un grupo representativo que incluye alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido, heteroalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalqueno opcionalmente sustituido,

cicloalquinilo opcionalmente sustituido, o alcoxi opcionalmente sustituido.

[0017] En otro aspecto, la tecnología actual proporciona una
 5 composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado de metilfenidato que tiene una estructura de la fórmula (I) o la fórmula (II):



(I)



(II)

10 en donde X se selecciona del grupo que consiste de O, S, Se y NR^1 ; en donde Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste de O, S, Se, NR^2 y CR^3R^4 ; en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
 15 alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino,
 20 arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo,
 25 cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi,

cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxilo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, y polietilenglicol; en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxilo, nitro, oxo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol y tiol; en donde L está ausente o $-[-A - Z]-_n$; en donde A se

selecciona independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de CR^5R^6 , arilo, arilo sustituido, arileno, carbociclo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heterociclo y heteroarilo; en donde R^5 y R^6 se

5 seleccionan independientemente entre sí e independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi,

10 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi,

15 arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo,

20 cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxí, nitro, oxo,

25 policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol y tiol; en donde Z está ya sea ausente o se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de O, S, Se y NH; en donde n es 0-50; en donde G se selecciona independientemente

para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de alcohol, amina, aminoácido, amonio, oxoácido, péptido, poli(etilenglicoles) (PEG), tiol, derivados de los mismos y combinaciones de los mismos; en donde E es un oxoácido; y en
 5 donde m es 0-5.

[0018] En otro aspecto, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado, en donde por lo menos un conjugado puede ser, por
 10 ejemplo, nicotinato-CH₂OCO-metilfenidato, fosfato-CH₂OCO-metilfenidato, fosfato-CH₂OCO-metilfenidato, galato-CH₂OCO-metilfenidato, galato-CH₂OCO-metilfenidato, lactato-CH₂OCO-metilfenidato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-Val, metilfenidato-CO₂CH₂-
 15 nicotinoil-Gly-Ala, Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-metilfenidato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinamida, 6-aminohexanoato-CH₂OCO-metilfenidato, metilfenidato-CO[^]H[^]nicotinoil-O^tBu, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt, metilfenidato-CO₂CH₂-piridina, isonicotinato-CH₂OCO-metilfenidato,
 20 o fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-metilfenidato.

[0019] Más aún, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de profármaco que comprende por lo menos un oxialquil carbamato.

25

[0020] En aún otro aspecto, la tecnología actual proporciona un método para sintetizar químicamente cualesquier de los conjugados de metilfenidato de la tecnología actual al perforar las etapas

apropiadas al metilfenidato conjugado con por lo menos un ligando.

[0021] En aspectos adicionales, se consideran que las
5 composiciones de profármaco de la tecnología actual exhiben de
forma inesperada un índice de equivalente de liberación a
metilfenidato libre o no modificado. En otros aspectos, una o más
composiciones de profármaco de la tecnología actual se consideran
que exhiben de forma sorprendente un índice más lento de
10 liberación durante el tiempo cuando se compara con metilfenidato
no modificado.

[0022] En todavía otros aspectos, los conjugados o profármacos de
la tecnología actual se consideran que exhiben de forma
15 inesperada un absorción en aumento cuando se administra oralmente
según se compara con metilfenidato no modificado. Adicionalmente,
los conjugados o profármacos de la tecnología actual se
consideran que tienen de forma sorprendente biodisponibilidad en
aumento cuando se compara con metilfenidato no modificado.

20

[0023] En todavía un aspecto adicional, los conjugados o
profármacos de la tecnología actual se consideran que exhiben de
forma sorprendente menos variabilidad entre paciente en el perfil
farmacocinético oral (PK) cuando se compara con metilfenidato no
25 conjugado.

[0024] En aún otro aspecto, se proporcionan los conjugados o
profármacos de la tecnología actual en una cantidad suficiente
para proporcionar un AUC en aumento según se compara con

000013

metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares. En todavía otros aspectos, los conjugados o profármacos se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar un $C_{\max}$ en aumento inesperado según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares.

[0025] En todavía aspectos adicionales, los conjugados o profármacos de la tecnología actual se proporcionan en una cantidad suficiente para proporcionar un $C_{\max}$ sorprendentemente en aumento y un AUC en aumento según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares.

[0026] En todavía un aspecto alternativo, los conjugados o profármacos de la tecnología actual proporcionan efectos secundarios reducidos según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares, y también se contemplan en algunos aspectos alternativos para proporcionar potencial de abuso reducido cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

[0027] Adicionalmente, también se considera que los conjugados o profármacos de la tecnología actual proporcionan de forma inesperada una cantidad suficiente para proporcionar un $T_{\max}$ extendido según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares, y/o proporcionan un $T_{\max}$ equivalente según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares.

[0028] Más aún, la tecnología actual proporciona por lo menos un método para tratar uno o más pacientes (humano o animal) que tiene por lo menos una enfermedad, trastorno o afección mediada al controlar, evitar, limitar, o inhibir captación/recaptación de neurotransmisor o captación/recaptación de hormona que comprende administrar oralmente a uno o más pacientes una cantidad farmacéuticamente efectiva por lo menos una de la composiciones de profármaco de la tecnología actual.

10 [0029] En aún todavía un aspecto adicional, la tecnología actual proporciona por lo menos un método para tratar un paciente (humano o animal) que tiene por lo menos un trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central del paciente, que comprende administrar oralmente una cantidad
15 farmacéuticamente efectiva una o más composiciones de profármaco de la tecnología actual.

[0030] En aún otro aspecto, la tecnología actual proporciona uno o más métodos para administrar por lo menos una composición o profármaco de [metilfenidato] de la tecnología actual en donde la
20 administración reduce el número y/o cantidad de metabolitos producidos cuando se compara con metilfenidato no conjugado. En otros aspectos, se considera que uno o más métodos para administrar una o más composiciones o profármacos de
25 [metilfenidato] de la tecnología actual reducen la exposición del paciente a ácido ritalínico cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

[0031] En todavía una realización adicional, se considera que una o más composiciones o profármacos de la tecnología actual proporcionan una solubilidad de agua en aumento del conjugado con base en metilfenidato o profármaco en comparación con metilfenidato no conjugado. En otra realización, se considera que la solubilidad de agua en aumento permite que el profármaco sea formado en ciertas formas de dosificación en mayores concentraciones, potencia de dosificación, o mayores capacidades de carga de dosis que el metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, dichas formas de dosificación incluyen, por ejemplo, películas delgadas orales o tiras.

[0032] En todavía aún una modalidad adicional, se considera que la administración de una o más composiciones o profármacos con base en metilfenidato proporcionan una variabilidad entre paciente reducida de concentraciones de plasma de metilfenidato, y se consideran que tienen un perfil de seguridad mejorado cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

[0033] En aún otra realización alternativa, la tecnología actual proporciona por lo menos un método para tratar trastorno de hiperactividad por déficit de atención que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva de uno o más conjugados o composiciones de profármaco de la tecnología actual.

25

[0034] En otra realización adicional, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de profármaco para tratar por lo menos un paciente que tiene un trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central del

paciente, en donde por lo menos un profármaco o composición tiene un potencial de abuso reducido cuando se administra en comparación con metilfenidato no conjugado.

5 [0035] En una realización adicional, se contempla que uno o más profármaco con base en metilfenidato o composiciones de conjugado de la tecnología actual exhiben actividad farmacológica reducida o que se evita cuando se administra mediante rutas parenterales, o concentración reducida de metilfenidato liberado en el plasma o
10 sangre cuando se administra intranasalmente, intravenosamente, intramuscularmente, subcutáneamente o rectalmente cuando se compara con metilfenidato no conjugado libre cuando se administra en cantidades equimolares.

15 [0036] En todavía otra realización, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de conjugado con base con metilfenidato de profármaco que tiene un perfil de liberación extendido o controlado según se mide mediante concentraciones de metilfenidato liberado en plasma según se compara con
20 metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares. En algunas realizaciones, la concentración de metilfenidato liberado en plasma desde el profármaco puede aumentar más lentamente y durante un período de tiempo más largo después de la administración oral, resultando en un retraso en la
25 concentración de plasma pico del metilfenidato liberado y en una mayor duración de acción cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

[0037] En otro aspecto, la tecnología actual proporciona un equipo farmacéutico que comprende una cantidad específica de dosis individuales en un paquete que contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva por lo menos un conjugado de metilfenidato.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0038] Figura 1. Estructuras químicas de algunos hidroxibenzoatos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0039] Figura 2. Estructuras químicas de algunos ácidos heteroaril carboxílicos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0040] Figura 3. Estructuras químicas de algunos fenilacetatos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0041] Figura 4. Estructuras químicas de algunos bencilacetatos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0042] Figura 5. Estructuras químicas de algunos cinamatos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0043] Figura 6. Estructuras químicas de algunos ácidos dicarboxílicos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

5 [0044] Figura 7. Estructuras químicas de algunos ácidos tricarboxílicos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0045] Figura 8. Estructuras químicas de algunos oxoácidos
10 inorgánicos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0046] Figura 9. Estructuras químicas de algunos derivados de oxoácido inorgánico para uso en la fabricación de los conjugados
15 de la tecnología actual.

[0047] Figura 10. Estructuras químicas de algunos aminoácidos estándar para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

20

[0048] Figura 11. Estructuras químicas de algunos aminoácidos no estándar para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

25 [0049] Figura 12. Estructuras químicas de algunos aminoácidos sintéticos para uso en la fabricación de los conjugados de la tecnología actual.

[0050] Figura 13. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de nicotinato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0051] Figura 14. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de fosfato-CH₂OCO-MPH (datos combinados de tres estudios) con metilfenidato no conjugado en ratas (datos combinados de seis estudios).

[0052] Figura 15. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de fosfato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0053] Figura 16. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de galato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado (datos combinados de seis estudios) en ratas.

[0054] Figura 17. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de galato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0055] Figura 18. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de lactato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0056] Figura 19. Curvas de PK oral que comparan los conjugados de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp y MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0057] Figura 20. Curvas de PK oral que comparan los conjugados de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala y Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0058] Figura 21. Curvas de PK oral que comparan el conjugado de 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

5 [0059] Figura 22. Curvas de PK oral que comparan los conjugados de MPH-CO₂H₂nicotinoil-O^tBu y MPH-CO₂CH₂-nicotinato con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0060] Figura 23. Curvas de PK intranasal que comparan el
10 conjugado de MPH-CO₂H₂nicotinoil-O^tBu con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0061] Figura 24. Curvas de PK intranasal que comparan el
conjugado de MPH-CO₂CH₂-nicotinato con metilfenidato no conjugado
15 en ratas.

[0062] Figura 25. Curvas de PK oral que comparan los conjugados en MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt, MPH-CO₂CH₂-nicotinamida y MPH-CO₂CH₂-piridina con metilfenidato no conjugado en ratas.

20

[0063] Figura 26. Curvas de PK intranasal que comparan el
conjugado de MPH-CO₂CH₂-nicotinamida con metilfenidato no
conjugado en ratas.

25 [0064] Figura 27. Curvas de PK intranasal que comparan el
conjugado de MPH-CO₂CH₂-piridina con metilfenidato no conjugado
en ratas.

000021

[0065] Figura 28. Curvas de PK intravenosa que comparan el conjugado de MPH-CO₂CH₂-nicotinamida con metilfenidato no conjugado en ratas.

5 [0066] Figura 29. Curvas de PK intravenosa que comparan el conjugado de MPH-CO₂CH₂-piridina con metilfenidato no conjugado en ratas.

[0067] Figura 30. Curvas de PK oral que comparan los conjugados
10 de isonicotinato-CH₂OCO-MPH y fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-MPH con metilfenidato no conjugado en ratas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

15 [0068] La tecnología actual proporciona por lo menos un metilfenidato o uno o más derivados o combinaciones de los mismos (MPH, metil fenil(piperidin-2-il)acetato) conjugados con por lo menos un oxoácido orgánico o inorgánico para formar oxilalquil
carbamatos, que son composiciones y/o conjugados de profármacos
20 novedosos de metilfenidato. En algunas realizaciones, por lo menos un conjugado o profármaco de la tecnología actual se descubre de forma sorprendente al conjugar metilfenidato a una serie de oxoácidos orgánicos o inorgánicos a través de diversas moléculas de ligador. En algunas realizaciones, los ligadores son
25 grupos funcionales de (aciloxi)alquiloxi o derivados de los mismos. La cadena de ligador se conecta en un extremo a metilfenidato a través de un enlace de carbamato secundario y en el otro al oxoácido a través de un enlace de éster.

[0069] Se entiende que el uso del término "metilfenidato" aquí incluye cualquiera de las formas de estereoisómeros de 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 Ritalina®, Ritalin® SR, Methylin®, Methylin® ER (todos disponibles comercialmente de Novartis International AG, de Basilea, Suiza). El metilfenidato se utiliza en la tecnología actual puede ser cualquier estereoisómero de metilfenidato, que incluye, pero no se limita a, *d-eritro*-metilfenidato, *l-eritro*-metilfenidato, *d-treo*-metilfenidato y *l-treo*-metilfenidato. En algunas realizaciones, el metilfenidato puede ser una mezcla de dos o más racematos, por ejemplo, pero no se limita a, *d/l-eritro*-metilfenidato y *d/l-treo*-metilfenidato. En algunas realizaciones, los conjugados contienen *treo*-metilfenidato racémico. En otras realizaciones preferidas, el alcohol, amina, oxoácido, o tiol se une a un isómero *d-treo*-metilfenidato único. Dependiendo de la estructura química de los ligadores y alcoholes, aminas, oxoácidos, y tioles, así como también la composición quiral del metilfenidato a los cuales se une, los conjugados de profármaco resultantes pueden ser mezclas ópticamente activas de isómeros, mezclas racémicas, isómeros individuales o combinaciones de los mismos.

[0070] Como se utiliza aquí, se entiende que las frases tales como "disminuido", "reducido", "reducido" o "bajo" incluyen, por

lo menos, un cambio del 10% en la actividad farmacológica, área bajo la curva (AUC) y/o concentración de plasma pico ($C_{\text{máx}}$) con mayores cambios porcentuales que se prefieren para la reducción en el potencial abuso y potencial de sobredosis de los conjugados de la tecnología actual en comparación con 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 aumento en el mismo.

[0071] Como se utiliza aquí, el término "profármaco" se refiere a una sustancia convertida a partir de una forma inactiva de un fármaco en un fármaco activo en el cuerpo mediante una reacción química o biológica. En la tecnología actual, el profármaco es un conjugado de por lo menos un fármaco, metilfenidato, y por lo menos un oxoácido, por ejemplo. Por lo tanto, los conjugados de la tecnología actual son profármacos y los profármacos de la tecnología actual son conjugados.

[0072] Los profármacos a menudo son útiles porque, en algunas realizaciones, pueden ser más fáciles de administrar o procesar que el fármaco original. Pueden, por ejemplo, estar más biodisponibles mediante administración oral mientras que el fármaco original no. El profármaco también puede tener solubilidad mejorada en composiciones farmacéuticas sobre el fármaco original. Una realización de un profármaco sería un

conjugado de metilfenidato que se metaboliza para revelar el grupo funcional activo. En ciertas realizaciones, luego de administración in vivo, un profármaco se convierte químicamente a la forma biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente más activa del compuesto. En ciertas realizaciones, un profármaco se metaboliza enzimáticamente por una o más etapas o procesos a la forma activa biológicamente, farmacéuticamente o terapéuticamente del compuesto. Para producir un profármaco, un compuesto farmacéuticamente activo se modifica de tal manera que el compuesto activo se regenerará tras la administración in vivo. Se diseña el profármaco para alterar el metabolismo o las características de transporte de un fármaco en ciertas realizaciones, para enmascarar los efectos secundarios o la toxicidad, para mejorar la biodisponibilidad y/o solubilidad en agua, para mejorar el sabor de un fármaco o para alterar otras características o propiedades de un fármaco en otras realizaciones discretas.

[0073] En algunas realizaciones, la tecnología actual proporciona por lo menos una composición de profármaco que comprende por lo menos un conjugado. Por lo menos un conjugado puede comprender por lo menos un metilfenidato y por lo menos un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos. En algunas realizaciones, el conjugado comprende adicionalmente por lo menos un ligador. El ligador une químicamente el metilfenidato al alcohol, amina, oxoácido, o tiol a través de uno o más enlaces covalentes.

[0074] Dependiendo del ligador y el alcohol, amina, oxoácido, y tiol conjugado a metilfenidato o derivado del mismo, por lo menos un profármaco formado puede ser ya sea neutro (no cargado), un ácido libre, una base libre o una forma de sal aniónica o catiónica farmacéuticamente aceptable o mezclas de sal con cualquier relación entre componentes positivo y negativo. Estas formas de sal aniónica pueden incluir, pero no se limitan a, por ejemplo, acetato, l-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, d-camsilato, l-camsilato, citrato, edisilato, formato, 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, metilsufato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acetilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, colato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), hidroxibenzoato, hipurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosufonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, subsalicilato, tanato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato, octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, o undecilenato. Las formas de sal catiónica pueden incluir, pero no se limitan a, por ejemplo,

sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio, o trometamina.

[0075] Sin desear estar limitado a la siguiente teoría, se
5 considera que los profármacos/conjugados de la tecnología actual se someten a hidrólisis enzimática del enlace de éster in vivo, que posteriormente conduce a una reacción en cascada resultando en una rápida regeneración de metilfenidato y el oxoácido respectivo, metabolitos de los mismos y/o derivados de los
10 mismos. Los alcoholes, aminas, oxoácidos, tioles o derivados de éstos de la tecnología actual son no tóxicos o tienen muy baja toxicidad en los niveles de dosis dados y se conocen preferiblemente fármacos, productos naturales, metabolitos, o compuestos GRAS (Generalmente Reconocidos Como Seguros) (por
15 ejemplo, conservantes, colorantes, sabores, etc.) o Imitadores no tóxicos o sus derivados.

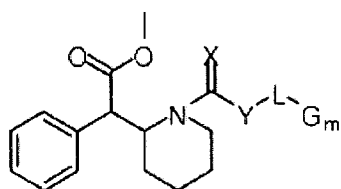
Estructuras Generales y Definiciones

20 [0076] Las abreviaturas de los componentes de los conjugados de la tecnología actual incluyen: MPH representa metilfenidato; MPH-HCl representa clorhidrato de metilfenidato; Asp representa aspartato; Val representa valina; XBU representa terc- butilo; Et significa acetato.

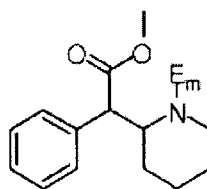
25

[0077] En algunas realizaciones, la estructura general de los profármacos de metilfenidato de la tecnología actual se puede representar ya sea por la fórmula (I) o por la fórmula (II):

000027

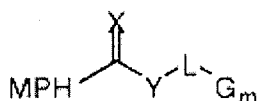


(I)

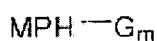


(II)

Para simplificar los dibujos, fórmulas (I) y (II) también se pueden representar como:



(I)



(II)

5

en donde X se selecciona de O, S, Se o NR^1 ;

Y está ausente o se selecciona de O, S, Se, NR^2 o CR^3R^4 ;

R^1 y R^2 se seleccionan independientemente de hidrógeno,

10 alquenoilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido,

15 arilalquenoilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo,

20 cicloalquenoilo, cicloalquenoilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenoilo,

heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxí,
policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo,
5 policicloalquilalquilo, o polietilenglicol;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente de hidrógeno,
alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo,
alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio,
alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi,
10 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo,
alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio,
arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo,
arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio,
arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi,
15 arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo,
arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio,
ariltioalquilo, ciano, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo,
carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino,
cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo,
20 cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo,
heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo,
heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino,
heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo,
heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxí, nitro, oxo,
25 policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo,
policicloalquilalquilo, polietilenglicol o tiol;

L está ausente o $\text{---}[\text{A-Z}]_n\text{---}$;

A se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición de CR^5R^6 o arilo opcionalmente sustituido, arileno, carbociclo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heterociclo, heteroarilo;

5 R^5 y R^6 se seleccionan independientemente entre sí e independientemente para cada subunidad de repetición de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, 10 alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo, amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, 15 arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, 20 cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxilo, 25 nitro, oxo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol o tiol;

Z está ya sea ausente o se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición de O, S, Se o NH;

000030

n es 0-50;

G se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición de alcohol, amina, aminoácido, amonio, oxoácido, péptido, poli(etilenglicoles) (PEG) o tiol, o derivados de los
5 mismos o combinaciones de los mismos;

E es un oxoácido; y

m es 0-5.

[0079] En algunas realizaciones de la fórmula (I), uno o más
10 entidades G se unen covalentemente a L, Y (si L está ausente), o un otro G (por ejemplo, uno o más de un G adicional). Las múltiples ocurrencias de G pueden ser todas idénticas, todas únicamente diferentes o una mezcla de ambas. En algunas realizaciones de la fórmula (II), una o más entidades de E (hasta
15 entidades m) se unen covalentemente al nitrógeno en el anillo de piperidina de metilfenidato o a otro E. Las múltiples ocurrencias de E pueden ser todas idénticas, todas únicamente diferentes o una mezcla de ambos.

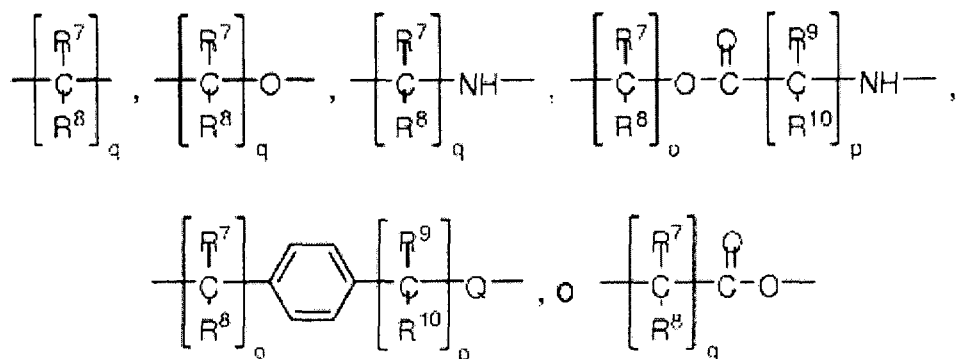
20 [0080] En algunas realizaciones de la fórmula (I), X es O.

[0081] En algunas realizaciones de la fórmula (I), Y está ausente o se selecciona de O o N. En las realizaciones preferidas adicionales de la fórmula (I), Y es N.

25

[0082] En otras realizaciones preferidas de la fórmula (I), L se selecciona de:

000031



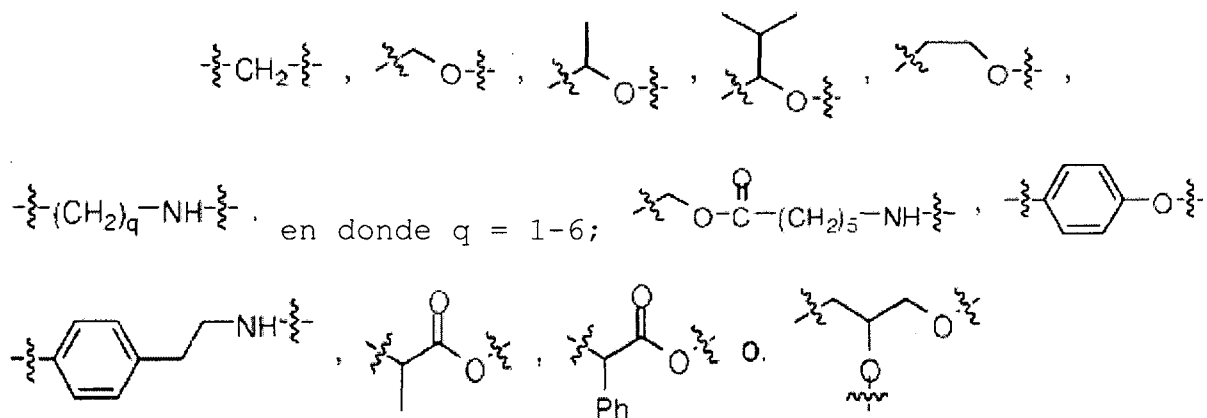
en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} se seleccionan independientemente para cada subunidad de repetición de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroarilo, o heterociclo. Preferiblemente, R^7 y R^9 se seleccionan independientemente para cada subunidad de repetición de hidrógeno, alquilo, alcoxi, aril o arilo sustituido, y R^8 y R^{10} son preferiblemente hidrógeno;

q es 1 -10, preferiblemente 1 -5;

o y p son 0-10, preferiblemente 0-2; y

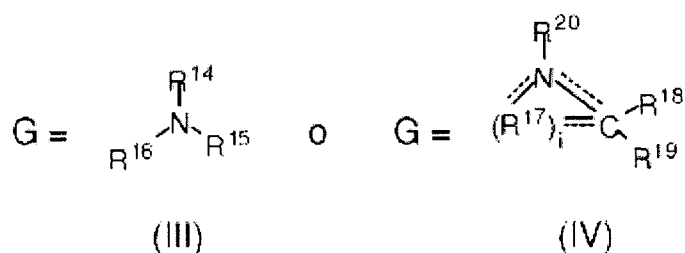
Q es NH o O.

[0083] En algunas realizaciones preferidas adicionales de la fórmula (I), L se selecciona de:



[0084] En otras realizaciones preferidas de la fórmula (I), G se selecciona de oxoácidos, aminas terciarias o derivados de poli(etilenglicol).

- 5 [0085] En algunas realizaciones de la fórmula (I), G es una amina terciaria que se define generalmente por las fórmulas (III) y (IV):



- 10 en donde R^{17} se selecciona independientemente para cada subunidad de repetición de O, S, Se, NR^{21} o $\text{CR}^{22}\text{R}^{23}$;

- R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{20} , R^{21} se seleccionan independientemente de alqueno, alquenoaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, arilalqueno, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalqueno, cicloalquenoalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalqueno,

heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxí,
policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo,
5 policicloalquilalquilo, o polietilenglicol;

R^{20} también puede estar ausente;

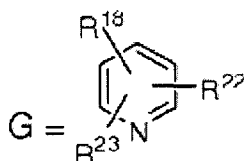
R^{18} , R^{19} , R^{22} , R^{23} se seleccionan independientemente entre sí e
independientemente para cada subunidad de repetición (de R^{17}) de
hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi,
10 alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo,
alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino,
alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio,
alquinilo, alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo,
amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi,
15 arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo,
arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino,
arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo,
arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo,
arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano,
20 cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo, cicloalquilo,
cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi,
cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo,
halo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo,
heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
25 heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxí,
nitro, oxo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo,
policicloalquilo, policicloalquilalquilo, polietilenglicol o tio;
y

i es 0-10.

[0086] En algunas realizaciones, la fórmula (IV) es un heterociclo con un tamaño de anillo de 3-10 átomos, de los cuales por lo menos uno es un átomo de nitrógeno y por lo menos uno es un átomo de carbono, y el anillo puede ser alifático que contiene cualquier número químicamente factible y combinación de enlaces sencillo, doble o triple o el anillo puede ser aromático.

[0087] En otras realizaciones, G se une de forma covalente a L a través de su nitrógeno terciario (véase fórmulas (III) y (IV)) o a través de un grupo funcional amino, hidroxilo o carboxilo de uno de sus sustituyentes.

[0088] En algunas realizaciones de la fórmula (I), las aminas terciarias se definen por la fórmula (V), una sub-clase de la fórmula (IV) en donde:



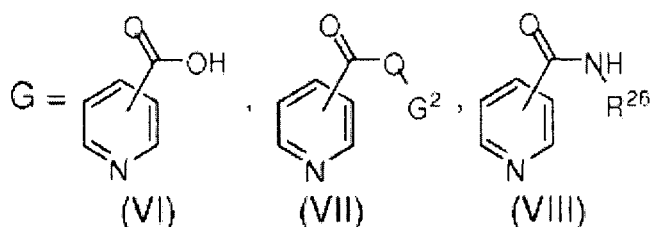
(V); y

20

R^{18} , R^{22} y R^{23} son como se define para la fórmula (IV).

[0089] Algunas realizaciones preferidas adicionales de la fórmula (V) se definen por las fórmulas (VI), (VII) y VIII):

000035



[0090] En estas realizaciones de la fórmula (V), G es un derivado de carboxipiridina, preferiblemente ácido nicotínico, opcionalmente unido a través de un éster o enlace amida a un segundo grupo funcional, G². En algunas realizaciones, G² es preferiblemente un alcohol o un oxoácido, más preferiblemente un aminoácido.

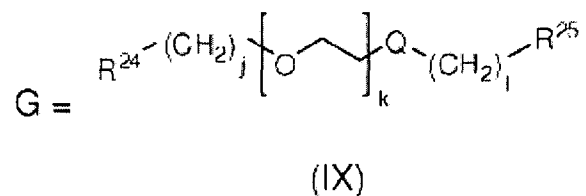
[0091] En estas realizaciones de la fórmula (VIII), R²⁶ se selecciona de hidrógeno, alquenoilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, arilalquenoilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalquenoilo, cicloalquenoilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenoilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,

heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi, heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxilo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, o polietilenglicol.

5

[0092] En algunas realizaciones de la fórmula (VIII), R^{26} es preferiblemente hidrógeno o alquilo.

[0093] En otras realizaciones de la fórmula (I), los derivados de
10 poli(etilenglicol) se definen generalmente por la fórmula (IX):



en donde R es H o NH_2 ;

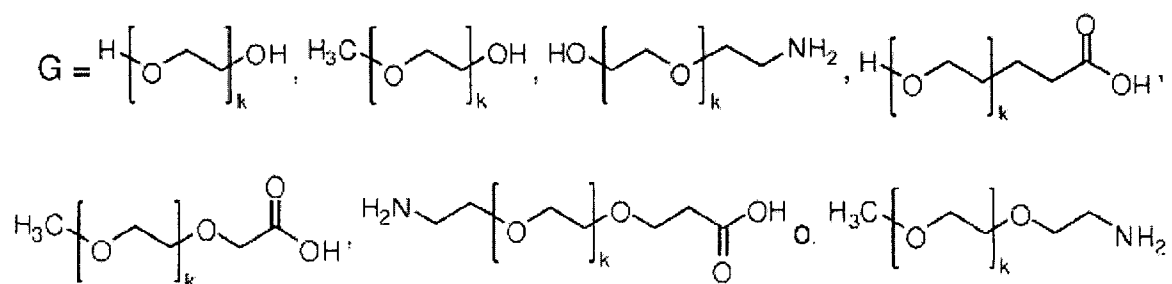
R^{25} es H, NH_2 o CO_2H ;

15 Q está ausente o O;

j y l son 0-5; y

k es 1 -100.

[0094] En algunas realizaciones de la fórmula (I), los derivados
20 de poli(etilenglicol) son:



en donde k es 1 -100, preferiblemente 1 -50 o 1 -10.

000037

[0095] En algunas realizaciones de la fórmula (II), E es un oxoácido, preferiblemente un aminoácido.

5 Oxoácidos

[0096] Oxoácidos (es decir, oxiácidos, oxo ácidos, oxi-ácidos, oxiácidos, oxácidos) de la presente tecnología son una clase de compuestos que contienen oxígeno, por lo menos otro elemento, y
10 por lo menos un hidrógeno unido a oxígeno, y que produce una base de conjugado mediante la pérdida de iones de hidrógeno positivos (protones). Los oxoácidos se pueden categorizar en ácidos orgánicos o ácidos inorgánicos y sus derivados. Los ácidos orgánicos incluyen ácidos carboxílicos. Los ácidos carboxílicos
15 se han difundido en la naturaleza (que ocurren en forma natural), pero los ácidos carboxílicos también pueden ser no naturales (sintéticos). Los ácidos carboxílicos se pueden categorizar en numerosas clases con base en su estructura molecular o fórmula, y se pueden superponer muchas clases diferentes.

20

[0097] Sin esperar limitar el alcance de una clasificación, los ácidos carboxílicos de la presente tecnología se pueden agrupar en las siguientes categorías: ácidos carboxílicos alifáticos, ácidos carboxílicos arilo, ácidos dicarboxílicos, ácidos
25 policarboxílicos, y aminoácidos.

[0098] Los ácidos carboxílicos alifáticos para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, heteroátomo que contiene o anillo que contiene ácidos

000038

carboxílicos saturados, monoinsaturados, poliinsaturados, acetilénicos, sustituidos (por ejemplo, alquilo, hidroxilo, metoxi, halogenado, etc.). Los ejemplos adecuados de ácidos carboxílicos saturados incluyen, pero no se limitan a, por

5 ejemplo, ácido metanoico, etanoico, propanoico, butanoico, pentanoico, hexanoico, heptanoico, octanoico, ácido 2-propilpentanoico, nonanoico, decanoico, dodecanoico, tetradecanoico, hexadecanoico, heptadecanoico, octadecanoico, o eicosanoico. Los ácidos monocarboxílicos saturados para la

10 práctica de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido 4-decenoico, 9-decenoico, 5-lauroleico, 4-dodecenoico, 9-tetradecenoico, 5-tetradecenoico, 4-tetradecenoico, 9-hexadecenoico, 6-hexadecenoico, 6-octadecenoico, o 9-octadecenoico.

15

[0099] Los ácidos policarboxílicos adecuados saturados para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácidos sórbico, octadecadienoico, octadecatrienoico, octadecatetraenoico, eicosatrienoico, eicosatetraenoico,

20 eicosapentaenoico, docosapentaenoico, o docosahexaenoico. Los ácidos carboxílicos acetilénicos adecuados para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a ácidos octadecinoico, octadeceninoico, 6,9-octadeceninoico, heptadeceninoico, tridecatetraenediinoico, tridecadienotriinoico,

25 octadecadienodiinoico, heptadecadienodiinoico, octadecadienodiinoico, octadecenediinoico, u octadecenetriinoico.

[00100] Los ácidos carboxílicos sustituidos adecuados para la práctica de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan

000039

a, por ejemplo, ácidos metilpropanoico, isovalérico, metilhexadecanoico, 8-metil-6-nonenoico, metiloctadecanoico, trimetiloctacosanoico, trimetiltetracosenoico, heptametiltriacontanoico, tetrametilhexadecanoico, 5 tetrametilpentadecanoico, láctico, glicérico, glicólico, treónico, 3-hidroxi propiónico, hidroxi octadecatrienoico, hidroxi octadecenoico, hidroxi tetracosanoico, 2-hidroxi butírico, 3-hidroxi butírico, 4-hidroxi butírico, 4-hidroxi pentanoico, hidroxi octadecadienodienoico, hidroxi octadecadienoico, 10- 10 hidroxidecanoico, hidroxidecenoico, hidroxi eicosenoico, hidroxi eicosadienoico, hidroxi hexadecanoico, dihidroxitetracosenoico, dihidroxidocosanoico, hidroxidocosanoico, trihidroxioctadecanoico, trihidroxi hexadecanoico, trihidroxiicosahexaenoico, 15 trihidroxiicosapentaenoico, 2-metoxi-5-hexadecenoico, 2-metoxi hexadecanoico, 7-metoxi-4-tetradecenoico, 9-metoxipentadecanoico, 1 1 -metoxiheptadecanoico, 3-metoxidocosanoico, diacetoxidocosanoico, 2-acetoxidocosanoico, 2-acetoxitetracosanoico, 2-acetoxihexacosanoico, 9-oxononanoico, 20 oxodecanoico, oxododecenoico, hidroxi oxodecenoico, 10-oxo-8-decenoico, fluoro octadecenoico, fluorodecanoico, fluorotetradecanoico, fluorohexadecanoico, fluoro octadecadienoico, clorohidroxi hexadecanoico, clorohidroxi octadecanoico, diclorooctadecanoico, 3-bromo-2-nonaenoico, 9,10-dibromooctadecanoico, 9,10,12,13-tetrabromooctadecanoico, 10-nitro-9,12-octadecadienoico, 12-nitro-9,12-octadecadienoico, 9-nitro-9-octadecenoico, 9-oxo-2-decenoico, 9-oxo-13-octadecenoico, oxooctadecatrienoico, 15-oxo-

18-tetracosenoico, 17-oxo-20-hexacosenoico, o 19-oxo-22-octacosenoico.

[00101] Los ejemplos adecuados de heteroátomo que contiene ácidos
 5 carboxílicos incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido
 9-(1,3-nonadienoxi)-8-nonenoico, 9-(1,3,6-nonatrienoxi)-8-
 nonenoico, 12-(1-hexenoxi)-9,11-dodecadienoico, 12-(1,3-
 hexadienoxi)-9,11-dodecadienoico, 2-dodecilsulfanilacético, 2-
 tetradecilsulfanilacético, 3-tetradecilsulfanilprop-2-enoico, o
 10 3-tetradecilsulfanilpropanoico. Los ejemplos adecuados de anillo
 que contiene ácidos carboxílicos incluyen, pero no se limitan a,
 por ejemplo, ácido 10-(2-Hexilciclopropil)decanoico, 3-(2-[6-
 bromo-3,5-nondienilciclopropil)propanoico, 9-(2-
 hexadecilciclopropilidene)non-5-enoico, 8-(2-octil-1-
 15 ciclopropenil)octanoico, 7-(2-octil-1-ciclopropenil)heptanoico,
 9,10-epoxioctadecanoico, 9,10-epoxi12-octadecenoico, 12,13-epoxi-
 9-octadecenoico, 14,15-epoxi-11-eicosenoico, 11-(2-
 ciclopenten-1-yl)undecanoico, 13-(2-ciclopenten-1-
 11)tridecanoico, 13-(2-ciclopentenil)-6-tridecenoico, 11-
 20 cicloHexilundecanoico, 13-cicloHexiltridecanoico, 7-(3,4-dimetil-
 5-pentilfuran-2-il)heptanoico, 9-(4-metil-5-pentilfuran-2-
 il)nonanoico, 4-[5]-ladderano-butanoico, 6-[5]-ladderano-
 hexanoico, o 6-[3]-ladderano-hexanoico.

25 [00102] Los ácidos carboxílicos arilo adecuados para uso en la
 presente tecnología para conjugar metilfenidato, derivados de los
 mismos o combinaciones de los mismos incluyen, por ejemplo,
 compuestos que contienen por lo menos un grupo carboxilo unido a
 un anillo aromático. Los ácidos carboxílicos arilo adecuados de

la presente tecnología pueden incluir, pero no se limitan a, por ejemplo:

(a) ácidos carboxílicos arilo en donde el grupo de ácido
5 carboxílico se une directamente a la unidad estructural arilo,
que incluye, pero no se limita a, benzoatos o ácidos arilo hetero
carboxílicos;

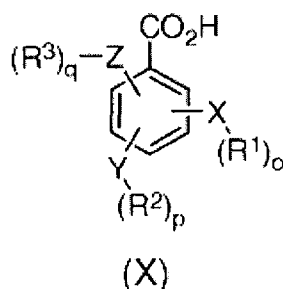
(b) ácidos carboxílicos arilo en donde el grupo de ácido
10 carboxílico se separa por un carbono de la unidad estructural
arilo, que incluyen, pero no se limitan a, ácidos fenipropiónicos
ramificados, u otros derivados de fenilacetato; o

(c) ácidos carboxílicos arilo en donde el grupo de ácido
15 carboxílico se separa por dos carbonos de la unidad estructural
arilo, que incluyen, pero no se limitan a, bencilacetatos
sustituídos, derivados de los mismos o análogos de ácido
cinnámico.

20 [00103] Algunas realizaciones de la presente tecnología
proporcionan ácidos carboxílicos arilo de la categoría (a), (b),
o (c) conjugados con metilfenidato, derivados de los mismos, o
combinaciones de los mismos. Algunas realizaciones de la presente
tecnología proporcionan ácidos carboxílicos arilo de la categoría
25 (a) conjugados con metilfenidato, derivados de los mismos o
combinaciones de los mismos, en donde el ácido carboxílico arilo
de la categoría (a) es benzoatos, heteroácidos carboxílicos arilo
o derivados de los mismos.

Benzoatos

[00104] Algunas realizaciones de la presente tecnología proporcionan por lo menos un conjugado de metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, y por lo menos un benzoato. Los benzoatos comunes adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido benzoico, o hidroxibenzoatos (por ejemplo, análogos de ácido salicílico). La estructura general de benzoatos para uso en la presente tecnología se muestra en la fórmula (X):



en donde X, Y y Z se puede seleccionar independientemente de un grupo representativo que incluye H, O, S o $-(\text{CH}_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 , por ejemplo, se puede seleccionar independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, sustituido arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo; o, p, q puede ser independientemente ya sea 0 o 1 ; y x es un entero entre 1 y 10.

[00105] Los benzoatos son comunes en la naturaleza y se pueden encontrar en su forma libre, como una sal, o como ésteres y amidas. También se utilizan numerosos análogos de ácido benzoico

en la industria de alimentos y fármacos. Algunos de los benzoatos más abundantes son derivados con grupos hidroxilo. La función hidroxilo puede estar presente en su forma libre o finaliza con otra unidad estructural química, preferiblemente, pero no limitado a, grupos metilo o acetilo. El anillo fenilo puede tener sustituyentes adicionales.

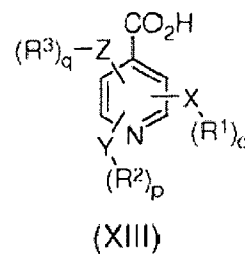
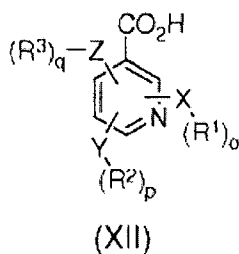
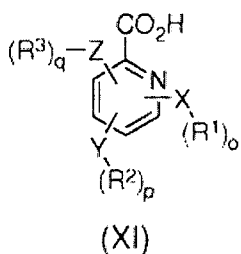
[00106] Los benzoatos adecuados incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido benzoico, o hidroxibenzoatos (por ejemplo, análogos de ácido salicílico). Los ejemplos adecuados de hidroxibenzoatos para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido o,m,p-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-dimetilsalicílico, ácido o,m,p-timótico, diflusinal, ácido o,m,p-anísico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico (2,3-DHB), ácido , β , γ -resorcílico, ácido protocatechuico, ácido gentísico, ácido piperonílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 4-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido 6-metoxisalicílico, ácido 3-hidroxibenzoico, ácido 4-hidroxibenzoico, ácido 5-hidroxibenzoico, ácido vaníllico, ácido isovaníllico, ácido 5-hidroxibenzoico, ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,5-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido verátrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico), ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido gálico, ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, ácido 2,3,6-trihidroxibenzoico, ácido 2,4,5-trihidroxibenzoico, ácido 3-O-metilgálico (3-OMGA), ácido 4-O-metilgálico (4-OMGA), ácido 3,4-O-

dimetilgállico, ácido sianillóico, o ácido 3,4,5-trimetoxi benzoico. Algunas estructuras de hidroxibenzoatos adecuados para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 1.

5

Ácidos arilo hetero carboxílicos

[00107] En otras realizaciones, la presente tecnología proporciona composiciones de profármaco que comprenden por lo
10 menos un conjugado de metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, y uno o más ácidos aril o heteroaril carboxílicos. De forma adecuada, el heteroátomo de productos naturales comunes y metabolitos es nitrógeno. Las estructuras generales de ácidos hetero aril carboxílicos y derivados de los
15 mismos se ilustran en las fórmulas (XI), (XII) y (XIII):



en donde X, Y y Z se puede seleccionar independientemente del
20 grupo representativo que incluye H, O, S o $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se puede seleccionar independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo,

000045

cicloalquenilo o cicloalquinilo; o, p, q se puede seleccionar independientemente de 0 o 1 ; y x es un entero entre 1 y 10.

[00108] Los compuestos heterocíclicos de nitrógeno se encuentran
5 comúnmente en la naturaleza y están implicados en diversas
funciones biológicas en plantas y animales. Los ejemplos
adecuados de ácidos heteroaril carboxílicos para uso en la
práctica de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan
a, por ejemplo, derivados piridina, algunos de cuales cumplen una
10 función importante en el metabolismo de nicotinato y triptofan.
En estos compuestos, un carbono del anillo fenilo se reemplaza
por un átomo de nitrógeno. A pesar del grupo carboxilo, este
grupo de compuestos pueden tener sustituyentes adicionales,
preferiblemente pero no limitado a, grupos hidroxilo.

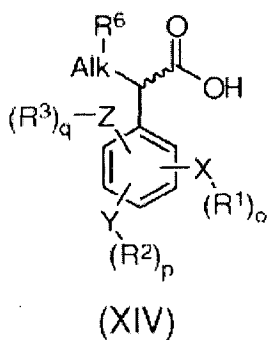
15

[00109] Los ejemplos adecuados de ácidos heteroaril carboxílicos
para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan
a, ácido nicotínico (niacina), ácido isonicotínico, ácido
picolínico, ácido 3-hidroxipicolínico, ácido 6-hidroxicotínico,
20 ácido citrazínico, ácido 2,6-dihidroxicotínico, ácido
quinurénico, ácido xanturénico, 6- ácido hidroxiquinurénico,
ácido 8-metoxiquinurénico, ácido 7,8-dihidroxicinurénico, o
ácido 7,8-dihidro-7,8-dihidroxicinurénico. Algunas estructuras
de ácidos heteroaril carboxílicos adecuados para uso en la
25 práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la
Figura 2.

Ácidos aril carboxílicos

000046

[00110] Algunas realizaciones de la presente tecnología proporcionan ácidos carboxílicos arilo de la categoría (b) conjugados con metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, en donde los ácidos carboxílicos adecuados con un grupo carboxilo separado por un carbono de la unidad estructural arilo incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácidos fenilpropiónicos ramificados (es decir, 2-metil-2-fenilacetatos) u otros derivados de fenilacetato, por ejemplo, compuestos que tienen la fórmula general como se describe en la fórmula (XIV) adelante. En algunas realizaciones, el ácido carboxílico es un fenilacetato, un fenilpropionato ramificado, un fenilpropionato no ramificado (bencilacetato), un fenilpropenoato (cinnamato), sales de los mismos, derivados de los mismos, o combinaciones de los mismos. Los ejemplos adecuados de estos compuestos, incluyen, pero no se limitan a, ciertos tipos de NSAID (Fármacos Anti-inflamatorios No Esteroides), tal como profenos, o metabolitos tirosina (tal como p-hidroxifenil piruvato), entre otros. La estructura general de ácidos fenilpropiónicos u otros derivados de fenilacetato de la presente tecnología se muestra en la fórmula (XIV):



en donde X, Y y Z se puede seleccionar independientemente del grupo representativo que incluye H, O, S o $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 se puede seleccionar independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, sustituido arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo; o, p, q puede ser independientemente ya sea 0 o 1; Alk es una cadena alquilo $-(CH_2)_n-$ con n es 0 o 1; x es un entero entre 1 y 10; y R^6 se selecciona de H, OH o carbonilo.

Fenilacetatos

[00111] Los ácidos fenilacéticos abarcan diversos subgrupos de productos naturales, metabolitos y farmacéuticos. Dicho subgrupo de farmacéuticos son "profenos", un tipo de NSAID y derivados de ciertos ácidos fenilpropiónicos (es decir, análogos de ácido 2-metil-2-fenilacético). Algunos otros fenilacetatos tienen funciones centrales en el metabolismo fenilalanina y tirosina. Los fenilacetatos adecuados de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, ácido fenilacético (ácido hidratrópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatechuico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovaníllico, ácido homoisovaníllico, ácido homoverátrico, ácido atrópico, ácido d,l-trópico, diclofenaco, ácido d,l-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-d,l-mandélico, ácido vanillil-d,l-mandélico, ácido isovanillil-d,l-mandélico, ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, quetoprofeno, o naproxeno. Algunas

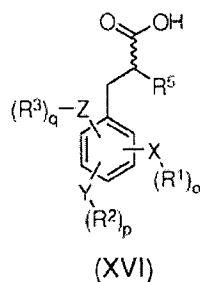
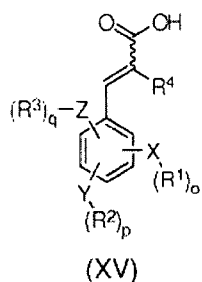
000048

estructuras de fenilacetatos adecuados para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 3.

Bencilacetatos y Cinnamatos

5

[00112] En algunas realizaciones de la presente tecnología, los ácidos carboxílicos arilo de la categoría (c) son conjugados con metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, en donde los ácidos carboxílicos arilo de la categoría (c) incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, bencilacetatos, derivados sustituidos de los mismos o análogos de ácido cinnámico, por ejemplo compuestos con las fórmulas generales (XV) y (XVI) adelante:



15

en donde X, Y y Z se puede seleccionar independientemente de un grupo representativo que incluye H, O, S o -(CH₂)_x-; R¹, R² y R³ se puede seleccionar independientemente de cualquiera de los siguientes: H, alquilo, alcoxi, arilo, sustituido arilo, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenilo o cicloalquinilo; o, p, q puede ser independientemente ya sea 0 o 1 ; x es un entero de 1 a 10; R⁴ es H o OH; y R⁵ es H, OH o carbonilo. Ambas clases de compuestos son

25

000049

abundantes en la naturaleza en la forma de productos naturales o metabolitos (por ejemplo, metabolismo de fenilalanina). El grupo carboxilo se puede unir directamente al anillo aromático o se separa por una cadena alquilo o alquenilo. La longitud de la

5 cadena del grupo alquilo o alquenilo para uso en esta tecnología no debe exceder preferiblemente dos carbonos no ramificados, pero no se limita en los números de átomos en las cadenas laterales potenciales o grupos funcionales adicionales.

10 [00113] La presente tecnología también incluye carbono solo arilo y grupos arilo con heteroátomos (heteroarilo). El grupo arilo o heteroarilo que se conecta directamente o a través de una cadena alquilo o alquenilo para la función carboxilo, debe ser preferiblemente un anillo de 6 miembros y debe contener

15 preferiblemente ninguno o un heteroátomo. Cabe apreciar por aquellos expertos en la técnica que los anillos aromáticos o alifáticos sustituidos o no sustituidos adicionales se pueden fusionar a dicha unidad estructural arilo o heteroarilo de 6 miembros.

20

[00114] Los bencilacetatos se definen por un grupo etileno entre la función carboxilo y el anillo fenilo. La cadena alquilo y la unidad estructural arilo puede tener, por ejemplo, sustituyentes, preferiblemente grupos hidroxilo. Algunos compuestos de esta

25 clase se pueden encontrar en el metabolismo fenilalanina. Los ejemplos adecuados de bencilacetatos para uso en la práctica de la presente tecnología incluyen pero no se limitan a, por ejemplo, ácido bencilacético, ácido melilótico, ácido 3-hidroxifenilpropanoico, ácido 4-hidroxifenilpropanoico, ácido

000050

2,3-dihidroxifenilpropanoico, ácido d,l-fenilláctico, ácido o,m,p-hidroxi-d,l-fenilláctico, o ácido fenilpirúvico. Algunas estructuras de bencilacetatos adecuados para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 4.

5

[00115] Los ácidos cinnámicos (ácidos 3-fenilacrílicos) son análogos insaturados de ácidos bencilacéticos, que se encuentran ubicuamente en plantas y frutas. Los cinnamatos ocurren en dos formas isoméricas: cis (Z) y trans (E). El uso de cinnamatos en la presente tecnología puede ser la forma de isómero, pero están preferiblemente en la configuración trans. Similar a los bencilacetatos, los derivados de ácido cinnámico se pueden sustituir en la unidad estructural alquenilo o arilo de la molécula. Los sustituyentes preferidos son grupos hidroxilo y metoxi. Ciertos cinnamatos cumplen una función clave en el metabolismo de fenilalanina. Algunos cinnamatos adecuados para uso en la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido cinnámico, ácido o,m,p-coumárico, ácido 2,3-dihidroxi cinnámico, ácido 2,6-dihidroxi cinnámico, ácido 5-caffeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlic, ácido 5-hidroxiferúlico, ácido sinápico, o ácido 2-hidroxi-3-fenilpropenoico. Las estructuras de cinnamatos adecuados para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 5.

25

Ácidos Dicarboxílicos y Tricarboxílicos

[00116] En algunas realizaciones, el metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, se pueden conjugar con

000051

57

uno o más ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos. Los ácidos dicarboxílicos son compuestos con dos grupos carboxilos con una fórmula general de HOOC-R-COOH , en donde R puede ser un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo o arilo, o derivados de los mismos.

5 Los ácidos dicarboxílicos pueden tener cadenas de carbono rectas o cadenas de carbono ramificadas. La longitud de cadena de carbono puede ser corta o larga. Los ácidos policarboxílicos son ácidos carboxílicos con tres o más grupos carboxilos. Los ejemplos adecuados de ácidos dicarboxílicos y tricarboxílicos
10 para la práctica de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, por ejemplo, ácido oxálico, malónico, succínico, glutárico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebácico, brassílico, tápsico, málico, tartárico, dihidroximesoxálico, cc-hiroxiglutárico, metilmalónico, meglutol, diaminopimélico,
15 carbamoilo aspártico, fumárico, maleico, mesacónico, 3-metilglutacónico, traumático, ácido ftálico, isoftálico, tereftálico, dipicolínico, ácido cítrico, isocítrico, carballílico, o ácido trimésico. Algunas estructuras de ácidos dicarboxílicos adecuados para uso en la práctica de la presente
20 tecnología se pueden encontrar en la Figura 6 y algunas estructuras de ácidos tricarboxílicos adecuados para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 7.

25 Oxoácidos Inorgánicos

[00117] En algunas realizaciones de la presente tecnología, por lo menos un metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, se conjuga con por lo menos un

000052

52

oxoácido inorgánico o un derivado orgánico o inorgánico de los mismos. Los oxoácidos inorgánicos de la presente tecnología contienen un grupo -OH (por ejemplo, ácido fosfórico) o pueden ser derivados orgánicos o inorgánicos de los mismos (por ejemplo, fosfonatos, difosfatos). Algunos ejemplos adecuados de oxoácidos inorgánicos y sus derivados incluyen, pero no se limitan a, fosfatos, fosfonatos, fosfinatos, fosforamidatos, fosforamiditas, difosfatos, trifosfatos, bifosfonatos, fosforotioatos, fosforoditioatos, fosfitos, sulfatos, sulfonatos, sulfamatos, sulfitos, tiosulfatos, tiosulfitos, sulfinatos, nitrato, nitrito, boratos, boronatos, hipoclorito, carbonatos, o carbamatos. Las estructuras generales de algunos oxoácidos inorgánicos para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 8 y las estructuras de algunos derivados orgánicos o inorgánicos de oxoácidos inorgánicos para uso en la práctica de la presente tecnología se pueden encontrar en la Figura 9.

[00118] Las realizaciones preferidas de la presente tecnología incluyen uno o más oxoácidos inorgánicos que sin ésteres fosfato. La mayor parte de las realizaciones preferidas incluyen oxoácidos inorgánicos que son monoésteres fosfato, incluso más preferiblemente ácido fosfórico.

[00119] Los oxoácidos preferidos adicionales de la presente tecnología incluyen ácidos grasos, ácidos hidroxí carboxílicos, aminoácidos, ácidos fosfóricos opcionalmente esterificados y ácidos dicarboxílicos opcionalmente esterificados. Los oxoácidos más preferidos de la presente tecnología son ácidos carboxílicos

C₂₋₂₄, ácidos arilcarboxílicos, ácido aminocaproico, ácido fosfórico, aminoácidos estándar y aminoácidos no estándar.

Aminoácidos

5

[00120] Los aminoácidos son uno de los bloques de construcción de vida más importante. Estos constituyen la subunidad estructural de proteínas, péptidos, y muchos metabolitos secundarios. Además de los 22 aminoácidos estándar (proteínogénicos) que hacen la estructura principal de las proteínas, existen cientos de otros aminoácidos naturales (no estándar) que se han descubierto en forma libre o como componentes en productos naturales. Los aminoácidos utilizados en algunas realizaciones de los profármacos de esta invención incluyen aminoácidos naturales, aminoácidos sintéticos (no naturales, innaturales), y sus derivados.

Aminoácidos Estándar

20 [00121] Actualmente existen 22 aminoácidos estándar o protéinogénicos conocidos que hacen las unidades monoméricas de las proteínas y se codifican en el código genético. Los aminoácidos estándar incluyen alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, 25 prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, treonina, triptofan, tirosina y valina. Estos aminoácidos estándar tienen la estructura general mostrada en la Figura 10, en donde R representa la cadena lateral en el carbono α .

000054

Aminoácidos No Estándar

[00122] Los aminoácidos estándar se pueden encontrar en proteínas
 5 creadas por modificaciones químicas de los aminoácidos estándar
 ya incorporados en las proteínas. Este grupo también incluye
 aminoácidos que no se encuentran en las proteínas pero aún están
 presentes en organismos vivos en su forma libre o unidas a otras
 entidades moleculares. Los aminoácidos no estándar ocurren en su
 10 mayoría como intermedios en rutas metabólicas de aminoácidos
 estándar y no se codifican por el código genético. Ejemplos de
 aminoácidos no estándar incluyen pero no se limitan a ornitina,
 homoarginina, citrullina, homocitrullina, homoserina, teanina,
 ácido γ -aminobutírico, ácido 6-aminohexanoico, sarcosina,
 15 cartinina, ácido 2-aminoadípico, ácido pantoténico, taurina,
 hipotaurina, lantionina, tiocisteína, cistationina, homocisteína,
 β -aminoácidos tal como β -alanina, ácido β -aminoisobutírico, β -
 leucina, β -lisina, β -arginina, β -tirosina, β -fenilalanina,
 isoserina, ácido β -glutámico, β -tirosina, β -dopa (3,4-dihidroxi-
 20 L-fenilalanina), aminoácidos α , α -disustituidos tal como ácido
 2-aminoisobutírico, isovalina, di-n-etilglicina, ácidos N-metilo
 tal como N-metil-alanina, L-abrina, hidroxiaminoácidos tal como
 4-hidroxiprolina, 5-hidroxilisina, 3-hidroxileucina, 4-
 hidroxiisoleucina, 5-hidroxil-L-triptofan, aminoácidos cíclicos
 25 tal como ácido 1-aminociclopropil-1-carboxílico, ácido
 azetidina-2-carboxílico y ácido pipercolico. Algunas estructuras
 de aminoácidos no estándar adecuados que se pueden utilizar en
 algunas realizaciones de los profármacos de esta invención se
 muestran en la Figura 11.

000055

Aminoácidos Sintéticos

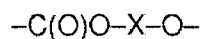
[00123] Los aminoácidos sintéticos no ocurren en la naturaleza y
 5 se preparan sintéticamente. Ejemplos incluyen pero no se limitan
 a alilglicina, cicloHexilglicina, N-(4-hidroxifenil)glicina,
 éster de N-(cloroacetil)gliclina, 2-(trifluorometil)-
 fenilalanina, 4-(hidroximetil)-fenilalanina, 4-amino-
 fenilalanina, 2-clorofenilglicina, ácido 3-guanidino propiónico,
 10 3,4-dehidro-prolina, ácido 2,3-diamino benzoico, ácido 2-amino-3-
 cloro benzoico, ácido 2-amino-5-fluoro benzoico, allo-isoleucina,
 terc-leucina, 3-fenilserina, isoserina, ácido 3-aminopentanoico,
 ácido 2-amino-octanodioico, 4-cloro- β -fenilalanina, β -
 homoprolina, β -homoalanina, ácido 3-amino-3-(3-
 15 metoxifenil)propiónico, N-isobutiril-cisteína, 3-amino-tirosina,
 5-metil-triptofan, ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 5-
 aminovalérico, y ácido 4-(dimetilamino) cinnámico. Algunas
 estructuras de los aminoácidos sintéticos utilizados que se
 pueden utilizar en algunas realizaciones de los profármacos de
 20 esta invención se muestran en la Figura 12.

Ligadores

[00124] En algunas realizaciones de la presente tecnología, el
 25 metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los
 mismos, se conjuga con uno o más oxoácidos orgánicos o
 inorgánicos por medio de uno o más ligadores. Las unidades
 estructurales de ligador de la presente tecnología, que conectan
 uno o más oxoácidos orgánicos o inorgánicos al metilfenidato,

000056

derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, son preferiblemente por lo menos un grupo (aciloxi)alquiloxi o un derivado de los mismos con la fórmula general:



5

en donde X se selecciona de un grupo representativo que incluye los sustituyentes alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, alquilarilo opcionalmente sustituido, 10 heteroalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquinilo opcionalmente 15 sustituido, o alcoxi opcionalmente sustituido.

[00125] Las realizaciones preferidas de la presente tecnología incluyen ligadores en donde X es por lo menos un grupo alifático. La mayor parte de las realizaciones preferidas incluyen ligadores 20 en donde X es por lo menos un grupo alquilo. Incluso la mayor parte de las realizaciones preferidas son ligadores (aciloxi)metiloxi, (aciloxi)etiloxi, o (aciloxi)metil(metil)oxi.

Administración, Formulación y Ventajas

25

[00126] Los profármacos o composiciones de conjugado de la presente tecnología se pueden administrar oralmente y, luego de administración, liberar el metilfenidato activo, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, después de ser hidrolizados

000057

en el cuerpo. Sin que se espere esté vinculado a ninguna teoría particular, los oxoácidos que se conjugan con el metilfenidato, derivados de los mismos o combinaciones de los mismos, de la presente tecnología son metabolitos que ocurren en forma natural, compuestos farmacéuticamente activos o imitadores de los mismos o derivados de los mismos. Se considera que los profármacos o conjugados de la presente tecnología se pueden reconocer fácilmente por sistemas fisiológicos que resultan en hidrólisis y liberación de metilfenidato.

10

[00127] Se considera que los profármacos de la presente tecnología no tienen o tiene actividad farmacológica limitada y posteriormente pueden seguir una ruta metabólica que difiere del fármaco progenitor (es decir, metilfenidato). Sin estar vinculado a ninguna teoría, se considera que al seleccionar los ligadores y oxoácidos adecuados ("ligandos"), la liberación de metilfenidato en la circulación sistémica se puede controlar incluso cuando el profármaco se administra por medio de rutas diferentes a administración oral.

20

[00128] En una realización, se considera que por lo menos un metilfenidato conjugado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, de la presente tecnología libera sorprendentemente metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, similar a metilfenidato no modificado o libre. En otra realización alternativa, se considera que por lo menos un metilfenidato conjugado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, de la presente tecnología se libera sorprendentemente en una forma controlada o sostenida.

000058

[00129] Se ha encontrado sorprendentemente que algunas realizaciones de la presente tecnología, los profármacos o conjugados de la presente solicitud proporcionan un
5 biodisponibilidad aumentada cuando se compara con metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, los profármacos o conjugados de la presente tecnología proporcionan sorprendentemente aumento de la solubilidad en agua cuando se compara con metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones,
10 los profármacos o composiciones de la presente tecnología tienen por lo menos aproximadamente 1.2x o por lo menos aproximadamente 1.5x la solubilidad en agua de metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, los profármacos o composiciones de la presente tecnología tienen por lo menos aproximadamente 1.7x, por
15 lo menos aproximadamente 2.0x, por lo menos aproximadamente 2.2x, por lo menos aproximadamente 2.5x, por lo menos aproximadamente 3.0x, por lo menos aproximadamente 4.0x o por lo menos aproximadamente 5x la solubilidad en agua de metilfenidato no conjugado, e incluyen cualesquier múltiplos entre o por encima de
20 aquellos que tienen mayor solubilidad en agua que el metilfenidato no conjugado. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, el aumento en la solubilidad de agua puede permitir que se forme el conjugado en ciertas formas de dosificación a concentraciones mayores, resistencias de dosificación o
25 capacidades de carga de mayor dosis que el 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 limitan a, líquidos y películas orales delgadas o bandas.

000059

[00130] En una realización adicional, se considera que por lo menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología ha aumentado inesperadamente aumento de la absorción sobre metilfenidato no modificado. En todavía otra realización, se considera que por lo menos que un profármaco o conjugado de la presente tecnología aumenta inesperadamente la biodisponibilidad sobre metilfenidato no conjugado. En algunas realizaciones, el conjugado es capaz de activar enzimáticamente o hidrolíticamente o se convierte en forma activa. En una realización, la composición o profármaco descrito aquí liberaría metilfenidato, sus metabolitos activos y/o derivados y su combinación que resulta en aumento de las concentraciones de plasma pico y/o exposición a metilfenidato, sus metabolitos y/o derivados activos y su combinación cuando se compara con metilfenidato no conjugado o libre en dosis equimolares. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se considera que esto puede permitir la administración de una dosis menor con efecto terapéutico igual o mejorado, pero con pocos y/o menores efectos colaterales severos cuando se compara con metilfenidato no modificado, por lo que se mejora el perfil de seguridad del fármaco. Los efectos colaterales comunes de metilfenidato son nerviosismo, agitación, ansiedad, e insomnio o somnolencia. Otros efectos colaterales comunes son dolor abdominal, pérdida de peso, hipersensibilidad, náusea, mareo, palpitación, dolor de cabeza, disquinesia, presión sanguínea, cambios de pulso, taquicardia, angina, y arritmia cardíaca.

000060

[00131] En una realización adicional, el aumento de absorción sobre metilfenidato no modificado, o la mejora de solubilidad en agua sobre el metilfenidato libre puede proporcionar una mejor biodisponibilidad de metilfenidato con referencia a un área mayor
5 bajo la curva (AUC) o que tiene mayores concentraciones de plasma circulante.

[00132] En una realización, por lo menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología alteraría el perfil
10 metabólico de metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, al, por ejemplo, cambiar las cantidades y/o la relación de metilfenidato y sus metabolitos, tal como el ácido ritalínico inactivo dentro del cuerpo. Por lo menos un profármaco o conjugado, por ejemplo, reduciría el número y/o la cantidad de
15 metabolitos, que incluye metabolitos activos, inactivos, tóxicos o no tóxicos, producidos por metilfenidato no modificado. Sin esperar estar vinculado a ninguna teoría particular, se considera que este cambio en el metabolismo puede aliviar potencialmente ciertos efectos colaterales y mejorar el perfil de seguridad de
20 metilfenidato.

[00133] En otra realización, los profármacos o conjugados de la presente tecnología producirían inesperadamente variabilidad
interpaciente reducida de las concentraciones en plasma de
25 metilfenidato. Sin estar vinculado a ninguna teoría particular, se puede asumir que la reducción de la variabilidad interpaciente de las concentraciones en plasma de metilfenidato se puede deber a aumento en la biodisponibilidad o una ruta metabólica modificada o una combinación de ambos. En otra realización, el

profármaco de la presente tecnología alteraría la ruta metabólica del metilfenidato liberado cuando se compara con metilfenidato no modificado. Se considera que este nuevo metabolismo puede reducir la variabilidad interpaciente y/o reducir los efectos colaterales asociados con metilfenidato no conjugado o cualquiera de sus metabolitos.

[00134] En una realización adicional, por lo 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 cuerpo y así suministra más del isómero d terapéuticamente activo. Sin esperar estar vinculado a ninguna teoría particular, esto puede reducir los efectos colaterales potenciales provocados por l-metilfenidato y/o sus metabolitos.

15

[00135] En otra realización, por lo menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología se considera que genera inesperadamente valor C_{max} de metilfenidato liberado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, que es mayor que el valor C_{max} producido por metilfenidato no conjugado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, cuando se administra oralmente en dosis equimolares. En una realización adicional, se considera que por lo menos un profármaco o conjugado genera sorprendentemente un valor AUC de metilfenidato liberado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, que es mayor que el valor AUC producido por metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares. En todavía otra realización, se considera que por lo menos un profármaco o conjugado genera sorprendentemente un C_{max} y un valor AUC de metilfenidato liberador que es mayor que

000062

los valores $C_{\max}$ y AUC producidos por metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares.

[00136] En algunas realizaciones, el AUC es aproximadamente 1 10%
5 o más del AUC de metilfenidato no conjugado, cuando se administra oralmente en dosis equimolares, por ejemplo aproximadamente 1 10% a aproximadamente 260%, alternativamente de aproximadamente 120% a aproximadamente 260%, alternativamente de aproximadamente 1 10% a aproximadamente 250%, que incluye, pero no limitado a,
10 aproximadamente 1 10%, aproximadamente 130%, aproximadamente 150%, aproximadamente 170%, aproximadamente 190%, aproximadamente 210%, aproximadamente 230%, aproximadamente 250% o cualesquier cantidades entre, en aumentos de aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.5%,
15 aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, o aproximadamente 20%.

[00137] En algunas realizaciones, el $C_{\max}$ es aproximadamente 1 10% o mayor que el $C_{\max}$ de metilfenidato no conjugado, cuando se administra oralmente en dosis equimolares, por ejemplo
20 aproximadamente 110% a aproximadamente 260%, alternativamente de aproximadamente 120% a aproximadamente 260%, alternativamente de aproximadamente 110% a aproximadamente 250%, que incluye, pero no limitado a, aproximadamente 110%, aproximadamente 130%, aproximadamente 150%, aproximadamente 170%, aproximadamente 190%,
25 aproximadamente 210%, aproximadamente 230%, aproximadamente 250% o cualesquier cantidades entre, en aumentos de aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, o aproximadamente 20%.

000363

[00138] En otra realización, se considera que por lo menos un profármaco o conjugado genera inesperadamente un valor $T_{\max}$ de metilfenidato liberador que es mayor que el valor $T_{\max}$ producido por metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares. En otra realización, se considera que por lo menos un profármaco o conjugado genera sorprendentemente un valor $T_{\max}$ de metilfenidato liberado que es similar al valor $T_{\max}$ producido por metilfenidato no conjugado, cuando se administra en dosis equimolares.

[00139] En algunas realizaciones, el AUC es aproximadamente 50% o más pequeño que el AUC de metilfenidato no conjugado, cuando se administra intranasalmente o intravenosamente en dosis equimolares, por ejemplo aproximadamente 50% a aproximadamente 0.1 %, alternativamente de aproximadamente 25% a aproximadamente 0.1 %, alternativamente de aproximadamente 50% a aproximadamente 1 %, que incluye, pero no limitado a, aproximadamente 50%, aproximadamente 40%, aproximadamente 30%, aproximadamente 20%, aproximadamente 10%, aproximadamente 1 % o cualesquier cantidades entre, en aumentos de aproximadamente 0.5%, aproximadamente 1 %, aproximadamente 2%, aproximadamente 2.5%, aproximadamente 5% o aproximadamente 10%.

[00140] El metilfenidato es adictivo y propenso a abuso de sustancias debido a su similitud farmacológica a la cocaína y anfetamina. Se ha reportado que el abuso oral puede conducir a alucinaciones, paranoia, euforia, y trastorno delirante. El abuso oral puede escalar posteriormente a abuso intravenoso e

intranasal. Se ha reportado euforia después de la administración intravenosa de metilfenidato. Cuando se administra intranasalmente se encuentra que el efecto es similar a uso intranasal de anfetaminas.

5

[00141] En algunas realizaciones alternativamente de la presente tecnología, se considera que los compuestos, profármacos, composiciones y/o métodos de la presente tecnología proporcionan potencial reducido para sobredosis, potencial reducido para abuso y/o mejora de las características de metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo con respecto a toxicidades o perfiles de liberación subóptimos. En algunas realizaciones alternativamente de la presente tecnología, algunas composiciones de la presente tecnología no pueden tener preferiblemente o una actividad farmacológica sustancialmente reducida cuando se administra a través de inyección o rutas de administración intranasales. Sin embargo, permanecen oralmente biodisponibles. Sin esperar estar limitado a la teoría adelante, se considera que la protección de sobredosis puede ocurrir debido a que los conjugados se exponen a diferentes enzimas y/o rutas metabólicas de administración oral por lo que el conjugado de la presente tecnología se expone a el intestino y primero pasa al metabolismo cuando se opone a exposición a las enzimas mediante membranas de circulación o mucosales en la nariz lo que limita la capacidad del metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, de ser liberado del conjugado. Por lo tanto, en algunas realizaciones alternativamente, se proporciona resistencia a abuso al limitar la efectividad de las rutas alternativas de administración. De nuevo, sin esperar estar vinculado a ninguna

000085

teoría particular, la biodisponibilidad puede ser un resultado de la hidrólisis del ligado químico (es decir, un ligado covalente) luego de administración oral. En por lo menos una realización alternativa, se prevé que los profármacos de la presente tecnología no hidrolizan o hidrolizan a un índice reducido o a un grado limitado por medio de rutas no orales. Como un resultado, se considera que no generan altas concentraciones de plasma o sangre de metilfenidato liberado cuando se inyecta o inhala cuando se compara con metilfenidato libre administrado a través de estas rutas.

[00142] En algunas realizaciones alternativamente, se contempla que por lo menos algunas composiciones de la presente tecnología que comprenden los profármacos de uno o más metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, son resistentes a abuso mediante rutas parenterales de administración, tal como "inyección" intravenosa, o "resoplido" intranasal, que se emplean frecuentemente durante uso ilícito. En por lo menos una realización alternativa contemplada, la liberación de metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, se reduce cuando la composición de la presente tecnología se libera mediante rutas parenterales. En algunas otras realizaciones alternativas contempladas, los conjugados de la presente tecnología, debido a que se considera que incluyen metilfenidato unido covalentemente, derivados del mismo o combinaciones del mismo, no son capaces de manipularse físicamente para liberar el metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, del metilfenidato conjugado, derivados del mismo o combinaciones del mismo, mediante métodos, por ejemplo, de molido o trituración de

formas sólidas. Adicionalmente, se contempla que algunos conjugados alternativos de la presente tecnología exhiben resistencia a la hidrólisis química bajo condiciones que el abusador potencial de fármacos puede aplicar la porción activa

5 "extracto" de la molécula, por ejemplo, mediante ebullición, o tratamiento de solución ácida o básica del conjugado. En algunas realizaciones alternativamente, algunas composiciones que contienen profármacos o conjugados de la presente tecnología preferiblemente no tienen o tienen una actividad farmacológica

10 sustancialmente reducida cuando se administra a través de inyección o rutas intranasales de administración. Sin embargo, permanecen oralmente biodisponibles.

[00143] Por ejemplo, en una realización alterna, por lo menos se

15 contempla un profármaco o conjugado de la presente tecnología para mantener sorprendentemente la efectividad y resistencia al abuso luego de triturado del comprimido, cápsula u otra forma de dosificación oral para suministrar el componente terapéutico (es decir, ingrediente/activo) que se considera que se debe al perfil

20 de liberación inherente que es una propiedad de la composición no de la formulación. En contraste, las formulaciones de liberación extendida convencionales utilizadas para controlar la liberación de metilfenidato se someten a la liberación de hasta el contenido de metilfenidato completo inmediatamente luego de trituración.

25 Cuando el contenido del comprimido triturado se inyecta o se inhala, la dosis grande de metilfenidato produce el efecto de "subida" buscado por los adictos.

[00144] La presente tecnología proporciona una modalidad de tratamiento con base en estimulantes y forma de dosificación para ciertos trastornos que requieren el estímulo del SNC tal como, trastorno de hiperactividad de déficit de atención (ADHD),
5 trastorno de déficit de atención (ADD), trastorno de espectros autista, autista, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo , trastorno del sueño, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno alimenticio, síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, narcolepsia por trastorno depresivo
10 mayor, o trastorno del espectro autista. Aunque no esté vinculado a cualquier teoría particular, se considera que el tratamiento de dichas afecciones del SNC como se indicó anteriormente con composiciones de la presente tecnología resulta en aumento de la biodisponibilidad cuando se compara con modalidades de
15 tratamiento estimulantes existentes y formas de dosificación. En una realización preferida, por lo menos se utiliza un profármaco o composición de la presente tecnología para tratar trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD).

20 [00145] En algunas realizaciones, por lo menos una composición o profármaco de la presente tecnología se puede utilizar en uno o más métodos para tratar un paciente que tiene por lo menos una enfermedad, trastorno o afección que requiere el estímulo del sistema nervioso central de uno o más pacientes, que comprende
25 administrar oralmente una cantidad farmacéuticamente efectiva de por lo menos una composición o profármaco.

[00146] En algunas realizaciones, por lo menos una composición o profármaco de la presente tecnología se puede utilizar en uno o

más métodos para tratar uno o más pacientes que tienen por lo menos una enfermedad, trastorno o afección mediada al controlar, evitar, limitar, o inhibir la absorción/re-absorción de neurotransmisor o la absorción/re-absorción de hormona que
5 comprende administrar a por lo menos un paciente una cantidad farmacéuticamente activa de por lo menos un profármaco o composición. En algunas realizaciones, el neurotransmisor es serotonina, dopamina o norepinefrina. En algunas realizaciones, la hormona es catecolamina.

10

[00147] Por lo menos algunas composiciones de la presente tecnología que comprenden los profármacos de metilfenidato, derivados del mismo o combinaciones del mismo, también se pueden utilizar para tratar el abuso y adicción a los estimulantes
15 (cocaína, metanfetamina), para mejorar la atención en el campo de batalla, y/o para combatir la fatiga.

20

[00148] Por lo menos un profármaco o conjugado de la presente tecnología se puede formular en formas de dosificación que se administran oralmente. Estas formas de dosificación incluyen pero no se limitan a comprimido, cápsula, comprimidos oblongos, pastillas, grageas, polvo, suspensión, jarabe, solución, película delgada oral (OTF), bandas orales, compuestos de inhalación o supositorios. Las formas de administración oral preferidas son
25 cápsula, comprimido, soluciones y OTF. Los vehículos de dosificación adecuados de la presente tecnología incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina regulada con fosfato (PBS), 10% de Tween en agua, y 50% de PEG-400 en agua.

[00149] Las formas de dosificación sólidas pueden incluir opcionalmente los siguientes tipos de excipientes: antiadherentes, aglutinantes, recubrimientos, desintegrantes, rellenos, aromatizantes y colores, emolientes, lubricantes, conservantes, sorbentes y edulcolorantes.

[00150] Las formulaciones orales de la presente tecnología también se pueden incluir en una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido semi-acuoso. La formulación puede ser una emulsión, tal como una emulsión líquida aceite en agua o una emulsión líquida agua en aceite. Los aceites se pueden administrar al agregar los líquidos purificados y esterilizados a una fórmula entérica preparada, que luego se pone en el tubo de carga de un paciente quien es incapaz de tragar.

[00151] Se pueden preparar cápsulas de gel blandas o de gelatina blandas, por ejemplo al dispersar la formulación en un vehículo apropiado (aceites vegetales se utilizan comúnmente) para formar una mezcla de alta viscosidad. Esta mezcla luego se encapsula con una película con base en gelatina utilizando tecnología y maquinaria conocida por aquellos en la industria de gel blando. Las unidades individuales así formadas luego se secan a un peso constante.

[00152] Se pueden preparar comprimidos masticables, por ejemplo, al mezclar las formulaciones con excipientes designados para formar una forma de dosificación de comprimido relativamente blanda, aromatizada que se pretende se mastique a diferencia de ser tragado. Se pueden utilizar maquinaria y procedimientos de

comprimido convencionales, por ejemplo, la compresión y granulación directa, es decir, inyectar, antes de compresión. Aquellos individuos implicados en la producción de la forma de dosificación sólida de farmacéutico están versados en los
5 procesos y la maquinaria utilizada, cuando la forma de dosificación masticable es una forma de dosificación muy común en la industria farmacéutica.

[00153] Los comprimidos recubiertos con película, por ejemplo se
10 pueden preparar al recubrir comprimidos utilizados técnicas tal como métodos de recubrimiento de bandeja rotatoria o métodos de suspensión de aire para depositar una capa de película contigua en un comprimido.

15 [00154] Las tabletas comprimidas, por ejemplo se pueden preparar al mezclar la formulación con excipientes destinados a agregar cualidades de unión a las cualidades de desintegración. La mezcla se comprime o granula directamente y luego se comprime utilizando métodos y maquinaria conocida por aquellos en la industria. Las
20 unidades de dosificación de tableta comprimida resultantes luego se empacan de acuerdo con la necesidad del mercado, por ejemplo, en dosis unitaria, rollos, botellas a granel, empaques de ampollas, etc.

25 [00155] La presente tecnología también contempla el uso de portadores biológicamente activos que se pueden preparar a partir de un rango amplio de materiales. Sin estar limitado, dichos materiales incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, plastificantes, desintegrantes, colorantes,

sustancias formadoras de volumen, aromatizantes, edulcorantes y materiales diversos tal como reguladores y adsorbentes con el fin de preparar una composición medicada particular.

5 [00156] Se pueden seleccionar aglutinantes de un amplio rango de materiales tal como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, u otros derivados de celulosa adecuados, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, barniz farmacéutico, gomas, derivados lácteos, tal como trigo, almidones, y derivados, así
10 como también otros aglutinantes convencionales conocidos por personas que trabajan en la técnica. Los disolventes no limitantes de ejemplo son agua, etanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno o mezclas y combinaciones de los mismos. Las sustancias formadoras de masa de ejemplo no limitante incluyen
15 azúcar, lactosa, gelatina, almidón, y dióxido de sílice.

[00157] Cabe entender que además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente tecnología pueden incluir otros agentes adecuados tal
20 como agentes aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Dichos antioxidantes serían alimentos aceptables y pueden incluir vitamina E, caroteno, BHT u otros antioxidantes.

[00158] Otros compuestos que se pueden incluir mediante mezcla
25 son, por ejemplo, ingredientes medicamente inertes, por ejemplo, diluyentes sólidos y líquidos, tal 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 tal como sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; agentes gelificantes tal como arcillas coloidales; agentes espesantes tal como goma tragacanto o alginato de sodio, agentes aglutinantes
5 tal como almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o povidona; agentes desintegrantes tal como almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de sodio; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes tal como lecitina, polisorbatos o laurilsulfatos; y
10 otros ingredientes accesorios terapéuticamente aceptables, tal como humectantes, conservantes, reguladores y antioxidantes, que son aditivos conocidos para dichas formulaciones.

[00159] Para administración oral, los polvos finos o gránulos que
15 contienen diluir, dispersar y/o agentes activos de superficie se pueden presentar en una dosificación, en agua o un jarabe, en cápsulas o sobres en el estado seco, en una suspensión no acuosa en donde se pueden incluir agentes de suspensión, o en una suspensión en agua o un jarabe. En donde se pueden incluir
20 agentes deseables, aromatizantes, conservantes, de suspensión, espesantes o emulsificantes.

[00160] Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser jarabes, emulsiones o suspensiones. Los jarabes pueden
25 contener como portador, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerol y/o manitol y/o sorbitol. En particular un jarabe para pacientes diabéticos puede contener como portadores solo productos, por ejemplo sorbitol, que no se metaboliza a glucosa o que metaboliza solo una cantidad muy pequeña a glucosa. Las

suspensiones y las emulsiones pueden contener un portador, por ejemplo una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

- 5 [00161] Metilfenidato se comercializa en numerosas formas de dosificación y en diversas resistencias de dosificación como la mezcla racémica de d- y l-treo-metilfenidato o como el isómero d-treo único (Tabla 1). Las dosis diarias recomendadas dependen de la forma de dosificación, ingrediente activo (isómero único o
- 10 mezcla racémica) y titulación de paciente individual.

Tabla 1. Ejemplos de formas de dosificación de metilfenidato comercializadas y resistencias de dosificación.

Ingrediente activo	Forma de dosificación	Resistencias de dosificación	Nombres del propietario
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 extendida	10, 20 mg	Methylin ER® Metadate ER®
Clorhidrato de metilfenidato	Comprimido de liberación extendida	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 extendida	10, 20, 30, 40 mg	Ritalin LA®
Clorhidrato de metilfenidato	Cápsulas de liberación extendida	10, 20, 30, 40, 50, 60 mg	Metadate CD®
Clorhidrato de dexmetilfenidato	Cápsulas de liberación extendida	5, 10, 15, 20, 30, 40 mg	Focalin XR®
Metilfenidato	Parche	10, 15, 20, 30	Daytrana®

	transdérmico	mg/9 h	
Clorhidrato de metilfenidato	Solución oral	5, 10 mg/5 mL	Methylin®

[00162] Las dosis del profármaco de la presente tecnología pueden ser mayores o menores de metilfenidato no conjugado dependiendo de su peso molecular, el porcentaje en peso respectivo de metilfenidato como parte del conjugado completo o salde conjugado y su biodisponibilidad (con respecto al metilfenidato liberado). Por lo tanto las dosificaciones pueden ser mayores o menores que las dosificaciones de metilfenidato libre. Las dosificaciones se pueden calcular con base en las resistencias de las dosificaciones de clorhidrato de metilfenidato con rango entre, por ejemplo, pero no limitado a, aproximadamente 2.5 mg y aproximadamente 54 mg por dosis. La conversión de dosis de clorhidrato de metilfenidato al profármaco de metilfenidato se puede realizar utilizando la siguiente fórmula:

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

MPH = metilfenidato

MW = peso molecular

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

[00163] Las dosificaciones adecuadas del metilfenidato conjugado o profármacos de la presente tecnología incluyen, pero no se

limitan a, formulaciones que incluyen una cantidad de metilfenidato conjugado equimolar a una cantidad de metilfenidato no conjugado de aproximadamente 0.5 mg o más, alternativamente de aproximadamente 2.5 mg o más, alternativamente de aproximadamente 5.0 mg o más, alternativamente de aproximadamente 7.5 mg o más, alternativamente de aproximadamente 10 mg o más, alternativamente de aproximadamente 20 mg o más, alternativamente de aproximadamente 30 mg o más, alternativamente de aproximadamente 40 mg o más, alternativamente de aproximadamente 50 mg o más, alternativamente de aproximadamente 60 mg o más, alternativamente de aproximadamente 70 mg o más, alternativamente de aproximadamente 80 mg o más, alternativamente de aproximadamente 90 mg o más, alternativamente de aproximadamente 1 00 mg o más, e incluyen cualesquier aumentos adicionales de la misma, 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 x1, aproximadamente x2, aproximadamente x2.5, aproximadamente x5, aproximadamente x 1 0, aproximadamente x 100, etc.). La presente tecnología también incluye formulaciones de dosificación que incluye las formulaciones aprobadas actualmente de metilfenidato (véase Tabla 1), en donde la dosificación se puede calcular utilizando la fórmula mencionada anteriormente determinada por la cantidad de clorhidrato de metilfenidato. La presente tecnología proporciona formas de dosificación formuladas como una terapia única o como una terapia de combinación.

[00164] En algunas realizaciones, los conjugados de metilfenidato y oxoácidos para formar profármacos tienen una o más ventajas, que incluyen, pero no se limitan a, perfil de efecto colateral
 5 reducido o mejorado, formación de metabolitos potencialmente menos tóxicos, formación de metabolitos potencialmente menos activos, solubilidad mejorada de agua, potencial de abuso de fármacos reducido y/o variabilidad interpaciente reducida en concentraciones de plasma cuando se compara con metilfenidato no
 10 conjugado.

Esquemas Sintéticos

[00165] En algunas realizaciones, uno o más grupos protectores
 15 pueden estar adheridos a cualesquier grupos funcionales reactivos adicionales que puedan interferir con el acoplamiento al metilfenidato. Cualquier grupo de protección adecuado puede ser utilizado dependiendo del tipo de grupo funcional y las condiciones de reacción. Algunos del grupo de protección adecuado
 20 para uso en la tecnología actual incluyen, pero no se limitan a, acetilo (Ac), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), *p*-metoxibencilcarbonilo (Moz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), bencilo (Bn), *p*-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), *p*-metozifenilo (PMP), tosilo
 25 (Ts), o amidas (como acetamidas, falamidas, y similares).

[00166] En otras realizaciones, se puede requerir una base en cualquier etapa en el esquema sintético de profármacos de metilfenidato de esta invención. Las bases adecuadas incluyen,

000077

pero no se limitan a, 4-metilmorfolina (NMM), 4-(dimetilamino) piridina (DMAP), N,N-diisopropiletilamina, litio bis (trimetilsilil) amida, diisopropilamida de litio (LDA), cualquier terc-butóxido de metal alcalino (por ejemplo, terc-butóxido de potasio), cualquier hidruro de metal alcalino (por ejemplo, hidruro de sodio), cualquier alcóxido de metal alcalino (por ejemplo, metóxido de sodio), trietilamina o cualquier otra amina terciaria.

10 [00167] Los disolventes adecuados que se pueden utilizar para cualquier reacción en cualquier etapa en el esquema sintético del profármaco de metilfenidato de esta invención incluyen, pero no se limitan a, acetona, acetonitrilo, butanol, cloroformo, diclorometano, dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO),
15 dioxano, etanol, acetato de etilo, éter dietílico, heptano, hexano, metanol, éter de metil terc-butilo (MTBE), isopropanol, acetato de isopropilo, éter de diisopropilo, tetrahidrofurano, tolueno, xileno o agua.

20 [00168] En algunas realizaciones, se puede utilizar un ácido para eliminar ciertos grupos de protección. Los ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fluorhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido trifluoroacético, ácido
25 acético, ácido cítrico, ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido nítrico. Para ciertos otros grupos de protección, se puede utilizar una hidrogenación catalítica, por ejemplo, paladio sobre carbón en la presencia de gas hidrógeno.

[00169] En una realización, la síntesis general de oxoácidos de enlace al metilfenidato incluyen las siguientes reacciones. A una solución de carbamato de yodometil metilfenidato (1 -1 0,5 mmol) en tolueno (25-50 ml) se agrega la sal de plata del oxoácido
 5 respectivo (3 eq.). La reacción se calienta desde 80° C a reflujo durante 3 horas, dependiendo del oxoácido. Posteriormente, el sólido se filtra y el filtrado se concentra. El residuo se purifica por cromatografía de columna para dar el oxoácido-conjugado de metilfenidato unido.

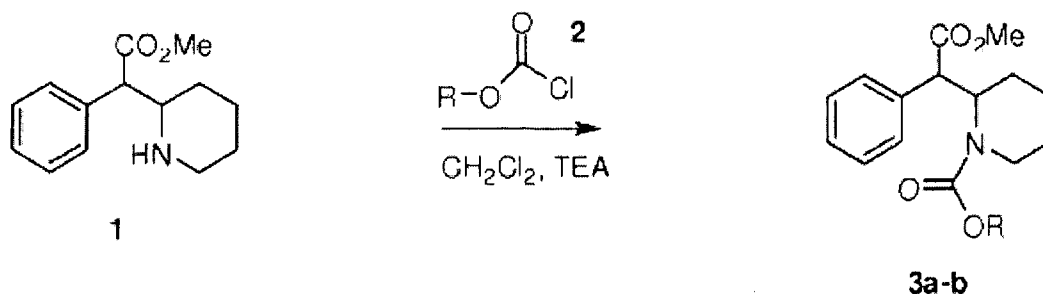
10

[00170] Dependiendo del oxoácido el conjugado es ya sea el producto final o la desprotección requerida. Por ejemplo, los grupos bencilo que protegen el conjugado de fosfato se eliminan por hidrogenación con 10 % Pd/C en metanol utilizando un balón de
 15 hidrógeno durante 2 horas. El catalizador filtra y el filtrado se concentra y se seca para dar el conjugado desprotegido final.

[00171] En algunas realizaciones, el profármaco es hidrófilo y por lo tanto más soluble que el metilfenidato no conjugado.

20

[00172] En algunas realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de derivados de carbamato de metilfenidato MPH) con grupos alquilo o arilo (3) es como sigue:

3a: R= -CH₂-Ph

3b: R= -4-F-Ph

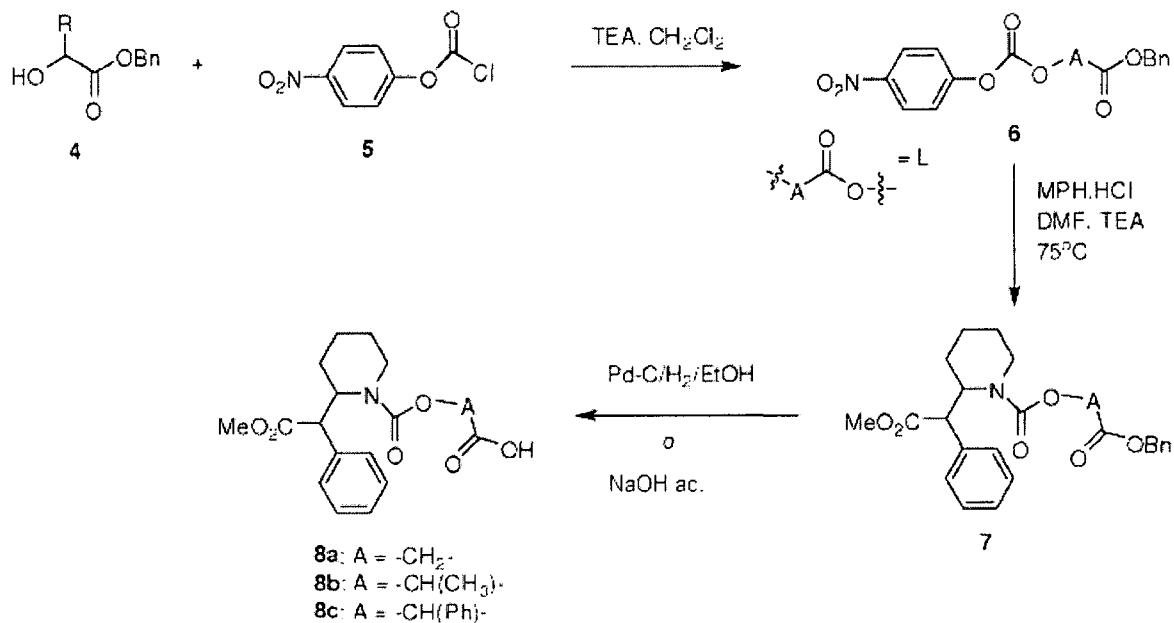
000079

[00173] A una solución de clorhidrato de metilfenidato (MPH-HCl) (1 mmol) y trietilamina (TEA) (4 mmol) en diclorometano (DCM) (8 mL) se agrega una solución de cloroformato 2 (2 mmol) en DCM (2 mL) en forma de gotas a temperatura ambiente. Después de 4-6 h, la reacción se detiene con agua (1 mL) y se agita durante 15 min. El disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en acetato de etilo (EtOAc) (50 mL) y se lava con 5% bicarbonato de sodio acuoso (NaHCO_3) (2 x 40 mL) y solución salina (1 x 40 mL). La fase orgánica se seca bajo sulfato de sodio (Na_2SO_4) y se concentra en vacío. El residuo aceitoso se purifica ya sea por cromatografía en gel de sílice o HPLC preparativo.

15 [00174] En otras realizaciones, la síntesis de 4-fluorofenol-1-CO-MPH (3b) es como sigue:

[00175] A una solución de MPH-HCl (0.25 g, 0.93 mmol) y TEA (0.52 mL, 3.7 mmol) en DCM (8 mL) se agrega una solución de cloroformato de 4-fluorofenilo (0.33 g, 1.86 mmol) en DCM (3 mL) en forma de gotas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agita durante 6 h a temperatura ambiente y luego se detiene con agua (1 mL). El disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (50 mL) y se lava con NaHCO_3 acuoso al 5% (2 x 40 mL) y solución salina (1 x 40 mL). La fase orgánica se seca bajo Na_2SO_4 y se concentra en vacío. El residuo aceitoso se purifica mediante HPLC preparativo para dar 3b (0.35 g).

[00176] En algunas realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de derivados de carbamato de MPH con ácidos hidroxycarboxílicos (8) es como sigue:



5

[00177] A una solución de ácido hidroxilo protegido 4 (1 mmol) en DCM (8 mL) se agrega TEA (2.5 mmol) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega en forma de gotas una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (5,1 mmol) en DCM (2 mL) a 0° C. Después de la adición la mezcla de reacción se lleva lentamente a temperatura ambiente y se deja durante la noche. El disolvente se evapora y se seca en vacío para dar el derivado de carbonato 6. El compuesto 6 se disuelve en dimetilformamida (DMF) y se agregan a la solución TEA (3 mmol) y MPH-HCl (1.05 mmol). La mezcla se calienta durante 8 h a 75° C. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (60 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 40 mL) y solución salina (1 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar 8, el cual se purifica mediante HPLC preparativo.

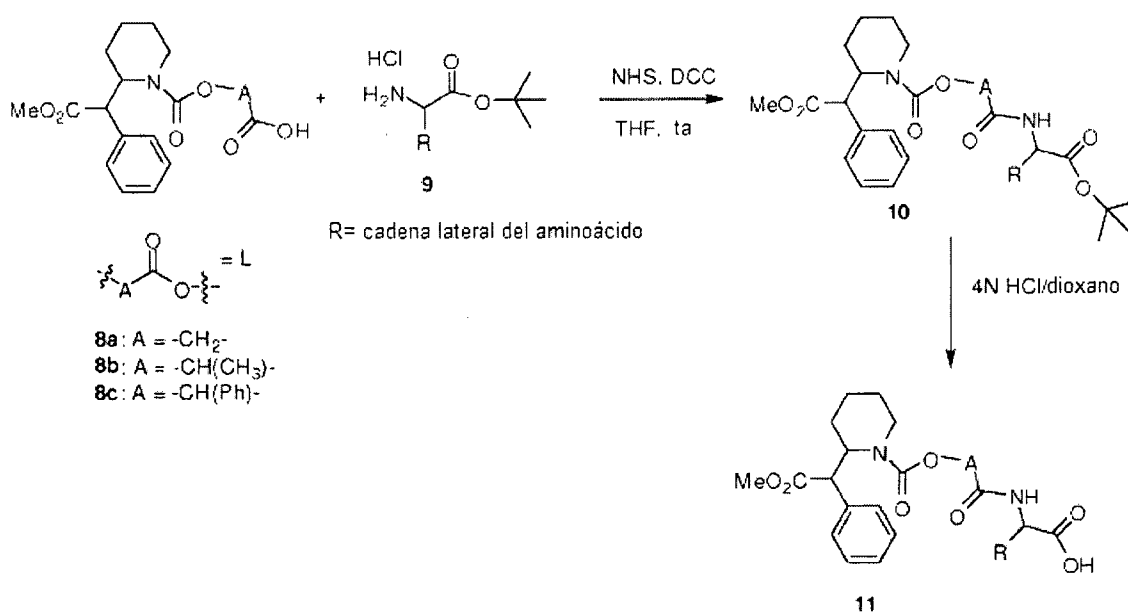
20

000081

[00178] En otras realizaciones, la síntesis de MPH-CO-*l*-lactato (8b, A = -CH(CH₃)-) es como sigue:

[00179] A una solución de lactato de bencilo 4 (A = -CH(CH₃)-; 5 0.39 g, 2 mmol) en DCM (8 mL) se agrega TEA (0.69 mL, 5 mmol) y la solución se enfría a 0° C. Una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo 5 (0.436 g, 2.1 mmol) en DCM (3 mL) se agrega en forma de gotas a 0° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se lleva lentamente a temperatura ambiente y se deja durante la 10 noche. El disolvente se evapora en vacío y se seca para dar el derivado de carbonato 6 (A = -CH(CH₃)-). El compuesto 6 se disuelve en DMF (12 mL) y se agregan a la solución TEA (0.84 mL, 6 mmol) y MPH-HCl (0.604 g, 2.23 mmol). La mezcla se calienta durante 20 h a 65° C. El disolvente se elimina bajo presión 15 reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (40 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 30 mL) y solución salina (1 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄, se evapora hasta secado y se purifica mediante HPLC preparativo para dar 8b (0.62 g).

20 [00180] En otras realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de derivados de aminoácido de MPH con ligadores de ácido hidroxicarboxílico (11) es como sigue:



[00181] A una solución de 8 (1 mmol), H-AA-O^tBu (AA = aminoácido) (9, 1.1 mmol), N-hidroxisuccinidimida (NHS) (1.1 mmol) en THF (8 mL) se agrega TEA (2 mmol) y la mezcla se agita durante 10 min. Posteriormente, se agrega una solución de *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (1.1. mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta secado para dar el derivado protegido 10, el cual se purifica mediante HPLC preparativo.

[00182] El compuesto 10 se disuelve en solución de HCl/dioxano 4 N (8 mL) y la solución se agita durante 6 h a temperatura ambiente. La solución se evapora bajo vacío, se co-evapora con acetato de isopropilo y se seca para dar 11.

[00183] En algunas realizaciones, la síntesis de MPH-CO-lactoil-Lys (11a; A = -CH(CH₃)-, R = -(CH₂)₄NH₂) es como sigue:

[00184] A una solución de 8b (0.12 g, 0.34 mmol), H-Lys(Boc)-OtBu-HCl 9 (0.145 g, 0.37 mmol), NHS (0.044 g, 0.37 mmol) en THF (8 mL) se agrega TEA (0.15 mL, 1.02 mmol) y la mezcla se agita durante 10 min. Posteriormente, se agrega una solución de DCC (0.076g, 0.37 mmol) en THF (2 mL) y la mezcla se agita durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtra y el filtrado se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 10a (0.14 g).

10 [00185] El compuesto 10a ($A = -CH(CH_3)-$, $R = -(CH_2)_4NH_2$) (0.135g) se disuelve en HCl/dioxano 4 N (8 mL) y la solución se agita durante 6 h a temperatura ambiente. La solución se evapora en vacío, se co-evapora con acetato de isopropilo (IPAc) y se seca para dar 11a (0.12 g).

15

[00186] En otras realizaciones, la síntesis de MPH-CO-lactoil-Ala (11 b; $A = -CH(CH_3)-$, $R = -CH_3$) es como sigue:

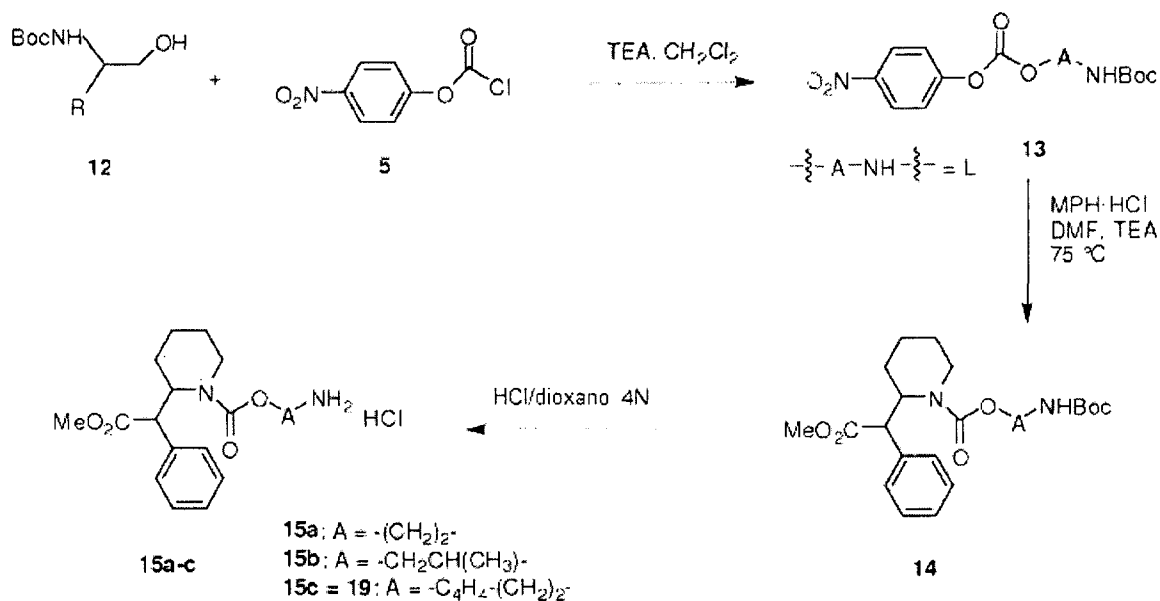
[00187] A una solución de 8b (0.12g, 0.34 mmol), H-Ala-O^tBu-HCl 9 (0.0.065g, 0.36 mmol), NHS (0.044 g, 0.37 mmol) en THF (8 mL) se agrega TEA (0.15 mL, 1.02 mmol) y la mezcla se agita durante 10 min. Posteriormente, se agrega una solución de DCC (0.075 g, 0.36 mmol) en THF (2 mL) y la reacción se agita durante la noche a temperatura ambiente. La suspensión se filtra y el filtrado se evapora hasta secado. El producto crudo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 10b ($A = -CH(CH_3)-$, $R = -CH_3$) (0.095 g).

[00188] El compuesto 10b ($A = -CH(CH_3)-$, $R = -CH_3$) (0.09 g) se disuelve en HCl/dioxano 4 N (8 mL) y la solución se agita durante

000084

4 h a temperatura ambiente. La solución se evapora en vacío, se co-evapora con acetato de isopropilo (IPAc) y se seca para dar 11 b (0.085 g).

- 5 [00189] En otras realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de derivados de carbamato de MPH con amino alcoholes (15) es como sigue:



- 10 [00190] A una solución de amino alcohol 12 (1 mmol) en DCM (8 mL) se agrega TEA (2.5 mmol) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega en forma de gotas una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (5, 1 mmol) en DCM a 0° C. Posteriormente, la mezcla de reacción se lleva lentamente a temperatura ambiente y se deja
- 15 durante la noche a ta. El disolvente se evapora en vacío y se seca para dar el derivado de carbonato 13. El compuesto 13 se disuelve en DMF y se agregan a la solución TEA (3 mmol) y MPH-HCl (1.05 mmol). La mezcla se calienta durante 15 h a 65° C. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se
- 20 disuelve en EtOAc (40 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 30 mL) y solución salina (1 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre

Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar 14, el cual se purifica mediante HPLC preparativo. El compuesto 14 se disuelve en HCl/dioxano 4 N y la solución se agita bajo argón durante 3-6 h dependiendo del derivado de aminoácido. El disolvente se evapora, se co-evapora con IPAc y se seca para dar 15.

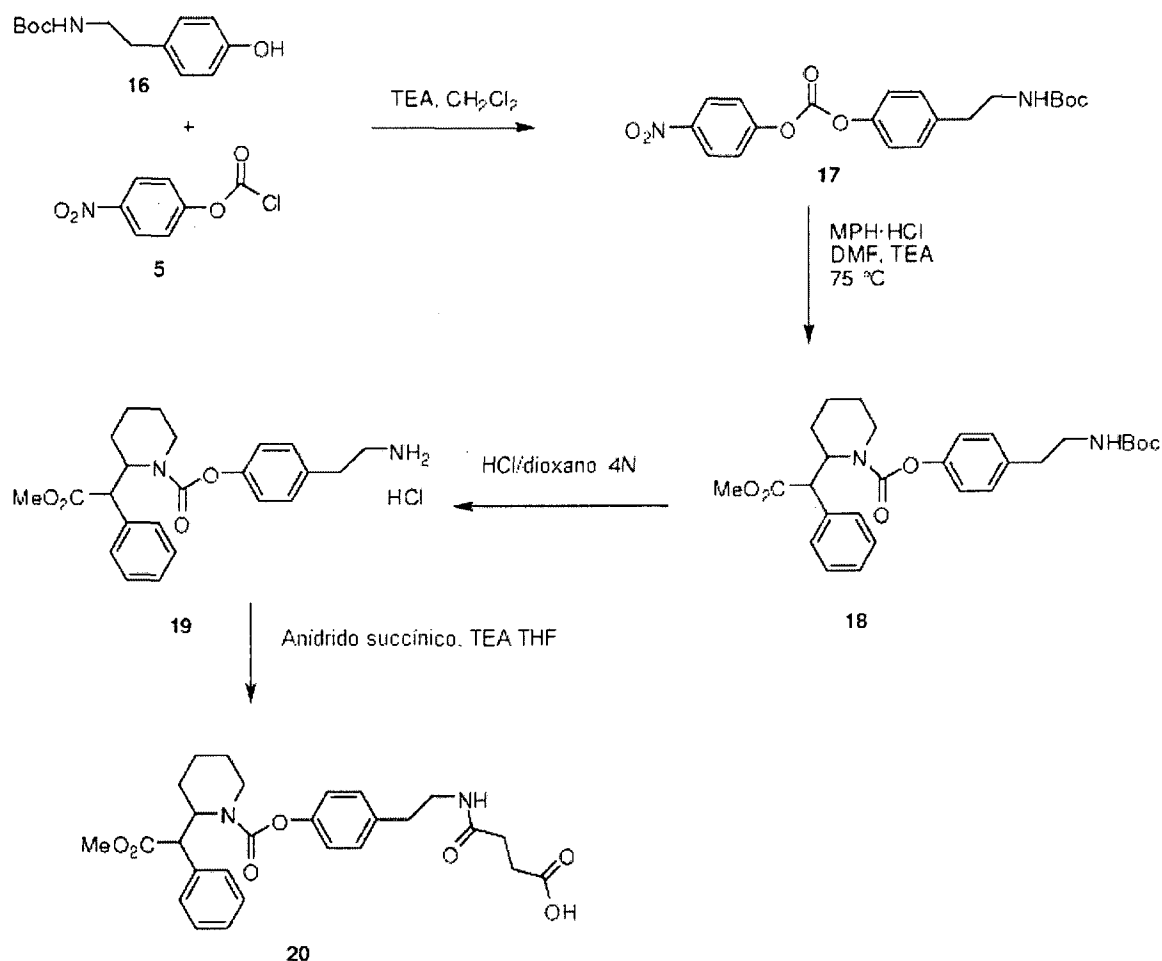
[00191] En otras realizaciones, la síntesis de tiramina-CO-MPH (19) es como sigue:

10 [00192] A una solución de Boc-tiramina 16 (1 mmol) en DCM (8 mL) se agrega TEA (2.5 mmol) y la solución se enfría a 0° C. Se agrega en forma de gotas una solución de cloroformato de 4-nitrofenilo (5, 1 mmol) en DCM a 0° C. Posteriormente, se elimina el baño de hielo y la mezcla de reacción se agita durante 4 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo vacío y se seca para dar el derivado de carbonato 17. El compuesto 17 se disuelve en DMF y se agregan a la solución TEA (3 mmol) y MPH-HCl (1.05 mmol). La mezcla se calienta durante 15 h a 65° C. El disolvente se elimina bajo presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (40 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 30 mL) y solución salina (1 x 30 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar 18, el cual se purifica mediante HPLC preparativo. El compuesto 18 se desprotege con HCl/dioxano 4 N para producir 19 (0.38 g).

25

[00193] En algunas realizaciones, la síntesis de succinato-tiramina-CO-MPH (20) es como sigue:

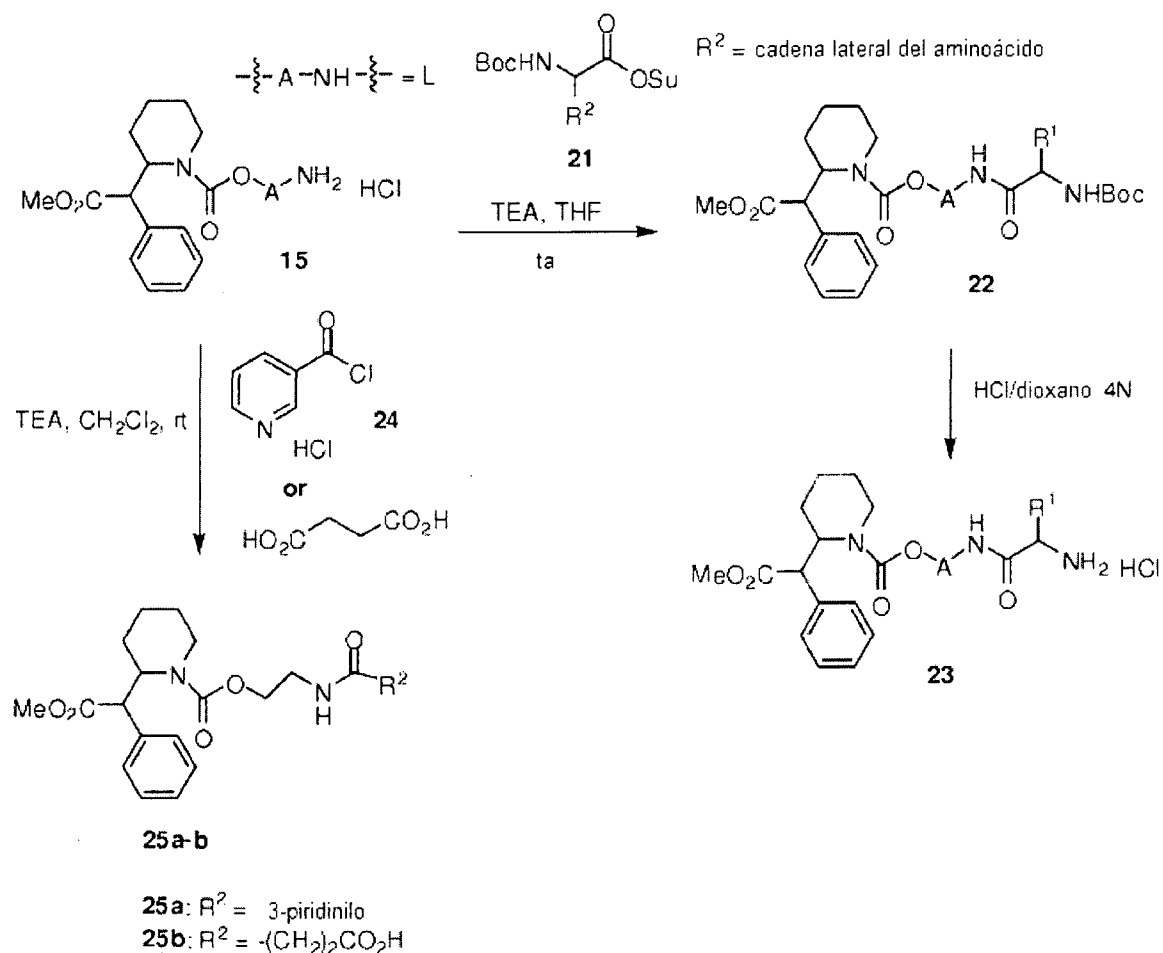
000086



[00194] A una solución de 19 (0.1 g, 0.23 mmol) y TEA (0.095 mL, 0.69 mmol) en THF (8 mL) se agrega anhídrido succínico (0.025g, 0.25 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se disuelve en EtOAc (50 mL). La fase de EtOAc se lava con bisulfato de sodio ac. al 1% (NaHSO_4) (50 mL), solución salina (50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora hasta secado para dar 20 (0.1 g) como sólido blanco.

[00195] En otras realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de derivados de ácido carboxílico de MPH con ligadores amino alcohol 23 y 25) es como sigue:

000087



[00196] A una solución de 15 (1 mmol) en THF se agregan TEA (2.5 mmol) y Boc-AA-OSu (AA = aminoácido) (21, 1.05 mmol) y la solución se agita durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (50 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 30 mL) y solución salina (1 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar 22. Después de purificación, el compuesto 21 se disuelve en HCl/dioxano 4 N y se agita durante 3-6 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora, el residuo se co-evapora con IPAc y se seca para dar 23.

[00197] En algunas realizaciones, la síntesis de Lys-alaninol-CO-MPH (23; A = -CH₂CH(CH₃)-, R¹ = -(CH₂)₄NH₂) es como sigue:

000088

[00198] A una solución de 15b (0.09 g, 0.24 mmol) en THF se agregan TEA (2.5 mmol) y Boc-Lys(Boc)-OSu 21 (0.113 g, 0.25 mmol) y la solución se agita durante 3 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío. El residuo se disuelve en EtOAc (50 mL) y se lava con NaHCO₃ ac. al 5% (2 x 30 mL) y solución salina (1 x 40 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar 22 (A = -CH₂CH(CH₃)-, R¹ = -(CH₂)₄NH₂). Después de purificación, el compuesto 22 (0.135 g) se disuelve en HCl/dioxano 4 N y se agita durante 2 h a temperatura ambiente. El disolvente se evapora, el residuo se co-evapora con IPAc y se seca para dar 23 (0.13 g).

[00199] En otras realizaciones, la síntesis de nicotinato-etanolamina-CO-MPH (25a; R² = 3-piridinil) es como sigue:

15

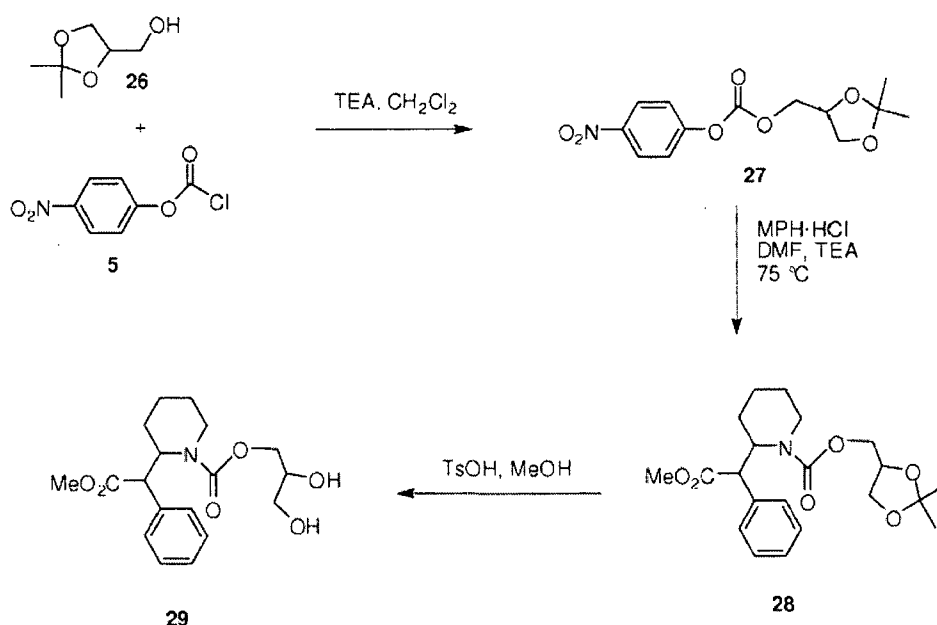
[00200] A una solución de 15a (0.1 g, 0.28 mmol) y TEA (0.15 mL, 1.12 mmol) en DCM (8 mL) se agrega cloruro nicotinoilo (0.055 g, 0.31 mmol). Después de agitar durante 2 h hasta temperatura ambiente, la reacción se apaga con agua (1 mL) y el disolvente se evapora hasta secado. El residuo se disuelve en EtOAc (60 mL) y se lava con 5% de NaHCO₃ acuoso (2 x 50 mL) y solución salina (1 x 50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar derivado de ácido nicotínico 25a (0.13 g).

25 [00201] En algunas realizaciones, la síntesis de succinato-etanolamina-CO-MPH (25b; R² = -(CH₂)₂CO₂H) es como sigue:

[00202] A una solución de 15a (0.11 g, 0.31 mmol) y TEA (0.13 mL, 0.9 mmol) en THF (8 mL) se agrega anhídrido succínico (0.034

g, 0.34 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 3 h hasta temperatura ambiente. La reacción se apaga con agua y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (50 mL) y se lava con 1 % de NaHSO₄ acuoso (2 x 40 mL), solución salina (50 mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar 25b (0.12 g) como sólido.

[00203] En otras realizaciones, la síntesis de glicerol-CO-MPH (29) es como sigue:



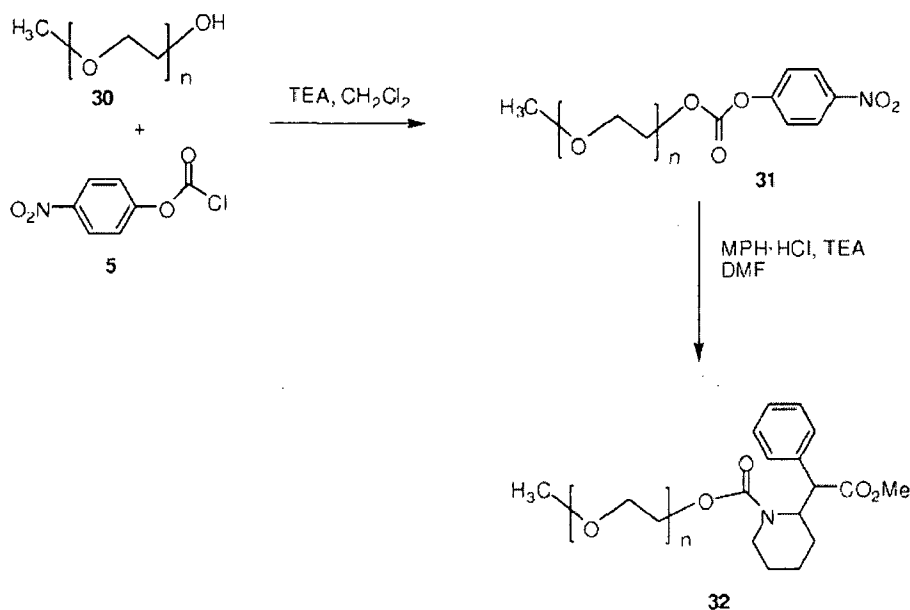
[00204] Una solución de 1,2-isopropilideneglicerol 26 (0.265 g, 2 mmol) y TEA (0.55 mL, 4 mmol) en DCM (8 mL) se enfría a 0° C. Posteriormente, una solución de 4-nitrofenil cloroformato 5 (0.425 g, 2 mmol) en DCM se agrega en forma de gotas. El baño de hielo se retira y la mezcla de reacción se agita durante 5 h hasta temperatura ambiente. Los disolventes se evaporan en vacío y se secan para dar el derivado de carbonato 27. El compuesto 27 se disuelve en DMF y a la solución se agregan TEA (0.69 mL, 5

000390

mmol) y MPH-HCl (0.502 g, 1.85 mmol). La mezcla se calienta durante 15 h a 70° C. El disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo se disuelve en EtOAc (70 mL) y se lava con 5% de NaHCO₃ acuoso (2 x 50 mL) y solución salina (1 x 50mL). La
5 parte orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar el derivado carbamato 28 (0.61 g) después de purificación mediante HPLC preparativo.

[00205] El derivado isopropilideno 28 (0.6 g) se disuelve en
10 metanol (MeOH) (20 mL) y a la solución se agrega monohidrato de ácido toluenosulfónico (TsOH-H₂O) (0.035 g). Después de agitar durante 3 h hasta temperatura ambiente, la reacción se apaga con 5% de NaHCO₃ acuoso (1 mL) y el disolvente se evapora hasta secado. El residuo se disuelve en EtOAc (70 mL) y se lava con 5%
15 de NaHCO₃ acuoso (2 x 50 mL) y solución salina (1 x 50mL). La fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora hasta secado para dar el derivado de glicerol 29 (0.46 g).

[00206] En otras realizaciones, la síntesis de conjugados de
20 carbamato de MPH como derivados oli(etilenglicol) (32) es como sigue:



[00207] En algunas realizaciones, la síntesis de Me-PEG-CO-MPH (32a) es como sigue:

5

[00208] A una solución de Me-PEG (poli(etilenglicol) metil éter) 30 (1 mmol) y TEA (2 mmol) en DCM (8 mL) se agrega en forma de gotas una solución de cloroformato 4-nitrofenilo 5 (1.05 mmol) en DCM (3 mL) hasta temperatura ambiente. La solución se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío y se seca para dar el derivado de carbonato 31. El compuesto 31 se disuelve en DMF y a la solución se agregan TEA (3 mmol) y MPH-HCl (1.05 mmol). La mezcla se calienta durante 15 h a 70° C. El disolvente se retira bajo presión reducida. El residuo aceitoso se purifica mediante HPLC preparativo para dar 32a como aceite.

15

[00209] En otras realizaciones, la síntesis de Me-(OCH₂CH₂)₃-OCO-MPH (32b; n = 3) es como sigue:

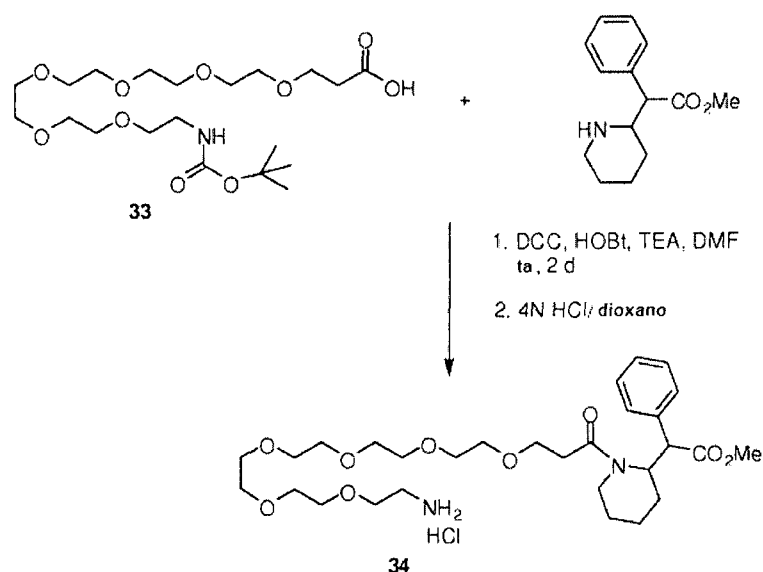
20

000092

[00210] A una solución de Me-PEG 30 ($n = 3$; 0.165 g, 1 mmol) y TEA (0.3 mL, 2 mmol) en DCM (8 mL) se agrega en forma de gotas una solución de cloroformato 4-nitrofenilo 5 (0.212 g, 1.05 mmol) en DCM (3 mL) hasta temperatura ambiente. La solución se agita
 5 durante la noche hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora en vacío y se seca para dar el derivado de carbonato 31 ($n = 3$). El compuesto 31 se disuelve en DMF y a la solución se agregan TEA (0.42 mL, 3 mmol) y MPH-HCl (0.273 g, 1.05 mmol). La mezcla se calienta durante 6 h a 75° C. El disolvente se retira
 10 bajo presión reducida. El residuo aceitoso se purifica mediante HPLC preparativo para dar 32b ($n = 3$) (0.24g) como aceite.

[00211] En algunas realizaciones la síntesis de H_2N -PEG-CO-MPH (34) es como sigue:

15

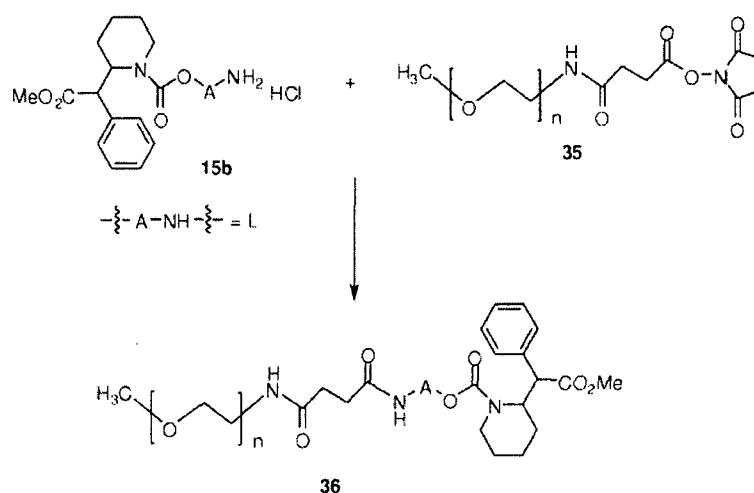


[00212] A una solución de O-[2-(Boc-amino)etil]-O'-(2-carboxietil)polietilenglicol (Boc-NH-PEG-CO₂H) 33 (0.12 g, 0.26
 20 mmol), MPH-HCl (0.93 g, 0.35 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) (0.035 g, 0.26 mmol) y TEA (0.11 mL, 0.78 mmol) en DMF (6 mL) se

agrega una solución de DCC (0.056 g, 0.27 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agita durante 2 días hasta temperatura ambiente. La suspensión se filtra y el filtrado se evapora hasta secado en vacío. El residuo se purifica y se
 5 desprotege con HCl/dioxano 4N para dar el derivado amida 34 (0.13 g) como aceite.

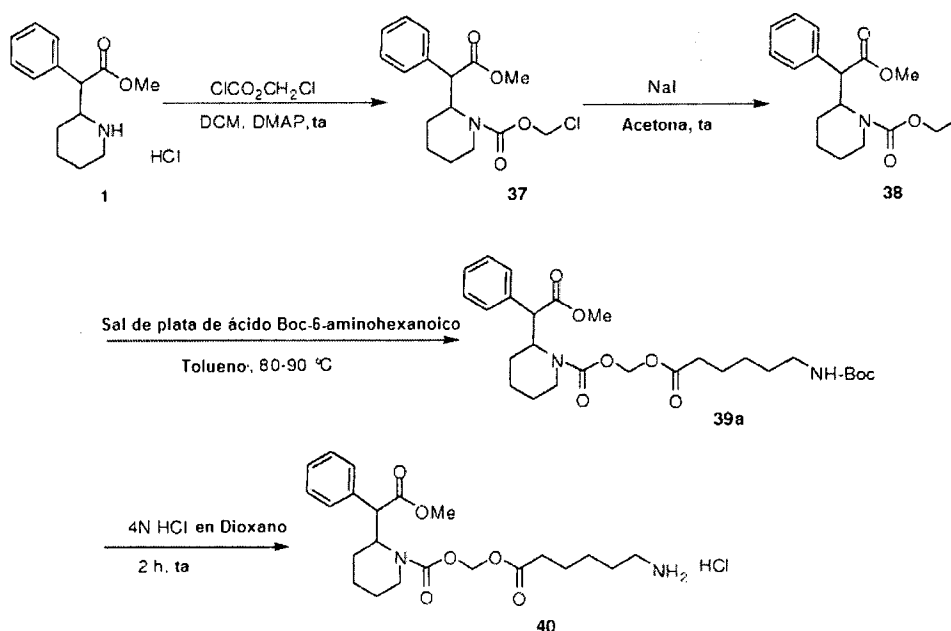
[00213] En otras realizaciones, la síntesis de Me-PEG-NH-succinoil-alaninol-CO-MPH (36) es como sigue:

10



[00214] A una solución de 15b (0.075 g, 0.2 mmol) y TEA (0.085 mL, 0.6 mmol) en THF (8 mL) se agrega O-[(N-succinimidil)succinil-aminoetil]-O'-metilpolietilenglicol (Me-PEG-Suc-OSu) 35 (promedio. M_p = 750, 0.15 g, 0.2 mmol) y la
 15 mezcla de reacción se agita durante 2 días hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 36 como
 20 aceite.

[00215] En algunas realizaciones, la síntesis de 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (40) es como sigue:



5

[00216] A. Síntesis de Sal de plata de ácido Boc-6-aminohexanoico:

[00217] Se agrega ácido Boc-6-aminohexanoico (0.85 g, 3.68 mmol) a agua (4 mL) y se enfría en baño de hielo. A esta suspensión 1 N NaOH se agrega con agitación constante hasta que el pH de solución es aproximadamente 7 y la mezcla se vuelve una solución clara. A esta solución, se agrega lentamente nitrato de plata (0.63 g, 3.68 mmol) en agua (2 mL). El precipitado resultante se filtra y se lava con agua. El sólido se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo para producir un sólido blanco (1.09 g) (rendimiento 88%).

[00218] B. Síntesis de clorometil 2-(2-metoxi-2-oxo-1-feniletíl)piperidina-1-carboxilato (37):

000095

[00219] Se suspende clorhidrato de metilfenidato (1) (2.70 g, 10 mmol) en DCM (75mL) y se enfría en un baño de hielo. Se agrega 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) (4.887 g, 40 mmol) y la mezcla
5 resultante se agita durante 10 min. Se agrega lentamente Cloroformato de clorometilo (3.224 g, 25 mmol) en DCM (10mL). El baño de hielo se retira y la reacción se agita durante 5 h hasta temperatura ambiente. Se agrega acetato de etilo (250 mL), seguido por agua (20 mL) para calmar la reacción. La capa de
10 acetato de etilo se separa y se lava con 1 N HCl (40mL) y solución salina (2 x 40 mL) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 3:1) para dar 37 como un aceite incoloro (2.60 g)
15 (rendimiento 80%).

[00220] C. Síntesis de yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo-1 - feniletíl)piperidina-1 -carboxilato (38):

20 [00221] Una mezcla de 37 (0.28 g, 0.86 mmol) y yoduro de sodio (0.387 g, 2.58 mmol) en acetona (6 mL) se agita durante la noche. La acetona se evapora. El residuo se disuelve en acetato de etilo (80 mL) y se lava con bisulfato de sodio saturado (30 mL) y solución salina (30 mL) y se seca sobre sulfato de sodio anhidro.
25 El disolvente se evapora y el residuo se seca en vacío para dar 38 como un jarabe (0.263 g) (rendimiento 73%).

[00222] D. Síntesis de Boc-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (39a):

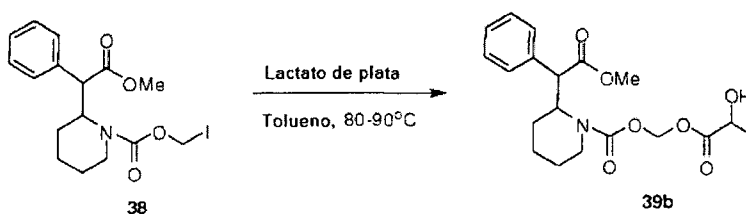
000096

[00223] Una mezcla de 38 (0.43 g, 1.03 mol) y sal de plata de ácido Boc-6-aminohexanoico (1.05 g, 3.09 mmol) en tolueno (30mL) se pone reflujo durante 3 h. El sólido se filtra y el filtrado se concentra hasta secado. El residuo crudo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 39a como un sólido higroscópico (0.375 g) (rendimiento 70%).

[00224] E. Síntesis de 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (40):

[00225] El compuesto 39a (0.21 g, 0.40 mmol) se agita con HCl/dioxano 4N (5-6 mL) durante 2 h hasta temperatura ambiente. El disolvente se concentra hasta secado para producir 40 como un sólido higroscópico (0.166 g) (rendimiento 91 %).

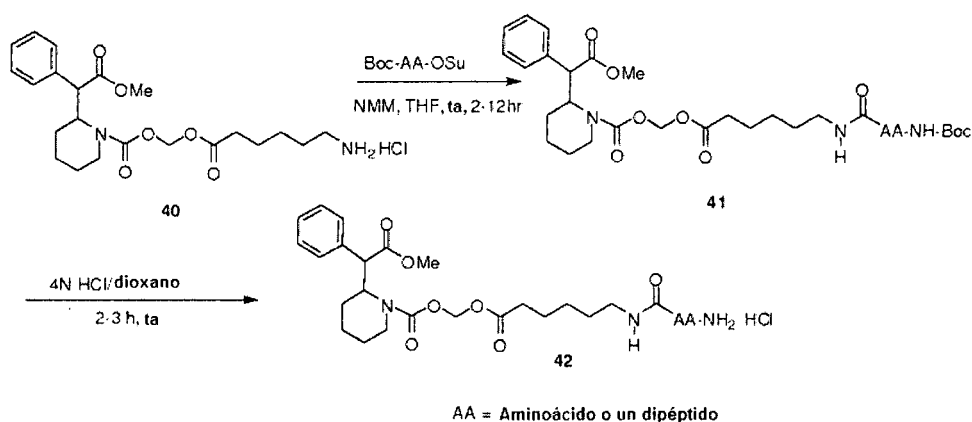
[00226] En otras realizaciones, la síntesis de lactato-CH₂OCO-MPH (39b) es como sigue:



[00227] Una mezcla del compuesto 38 (0.428 g, 1.03 mmol) y lactato de plata (0.61 g, 3.09 mmol) en 30 mL de tolueno se calienta a 80-90° C durante 3 h. El sólido se filtra y el filtrado se concentra hasta secado. El residuo crudo se purifica mediante HPLC preparativo para dar 39b como jarabe (0.28 g) (rendimiento 64%).

000097

[00228] En algunas realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de aminoácido y los derivados de péptido de (6-aminohexanoiloxi)metil metilfenidato-1 -carboxilato



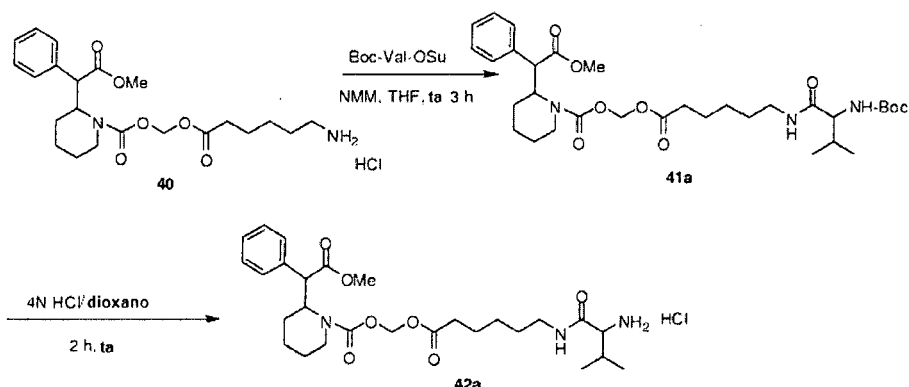
5

[00229] La sal de clorhidrato de 40 (1 eq.) se trata con un aminoácido Boc protegido o un péptido succinimidil éster (1.05 eq.) en la presencia de N-metilmorfolino (NMM) (3 eq.) en THF durante 2-12 h hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentra hasta secado y el residuo crudo se toma en EtOAc y se lava con bicarbonato saturado, solución de cloruro de amonio y solución salina. La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta secado para producir el aminoácido Boc protegido o el derivado de péptido 41. El derivado Boc protegido 41 se desprotege utilizando HCl/dioxano 4N durante 2-3 h hasta temperatura ambiente. El disolvente se evapora hasta secado para producir la sal de clorhidrato del aminoácido o derivado de péptido 42.

20

[00230] En otras realizaciones, la síntesis de Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (42a) es como sigue:

000098



[00231] A. Síntesis de Boc-Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (41a):

5 [00232] El compuesto 40 (0.08 g, 0.175 mmol) se toma en THF anhidro (10mL). Se agregan NMM (0.06 mL, 0.525 mmol) y succinimidil éster Boc protegido (0.06 g, 0.184 mmol) y la mezcla de reacción se agita durante 2 h hasta temperatura ambiente. El disolvente se concentra hasta secado y producto crudo se toma en

10 acetato de etilo (100 mL), se lava una vez cada uno con bicarbonato saturado (40 mL), solución de cloruro de amonio (40 mL) y solución salina (40 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta secado para producir 41a (0.084 g) (rendimiento 77%).

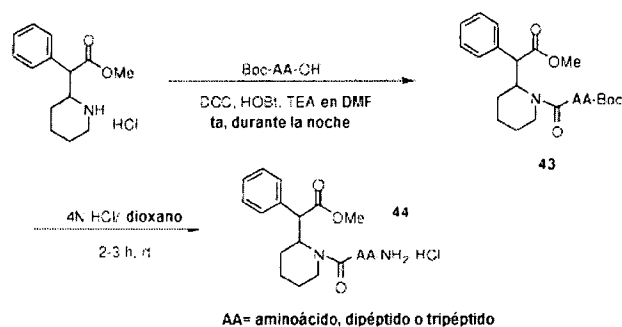
15

[00233] B. Síntesis de Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH (42a):

[00234] El compuesto 41a (0.084 g, 0.14 mmol) se disuelve en HCl/dioxano 4N (4-5mL) y se agita hasta temperatura ambiente

20 durante 2 h. Se concentra dioxano hasta secado para producir 42a (0.078 g) (rendimiento 100%).

[00235] En otras realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de aminoácido y los conjugados de péptido de metilfenidato (44) es como sigue:



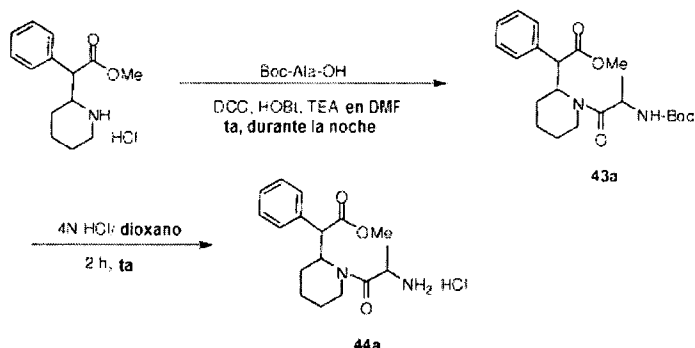
5

[00236] Se toma clorhidrato de metilfenidato (1 eq.) en DMF anhidro. Se agregan aminoácido Boc protegido o péptido (1.05 eq.), DCC (1.05 eq.), HOBT (1.1 eq.) y TEA (2.5 eq.). La mezcla se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. DMF se evapora en vacío y el residuo se disuelve en acetato de etilo. La capa orgánica se lava con 1 % de bisulfato de sodio y solución salina. La capa orgánica se concentra hasta secado para producir el conjugado Boc protegido. El grupo Boc se desprotege al tratar con HCl/dioxano 4N durante 2-3 h hasta temperatura ambiente. Se evapora dioxano hasta secado para producir el aminoácido o derivado de péptido de metilfenidato (44).

15

[00237] En algunas realizaciones, la síntesis de Ala-MPH (44a) es como sigue:

20



[00238] A. Síntesis de Boc-Ala-MPH (43a):

5 [00239] Se toma clorhidrato de metilfenidato (0.274 g, 1.02 mmol) en DMF anhidro (10 mL). Se agregan Boc-Ala-OH (0.20 g, 1.07 mmol), TEA (0.35 mL, 2.54 mmol), HOBT (0.15 g, 1.11 mmol) y DCC (0.22 g, 1.07 mmol). La mezcla de reacción se agita durante la noche hasta temperatura ambiente. Se evapora DMF hasta secado y
 10 el residuo se toma en EtOAc (200 mL), y se lava una vez cada uno con 1 % de bisulfato de sodio (60 mL) y solución salina (60 mL). La capa orgánica se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra hasta secado para producir 43a (0.37 g) (rendimiento 90%).

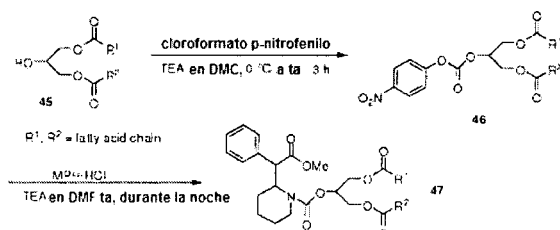
15

[00240] B. Síntesis de Ala-MPH-HCl (44a):

[00241] El compuesto 43a (0.37 g) se toma en HCl/dioxano 4N (8 mL) y se agita durante 2 h hasta temperatura ambiente. Se evapora
 20 dioxano hasta secado para producir 44a (0.31 g) (rendimiento 100%).

[00242] En otras realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de derivados de metilfenidato 1,3-diglicérido con o sin

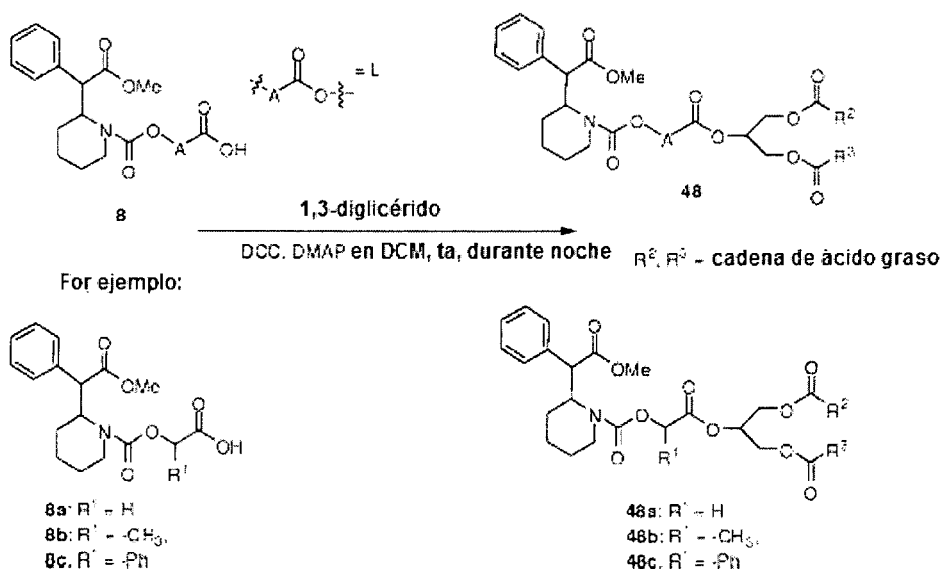
ligador (longitud de cadena de ácido carboxílico preferiblemente C_{14} o más) es como sigue:



5

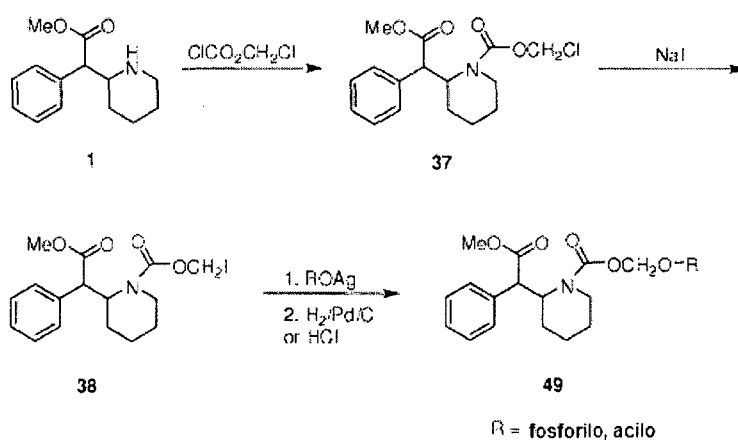
[00243] El grupo hidroxilo de 1,3-diglicéridos (45) se puede activar con cloroformato p-nitrofenilo. El 1,3-diglicérido activado 46 luego se puede tratar con clorhidrato de metilfenidato en la presencia de TEA en DMF para producir el derivado carbamato 47 respectivo. Ejemplos de 1,3-diglicéridos incluyen pero no se limitan a gliceril 1,3-dipalmitato, gliceril 1,3-diestearato o 1 -palmitoil-3-estearoil-glicerol.

[00244] En algunas realizaciones, la síntesis de derivados 1,3-diglicérido de MPH con ligadores de ácido hidroxicarboxílico (48) es como sigue:



[00245] Un carbamato de metilfenidato y un ligador con un grupo de ácido carboxílico terminal libre también se puede unir el derivado 1,3-diglicérido. Los conjugados metilfenidato de carbamato de ácidos hidroxí carboxílicos, por ejemplo, se puede acoplar a un 1,3-diglicérido utilizando DCC y DMAP en DCM para dar el derivado de glicerol de ácido graso correspondiente 48. Ejemplos de 1,3-diglicéridos incluyen pero no se limitan a gliceril 1,3-dipalmitato, gliceril 1,3-diestearato o 1 - palmitoil-3-estearoil-glicerol.

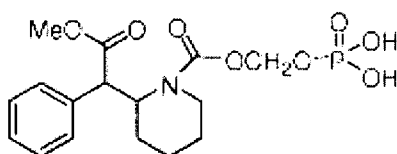
[00246] En otras realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de conjugados de metilfenidato con $-C(O)OCH_2O-$ ligador es como sigue:



[00247] A una solución de yodometil carbamato de metilfenidato 38 (1 -1.5 mmol) en tolueno (25-50 mL) se agrega sal de plata de ácido (3 eq.). La mezcla se calienta desde $80^\circ C$ hasta reflujo durante 3 h dependiendo de la sal de plata del ácido. Después que se completa la reacción, el sólido se filtra y el filtrado se

concentra. El residuo se purifica mediante columna para dar el conjugado. El conjugado es el producto final o se necesita desproteger. Todos los grupos protectores en estos productos son grupos bencilo pero se pueden utilizar otros. El conjugado en
 5 metanol se hidrogena con 10% de Pd/C utilizando un balón de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se filtra. El filtrado se concentra y se seca para dar el conjugado final 49.

[00248] En algunas realizaciones, la síntesis de fosfato-CH₂OCO-
 10 MPH (49a), cuya estructura se muestra adelante, es como sigue en las etapas A, B y C:

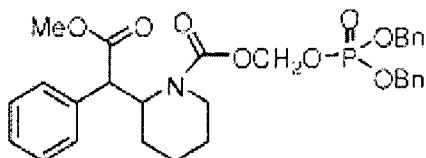


49a

15 [00249] A. Síntesis de dibencil fosfato de plata:

[00250] Se enfría dibencil fosfato (2.78 g, 10 mmol) en agua (40 mL) en un baño de hielo. Posteriormente, se agrega 1 N NaOH mientras se agita el matraz hasta que el pH de la solución es
 20 aproximadamente 7. El sólido se disuelve casi completamente. Luego se agrega lentamente nitrato de plata (1.89 g, 11 mmol) en agua (20 mL). Después de agregar, el sólido resultante se recolecta mediante filtración y se lava con agua. El sólido se seca en vacío sobre pentóxido de fósforo para producir dibencil
 25 fosfato de plata (3.18 g) (rendimiento 82.5%) como un sólido blanco.

[00251] B. Síntesis de (BnO -fosfato-CH₂OCO-MPH:



5

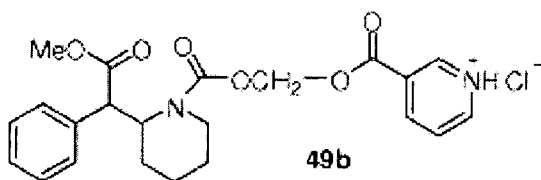
[00252] Se pone en reflujo yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo-1 -
feniletil)piperidina-1 -carboxilato 38 (0.260 g, 0.62 mmol) y
dibencil fosfato de plata (0.719 g, 1.87 mmol) en tolueno (20 mL)
durante 1.5 h. El sólido se filtra. El filtrado se concentra y el
10 residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de
sílice (hexanos:EtOAc, 3:1 a 1:1) para dar el conjugado protegido
(0.27 g) (rendimiento 76.3%) como aceite incoloro.

[00253] C. Síntesis de fosfato-CH₂OCO-MPH (49a):

15

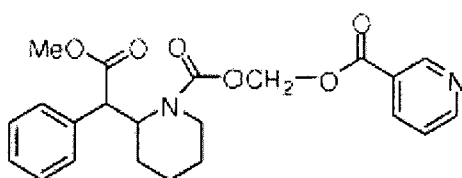
[00254] Se hidrogena (Bis(benciloxi)fosforyloxi)metil 2-(2-
metoxi-2-oxo-1 -feniletil)piperidina-1 -carboxilato (0.267 g,
0.47 mmol) en metanol (8 mL) bajo 10% Pd/C (seco, 90 mg) con un
balón de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se filtra a través
20 de celita. El filtrado se evapora hasta seco para dar 49a
(0.136 g) (rendimiento es 74.6%) como un sólido amorfo blanco.

[00255] En algunas realizaciones, la síntesis de nicotinato-
CH₂OCO-MPH-HCl (49b), cuya estructura se muestra adelante, es
25 como sigue en las etapas A y B:



[00256] A. Síntesis de nicotinato-CH₂OCO-MPH, cuya estructura se muestra adelante:

5



[00257] Se pone en reflujo yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo-1 - feniletil)piperidina-1 -carboxilato 38 (0.457 g, 1.10 mmol) y
 10 nicotinato plato (0.755 g, 3.28 mmol) en tolueno (20 mL) durante 2 h. El sólido se filtra. El filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 2:1 a 1:1) para dar 49b en forma de base libre (0.256 g) (rendimiento 56.7%) un aceite incoloro.

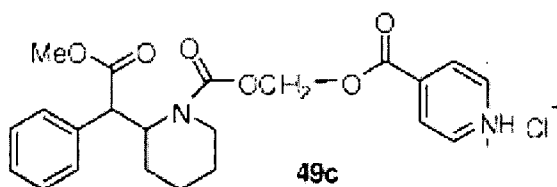
15

[00258] B. Síntesis de nicotinato-CH₂OCO-MPH-HCl (49b):

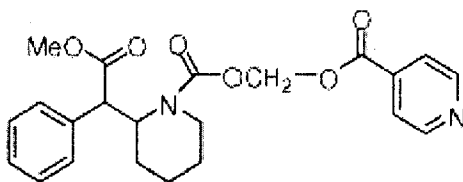
[00259] Se trata 2-(2-metoxi-2-oxo-1 -feniletil)piperidina-1 - carboniloxi)metil nicotinato (0.256 g, 0.62 mmol) en acetona (8
 20 mL) con 1.25N HCl/MeOH (0.75 mL, 0.93 mmol). El disolvente se evapora hasta temperatura ambiente. El residuo resultante se coevapora con acetona (2 x 3 mL) y luego se disuelve en acetona (0.8 mL) y se agrega éter (20 mL). Luego de raspar con un

espátula, se forma gradualmente sólido y se recolecta mediante filtración para producir 49b (0.180 g) (rendimiento 64.6%).

[00260] En otras realizaciones, la síntesis de isonicotinato-
5 CH₂OCO-MPH-HCl (49c), cuya estructura se muestra adelante, es como sigue en las etapas A y B:



10 [00261] A. Síntesis de isonicotinato-CH₂OCO-MPH, cuya estructura se muestra adelante:



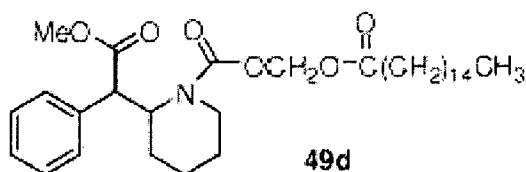
15 [00262] Se calientan yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo- 1 -
feniletil)piperidina- 1 -carboxilato 38 (0.555 g, 1.33 mmol) y
isonicotinato de plata (0.918 g, 3.99 mmol) en tolueno (50 mL)
durante 1.5 h a 90° C. El sólido se filtra a través de celita. El
filtrado se concentra y el residuo se purifica mediante
20 cromatografía de columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 1.2:1 a
1:1) para dar 49c en forma de base libre (0.286 g) (rendimiento
52.1 %) como un jarabe.

[00263] B. Síntesis de isonicotinato-CH₂OCO-MPH-HCl (49c):

[00264] Se trata (2-(2-metoxi-2-oxo- 1 -feniletíl)piperidina- 1 -
 carboniloxi)metil isonicotinato (0.286 g, 0.62 mmol) en metanol
 (4 mL) con 1.25N HCl/MeOH (1 mL, 1.25 mmol). El disolvente se
 5 evapora hasta temperatura ambiente. El residuo se coevapora con
 metanol (2 x 5 mL) y se agrega acetona (4 mL). El sólido se forma
 gradualmente y la acetona se evapora. El sólido se recolecta y se
 lava con éter (4 x 2 mL) para producir 49c (0.228 g) (rendimiento
 73.2%) como un sólido blancuzco.

10

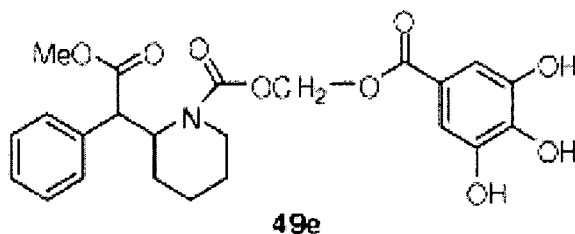
[00265] En otras realizaciones, la síntesis de palmitato-CH₂OCO-
 MPH (49d), cuya estructura se muestra adelante es como sigue:



15

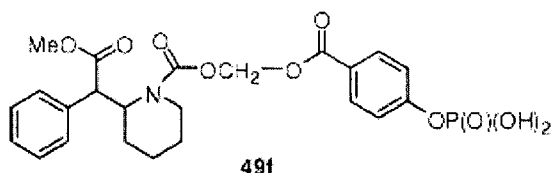
[00266] Se calientan yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo- 1 -
 feniletíl)piperidina- 1 -carboxilato 38 (0.472 g, 1.13 mmol) y
 palmitato de plata (1.233 g, 3.39 mmol) en tolueno (50 mL)
 durante 1 h a 95° C. El sólido se filtra. El filtrado se
 20 concentra y el residuo se purifica mediante cromatografía de
 columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 5: 1) para dar 49d (0.48
 g) (rendimiento 77.8%) como un sólido blanco.

[00267] En algunas realizaciones, la síntesis de galato-CH₂OCO-
 25 MPH (49e), cuya estructura se muestra adelante, es como sigue:



[00268] Se calientan yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo-1 -
 feniletil)piperidina-1 -carboxilato 38 (0.477 g, 1.14 mmol) y
 5 3,4,5-tris(benciloxi)benzoato de plata (1.877 g, 3.43 mmol) en
 tolueno (50 mL) durante 1 h a 85° C. El sólido se filtra a través
 de celita. El filtrado se concentra y el residuo se purifica
 mediante cromatografía de columna de gel de sílice
 (hexanos:EtOAc, 3:1) para dar 0.55 g de un sólido amorfo, que se
 10 hidrogena bajo 10% de Pd/C (seco, 150 mg) en metanol (25 mL) con
 un balón de hidrógeno durante 2 h. El catalizador se filtra a
 través de celita. El filtrado se evapora hasta secado para dar
 49e (0.315 g) (rendimiento 60.1 %) como un sólido amorfo.

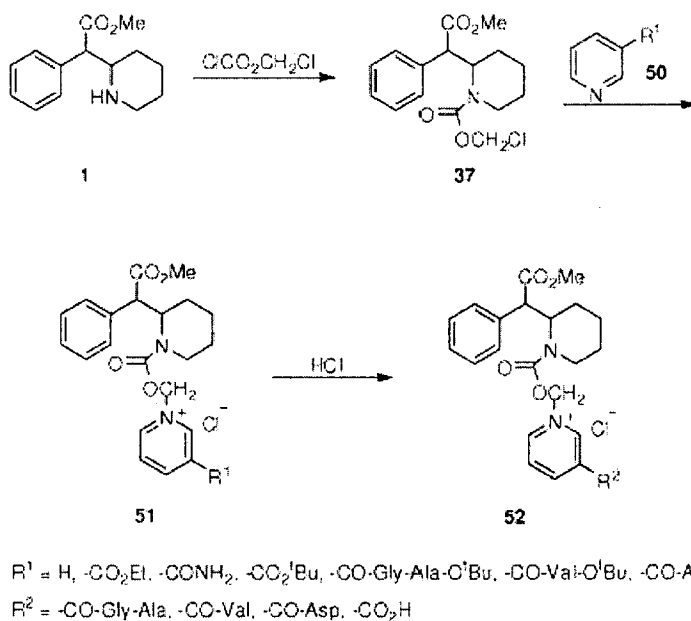
15 [00269] En otras realizaciones, la síntesis de fosfato-(p-
 salicilato)-CH₂OCO-MPH (49f), cuya estructura se muestra
 adelante, es como sigue:



20 [00270] Se calientan yodometil 2-(2-metoxi-2-oxo-1 -
 feniletil)piperidina-1 -carboxilato 38 (0.47 g, 1.13 mmol) y 4-
 (bis(benciloxi)fosforiloxi)benzoato de plata (1.01 g, 2 mmol) en
 tolueno (50 mL) durante 1 h a 90° C. El sólido se filtra a través
 de celita. El filtrado se concentra y el residuo se purifica

mediante cromatografía de columna de gel de sílice (hexanos:EtOAc, 3:1 -2:1) para dar 0.45 g de un aceite incoloro, que se hidrogena bajo 10% Pd/C (seco, 100 mg) en metanol (15 mL) con un balón de hidrógeno durante 1 h. El catalizador se filtra a
 5 través de celita. El filtrado se evapora para dar 49f (0.326 g) (rendimiento 56.8%) como un sólido amorfo.

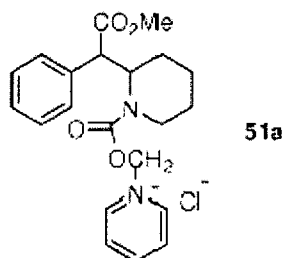
[00271] En algunas realizaciones, el procedimiento general para la síntesis de conjugados tipo piridinio de metilfenidato es como
 10 sigue:



[00272] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (1 -1.5 mmol) y piridina o el derivado piridina 50 (1 -7 mmol) en
 15 acetonitrilo (6-10 mL) se calientan durante 3.5 h a 48 h a 70° C. Después que se completa la reacción, el disolvente se evapora. El residuo se purifica para dar el conjugado. El conjugado es el producto final o se necesita desproteger. Todos los grupos protectores para estas reacciones son grupos terc-butilo, que se

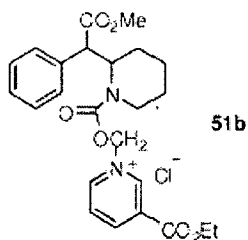
retiran con HCl/dioxano 4N, pero se pueden utilizar otros grupos protectores.

[00273] En otras realizaciones, la síntesis de cloruro de MPH-
5 CO₂CH₂-piridina (51a), cuya estructura se muestra adelante, es como sigue:



[00274] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.326 g,
10 1 mmol) y piridina (0.566 mL, 7 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se calientan durante 3.5 h a 70° C. El disolvente se evapora y luego se coevapora con tolueno (2 x 5 mL). El residuo resultante se disuelve en DCM (1 mL) y se agrega terc-butil metil éter (TBME) (15 mL). El líquido lechoso se decanta. El residuo se seca en
15 vacío para dar 51a (0.404 g) (rendimiento 99.8%) como un sólido amorfo.

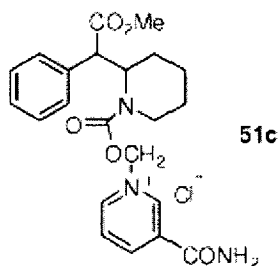
[00275] En otras realizaciones, la síntesis de cloruro MPH-
CO₂CH₂-nicotinoil-OEt (51 b), cuya estructura se muestra adelante
20 es como sigue:



[00276] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.326 g, 1 mmol) y etil nicotinato (0.453 g, 3 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se calientan durante 24 h a 70° C. El disolvente se evapora. El residuo se disuelve en DCM (1.5 mL) y se agrega TBME (40 mL).

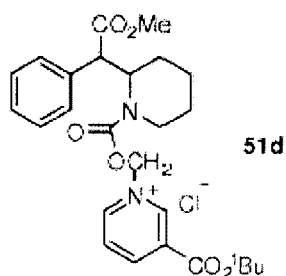
5 Se decantan el sólido y líquido formado. El procedimiento anterior se repite dos veces. El residuo resultante se seca en vacío para dar 51 b (0.325 g) (rendimiento 68.1 %) como un sólido blancuzco.

10 [00277] En algunas realizaciones, la síntesis de cloruro MPH-
CO₂CH₂-nicotinamida (51c), cuya estructura se muestra adelante,
es como sigue:



15 [00278] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.326 g, 1 mmol) y nicotinamida (0.122 g, 1 mmol) en acetonitrilo (6 mL) se calientan durante 26 h a 70° C. El disolvente se evapora y al residuo resultante se agrega EtOAc (40 mL). Luego de raspar con
20 una espátula, el sólido se forma gradualmente y se recolecta mediante filtración. El sólido se lava adicionalmente con EtOAc (3 x 3 mL) y se seca en vacío para producir 51 c (0.298 g) (rendimiento 66.5%) como un sólido blancuzco.

[00279] En algunas realizaciones, la síntesis de cloruro MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-OtBu (51 d), cuya estructura que se muestra adelante, es como sigue:

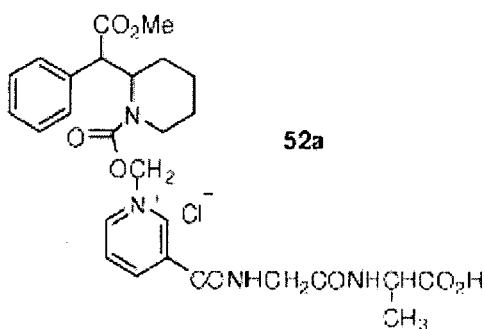


5

[00280] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.489 g, 1.5 mmol) y terc-butil nicotinato (0.806 g, 4.5 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calientan durante 7 h a 70° C. El disolvente se evapora. Al residuo en DCM (1 mL) se agrega TBME (40 mL). El líquido se decanta y el residuo se disuelve en DCM (1 mL) y luego se agrega TBME (30 mL). El sólido resultante se recolecta, se lava con TBME (3 x 4 mL) y se seca en vacío para producir 51 d (0.325 g) (rendimiento 47.4%) como sólido blancuzco.

15

[00281] En otras realizaciones, la síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala (52a), cuya estructura que se muestra adelante, es como sigue en las etapas A, B y C:

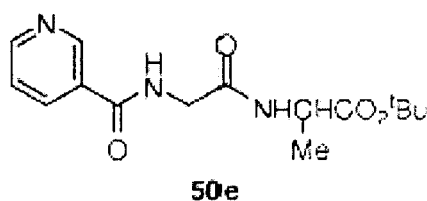


20

000113

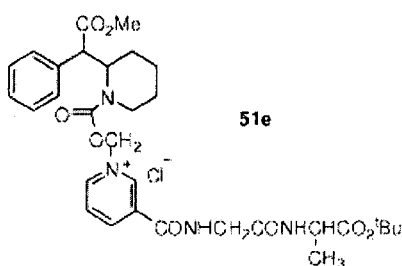
[00282] A. Síntesis de terc-butil 2-(2-(nicotinamido)acetamido)propanoato (50e), cuya estructura se muestra adelante:

5



[00283] A H-Gly-Ala-O'Bu (0.85 g, 4.2 mmol) en DCM (30 mL) se agrega Et₃N (1.17 mL, 8.4 mmol). Se agrega en porciones
 10 clorhidrato de cloruro nicotinoilo (0.748 g, 4.2 mmol) (4 times, durante 20 min.) en un baño de hielo. Después de agregar, la mezcla se agita durante 1 h por debajo de 5° C. Se agrega agua (30 mL) para calmar la reacción, seguido por DCM (50 mL). La capa de DCM se lava adicionalmente con 5% de NaHCO₃ y solución salina
 15 (30 mL cada uno) y se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (6% de MeOH/DCM) para dar 50e (0.881 g) (rendimiento 68.3%) como un sólido amorfo.

20 [00284] B. Síntesis de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala-O,Bu cloruro (51 e), cuya estructura se muestra adelante:



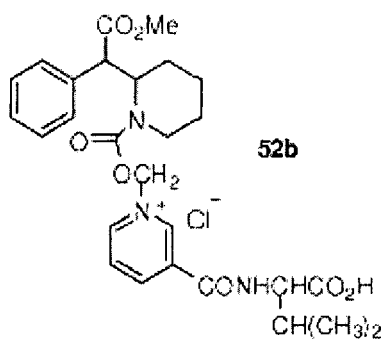
000114

[00285] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.489 g, 1.5 mmol) y terc-butil 2-(2-(nicotinamido) acetamido)propanoato 50e (0.461 g, 1.5 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calientan durante 24 h a 70° C. El disolvente se evapora. El residuo se disuelve en DCM (1.5 mL) y se agrega TBME (25 mL). El sólido se forma y el líquido se decanta. El procedimiento anterior se repite cuatro veces. El sólido se recolecta, se lava con TBME (3 x 2 mL) y se seca en vacío para dar 51e (0.576 g) (rendimiento 60.7%) como un sólido blancuzco.

[00286] C. Síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala (52a):

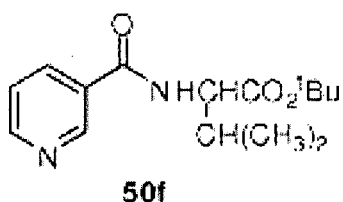
[00287] A 51 e (0.367 g, 0.58 mmol) en DCM (1 mL) se agrega 4 M HCl/dioxano (5 mL). La mezcla se agita durante 2 h. El disolvente se evapora. El residuo se disuelve en DCM (2 mL) y se agrega TBME (25 mL). El sólido resultante se recolecta, se lava con TBME (2 x 1 mL) y se seca en vacío para producir 52e (0.322 g) (rendimiento 96.1 %) como un sólido.

[00288] En otras realizaciones, la síntesis de cloruro MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val (52b), cuya estructura que se muestra adelante, es como sigue en las etapas A, B y C:



[00289] A. Síntesis de terc-butil 3-metil-2-(nicotinamido)butanoato (50f), cuya estructura se muestra adelante:

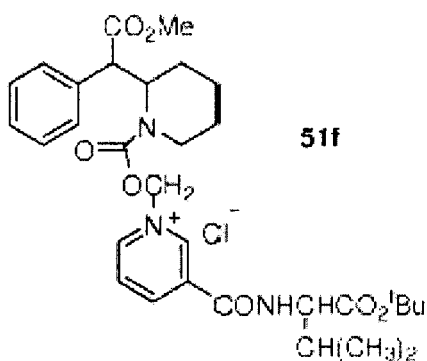
5



[00290] Se prepara 50f mediante el mismo procedimiento como 50e y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (3% de MeOH/DCM) para dar 50f (0.882 g, 3 mmol escala) (rendimiento 98.4%) como un jarabe.

15

[00291] B. Síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val-O'Bu (51 f), cuya estructura se muestra adelante:



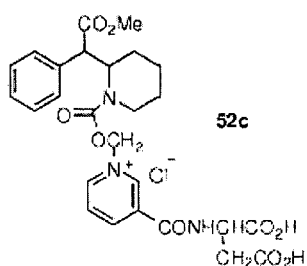
[00292] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.489 g, 1.5 mmol) y terc-butil 3-metil-2-(nicotinamido)butanoato 50f (0.278 g, 1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calientan durante 40 h a 70° C. El disolvente se evapora. Al residuo en TBME (5 mL) se agrega hexanos (10 mL). El sólido resultante se recolecta se

lava con TBME/hexanos (1:1, 6 x 3 mL) y se seca en vacío para dar 51f (0.464 g) (rendimiento 76.8%).

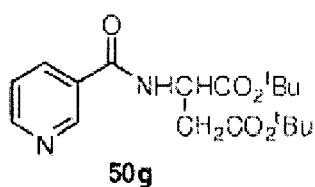
[00293] C. Síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val
5 (52b):

[00294] A 51 f (0.302 g, 0.5 mmol) en DCM (1 mL) se agrega HCl/dioxano 4N (5 mL). La mezcla se agita durante 5 h. El disolvente se evapora. El residuo se disuelve en DCM (1.5 mL) y
10 se agrega TBME (25 mL). El sólido resultante se recolecta, se lava con TBME (4 x 2 mL) y se seca en vacío para dar 52b (0.329 g) (rendimiento 100%) como un sólido.

[00295] En otras realizaciones, la síntesis de cloruro de MPH-
15 CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Asp (52c), cuya estructura que se muestra adelante, es como sigue en las etapas A, B y C:

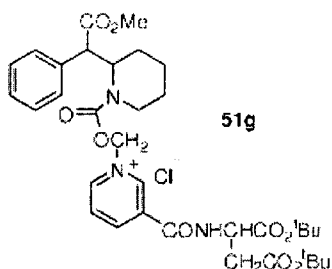


20 [00296] A. Síntesis de di-terc-butil 2-(nicotinamido)succinato (50g), cuya estructura se muestra adelante:



[00297] Se prepara 50g mediante el mismo procedimiento como 50e.

[00298] B. Síntesis de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp(O^tBu)-O^tBu
5 cloruro (51 g), cuya estructura se muestra adelante:



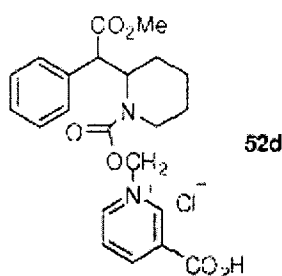
[00299] El carbamato de clorometilo de metilfenidato 37 (0.489 g,
10 1.5 mmol) y di-terc-Butil 2-(nicotinamido)succinato 50g (0.35 g,
1 mmol) en acetonitrilo (10 mL) se calientan durante 24 h a 70°
C. El disolvente se evapora. El residuo se purifica mediante
cromatografía de columna de gel de sílice (7% de MeOH/DCM, luego
11 % de MeOH/DCM) para dar 51 g (0.452 g) (rendimiento 66.8%)
15 como un sólido amorfo.

[00300] C. Síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp
(52c):

20 [00301] Se agita 51 g (0.45 g, 0.67 mmol) en HCl/dioxano 4N (5
mL) durante 3 h. El disolvente se evapora. El residuo se
coevapora con DCM (4 x 5 mL), luego se disuelve en DCM (4 mL) y
se agrega TBME (25 mL). El sólido resultante se recolecta, se
lava con TBME (4 x 2 mL) y se seca en vacío para producir 52c
25 (0.357 g) (rendimiento 95.1 %) como un sólido.

[00302] En otras realizaciones, la síntesis de cloruro de MPH-CO₂CH₂-nicotinato (52d), cuya estructura que se muestra adelante, es como sigue:

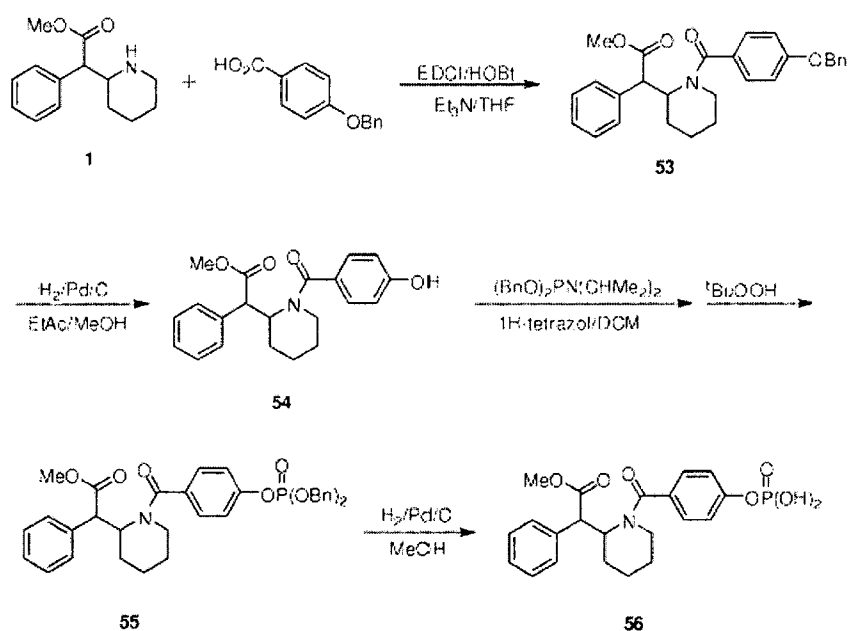
5



[00303] Se agita cloruro de 3-(terc-Butoxicarbonil)-1 -((2-(2-metoxi-2-oxo-1 -feniletil)piperidina-1 -carboniloxi)metil)piridio 51d (0.202 g, 0.4 mmol) en HCl/dioxano 4N (5 mL) durante 24 h. El disolvente se evapora. El residuo se disuelve en DCM (1 mL) y se agrega TBME (20 mL). El sólido resultante se recolecta, se lava con TBME (3 x 1 mL) y se seca en vacío para dar 52d (0.1 72 g) (rendimiento 95.8%) como un sólido.

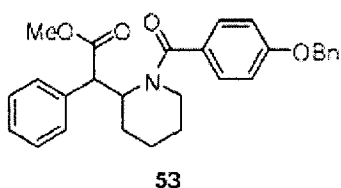
15

[00304] En algunas realizaciones, la síntesis de fosfato-(p-salicilato)-MPH (56), cuya estructura se muestra adelante es como sigue en las etapas A, B, C y D:



[00305] A. Síntesis de BnO-p-salicilato-MPH (53), cuya estructura se muestra adelante:

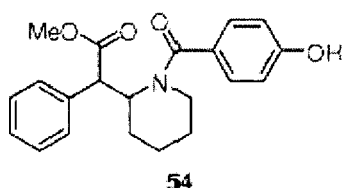
5



[00306] Se agregan clorhidrato de metilfenidato (2.698 g, 10 mmol), ácido 4-benciloxibenzoico (2.282 g, 10 mmol) y HOBt- H_2O (1.532 g, 10 mmol) en THF (60 mL) a Et_3N (3.07 mL, 22 mmol), seguido por clorhidrato de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida) (EDCI) (2.109 g, 11 mmol). La mezcla se agita durante 4 días. Se agrega EtOAc (200 mL) y la mezcla se lava con agua (30 mL), 5% de HOAc (50 mL) y solución salina (40 mL). La capa de EtOAc se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evapora y el residuo se cristaliza a partir de EtOAc (12 mL). El sólido se

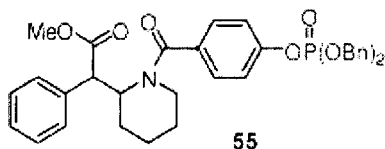
recolecta mediante filtración y se lava con EtOAc fría (3 x 4 mL) para dar 53 (3.48 g) (rendimiento 78.5%) como un sólido blanco.

[00307] B. Síntesis de p-salicilato-MPH (54), cuya estructura se muestra adelante:



[00308] Se hidrogena 53 (3.48 g, 7.85 mmol) bajo 10% de Pd/C (húmedo, 700 mg) en MeOH (10 mL) y EtOAc (100 mL) con un balón de hidrógeno durante 15 h. El catalizador se filtra a través de celita. El filtrado se evapora para dar 54 (2.94 g) como un sólido amorfo.

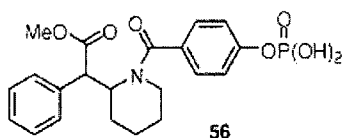
[00309] C. Síntesis de (BnO)₂-fosfato-(p-salicilato)-MPH (55), cuya estructura se muestra adelante:



[00310] A 54 (0.7 g, 1.98 mmol) en DCM (20 mL) se agrega dibencil diisopropilfosforamidita (0.752 g, 2.178 mmol), seguido por solución 1 N-tetrazol en acetonitrilo (0.45 M, 4.84 mL, 2.178 mmol). La mezcla se agita durante 3 h. Posteriormente, se agrega 0.6 mL de 70% de terc-BuOOH/agua y se agita durante 20 min. El

disolvente se evapora. El residuo en EtOAc (100 mL) se lava con agua y solución salina (30 mL cada uno) y se seca sobre Na_2SO_4 . El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (EtOAc:hexanos, 1.2:1) para dar 55 (0.99 g) (rendimiento 81.5%) como un jarabe.

[00311] D. Síntesis de fosfato-(p-salicilato)-MPH (56), cuya estructura se muestra adelante:



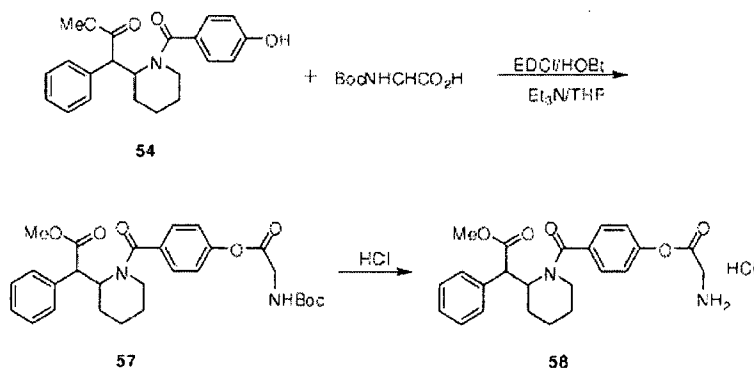
10

[00312] Se hidrogena 55 (0.99 g, 1.61 mmol) bajo 10% de Pd/C (húmedo, 300 mg) en metanol (20 mL) con un balón de hidrógeno durante 3 h. El catalizador se filtra a través de celita. El filtrado se evapora para dar 56 (0.675 g) (rendimiento 96.5%) como un sólido amorfo.

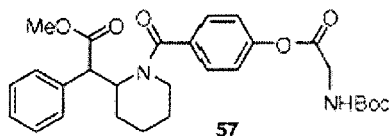
15

[00313] En algunas realizaciones, la síntesis de Gly-(p-salicilato)-MPH (58) es como sigue en las etapas A y B:

20



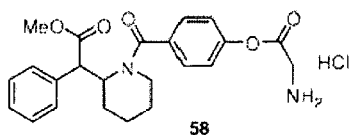
[00314] A. Síntesis de Boc-Gly-(p-salicilato)-MPH (57), cuya estructura se muestra adelante:



5

[00315] A 54 (0.353 g, 1 mmol), Boc-Gly-OH (0.175 g, 1 mmol) y HOBt-H₂O (0.153 g, 1 mmol) en THF (10 mL) se agregan Et₃N (0.15 mL, 1.1 mmol), seguido por EDCI (0.211 g, 1.1 mmol). La mezcla se agita durante 15 h. Luego se agregan otros 0.4 mmol de Boc-Gly-OH y EDCI y la mezcla de nuevo se agita durante 3 h. Se agrega EtOAc (100 mL) y la mezcla se lava con agua (2 x 30 mL) y solución salina (30 mL). La capa de EtOAc se seca sobre Na₂SO₄. El disolvente se evapora y el residuo se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (2% de MeOH/DCM) para dar 57 (0.452 g) (rendimiento 88.5%) como un sólido amorfo.

[00316] B. Síntesis de Gly-(p-salicilato)-MPH (58):



20

[00317] A 57 (0.45 g, 0.88 mmol) en DCM (1 mL) se agrega 4 M HCl/dioxano (5 mL). La mezcla se agita durante 1 h. El disolvente se evapora. El residuo se coevapora con DCM (3 x 5 mL) y luego se disuelve en DCM (2 mL). Se agregan EtOAc (10 mL) y TBME (10 mL). El sólido resultante se recolecta, se lava con EtOAc/TBME

(1:1, 3 x 2 mL) y se seca en vacío para dar 58 (0.329 g) (rendimiento 83.5%) como un sólido blanco.

Equipos Farmacéuticos

5

[00318] En algunas realizaciones, la tecnología actual proporciona equipos farmacéuticos que comprenden un profármaco o composición de la tecnología actual que tiene solubilidad de agua en aumento que en comparación con el metilfenidato no conjugado.

10 En algunas realizaciones, una cantidad de dosis individuales

específicas en un paquete contienen una cantidad farmacéuticamente efectiva de los profármacos o conjugado de la tecnología actual. En algunas otras realizaciones, el equipo comprende películas delgadas orales o bandas que comprenden

15 profármacos o conjugados de la tecnología actual. La tecnología

actual proporciona equipos farmacéuticos para el tratamiento o prevención de ADHD, ADD o síntomas de retiro de fármaco en un paciente. El paciente puede ser un paciente humano o animal. Los pacientes humanos adecuados incluyen pacientes pediátricos,

20 geriátricos (ancianos), y pacientes promedio. El equipo comprende

una cantidad específica de las dosis individuales en un paquete que contiene una cantidad farmacéuticamente efectiva por lo menos un conjugado de metilfenidato de la tecnología actual. El equipo puede incluir adicionalmente instrucciones para uso del equipo.

25 La cantidad de dosis individuales específicas pueden contener

desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 1 00 dosificaciones 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 cualesquiera aumentos adicionales de las mismas, por ejemplo, aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 5, aproximadamente 10 y factores multiplicados de los mismos, (por ejemplo, aproximadamente x1, aproximadamente x2, aproximadamente x2.5, aproximadamente x5, aproximadamente x10, aproximadamente x100, etc.).

[00319] La tecnología actualmente descrita y sus ventajas se entenderá mejor mediante referencia a los siguientes ejemplos. Estos ejemplos se proporcionan para describir las realizaciones específicas de la tecnología actual. Al proporcionar estos ejemplos específicos, se no se pretende limitar el alcance y espíritu de la tecnología actual. Se entenderá por aquellos expertos en la técnica que el alcance completo de la tecnología descrita actualmente abarca la materia objeto definida por las reivindicaciones adjuntas a esta especificación, y cualesquier alteraciones, modificaciones, o equivalentes de aquellas reivindicaciones.

25

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Comparación de los perfiles farmacocinéticos orales (PK) de conjugados de metilfenidato y oxoácidos.

000125

[00320] Los conjugados de profármaco de ejemplo de la tecnología actual se sintetizan como se describió anteriormente. Las concentraciones de plasma oral de metilfenidato liberado de

5 nicotinato-CH₂OCO-MPH, fosfato-CH₂OCO-MPH, galato-CH₂OCO-MPH, lactato-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Val, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala, Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂-nicotinamida, 6-aminohexanoato-CH₂OCO-MPH, MPH-CO₂CH₂nicotinoil-O'Bu, MPH-CO₂CH₂-

10 nicotinato, MPH-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt, MPH-CO₂CH₂-piridina, isonicotinato-CH₂OCO-MPH y fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-MPH se comparan con metilfenidato no conjugado después de administración oral en ratas. Las ratas se dosifican con soluciones orales de los profármacos conjugados en una cantidad equivalente a 2 mg/kg

15 de base libre metilfenidato y en comparación con una solución equimolar de clorhidrato de metilfenidato no conjugado.

[00321] Las concentraciones de plasma de metilfenidato se miden mediante LC-MS/MS durante el tiempo. Las Figuras 13 - 30

20 demuestran las diferentes curvas PK logradas por diferentes conjugados demetilfenidato cuando se compara con formas no conjugadas y todos los datos de parámetros farmacocinéticos específicos se presentan en las Tablas 2 - 4. La liberación de metilfenidato de los profármacos varía dependiendo del ligador y

25 los oxoácidos unidos a metilfenidato. Los cambios en la cantidad de metilfenidato liberada de los profármacos cuando se mide por el área bajo la curva varían de 0-185 %-AUC en comparación con clorhidrato de metilfenidato no conjugado.

[00322] Los vehículos de dosificación para los experimentos PK son como sigue: Figura 13 - 10% de Tween en agua. Figuras 14 y 15 - agua. Figura 16 - conjugado en 50% de PEG-400 en agua; control: agua. Figura 17 - 50% de PEG-400 en agua. Figura 18 - 10% de Tween en agua. Figuras 19 - 27 - agua. Figuras 28 y 29 - solución salina regulada con fosfato (PBS). Figura 30 - 10% de Tween en agua.

Tabla 2. Parámetros PK para profármacos de metilfenidato dosificado por sonda oral en ratas.

Conjugado	AUC _{0-4h} [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	Metilfenidato			AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
				AUC _{0-4h} [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]			
Nicotinato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	64.3	83.8	0.300	93.0	110.1	0.250	69%	76%	120%
Fosfato -CH ₂ OCO-MPH (PO) ^a	154.5	158.9	0.250	106.1	113.8	0.263	146%	140%	88%
Fosfato -CH ₂ OCO-MPH (PO)	110.8	110.8	0.250	59.8	77.0	0.250	185%	144%	100%
Galato-CH ₂ OCO-MPH (PO) ^b	85.6	77.3	0.600	106.1	113.8	0.263	81%	68%	212%
Galato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	85.6	77.3	0.600	187.2	176.8	0.450	46%	44%	133%
Lactato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	132.3	122.5	0.300	182.3	162.8	0.250	73%	75%	120%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-Asp (PO)	125.6	97.3	0.300	116.3	111.1	0.250	108%	88%	120%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-Val (PO)	91.4	75.2	0.350	121.6	111.1	0.250	75%	68%	140%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-Gly-Ala (PO)	71.0	71.8	0.250	76.9	89.6	0.300	92%	80%	83%
Val-6-aminohexanoato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	44.9	52.7	0.250	76.9	89.6	0.300	58%	59%	83%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinamida (PO)	63.4	76.6	0.300	49.5	86.6	0.250	128%	91%	120%
6-aminohexanoato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	145.6	173.5	0.350	177.9	159.1	0.400	82%	109%	68%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-OBu (PO)	71.4	54.9	0.400	78.1	73.9	0.300	91%	74%	133%
MPH-CO ₂ CH ₂ -Nicotinato (PO)	75.5	52.6	0.450	78.1	73.9	0.300	97%	71%	150%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-OEt (PO)	62.7	36.9	0.450	49.5	86.6	0.250	127%	43%	180%
MPH-CO ₂ CH ₂ -piridina (PO)	72.0	87.1	0.250	49.5	86.6	0.250	145%	100%	100%
Isonicotinato-CH ₂ OCO-MPH (PO)	51.9	69.6	0.250	42.1	79.9	0.250	123%	87%	100%
Fosfato-(p-salicilato)-CH ₂ OCO-MPH (PO)	35.3	57.1	0.250	42.1	79.9	0.250	84%	72%	100%

^aPK parámetros para fosfato-CH₂-OCO-MPH calculado de datos combinados de tres estudios y para clorhidrato de metilfenidato de datos combinados de seis estudios.

^bPK parámetros para galato-CH₂OCO-MPH calculados de datos de un estudio y para clorhidrato de metilfenidato de datos combinados de seis estudios.

Tabla 3. Parámetros PK para profármacos de metilfenidato dosificado intranasalmente en ratas.

Conjugado	Metilfenidato			Metilfenidato			Metilfenidato		
	AUC _{0-4h} [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC _{0-4h} [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinamida (IN)	121.4	213.4	0.083	957.5	2137.0	0.083	13%	10%	100%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinoil-O ^t Bu (IN)	51.6	156.3	0.083	824.0	2373.5	0.083	6%	7%	100%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinato (IN)	38.8	122.0	0.083	1045.3	2210.4	0.116	4%	6%	71%
MPH-CO ₂ CH ₂ -piridina (IN)	29.2	59.9	0.187	879.2	2126.4	0.063	3%	3%	226%

Tabla 4. Parámetros PK para profármacos de metilfenidato dosificado intravenosamente en ratas.

Conjugado	Metilfenidato			Metilfenidato			Metilfenidato		
	AUC _{0-4h} [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC _{0-4h} [ng/mL×h]	C _{max} [ng/mL]	T _{max} [h]	AUC-%	C _{max} -%	T _{max} -%
MPH-CO ₂ CH ₂ -nicotinamida (IV)	62.5	67.3	0.633	320.2	295.8	0.517	20%	23%	123%
MPH-CO ₂ CH ₂ -piridina (IV)	13.2	10.6	0.417	414.9	439.4	0.266	3%	2%	156%

Ejemplo 2: Solubilidad en agua de conjugados demetilfenidato de la tecnología actual.

[00323] La solubilidad en agua de fosfato-CH₂OCO-metilfenidato y metilfenidato no conjugado se determina a temperatura ambiente y los resultados se encuentran en la Tabla 5.

Tabla 5. Solubilidad en agua de conjugados demetilfenidato de oxoácidos

Compuesto	Solubilidad en agua
fosfato -CH ₂ OCO- metilfenidato	432 mg/mL
clorhidrato de metilfenidato	169 mg/mL

[00324] Los resultados para metilfenidato no conjugado clorhidrato son consistentes con los datos de solubilidad encontrados en la literatura (191 mg/mL a 32° C). La solubilidad

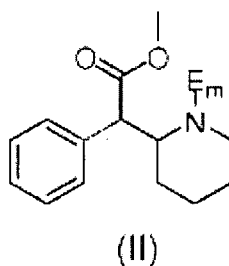
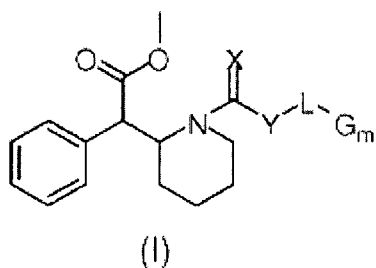
en agua del fosfato-CH₂OCO-conjugado demetilfenidato es aproximadamente 2.5 veces mayor que la forma no conjugada.

[00325] En la presente especificación, el uso del singular
5 incluye el plural excepto en donde se indica específicamente.

[00326] Ahora se describe la tecnología actualmente descrita en dichos términos completos, claros, concisos y exactos para permitir que cualquier experto en la técnica a la que pertenece,
10 practique la misma. Cabe entender que lo anterior describe las realizaciones preferidas de la tecnología y que se pueden hacer modificaciones sin apartarse del espíritu o alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de profármaco que comprende por lo menos un metilfenidato conjugado que tiene una estructura de la fórmula (I) o la fórmula (II):



en donde X se selecciona del grupo que consiste de O, S, Se y NR^1 ;

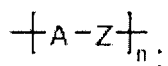
en donde Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste de O, S, Se, NR^2 y CR^3R^4 ;

en donde R^1 y R^2 se seleccionan independientemente del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquenalaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo,

cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi,
 haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo,
 heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
 heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
 5 heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio,
 hidroxilo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo,
 policicloalquilo, policicloalquilalquilo, y
 polietilenglicol;

en donde R^3 y R^4 se seleccionan independientemente del
 10 grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo,
 alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo,
 alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamónio,
 alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi,
 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo,
 15 alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo,
 amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi,
 arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo,
 arilamónio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino,
 arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo,
 20 arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo,
 arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano,
 cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo,
 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino,
 cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo,
 25 cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo,
 heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo,
 heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
 heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
 heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio,

hidroxi, nitro, oxo, policicloalquenilo,
 policicloalquenilalquilo, policicloalquilo,
 policicloalquilalquilo, polietilenglicol y tiol;



en donde L está ausente o

5 en donde A se selecciona independientemente para cada
 subunidad de repetición del grupo que consiste de CR⁵R⁶,
 arilo, arilo sustituido, arileno, carbociclo,
 cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heterociclo y
 heteroarilo;

10 en donde R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente entre
 sí e independientemente para cada subunidad de repetición
 del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo,
 alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo,
 alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio,
 15 alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi,
 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo,
 alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo,
 amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi,
 arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo,
 20 arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino,
 arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo,
 arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo,
 arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano,
 cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo,
 25 cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino,
 cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo,
 cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo,
 heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo,

heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio,
hidroxi, nitro, oxo, policicloalquenilo,
5 policicloalquenilalquilo, policicloalquilo,
policicloalquilalquilo, polietilenglicol y tiol;

en donde Z está ya sea ausente o se selecciona
independientemente para cada subunidad de repetición del
grupo que consiste de O, S, Se y NH;

10 en donde n es 0-50;

en donde G se selecciona independientemente para cada
subunidad de repetición del grupo que consiste de alcohol,
amina, aminoácido, amonio, oxoácido, péptido,
poli(etilenglicoles) (PEG), tiol, derivados de los mismos y
15 combinaciones de los mismos;

en donde E es un oxoácido; y

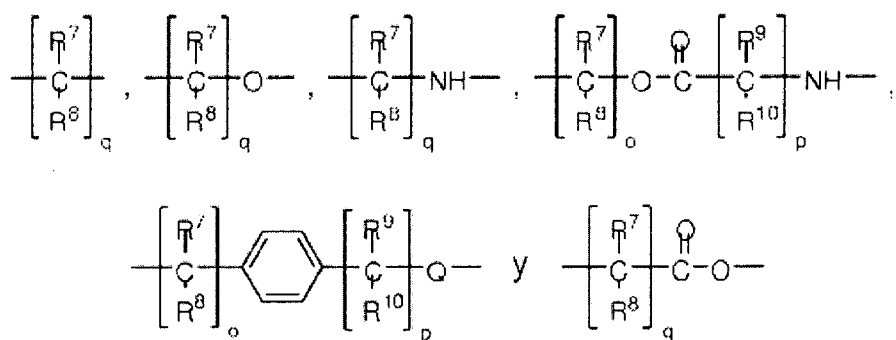
en donde m es 0-5.

2. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en
20 donde X es O.

3. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en
donde Y está ausente o se selecciona del grupo que consiste
de O y N.

25

4. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en
donde L se selecciona del grupo que consiste de:



en donde R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} se seleccionan independientemente uno del otro e independientemente para cada subunidad de repetición del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alquilo, alquinilo, arilo, arilo sustituido, alquilarilo, cicloalquenilo, cicloalquilo, cicloalquinilo, heteroalquilo, heteroarilo, y heterociclo;

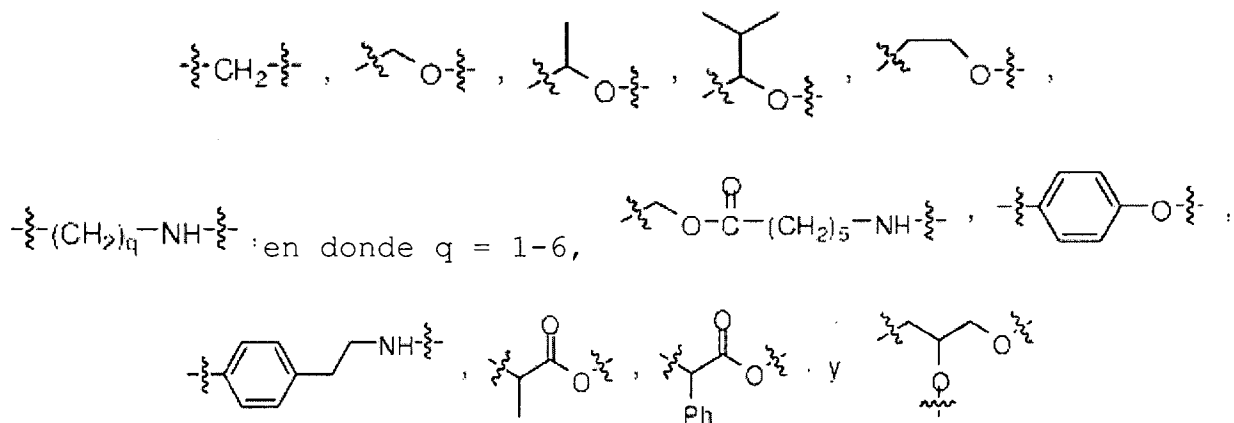
en donde q es 1-10;

en donde o es 0-10;

en donde p es 0-10; y

en donde Q se selecciona del grupo que consiste de NH y O.

5. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde L se selecciona del grupo que consiste de



6. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde G se selecciona del grupo que consiste de oxoácidos, aminas terciarias y derivados de poli(etilenglicol).

5 7. La composición de profármaco de la reivindicación 6, en donde G es un ácido carboxílico o un oxoácido inorgánico.

8. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde E es un ácido carboxílico o un oxoácido inorgánico.

10

9. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde uno o más G se unen covalentemente a L, Y, o a otro G.

15

10. La composición de profármaco de la reivindicación 9, en donde todas las ocurrencias de G son idénticas.

11. La composición de profármaco de la reivindicación 9, en donde todas las ocurrencias de G son diferentes.

20

12. La composición de profármaco de la reivindicación 9, en donde las múltiples ocurrencias de G son una combinación de ocurrencias idénticas y diferentes de G.

25

13. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde uno o más E se unen covalentemente al nitrógeno en el anillo de piperidina de metilfenidato o a otro E.

14. La composición de profármaco de la reivindicación 13, en donde todas las ocurrencias de E son idénticas.

15. La composición de profármaco de la reivindicación 13, en donde todas las ocurrencias de E son diferentes.

5 16. La composición de profármaco de la reivindicación 13, en donde las múltiples ocurrencias de E son una combinación de ocurrencias idénticas y diferentes de E.

10 17. La composición de la reivindicación 7 o 8, en donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido carboxílico alifático, ácido aril carboxílico, ácido dicarboxílico, y ácido policarboxílico.

15 18. La composición de la reivindicación 17, en donde el ácido carboxílico es un ácido carboxílico alifático seleccionado del grupo que consiste de ácidos carboxílicos saturados, ácidos carboxílicos monosaturados, ácidos carboxílicos poliinsaturados, ácidos acetilénicos carboxílicos, ácidos carboxílicos sustituidos, heteroátomo que contiene ácidos carboxílicos y anillo que contiene ácidos carboxílicos.

20

19. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el ácido carboxílico saturado se selecciona del grupo que consiste de ácido metanoico, etanoico, propanoico, butanoico, pentanoico, hexanoico, heptanoico, octanoico, 2-propilpentanoico, ácido nonanoico, decanoico, dodecanoico, tetradecanoico, hexadecanoico, heptadecanoico, octadecanoico, y eicosanoico.

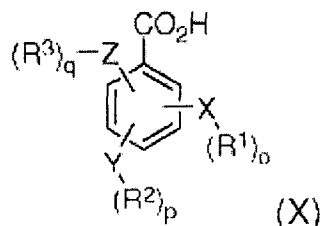
25

20. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el ácido carboxílico monosaturado se selecciona del grupo que consiste de ácido 4-decenoico, 9-decenoico, 5-lauroleico, 4-dodecenoico, 9-tetradecenoico, 5-tetradecenoico, 4-tetradecenoico, 9-hexadecenoico, 6-hexadecenoico, 6-octadecenoico, y 9-octadecenoico.
21. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el ácido carboxílico poliinsaturado se selecciona del grupo que consiste de ácidos sórbico, octadecadienoico, octadecatrienoico, octadecatetraenoico, eicosatrienoico, eicosatetraenoico, eicosapentaenoico, docosapentaenoico, y docosahexaenoico.
22. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el ácido acetilénico carboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido octadecinoico, octadeceninoico, 6,9-octadeceninoico, heptadeceninoico, tridecatetraenediinoico, tridecadienetriinoico, octadecadienediinoico, heptadecadienediinoico, octadecadienediinoico, octadecenediinoico, y octadecenetriinoico.
23. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el ácido carboxílico sustituido se selecciona del grupo que consiste de los ácidos metilpropanoico, isovalérico, metilhexadecanoico, 8-metil-6-nonenoico, metiloctadecanoico, trimetiloctacosanoico, trimetiltetracosenoico, heptametiltriacontanoico,

tetrametilhexadecanoico, tetrametilpentadecanoico, láctico,
 glicérico, glicólico, treónico, 3-hidroxiopropiónico,
 hidroxioctadecatrienico, hidroxioctadecenoico,
 hidroxitetracosanoico, 2-hidroxiбутírico, 3-hidroxiбутírico,
 5 4-hidroxiбутírico, 4-hidroxi-pentanoico,
 hidroxioctadecadienediinoico, hidroxioctadecadienoico, 10-
 hidroxidecanoico, hidroxidecenoico, hidroxieicosenoico,
 hidroxieicosadienoico, hidroxihexadecanoico,
 dihidroxitetracosenoico, dihidroxidocosanoico,
 10 hidroxidocosanoico, trihidroxioctadecanoico,
 trihidroxihexadecanoico, trihidroxiicosahexaenoico,
 trihidroxiicosapentaenoico, 2-metoxi-5-hexadecenoico, 2-
 metoxi hexadecanoico, 7-metoxi-4-tetradecenoico, 9-
 metoxipentadecanoico, 11-metoxiheptadecanoico, 3-
 15 metoxidocosanoico, diacetoxidocosanoico, 2-
 acetoxidocosanoico, 2-acetoxitetracosanoico, 2-
 acetoxihexacosanoico, 9-oxononanoico, oxodecanoico,
 oxododecenoico, hidroxioxodecenoico, 10-oxo-8-decenoico,
 fluoroctadecenoico, fluorodecanoico, fluorotetradecanoico,
 20 fluorohexadecanoico, fluoroctadecadienoico,
 clorohidroxihexadecanoico, clorohidroxioctadecanoico,
 diclorooctadecanoico, 3-bromo-2-nonaenoico, 9,10-
 dibromooctadecanoico, 9,10,12,13-tetrabromooctadecanoico,
 10-nitro-9,12-octadecadienoico, 12-nitro-9,12-
 25 octadecadienoico, 9-nitro-9-octadecenoico, 9-oxo-2-
 decenoico, 9-oxo-13-octadecenoico, oxooctadecatrienico, 15-
 oxo-18-tetracosenoico, 17-oxo-20-hexacosenoico, y 19-oxo-22-
 octacosenoico.

24. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el heteroátomo que contiene ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido 9-(1,3-nonadienoxi)-8-nonenoico, 9-(1,3,6-nonatrienoxi)-8-nonenoico, 12-(1-hexenoxi)-9,11-dodecadienoico, 12-(1,3-hexadienoxi)-9,11-dodecadienoico, 2-dodecilsulfanilacético, 2-tetradecilsulfanilacético, 3-tetradecilsulfanilprop-2-enoico, y 3-tetradecilsulfanilpropanoico.
25. La composición de profármaco de la reivindicación 18, en donde el anillo que contiene ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido 10-(2-Hexilciclopropil)decanoico, 3-(2-[6-bromo-3,5-nondienilciclopropil]propanoico, 9-(2-hexadecilciclopropilidene)non-5-enoico, 8-(2-octil-1-ciclopropenil)octanoico, 7-(2-octil-1-ciclopropenil)heptanoico, 9,10-epoxioctadecanoico, 9,10-epoxi12-octadecenoico, 12,13-epoxi-9-octadecenoico, 14,15-epoxi-11-eicosenoico, 11-(2-ciclopenten-1-il)undecanoico, 13-(2-ciclopenten-1-il)tridecanoico, 13-(2-ciclopentenil)-6-tridecenoico, 11-ciclohexilundecanoico, 13-ciclohexiltridecanoico, 7-(3,4-dimetil-5-pentilfuran-2-il)heptanoico, 9-(4-metil-5-pentilfuran-2-il)nonanoico, 4-[5]-laderano-butanoico, 6-[5]-laderano-hexanoico, y 6-[3]-laderano-hexanoico.
26. La composición de profármaco de la reivindicación 17, en donde el ácido carboxílico es un benzoato o un ácido heteroaril carboxílico.

27. La composición de profármaco de la reivindicación 26, en donde el benzoato tiene la siguiente fórmula (X):



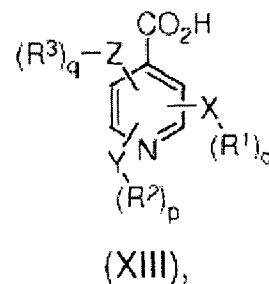
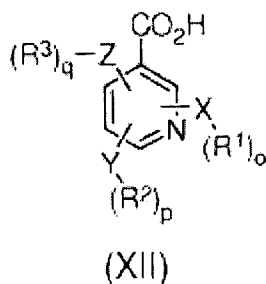
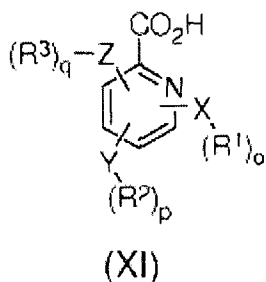
- 5 en donde X, Y y Z pueden ser independientemente cualquier combinación de H, O, S o $-(CH_2)_x-$; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenil y cicloalquinilo; y o, p, q se seleccionan
10 independientemente de 0 o 1; y X es un entero entre 1 y 10.

28. La composición de profármaco de la reivindicación 26, en
15 donde el benzoato se selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, hidroxibenzoato, y combinaciones de los mismos.

29. La composición de profármaco de la reivindicación 28, en
20 donde el hidroxibenzoato se selecciona del grupo que consiste de ácido benzoico, ácido salicílico, ácido acetilsalicílico (aspirina), ácido 3-hidroxibenzoico, 4-hidroxibenzoico, ácido 6-metilsalicílico, ácido o,m,p-cresotínico, ácidos anacárdicos, ácido 4,5-
25 dimetilsalicílico, ácido o,m,p-timótico, ácido diflusinal, ácido o,m,p-anísico, ácido 2,3-dihidroxibenzoico ácido (2,3-

DHB), , β , γ -resorcílico, ácido protocatéquico, ácido gentísico, ácido piperonílico, ácido 3-metoxisalicílico, ácido 4-metoxisalicílico, ácido 5-metoxisalicílico, ácido 6-metoxisalicílico, ácido 3-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 4-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido 5-hidroxi-2-metoxibenzoico, ácido vanílico, ácido isovanílico, ácido 5-hidroxi-3-metoxibenzoico, ácido 2,3-dimetoxibenzoico, ácido 2,4-dimetoxibenzoico, ácido 2,5-dimetoxibenzoico, ácido 2,6-dimetoxibenzoico, ácido verátrico (ácido 3,4-dimetoxibenzoico), ácido 3,5-dimetoxibenzoico, ácido gálico, ácido 2,3,4-trihidroxibenzoico, ácido 2,3,6-trihidroxibenzoico, ácido 2,4,5-trihidroxibenzoico, ácido 3-O-metilgálico (3-OMGA), ácido 4-O-metilgálico (4-OMGA), ácido 3,4-O-dimetilgálico, ácido siríngico, ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico.

30. La composición de profármaco de la reivindicación 26, en donde el ácido heteroaril carboxílico comprende por lo menos un ácido heteroaril carboxílico, una sal de los mismos, un derivado de los mismos o una combinación de los mismos que tiene por lo menos una de las fórmulas (XI), (XII), (XIII) o combinaciones de las mismas



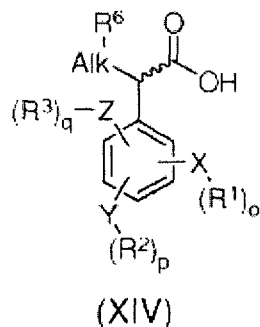
en donde X, Y y Z pueden ser independientemente cualquier combinación de H, O, S o $-(CH_2)_x$; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenil y cicloalquinilo; y o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; y X es un entero entre 1 y 10.

31. La composición de la reivindicación 30, en donde el ácido heteroaril carboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido nicotínico, ácido isonicotínico, ácido picolínico, ácido 3-hidroxicolínico, ácido 6-hidroxicotínico, ácido citrazínico, ácido 2,6-dihidroxicotínico, ácido quinurénico, ácido xanturénico, ácido 6-hidroxiquinurénico, ácido 8-metoxiquinurénico, ácido 7,8-dihidroxiquinurénico, y ácido 7,8-dihidro-7,8-dihidroxiquinurénico.

32. La composición de la reivindicación 17, en donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo que consiste de un fenilacetato, un fenilpropionato ramificado, un fenilpropionato no ramificado (bencilacetato), un fenilpropenoato (cinamato), sales de los mismos, derivados de los mismos, y combinaciones de los mismos.

33. La composición de la reivindicación 32, en donde el ácido carboxílico comprende derivados de fenilacetato que tienen la fórmula (XIV):

000142



en donde X, Y y Z pueden ser independientemente cualquier combinación de H, O, S o $-(CH_2)_x$; R^1 , R^2 y R^3 pueden ser independientemente seleccionados del grupo que consiste de H, alquilo, alcoxi, arilo, arilo sustituido, alquenilo, alquinilo, halo, haloalquilo, alquilarilo, arilalquilo, heterociclo, arilalcoxi, cicloalquilo, cicloalquenil y cicloalquinilo;

en donde o, p, q se seleccionan independientemente de 0 o 1; X es un entero entre 1 y 10; Alk comprende una cadena alquilo $-(CH_2)_n$, en donde n se selecciona de 0 o 1; y

en donde R^6 puede ser H, OH, o carbonilo.

34. La composición de profármaco de la reivindicación 32, en donde el fenilacetato se selecciona del grupo que consiste de ácido fenilacético (ácido hidratrópico), ácido 2-hidroxifenilacético, ácido 3-hidroxifenilacético, ácido 4-hidroxifenilacético, ácido homoprotocatéquico, ácido homogentísico, ácido 2,6-dihidroxifenilacético, ácido homovanílico, ácido homoisovanílico, ácido homoverátrico, ácido atrópico, ácido *d,l*-trópico, diclofenaco, ácido *d,l*-mandélico, ácido 3,4-dihidroxi-*d,l*-mandélico, ácido vanillil-*d,l*-mandélico, ácido isovanillil-*d,l*-mandélico,

ibuprofeno, fenoprofeno, carprofeno, flurbiprofeno, ketoprofeno, y naproxeno.

35. La composición de profármaco de la reivindicación 32, en
5 donde el ácido carboxílico es un bencilacetato seleccionado del grupo que consiste de ácido bencilacético, ácido melilótico, ácido 3-hidroxifenilpropanoico, ácido 4-hidroxifenilpropanoico, ácido 2,3-dihidroxifenilpropanoico, ácido *d,l*-fenilláctico, ácido *o,m,p*-hidroxi-*d,l*-
10 fenilláctico, y fenilpirúvico.

36. La composición de profármaco de la reivindicación 32, en
donde el ácido carboxílico es un cinnamato, derivados del mismo y combinaciones del mismo.

15

37. La composición de profármaco de la reivindicación 36, en
donde el cinamato se selecciona del grupo que consiste de ácido cinámico, ácido *o,m,p*-cumárico, ácido 2,3-dihidroxicinámico, ácido 2,6-dihidroxicinámico, ácido
20 cafeico, ácido ferúlico, ácido isoferúlico, ácido 5-hidroxiferúlico, ácido sináptico, y ácido 2-hidroxi-3-fenilpropenoico.

38. La composición de profármaco de la reivindicación 17, en
25 donde el ácido dicarboxílico es de la fórmula general HOOC-R-COOH , donde R se selecciona del grupo que consiste de un grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, o arilo sustituido, y derivados de los mismos.

39. La composición de profármaco de la reivindicación 38, en donde el ácido dicarboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido oxálico, malónico, succínico, glutáico, adípico, pimélico, subérico, azelaico, sebácico, brassílico, tápsico, málico, tartárico, dihidroximesoxálico, cc-hiroxiglutárico, metilmalónico, meglutol, diaminopimélico, carbamoil aspártico, fumárico, maleico, mesacónico, 3-metilglutacónico, traumatic, ftálico, isoftálico, tereftálico, y dipicolínico.

10

40. La composición de profármaco de la reivindicación 17, en donde el ácido policarboxílico se selecciona del grupo que consiste de ácido cítrico, ácido isocítrico, carbalílico, y trimésico.

15

41. La composición de profármaco de la reivindicación 7 o 8, en donde por lo menos un oxoácido inorgánico contiene un grupo -OH.

20

42. La composición de profármaco de la reivindicación 41, en donde por lo menos un oxoácido inorgánico, derivados orgánicos del mismo o derivados inorgánicos del mismo se selecciona del grupo que consiste de fosfatos, fosfonatos, fosfinatos, fosforamidatos, fosforamiditas, difosfatos, trifosfatos, bifosfonatos, fosforotioatos, fosforoditioatos, fosfitos, sulfatos, sulfonatos, sulfamatos, sulfitos, tiosulfatos, tiosulfitos, sulfinatos, nitrato, nitrito, boratos, boronatos, hipoclorito, carbonatos, y carbamatos.

25

43. La composición de la reivindicación 7 o 8, en donde el ácido carboxílico es un aminoácido.

44. La composición de profármaco de la reivindicación 43, en donde el aminoácido se selecciona del grupo que consiste de aminoácidos estándar, aminoácidos no estándar, y aminoácidos sintéticos.

45. La composición de profármaco de la reivindicación 44, en donde el aminoácido estándar se selecciona del grupo que consiste de alanina, arginina, asparagina, ácido aspártico, cisteína, ácido glutámico, glutamina, glicina, histidina, isoleucina, leucina, lisina, metionina, fenilalanina, prolina, pirrolisina, selenocisteína, serina, treonina, triptofano, tirosina y valina.

46. La composición de profármaco de la reivindicación 44, en donde el aminoácido no estándar es un aminoácido que se produce en la naturaleza, pero no está codificado por el código genético.

47. La composición de profármaco de la reivindicación 46, en donde el aminoácido no estándar se selecciona del grupo que consiste de ornitina, homoarginina, citrulina, homocitrulina, homoserina, teanina, ácido γ -aminobutírico, ácido 6-aminohexanoico, sarcosina, cartinina, ácido 2-aminoadípico, ácido pantoténico, taurina, hipotaurina, lantionina, tiocisteína, cistationina, homocisteína, β -aminoácidos tales como β -alanina, ácido β -aminoisobutírico,

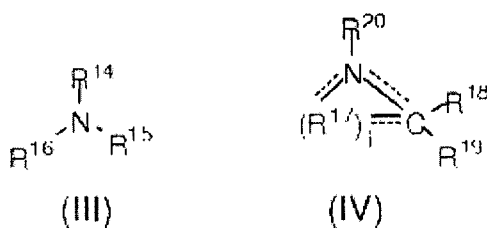
β -leucina, β -lisina, β -arginina, β -tirosina, β -fenilalanina, isoserina, ácido β -glutámico, β -tirosina, β -dopa (3,4-dihidroxi-L-fenilalanina) α,α -aminoácidos disustituidos tales como ácido 2-aminoisobutírico, isovalina, di-n-etilglicina, ácidos N-metil tales como N-metil-alanina, L-abrina, 4-hidroxi-prolina, 5-hidroxi-lisina, 3-hidroxi-leucina, 4-hidroxi-isoleucina, 5-hidroxi-L-triptofano, aminoácidos cíclicos tales como ácido 1-aminociclopropil-1-carboxílico, ácido azetidina-2-carboxílico y ácido piperidínico.

48. La composición de profármaco de la reivindicación 44, en donde el aminoácido sintético es un aminoácido que no se produce en la naturaleza.

49. La composición de profármaco de la reivindicación 48, en donde el aminoácido sintético se selecciona del grupo que consiste de alilglicina, ciclohexilglicina, N-(4-hidroxifenil)glicina, éster de N-(cloroacetil)glicina, 2-(trifluorometil)-fenilalanina, 4-(hidroximetil)-fenilalanina, 4-amino-fenilalanina, 2-clorofenilglicina, ácido 3-guanidino propiónico, 3,4-dehidro-prolina, ácido 2,3-diaminobenzoico, ácido 2-amino-3-clorobenzoico, ácido 2-amino-5-fluorobenzoico, alo-isoleucina, terc-leucina, 3-fenilserina, isoserina, ácido 3-aminopentanoico, ácido 2-amino-octanodioico, 4-cloro- β -fenilalanina, β -homoprolina, β -homoalanina, ácido 3-amino-3-(3-metoxifenil)propiónico, N-isobutiril-cisteína, 3-amino-tirosina, 5-metil-triptofano,

ácido 2,3-diaminopropiónico, ácido 5-aminovalérico, y ácido 4-(dimetilamino) cinámico.

50. La composición de profármaco de la reivindicación 6, en donde la amina terciaria comprende por lo menos una amina terciaria que tiene la estructura de la fórmula (III) o (IV):



en donde R^{17} se selecciona independientemente para cada unidad de repetición de O, S, Se, NR^{21} o $CR^{22}R^{23}$;

en donde R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{20} , R^{21} se seleccionan independientemente de alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, aril ciclo alquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi,

haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo,
heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,
heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio,
5 hidroxí, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo,
policicloalquilo, policicloalquilalquilo, o
polietilenglicol;

en donde R^{20} puede estar ausente;

10 en donde R^{18} , R^{19} , R^{22} , R^{23} se seleccionan
independientemente entre sí e independientemente para cada
subunidad de repetición (de R^{17}) de hidrógeno, alquenilo,
alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilo,
alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio,
alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi,
15 alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo,
alquinilaminocarbonilo, amina, amino, aminocarbonilo,
amonio, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi,
arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo,
arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino,
20 arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo,
arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo,
arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, ciano,
cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, carboxilo,
cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino,
25 cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo,
cicloheteroalquilalquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo,
heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo,
heteroarilamino, heteroarilcarbonilo,
heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,

heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio,
 hidroxilo, nitro, oxo, policicloalquenilo,
 policicloalquenilalquilo, policicloalquilo,
 policicloalquilalquilo, polietilenglicol o tiol; y

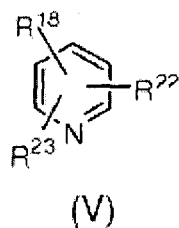
5 en donde $i = 0-10$.

51. La composición de profármaco de la reivindicación 50 en
 donde la amina terciaria es un heterociclo con un tamaño de
 anillo de 3-10 átomos, de los cuales por lo menos uno es un
 10 átomo de nitrógeno y por lo menos uno es un átomo de
 carbono, y el anillo puede ser alifático que contiene
 cualquier número y combinación de enlaces sencillo, doble o
 triple o el anillo puede ser aromático.

15 52. La composición de profármaco de la reivindicación 50 en
 donde la amina terciaria se une de forma covalente a L a
 través de su nitrógeno terciario o a través de un grupo
 funcional amino, hidroxilo o carboxilo de uno de sus
 sustituyentes.

20

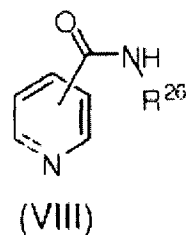
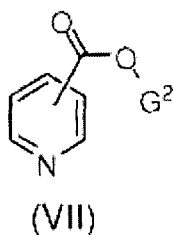
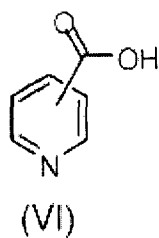
53. La composición de profármaco de la reivindicación 50, en
 donde la amina terciaria comprende por lo menos una amina
 terciaria que tiene la estructura (V):



25 en donde R^{18} , R^{22} , R^{23} es como se define para la
 estructura (IV).

000150

54. La composición de profármaco de la reivindicación 50, en donde la amina terciaria comprende por lo menos un derivado de carboxipirirdina que tiene la estructura de la fórmula (VI), (VII) o (VIII):



en donde R^{26} se selecciona del grupo que consiste de hidrógeno, alquenilo, alquenilaminocarbonilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilo, alquilamino, alquilaminocarbonilo, alquilamonio, alquilcarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilcarboniloxi, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, alquiltio, alquinilo, alquinilaminocarbonilo, aminocarbonilo, arilo, arilo sustituido, arilalquenilo, arilalcoxi, arilalquilo, arilalquinilo, arilamino, arilaminocarbonilo, arilamonio, arilazo, arilcarbonilo, arilcarbonilamino, arilcarboniloxi, arilcicloalquilo, ariloxi, ariloxialquilo, arilsulfinilo, arilsulfinilalquilo, arilsulfonilo, arilsulfonilamino, ariltio, ariltioalquilo, cicloalquenilo, cicloalquenilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilamino, cicloalquiloxi, cicloalquinilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, haloalcoxi, haloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquenilo, heteroarilalquilo, heteroarilamino, heteroarilcarbonilo, heteroarilcarbonilamino, heteroariloxo, heteroariloxi,

heteroarilsulfinilo, heteroarilsulfonilo, heteroariltio, hidroxilo, policicloalquenilo, policicloalquenilalquilo, policicloalquilo, policicloalquilalquilo, y polietilenglicol; y

5 en donde G2 se une opcionalmente a través de un éster o enlace amida al derivado de carboxipiridina.

55. La composición de profármaco de la reivindicación 54, en donde G2 es un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo.

10

56. La composición de profármaco de la reivindicación 54, en donde el derivado de carboxipiridina es ácido nicotínico o un isómero del mismo.

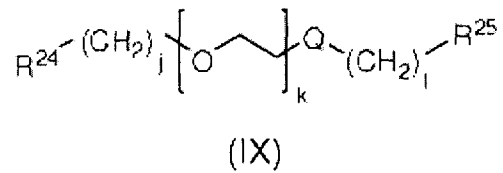
15 57. La composición de profármaco de la reivindicación 54, en donde G2 es un alcohol o un oxoácido.

58. La composición de profármaco de la reivindicación 57, en donde el oxoácido es uno cualquiera de los oxoácidos de las reivindicaciones 17-49.

20

59. La composición de profármaco de la reivindicación 58, en donde el oxoácido es un aminoácido.

25 60. La composición de profármaco de la reivindicación 6, en donde el derivado de poli(etilenglicol) comprende por lo menos un derivado de poli(etilenglicol) que tiene la estructura de la fórmula (IX):



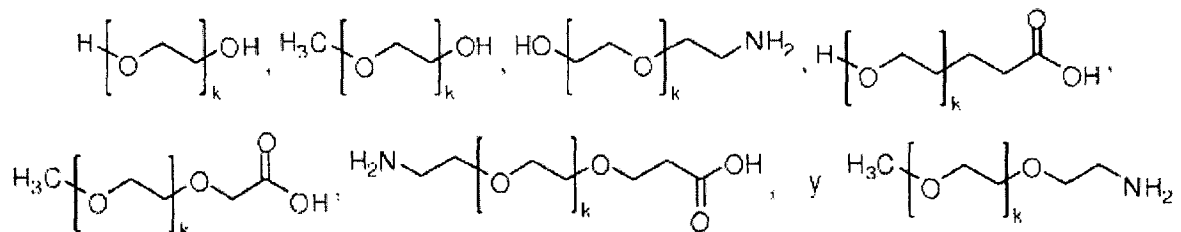
en donde R^{24} se selecciona del grupo que consiste de H y NH_2 ;

en donde R^{25} se selecciona del grupo que consiste de H, NH_2 y CO_2H ; en donde Q está ausente o O;

en donde J y I = 0-5; y

en donde k = 1 -100.

61. La composición de profármaco de la reivindicación 60 en donde el derivado de poli(etilenglicol) se selecciona del grupo que consiste de:



en donde k = 1 -100.

62. La composición de profármaco de la reivindicación 61, en donde k es 1 -50.

63. La composición de profármaco de la reivindicación 61, en donde k es 1 -10.

64. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde por lo menos un metilfenidato es por lo menos uno o más estereoisómeros.

65. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde por lo menos un metilfenidato se selecciona del grupo que consiste de: *d*-eritro-metilfenidato, *l*-eritro-metilfenidato, *d*-treo-metilfenidato, *l*-treo-metilfenidato, sales de los mismos, y mezclas de los mismos.
66. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde por lo menos un metilfenidato es una mezcla de racematos, en donde los racematos comprende treo-metilfenidato.
67. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el metilfenidato es isómero de *d*-treo-metilfenidato.
68. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el conjugado es una composición neutral de profármaco.
69. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el conjugado es un ácido libre.
70. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el conjugado es una base libre.

71. La composición de profármaco de cualquiera de las reivindicaciones previas, en donde el conjugado es una forma de sal aniónica, anfotérica, de ión bipolar o catiónica farmacéuticamente aceptable o mezclas de sal de las mismas.

5

72. La composición de profármaco de la reivindicación 71, en donde la forma de sal aniónica se selecciona del grupo que consiste de acetato, l-aspartato, besilato, bicarbonato, carbonato, d-camsilato, l-camsilato, citrato, edisilato, formato, 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, metilsufato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, estearato, tosilato, tiocianato, acefilinato, aceturato, aminosalicilato, ascorbato, borato, butirato, canforato, canfocarbonato, decanoato, hexanoato, cholato, cipionato, dicloroacetato, edentato, sulfato de etilo, furato, fusidato, galactarato (mucato), galacturonato, galato, gentisato, glutamato, glutamato, glutarato, glicerofosfato, heptanoato (enantato), hidroxibenzoato, hippurato, fenilpropionato, yoduro, xinafoato, lactobionato, laurato, maleato, mandelato, metanosufonato, miristato, napadisilato, oleato, oxalato, palmitato, picrato, pivalato, propionato, pirofosfato, salicilato, salicilsulfato, subsalicilato, tannato, tereftalato, tiosalicilato, tribrofenato, valerato, valproato, adipato, 4-acetamidobenzoato, camsilato,

10

15

20

25

octanoato, estolato, esilato, glicolato, tiocianato, y undecilenato.

73. La composición de profármaco de la reivindicación 71, en donde la forma de sal aniónica se selecciona del grupo que consiste de sodio, potasio, calcio, magnesio, zinc, aluminio, litio, colinato, lisinio, amonio y trometamina.

74. La composición de profármaco de la reivindicación 1, en donde por lo menos un conjugado se selecciona del grupo que consiste de nicotinato-CH₂OCO-metilfenidato, fosfato-CH₂OCO-metilfenidato, fosfato-CH₂OCO-metilfenidato, galato-CH₂OCO-metilfenidato, galato-CH₂OCO-metilfenidato, lactato-CH₂OCO-metilfenidato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-Asp, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-Val, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-Gly-Ala, Val-6-aminohexanoato-CH₂OCO-metilfenidato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinamida, 6-Aminoheptanoato-CH₂OCO-metilfenidato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-OtBu, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinato, metilfenidato-CO₂CH₂-nicotinoil-OEt, metilfenidato-CO₂CH₂-piridina, isonicotinato-CH₂OCO-metilfenidato y fosfato-(p-salicilato)-CH₂OCO-metilfenidato.

75. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado exhibe un índice de equivalente de liberación a metilfenidato libre o no modificado.

76. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado exhibe un índice más lento de liberación durante el tiempo cuando se compara con metilfenidato no modificado.

5

77. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado exhibe absorción en aumento cuando se administra oralmente según se compara con metilfenidato no modificado.

10

78. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado tiene biodisponibilidad en aumento cuando se compara con metilfenidato no modificado.

15

79. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado exhibe menos variabilidad entre paciente en el perfil de PK oral cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

20

80. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un AUC en aumento según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares.

25

81. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado

se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un $C_{\max}$ en aumento cuando se compara con metilfenidato no conjugado según se administra oralmente en dosis equimolares.

5

82. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un $C_{\max}$ en aumento y un AUC en aumento según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra oralmente en dosis equimolares.

10

83. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado proporciona efectos secundarios reducidos según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares.

15

84. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado proporciona potencial de abuso reducido cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

20

85. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un $T_{\max}$ extendido según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares.

25

86. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado se proporciona en una cantidad suficiente para proporcionar un $T_{\max}$ equivalente según se compara con metilfenidato no conjugado cuando se administra en dosis equimolares.

87. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -74, en donde por lo menos un conjugado tiene solubilidad de agua en aumento cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

88. Un método para tratar un paciente que tiene una enfermedad, trastorno o afección mediada al controlar, evitar, limitar, o inhibir captación/recaptación de neurotransmisor o captación/recaptación de hormona que comprende administrar oralmente a un paciente una cantidad farmacéuticamente efectiva la composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -87.

89. Un método para tratar un paciente que tiene un trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central del paciente, que comprende administrar oralmente una cantidad farmacéuticamente y/o terapéuticamente efectiva de la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -87 al paciente.

90. El método de la reivindicación 88 o 89, en donde la enfermedad o afección se selecciona del grupo que consiste de trastorno de hiperactividad por déficit de atención,

trastorno de déficit de atención, trastorno del espectro autista, autismo, trastorno de Asperger, trastorno generalizado del desarrollo, trastorno del sueño, obesidad, depresión, trastorno bipolar, trastorno de alimentación, síndrome de fatiga crónica, esquizofrenia, trastorno depresivo mayor, narcolepsia, síndrome de taquicardia postural ortostática, letargo, depresión, traumatismo neuronal y la obesidad

10 91. El método de la reivindicación 88, en donde la hormona es una catecolamina.

15 92. El método de la reivindicación 88, en donde el neurotransmisor se selecciona del grupo que consiste de serotonina, dopamina y norepinefrina.

20 93. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 88-92, en donde la administración de la composición o profármaco reduce el número y/o cantidad de metabolitos producidos cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

25 94. El método de la reivindicación 93, en donde la administración de la composición o profármaco reduce la exposición a ácido ritalínico cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

95. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 88-92, en donde la solubilidad de agua en aumento del conjugado en comparación con metilfenidato no conjugado proporciona la

capacidad del conjugado o profármaco que se va a administrar en una tira o película delgada oral con mayor capacidad de dosis de carga cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

5

96. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 88-92, en donde la administración de la composición o profármaco proporciona una variabilidad entre paciente reducida de concentraciones de plasma de metilfenidato.

10

97. La composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 87, en donde la composición tiene un perfil de seguridad mejorado cuando se compara con metilfenidato no conjugado.

15

98. Un método para tratar trastorno de hiperactividad por déficit de atención que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente efectiva la composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -87.

20

99. Una composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -87 para tratar un paciente que tiene un trastorno o afección que requiere estimulación del sistema nervioso central del paciente, en donde la composición de profármaco tiene potencial de abuso reducido cuando se administra en comparación con metilfenidato no conjugado.

25

100. La composición de profármaco de una cualquiera de las reivindicaciones 1 -87, en donde el profármaco tiene una

000161

actividad farmacológica reducida o que previene cuando se administra mediante rutas parenterales.

101. La composición de profármaco de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 1 -87, en donde el profármaco tiene una
concentración reducida de metilfenidato liberado en plasma o
sangre cuando se administra intranasalmente o
intravenosamente según se compara con metilfenidato no
conjugado libre cuando se administra en cantidades
10 equimolares.

102. La composición de profármaco de una cualquiera de las
reivindicaciones 1 -87, en donde la composición está en la
forma que comprende un comprimido, una cápsula, un
15 comprimido oblongo, una gragea, una pastilla, un polvo oral,
una solución, una tira delgada, una película fina oral
(OTF), una tira oral, una película rectal, un parche
transdérmico, un jarabe, una suspensión, un compuesto de
inhalación o un supositorio.

20
103. Un equipo farmacéutico que comprende una cantidad específica
de dosis individuales en un paquete que contiene una
cantidad farmacéuticamente efectiva por lo menos un
conjugado de metilfenidato de una cualquiera de las
25 reivindicaciones 1 -87, una sal de los mismos, o una
combinación de los mismos.

104. El equipo farmacéutico de la reivindicación 103, en donde el
equipo comprende adicionalmente instrucciones para uso del

equipo en un método para tratar o evitar síntomas del trastorno de hiperactividad y déficit de atención en un paciente humano o animal.

- 5 105. El equipo farmacéutico de la reivindicación 103, en donde el equipo comprende adicionalmente instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas del trastorno de déficit de atención en un paciente humano o animal.

10

106. El equipo farmacéutico de la reivindicación 103, en donde el equipo comprende adicionalmente instrucciones para uso del equipo en un método para tratar o evitar síntomas de retiro de fármaco en un paciente humano o animal.

15

107. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde el paciente es a paciente pediátrico.

- 20 108. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde el paciente es un paciente anciano.

- 25 109. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde el paciente es un paciente de edad promedio.

110. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones

individuales comprenden por lo menos aproximadamente 0.5 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

111. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las
5 reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 2.5 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

112. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las
10 reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 5.0 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

113. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las
15 reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 10 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

114. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las
20 reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 20 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

115. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las
25 reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 50 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

116. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde las dosificaciones individuales comprenden por lo menos aproximadamente 100 mg o más de por lo menos un conjugado de metilfenidato.

5

117. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde el equipo comprende desde aproximadamente 1 hasta aproximadamente 60 dosis individuales.

10

118. El equipo farmacéutico de una cualquiera de las reivindicaciones 103-106, en donde el equipo comprende desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 30 dosis individuales.

15

119. Un método para sintetizar químicamente cualquiera de los conjugados de las reivindicaciones 1 -87 que comprende la etapa de conjugar metilfenidato con por lo menos un ligando.

20

000165

PROFÁRMACOS DE METILFENIDATO, PROCESOS DE ELABORACIÓN Y
UTILIZACIÓN DE LOS MISMOS

RESUMEN

5

La tecnología actual se dirige a profármacos y composiciones para el tratamiento de diversas enfermedades y/o trastornos que comprende metilfenidato, o derivados de metilfenidato, los conjugados con por lo menos un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o
10 derivados de los mismos. En algunas realizaciones, los conjugados adicionalmente incluyen por lo menos un ligador. La tecnología actual también se relaciona con la síntesis de metilfenidato, o derivados de metilfenidato, los conjugados con por lo menos un alcohol, amina, oxoácido, tiol, o derivados de los mismos o
15 combinaciones de los mismos.

000166

FIGURA 1
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS HIDROXIBENZOATOS

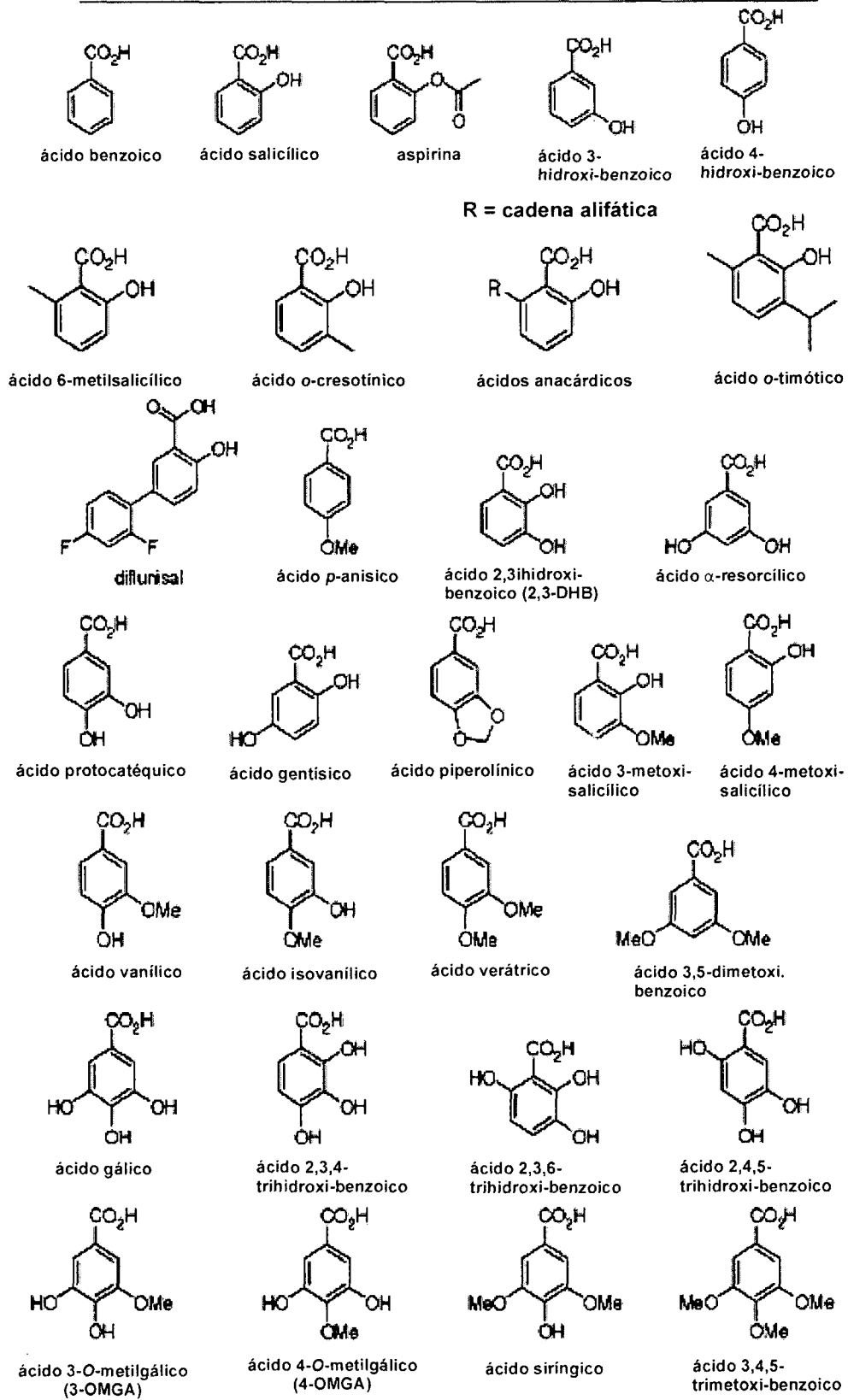
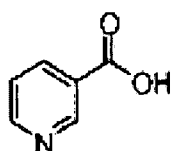
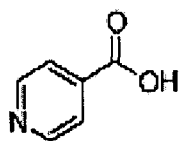


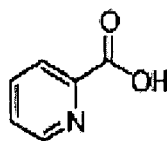
FIGURA 2
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS ÁCIDOS HETEROARIL CARBOXÍLICOS



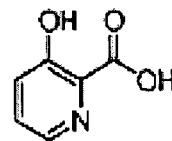
ácido nicotínico



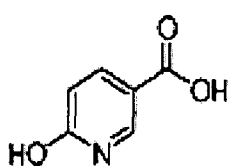
ácido isonicotínico



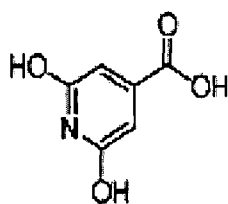
ácido picolínico



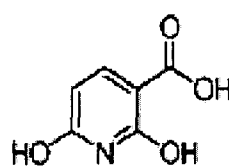
ácido 3-hidroxipicolínico



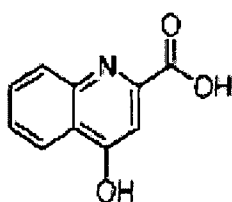
ácido 6-hidroxinicotínico



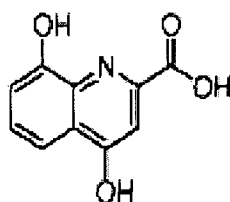
ácido citrazínico



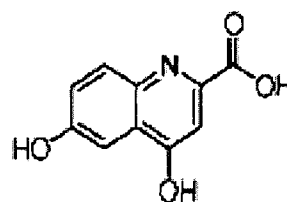
ácido 2,6-dihidroxinicotínico



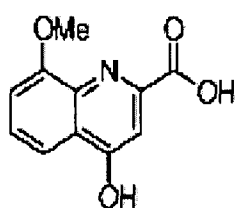
ácido quinurénico



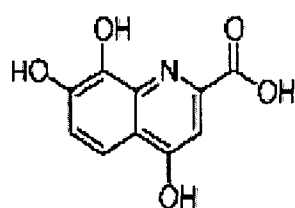
ácido xanturénico



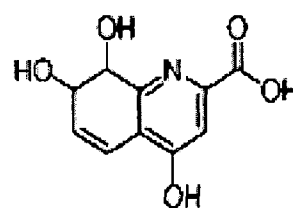
ácido 6-hidroxiquinurénico



ácido 8-metoxiquinurénico

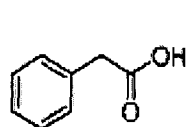


ácido 7,8-dihidroxiquinurénico

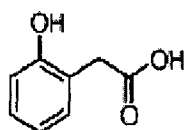


ácido 7,8dihidro-7,8-dihidroxiquinurénico

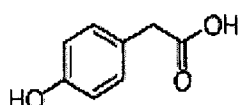
FIGURA 3
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS FENILACETATOS



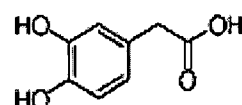
ácido fenilacético
(ácido hidratrópico)



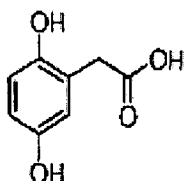
ácido 2-hidroxifenil
-acético



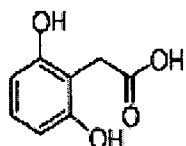
ácido 4-hidroxifenil
-acético



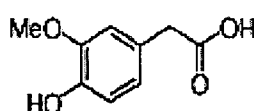
ácido homoprotocatéquico



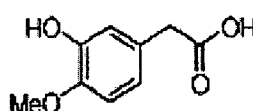
ácido homogentísico



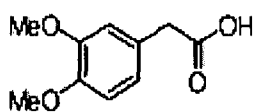
ácido 2,6-dihidroxi-
fenilacético



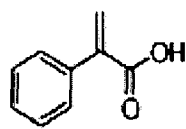
ácido homovanílico



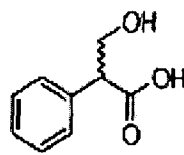
ácido homoisovanílico



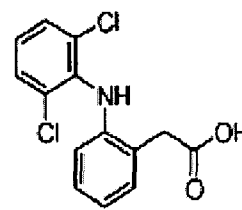
ácido homoverátrico



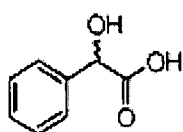
ácido atrópico



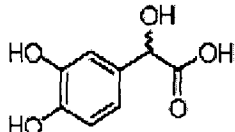
ácido trópico



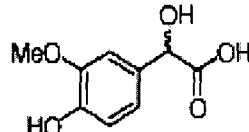
diclofenaco



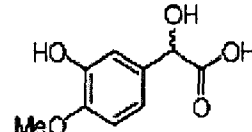
ácido mandélico



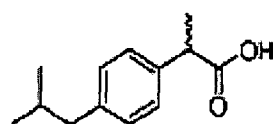
ácido 3,4-dihidroximandélico



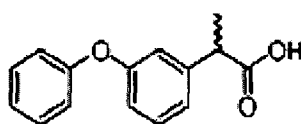
ácido vanilimandélico



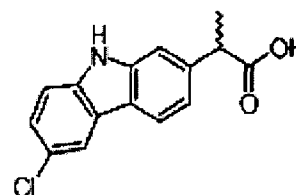
ácido isovanilimandélico



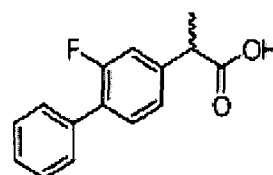
ibuprofeno



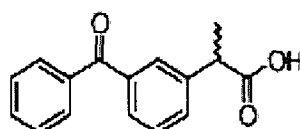
fenoprofeno



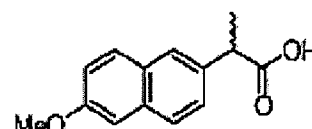
carprofeno



flurbiprofeno

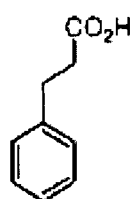


cetoprofeno

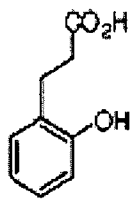


naprofeno

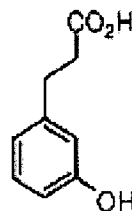
FIGURA 4
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS BENCILACETATOS



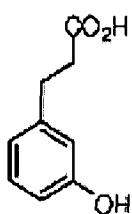
ácido 3-fenilpropanoico
(ácido benzilacético)



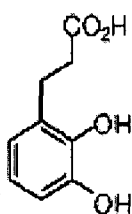
ácido melilótico



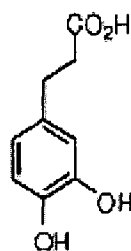
ácido 3-hidroxifenil
propanoico



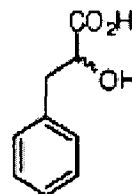
ácido 4-hidroxifenil
propanoico



ácido 2,3-dihidroxifenil
propanoico



ácido 3,4-dihidroxifenil
propanoico



ácido fenil láctico

FIGURA 5
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS CINAMATOS

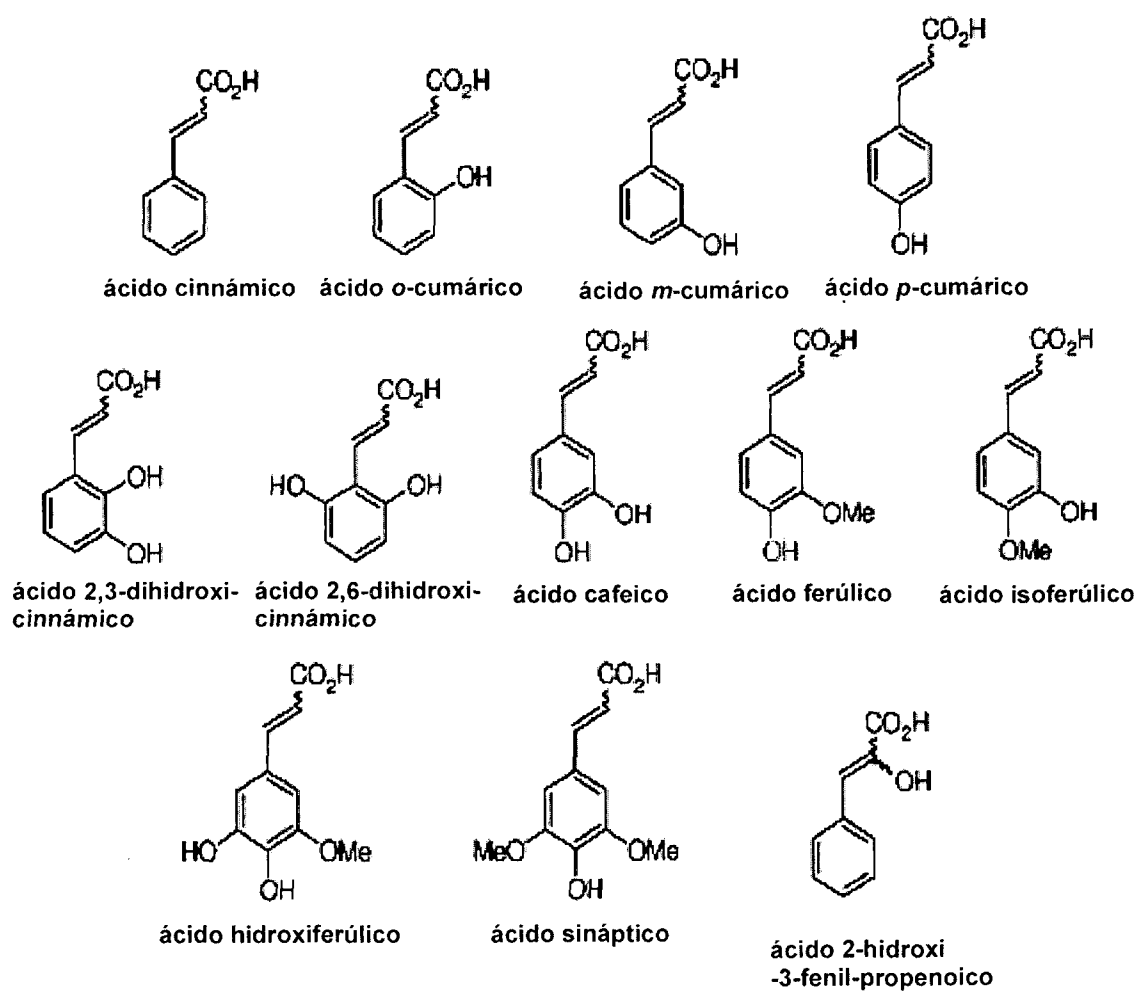
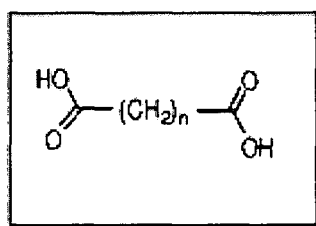
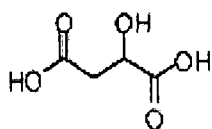


FIGURA 6
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS ÁCIDOS DICARBOXÍLICOS

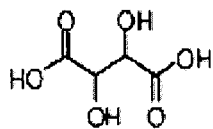


Cuando

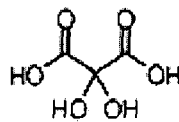
$n = 0$	Ácido oxálico
$n = 1$	Ácido malónico
$n = 2$	Ácido succínico
$n = 3$	Ácido glutárico
$n = 4$	Ácido adípico
$n = 5$	Ácido pimélico
$n = 6$	Ácido subérico
$n = 7$	Ácido azelaico
$n = 8$	Ácido sebácico



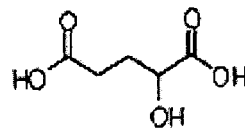
Ácido málico



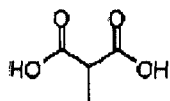
Ácido tartárico



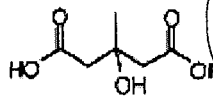
ácido dihidroximesoxálico



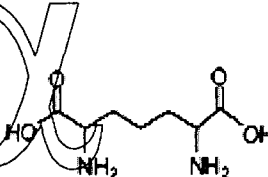
ácido α-hidroxiglutarico



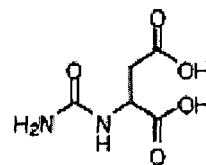
Ácido metilmalónico



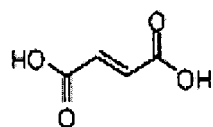
Meglutarol



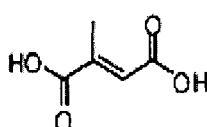
Ácido diaminopinélico



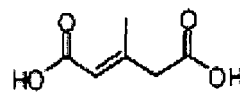
Ácido carbamoil aspártico



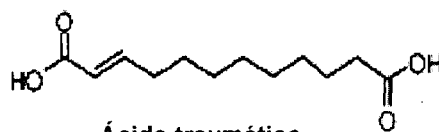
Ácido fumárico (isómero trans)
Ácido maleico (isómero cis)



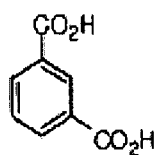
Ácido mesacónico



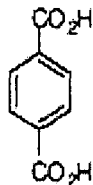
ácido 3-metilglutscónico



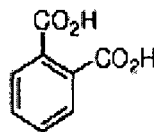
Ácido traumático



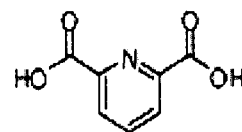
Ácido isoftálico



Ácido tereftálico

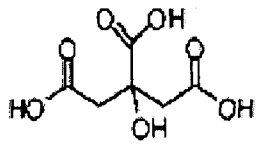


Ácido ftálico

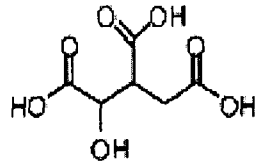


Ácido dipicolínico

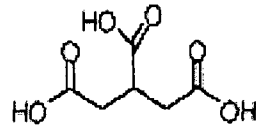
FIGURA 7
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS ÁCIDOS TRICARBOXÍLICOS



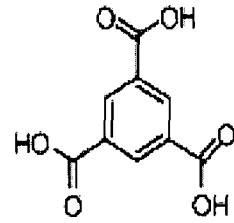
Ácido cítrico



Ácido isocítrico

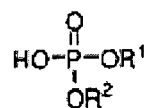


Ácido carbalílico

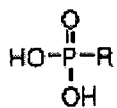


Ácido trimésico

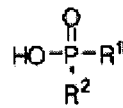
FIGURA 8
ESTRUCTURAS GENERALES DE ALGUNOS OXOÁCIDOS INORGÁNICOS



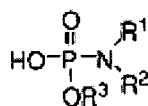
Fosfato



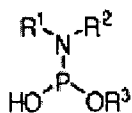
Fosfonato



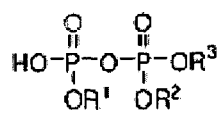
Fosfinato



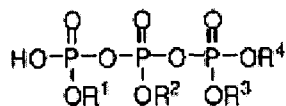
Fosforamidato



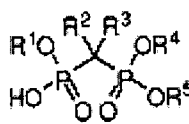
Fosforamidita



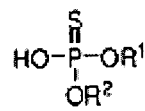
Difosfato



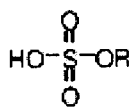
Trifosfato



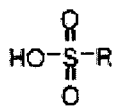
Bifosfonato



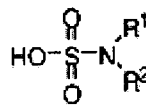
Fosforotioato



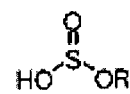
Sulfato



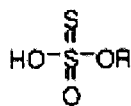
Sulfonato



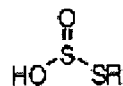
Sulfamato



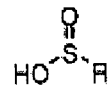
Sulfito



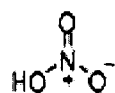
Tiosulfato



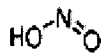
Tiosulfito



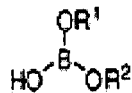
Sulfinato



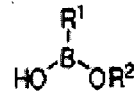
Nitrato



Nitrito



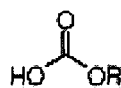
Borato



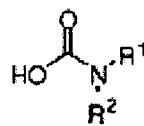
Boronafo



Hipoclorito



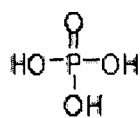
Carbonato



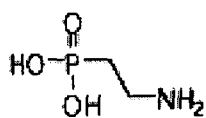
Carbamato

$\text{R}, \text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5 = \text{alquilo o arilo.}$

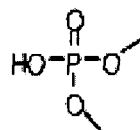
FIGURA 9
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS DERIVADOS DE OXOÁCIDO INORGÁNICO



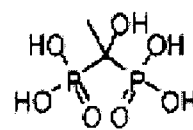
Fosfato



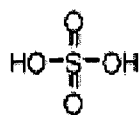
**2-Aminoetil-
fosfonato**



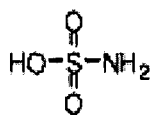
Dimetilfosfato



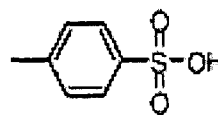
Etidronato



Sulfato



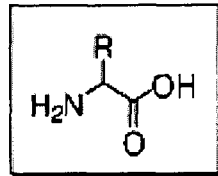
Sulfamato



Tosilato

10/24

FIGURA 10
ESTRUCTURAS GENERALES DE LOS AMINOÁCIDOS ESTÁNDARES

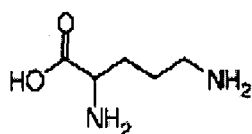


R =

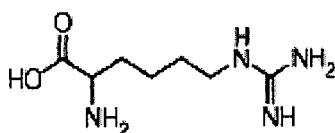
	Glicina		Histidina
	Alanina		Serina
	Fenilalanina		Cisteína
	Tirosina		Treonina
	Ácido aspártico		Metionina
	Ácido glutámico		Valina
	Asparagina		Leucina
	Glutamina		Isoleucina
	Lisina		Triptofano
	Arginina		Prolina
	Selenocisteína		Pirrolisina

000176

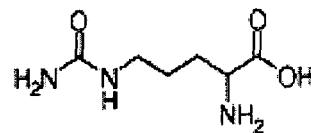
FIGURA 11
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS AMINOÁCIDOS NO ESTÁNDARES



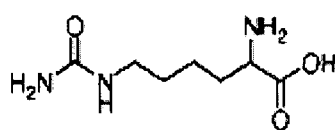
Ornitina



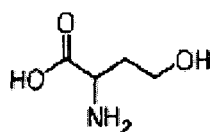
Homocarginina



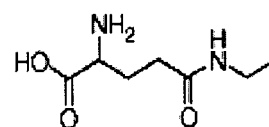
Citrulina



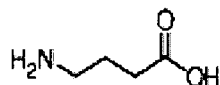
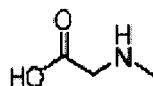
Homocitrulina



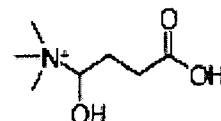
Homoserina



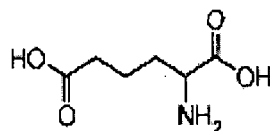
Teanina

Ácido γ -aminobutírico

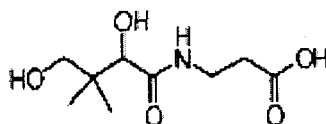
Sarcosina



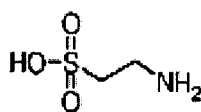
Carnitina



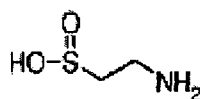
Ácido 2-aminoadípico



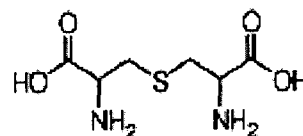
Ácido pantoténico



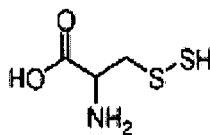
Taurina



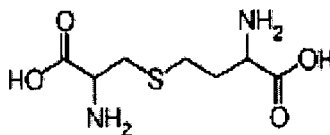
Hipotaurina



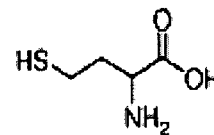
Lantionina



Tiocisteína



Cistationina



Homocisteína

12/24

FIGURA 11 (CONTINUACIÓN)

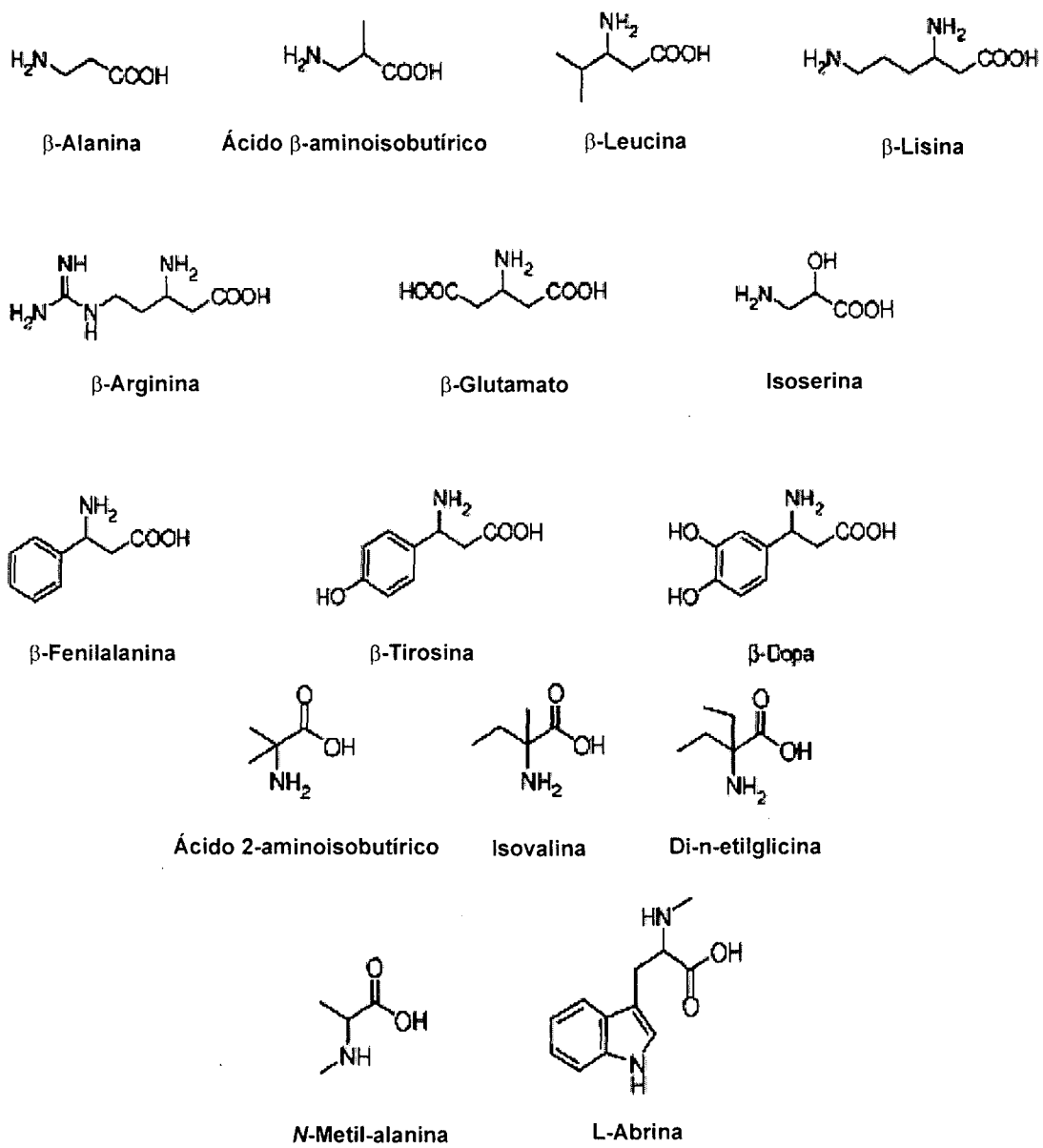
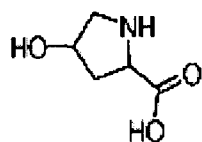
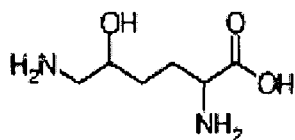


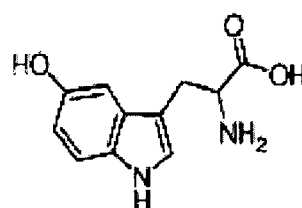
FIGURA 11 (CONTINUACIÓN)



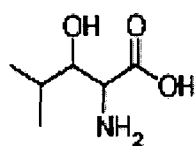
4-Hidroxiprolina



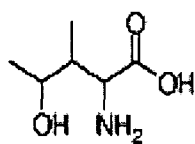
5-Hidroxilisina



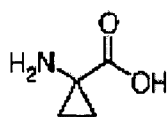
5-Hidroxitriptofano



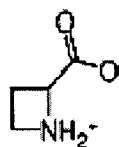
3-Hidroxileucina



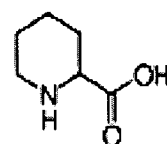
4-Hidroxisoleucina



Ácido 1-aminociclopropil-1-carboxílico

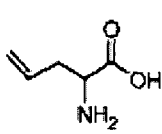


Ácido azetidina-2-carboxílico

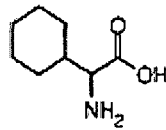


Ácido piperócico

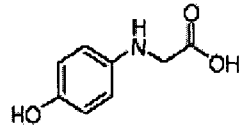
FIGURA 12
ESTRUCTURAS DE ALGUNOS MINOÁCIDOS SINTÉTICOS



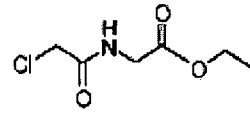
Alilglicina



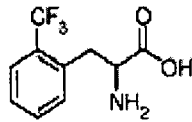
Ciclohexilglicina



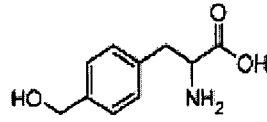
N-(4-hidroxifenil)glicina



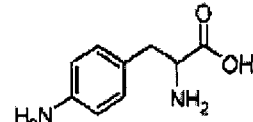
Éster de etilo de N-(cloroacetil)glicina



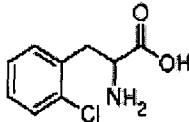
2-(Trifluorometil)-fenilalanina



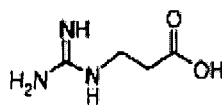
4-(Hidroximetil)-fenilalanina



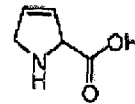
4-Amino-fenilalanina



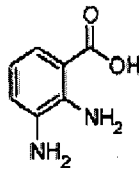
2-Clorofenilglicina



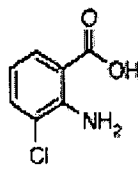
Ácido 3-guanidinopropiónico



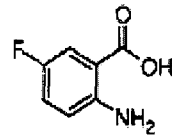
3,4-Deshidro-prolina



Ácido 2,3-diaminobenzoico

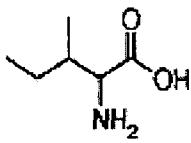


Ácido 2-amino-3-clorobenzoico

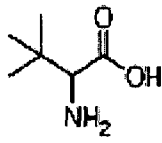


Ácido 2-amino-5-fluorobenzoico

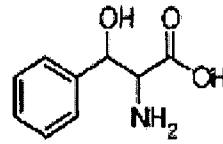
FIGURA 12 (CONTINUACIÓN)



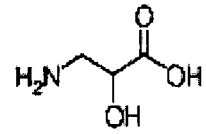
Alo-isoleucina



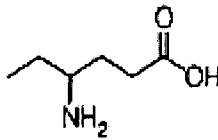
Terc-leucina



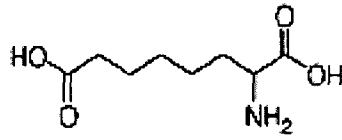
3-Fenilserina



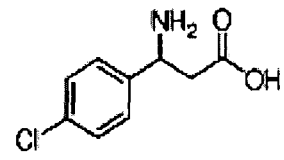
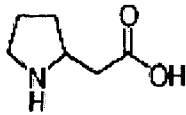
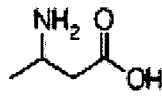
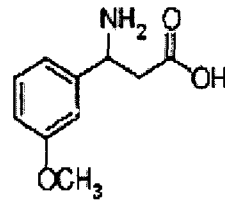
Isoserina



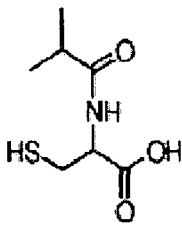
Ácido 3-aminopentanoico



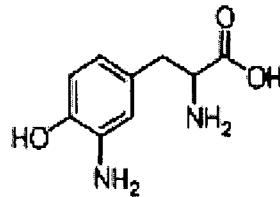
Ácido 2-amino-octanodioico

4-Cloro- β -fenilalanina β -Homoprolina β -Homoalanina

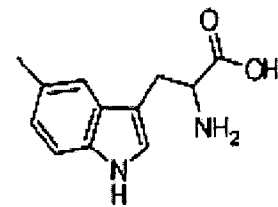
Ácido 3-amino-3-(3-metoxifenil) propiónico



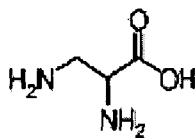
N-isobutiril-cisteína



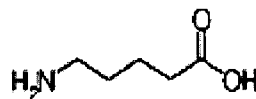
3-Amino-tirosina



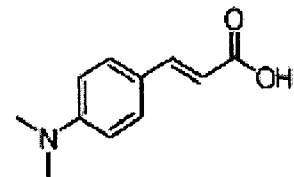
5-Metil-triptofano



Ácido 2,3-diaminopropiónico



Ácido 5-aminovalérico



Ácido 4-(dimetilamino)cinnámico

FIGURA 13

Curvas de PK Oral

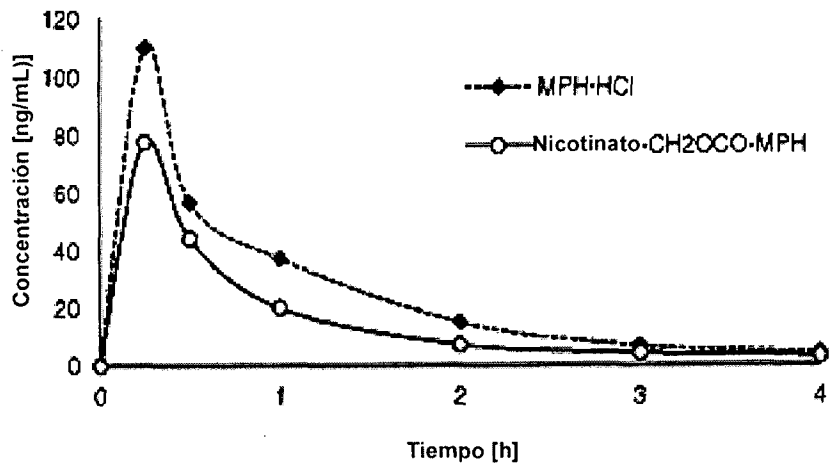


FIGURA 14

Curvas de PK Oral

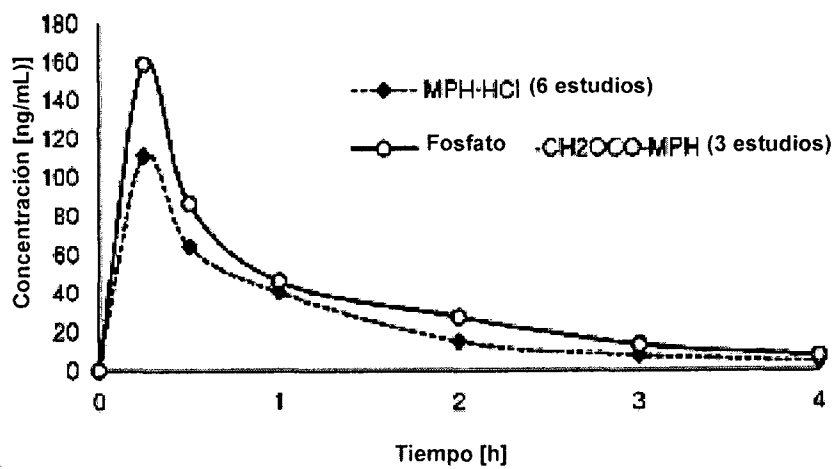


FIGURA 15

Curvas de PK Oral

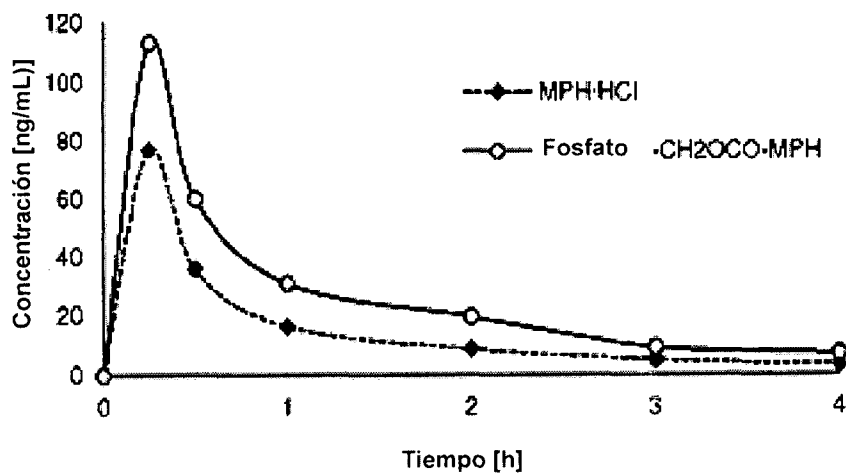


FIGURA 16

Curvas de PK Oral

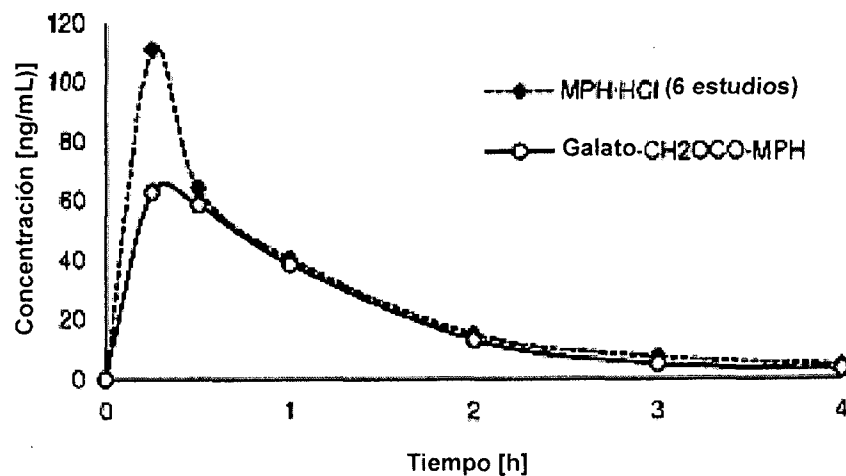


FIGURA 17

Curvas de PK Oral

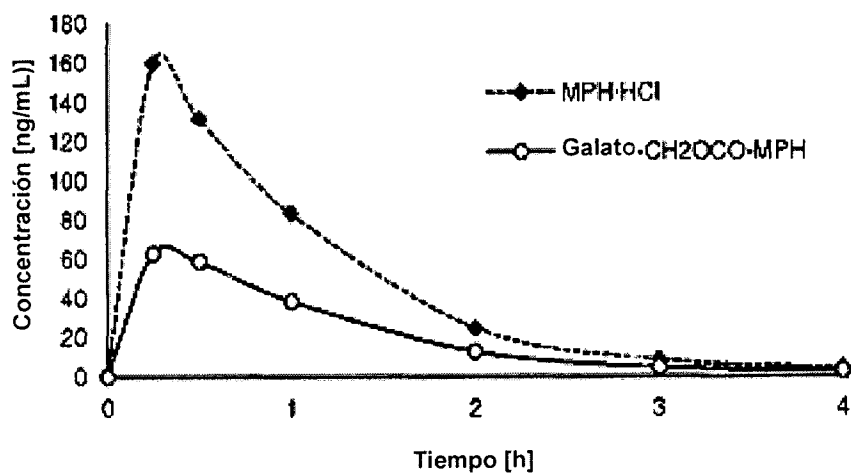


FIGURA 18

Curvas de PK Oral

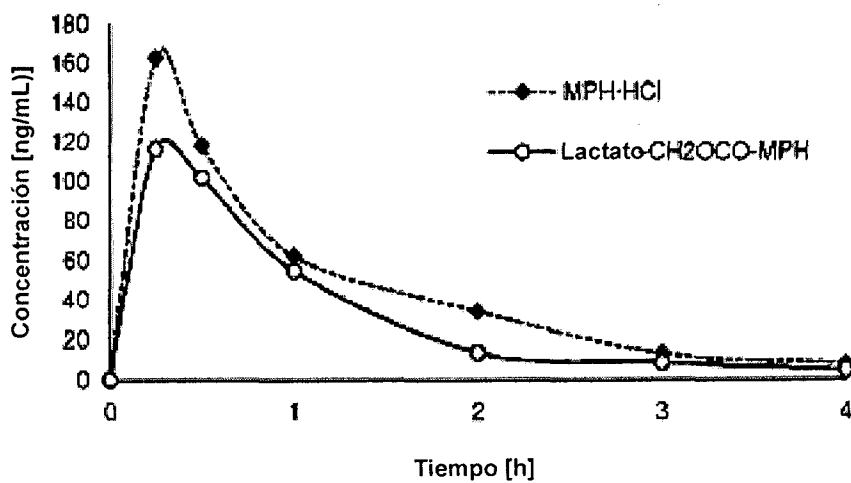


FIGURA 19

Curvas de PK Oral

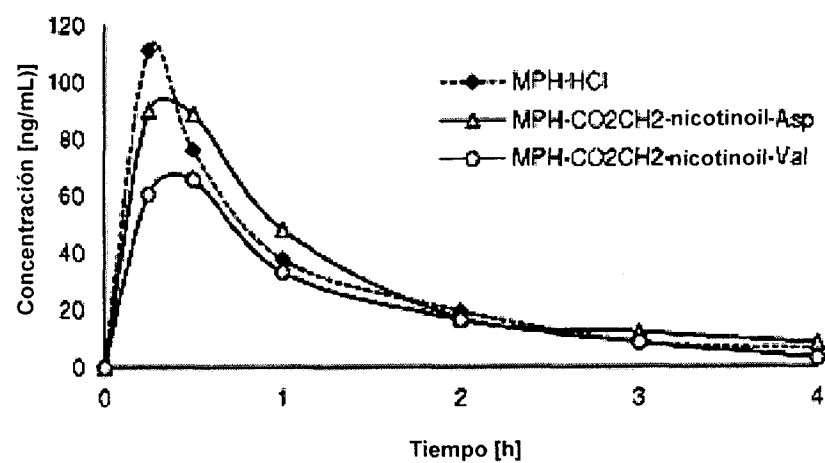


FIGURA 20

Curvas de PK Oral

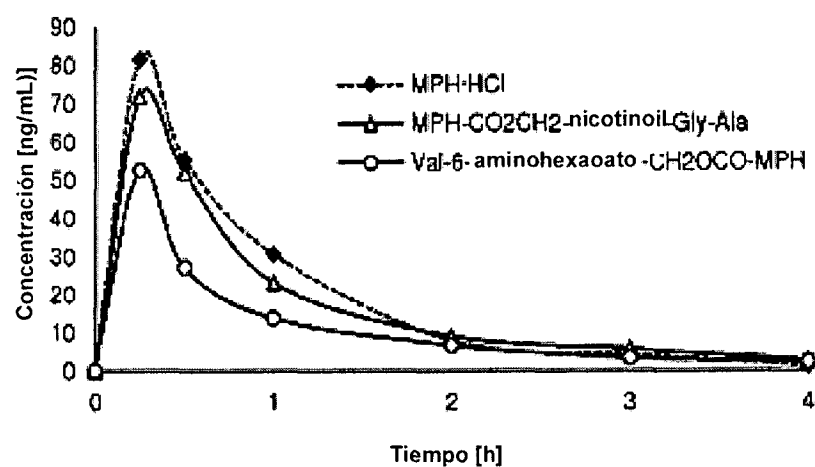


FIGURA 21

Curvas de PK Oral

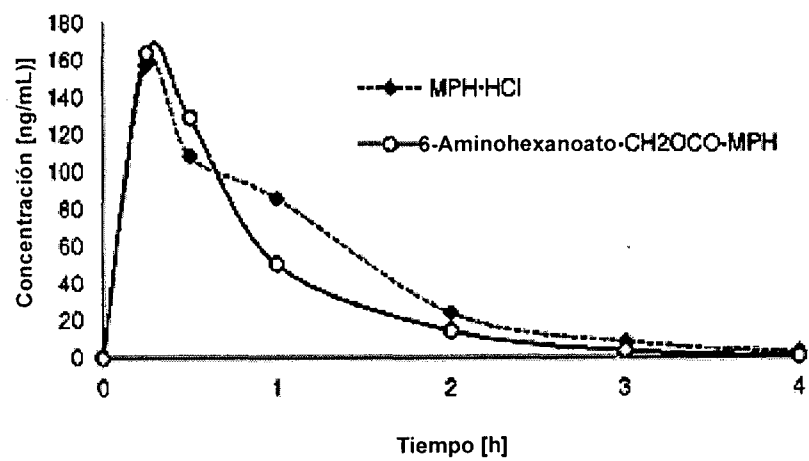


FIGURA 22

Curvas de PK Oral

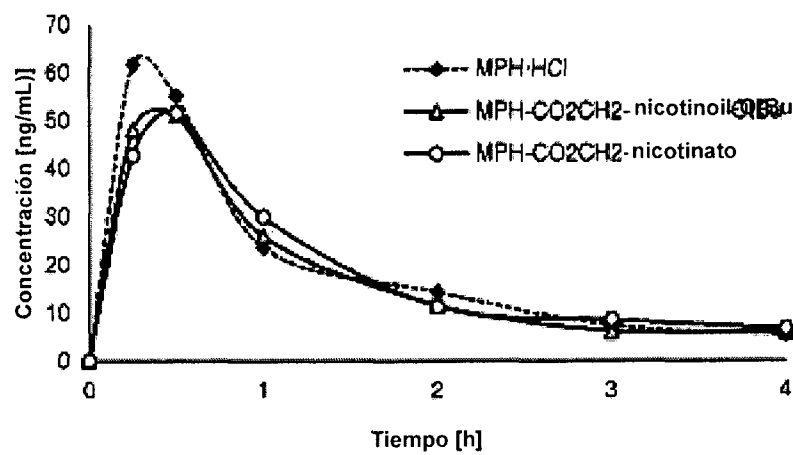


FIGURA 23

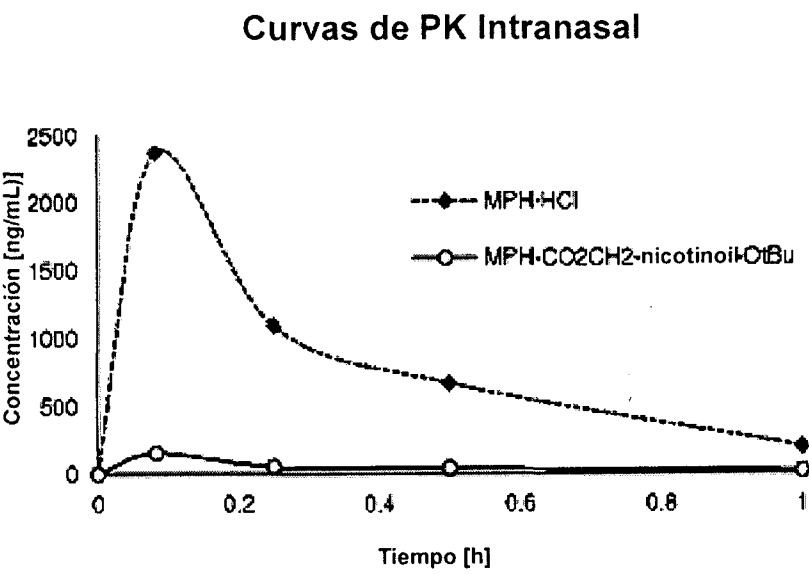


FIGURA 24

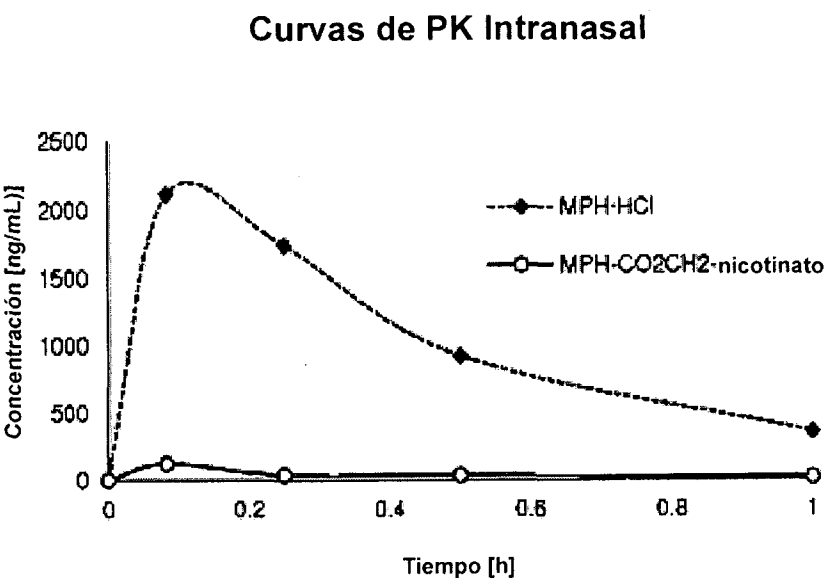


FIGURA 23

Curvas de PK Intranasal

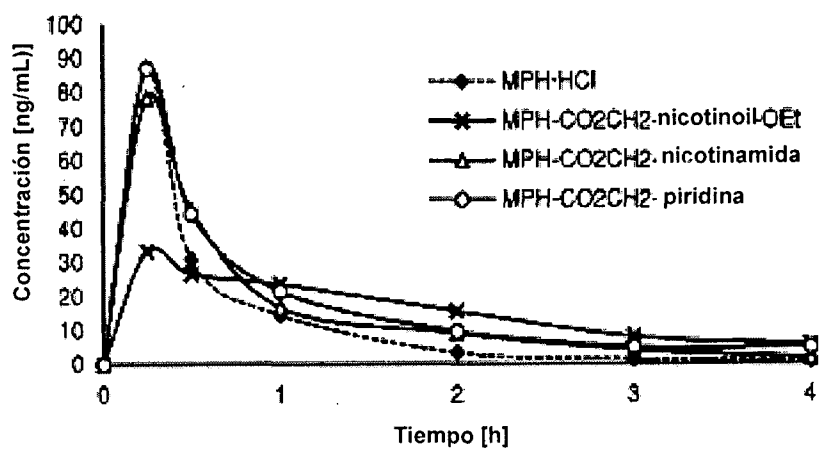


FIGURA 26

Curvas de PK Intranasal

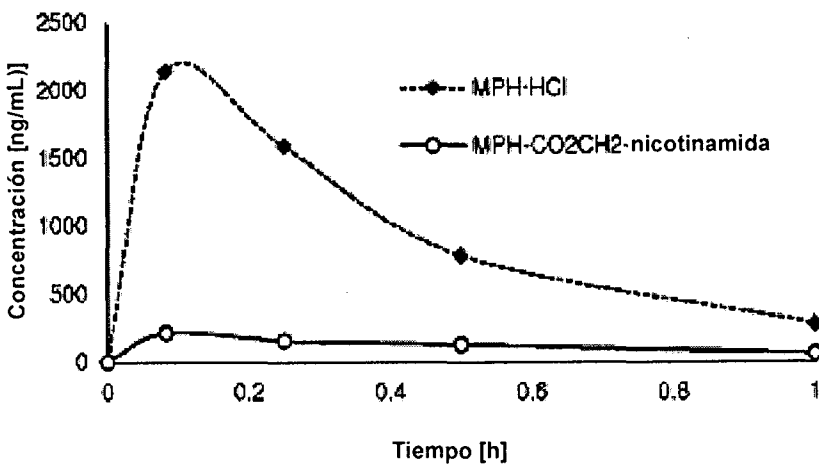


FIGURA 27

Curvas de PK Intranasal

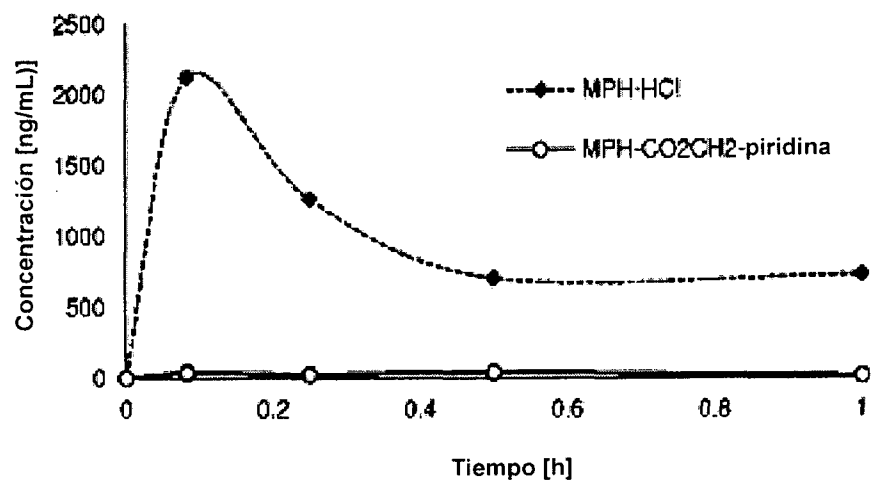


FIGURA 28

Curvas de PK Intravenosa

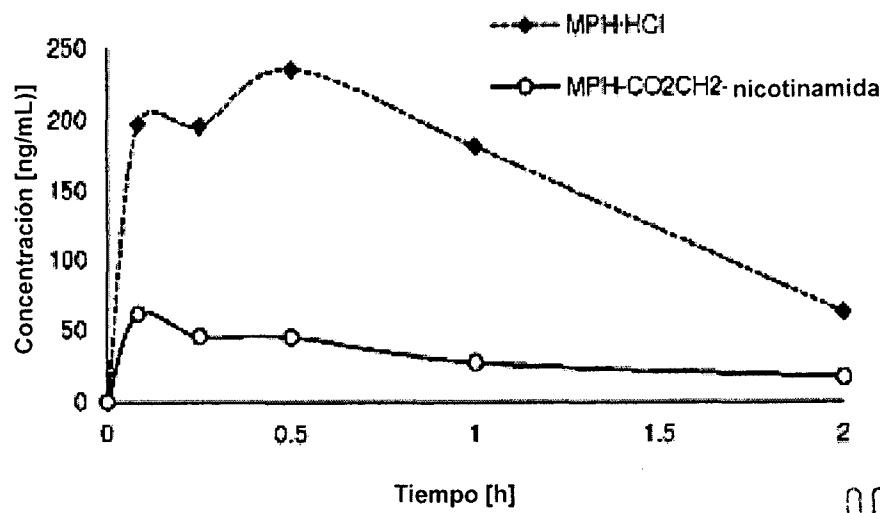


FIGURA 29

Curvas de PK Intravenosa

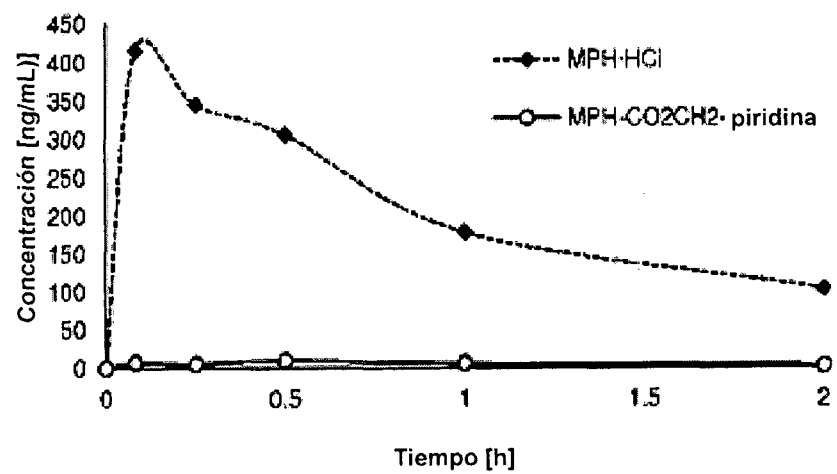
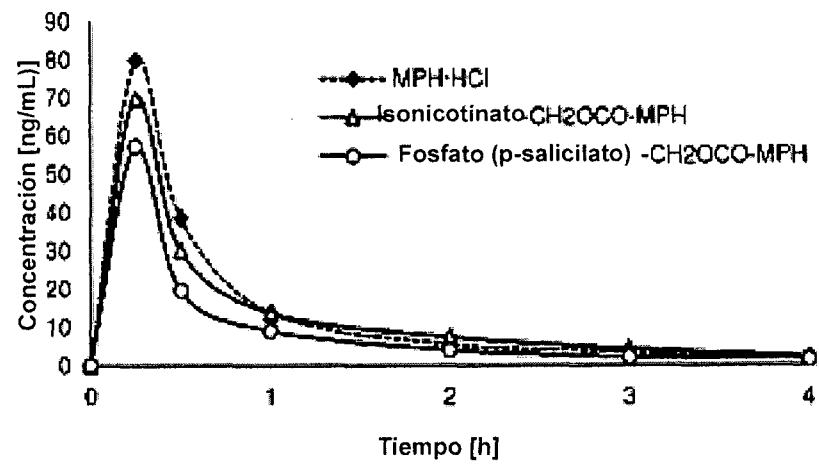


FIGURA 30

Curvas de PK IOral



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
31 January 2013 (31.01.2013)



(10) International Publication Number
WO 2013/016668 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 47/48 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2012/048641

(22) International Filing Date:
27 July 2012 (27.07.2012)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/512,658 28 July 2011 (28.07.2011) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **KEM-
PHARM INC.** [US/US]; 7 Hawkeye Drive, Suite 103,
North Liberty, Iowa 52317 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GUENTHER, Sven**
[DE/US]; 913 Forest Edge Circle, Coralville, Iowa 52241
(US). **CHI, Guochen** [CN/US]; 2157 Glen Oaks Drive,
Coralville, Iowa 52241 (US). **BERA, Bindu** [IN/US]; 400
Algonquin Court, Blacksburg, Virginia 24060 (US).
MICKLE, Travis [US/US]; 3015 Wind Ridge Drive, Cor-
alville, Iowa 52241 (US).

(74) Agent: **SCHWEERS, Brett A.**; McAndrews, Held & Mal-
loy Ltd., 500 W. Madison, Suite 3400, Chicago, Illinois
60661 (US).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP,
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD,
ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

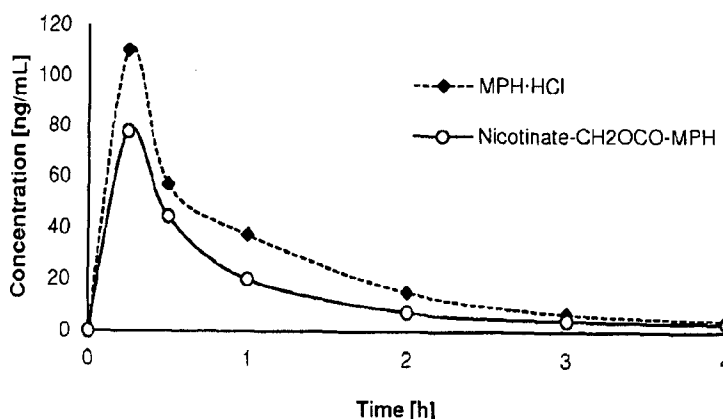
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: METHYLPHENIDATE-PRODRUGS, PROCESSES OF MAKING AND USING THE SAME

FIGURE 13 Oral PK Curves



(57) Abstract: The present technology is directed to prodrugs and compositions for the treatment of various diseases and/or dis-
orders comprising methylphenidate, or methylphenidate derivatives, conjugated to at least one alcohol, amine, oxoacid, thiol, or de-
rivatives thereof. In some embodiments, the conjugates further include at least one linker. The present technology also relates to the
synthesis of methylphenidate, or methylphenidate derivatives, conjugated to at least one alcohol, amine, oxoacid, thiol, or derivatives
thereof or combinations thereof.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 112414

Bogotá D.C., Noviembre 05 de 2013 - 16:52:33

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	406756884	05/11/2013	72.360.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	500.000.00	500.000.00
				\$500.000.00

SON: **QUINIENTOS MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-282303-00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:32:25
Tra. 11 PATENTE/II
Act. 411 PRESENTACION
Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 193

000192

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 5 de 2013 - 16:52:59

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

-/-

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 13 - 122841

Bogotá D.C., Noviembre 29 de 2013 - 12:11:11

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	122829	29/11/2013		3.210.000.00
RECIBO DE CA	999999999	122832	29/11/2013		60.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
109 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	3.270.000.00
			<u>\$3.270.000.00</u>

SON: **TRES MILLONES DOSCIENTOS SETENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

*****_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 13-282303-00000-0000

Fecha: 2013-12-02 15:32:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 193

000193

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Noviembre 29 de 2013 - 12:11:12



No. 13-282303- 00000-0000

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO D

Fecha: 2013-12-02 15:32:25 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 193

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☐

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☐	Indicación que se solicita una PCT
☐	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐