



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 865**

51 Int. Cl.:  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61K 47/48** (2006.01)  
**A61K 31/198** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07869098 .9**  
96 Fecha de presentación : **10.12.2007**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2101571**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Conjugados de ornitina de la anfetamina y procedimientos de fabricación y de utilización de los mismos.**

30 Prioridad: **11.12.2006 US 869375 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**15.09.2011**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**15.09.2011**

73 Titular/es: **KEMPHARM, Inc.**  
**3015 Wind Ridge Drive**  
**Coralville, Iowa 52241, US**

72 Inventor/es: **Mickle, Travis C.**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 364 865 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Conjugados de ornitina de la anfetamina y procedimientos de fabricación y de utilización de los mismos.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente tecnología se refiere, en general, a profármacos/composiciones novedosos del estimulante anfetamina (es decir, 1-fenilpropan-2-amina) y, en particular, a conjugados de anfetamina con el aminoácido no estándar ornitina, a sales del mismo, a derivados del mismo o a combinaciones de los mismos. Además, la presente tecnología se refiere asimismo, en general, a las utilizaciones de dichos nuevos profármacos/composiciones.

Por lo menos en un aspecto, la presente tecnología se refiere a una composición de liberación lenta/sostenida/controlada de anfetamina, en forma de profármaco, que permite la administración lenta/sostenida/controlada del estimulante al sistema sanguíneo de una persona o animal dentro de un intervalo terapéutico seguro tras la administración oral. Como mínimo, algunas composiciones/formulaciones según la presente tecnología pueden disminuir el efecto de rebote, el estrés cardiovascular, el potencial de dependencia/adicción y/u otros efectos secundarios habituales en los estimulantes asociados con la anfetamina y compuestos similares. Dichas composiciones también pueden aumentar la duración de la eficacia terapéutica, la facilidad de aplicación, el cumplimiento por parte del paciente y/o cualquier combinación de estas características cuando se administran, particularmente, por vía oral.

Los estimulantes, incluida la anfetamina y sus derivados, hacen aumentar la actividad del sistema nervioso simpático y/o el sistema nervioso central (SNC) y se prescriben para el tratamiento de una serie de afecciones y trastornos que incluyen principalmente, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno por déficit de atención (TDA), la obesidad, la narcolepsia, la pérdida del apetito, la depresión, la ansiedad y el insomnio.

El trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños se ha tratado durante muchos años con estimulantes. Sin embargo, más recientemente, el aumento del número de prescripciones de tratamiento para el TDAH en la población adulta ha superado a veces el crecimiento del mercado pediátrico. Aunque existen diversos fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del TDAH, tal como el metilfenidato (disponible en el mercado, por ejemplo, a través de Novartis International AG (con sede en Basilea, Suiza) con el nombre comercial Ritalin®), o la atomoxetina no estimulante (comercializada por Eli Lilly and Company (con sede en Indianápolis (Indiana), USA) como Strattera®), la anfetamina ha sido el fármaco precursor en el tratamiento del TDAH. Por otra parte, durante los ensayos en escuelas, los no estimulantes han demostrado ser menos eficaces que los derivados anfetamínicos a la hora de mejorar el comportamiento y la atención de los niños afectados por TDAH.

La terapia inicial con fármacos para tratar el TDAH se limitó a formulaciones de acción rápida y liberación inmediata de estimulantes (por ejemplo, Dexedrine®, que es sulfato de dextroanfetamina puro, comercialmente disponible a través de Smith Kline and French, con sede en el Reino Unido), lo que desencadenó una serie de efectos secundarios potencialmente no deseados, incluido, por ejemplo, un rápido desgaste del efecto terapéutico del principio activo estimulante, lo que provoca síntomas de rebote, estrés/trastornos cardiovasculares (por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, miocardiopatía), otros efectos secundarios (por ejemplo, insomnio, euforia, episodios psicóticos), adicción y dependencia.

Se observa un deterioro del comportamiento (rebote/"bajón") en una proporción significativa de niños afectados por TDAH a medida que los efectos del medicamento desaparecen, habitualmente por la tarde o al anochecer. Los síntomas de rebote incluyen, por ejemplo, irritabilidad, mal humor, una hiperactividad más acusada que cuando no se toma medicación, tristeza, llanto y, en casos excepcionales, episodios psicóticos. Dichos síntomas pueden desaparecer rápidamente o prolongarse durante varias horas. Algunos pacientes pueden experimentar un rebote/bajón tan grave que obliga a interrumpir el tratamiento. Los efectos del rebote/bajón también pueden dar lugar a conductas adictivas en los pacientes, empujándolos a tomar dosis adicionales de estimulante con la intención de evitar los efectos negativos del rebote/bajón y los efectos secundarios.

Los estimulantes, tal como el metilfenidato y la anfetamina, han mostrado efectos noradrenérgicos y dopaminérgicos que pueden provocar episodios cardiovasculares, por ejemplo, aumento de la frecuencia cardíaca, hipertensión, palpitaciones, taquicardia y, en casos aislados, miocardiopatía, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte súbita. En consecuencia, los estimulantes disponibles actualmente exponen a los pacientes a anomalías cardíacas estructurales preexistentes u otras indicaciones cardíacas graves con riesgos aún mayores para la salud y a menudo no se utilizan o se utilizan con precaución en esta población. Sin embargo, cabe destacar que los efectos cardiovasculares de los estimulantes, por ejemplo sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial, dependen de la dosis administrada. En consecuencia, se considera que un tratamiento que mantenga las concentraciones eficaces en sangre de estimulantes al mínimo durante un periodo terapéuticamente beneficioso da lugar a menores riesgos cardiovasculares.

La anfetamina y muchos de sus derivados (por ejemplo, la metanfetamina y la 3,4-metilendioximetanfetamina o "éxtasis") son ampliamente utilizados indebidamente con diversos fines, tales como obtención de euforia, períodos

prolongados de alerta/vigilia o pérdida rápida de peso, o por parte de pacientes con TDAH que han desarrollado un hábito excesivo de automedicación con el fin de evitar la manifestación de síntomas de rebote, por ejemplo ansiedad o depresión. Los efectos buscados por estos posibles consumidores tienen su origen en la estimulación del sistema nervioso central y han llevado a la clasificación de la anfetamina y de algunos derivados dentro de la lista II o incluso la lista I (la d-anfetamina y la L-anfetamina individualmente y cualquier combinación de ambas se incluyen en la lista II) de la Ley de Sustancias Reguladas (CSA) de USA, aprobada en 1970. Ambas clasificaciones se definen por el elevado potencial adictivo de las sustancias incluidas en las mismas. Las sustancias incluidas en la lista II tienen un uso médico aceptado, al contrario que las incluidas en la lista I, siempre según la CSA. Actualmente, todos los productos de anfetamina, incluidas las composiciones con formulaciones de liberación sostenida y los profármacos de los mismos, están obligados a incluir una advertencia enmarcada en recuadro negro en la etiqueta del medicamento con el fin de informar a los pacientes sobre el potencial adictivo y de dependencia de las anfetaminas.

En la técnica convencional, se puso de manifiesto que la mayor parte de los efectos secundarios de las anfetaminas están causados por un gran aumento inicial de la concentración en sangre del estimulante, que rápidamente desciende a niveles inferiores a los de eficacia terapéutica (por lo general durante las primeras 4-6 horas). En consecuencia, más tarde se moduló la elevada potencia de la dextroanfetamina (d-anfetamina) mediante una serie de nuevos medicamentos con mayores perfiles de liberación sostenida, con lo que se alcanzó una administración más lenta de la anfetamina al torrente sanguíneo con el objetivo de alcanzar unos resultados terapéuticos y una pauta terapéutica más seguros y con un menor potencial adictivo. Los métodos y tecnologías para generar picos menores en las concentraciones de fármaco en sangre incluyen, por ejemplo, la utilización de sales mixtas y composiciones isoméricas (es decir, diferentes sales de d-anfetamina y la menos potente L-anfetamina), formulaciones de liberación prolongada/controlada/sostenida (por ejemplo, Adderall X®, disponible en el mercado a través de Shire US, Inc., con sede en Wayne (Pensilvania), USA) y, más recientemente, profármacos de anfetamina (Vyvanse™, también disponible en el mercado a través de Shire). La opción de tratamiento farmacológico ideal debe dar lugar a concentraciones en sangre de estimulante comprendidas dentro de un estrecho intervalo terapéutico durante un período prolongado, seguido por un período prolongado de desaparición gradual con el fin de minimizar el estrés cardiovascular y el deterioro del comportamiento, y debe presentar asimismo propiedades que eviten su uso indebido.

Además de las formulaciones de liberación inmediata, se han desarrollado nuevas formulaciones de liberación sostenida con el objetivo de proporcionar una opción de tratamiento terapéutico que ofrece la comodidad de una pauta de dosificación diaria única frente a múltiples administraciones cotidianas. Dichas formulaciones tienen también el objetivo de impartir o provocar una respuesta eufórica. Las formulaciones de liberación sostenida consisten habitualmente en partículas de fármaco recubiertas con un polímero o mezcla polimérica que retrasa y prolonga la absorción del principio activo del fármaco en el tubo digestivo durante un período relativamente definido. A menudo, dichas formulaciones integran el agente terapéutico/principio activo/fármaco dentro de una matriz polimérica hidrocólice hidrofílica gelificante (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o pululano). Esta formulación de dosificación se convierte en un gel al entrar en contacto con un medio ácido, como el presente en el estómago de humanos y animales, liberando lentamente el agente terapéutico/principio activo/fármaco. Sin embargo, la formulación de dosificación se disuelve en un medio alcalino, tal como el presente en los intestinos de humanos y animales, con lo que el fármaco se libera más rápidamente y de un modo descontrolado. Algunas formulaciones, como las resinas acrílicas, las dispersiones de látex acrílico, el ftalato de celulosa y el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ofrecen una mejor liberación sostenida en los intestinos por ser resistentes al medio ácido y liberar el principio activo únicamente a pH elevado a través de un mecanismo de difusión y erosión, ya sea solas o mezcladas con polímeros hidrófilos.

Las formulaciones de liberación sostenida se han mostrado moderadamente eficaces a la hora de proporcionar una forma de dosificación mejorada y ampliada con respecto a los comprimidos de liberación inmediata. Sin embargo, dichas formulaciones pueden verse sujetas a una liberación inconsistente, irregular o prematura del agente terapéutico debido a un fallo del material polimérico, y además suelen permitir una fácil extracción del principio activo utilizando un procedimiento físico simple. Dado que las formulaciones de dosis unitaria diaria contienen una mayor cantidad de anfetamina que las formulaciones de liberación inmediata, resultan más atractivas para los posibles consumidores de uso indebido, lo que hace que la facilidad de extracción de la sustancia farmacológica sea una propiedad desventajosa adicional. Este hecho, al menos en parte, también está en el origen del aumento de la desviación de fármacos, un fenómeno que se hace especialmente evidente con la venta o comercialización de medicamentos por parte de escolares que son pacientes afectados por TDAH y que están en posesión de cápsulas de liberación sostenida de anfetaminas. Así, los estimulantes son consumidos por los compañeros de clase que no padecen el trastorno, ya sea por ingestión de dosis elevadas o por inhalación del fármaco después de molerlo.

La patente US nº 7.105.486 (cesionario New River Pharmaceuticals), describe unos compuestos que comprenden un resto químico (concretamente, la L-lisina) unido covalentemente a la anfetamina, composiciones de los mismos y métodos de utilización de los mismos. Supuestamente, dichos compuestos y sus composiciones resultan útiles para reducir o evitar el consumo abusivo y la sobredosis de anfetamina. La patente US nº 7.105.486 también asimismo el hecho de que la utilización de cualquier aminoácido distinto de la L-lisina (tabla 46) no da lugar a las mismas propiedades *in vivo* exhibidas por la L-lisina-d-anfetamina (Lys-Anf, Vyvanse™). Además, dado que la lisina es un aminoácido natural y estándar, la ruptura del nuevo profármaco tiene lugar a una velocidad mayor que la deseada

para reducir el perfil de efectos secundarios. Por lo tanto, la rápida liberación de anfetamina en dichas composiciones de conjugado de aminoácido estándar puede provocar el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca ya detectados en otros tratamientos convencionales con estimulantes. En consecuencia, persiste la necesidad en la técnica de una forma de dosificación de anfetamina más segura y de una pauta terapéutica que sea terapéuticamente eficaz y pueda proporcionar una liberación y un efecto terapéutico sostenidos.

### Sumario de la invención

La presente tecnología da a conocer, en parte, unas composiciones que comprenden, como mínimo, una anfetamina conjugada con el aminoácido no estándar ornitina, o una sal del mismo, que puede hacer disminuir o eliminar la actividad farmacológica de la anfetamina hasta que la misma se libera *in vivo*. El conjugado o conjugados de aminoácido no estándar son anfetamina en forma de profármaco, y se pueden convertir en su forma activa en el interior del cuerpo mediante procesos metabólicos normales. Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que los conjugados de ornitina de la anfetamina son más seguros que otras formas de liberación sostenida de la anfetamina porque proporcionan unas concentraciones controladas en sangre durante un período prolongado, evitando así el efecto de rebote, el estrés cardiovascular y la euforia asociados a las opciones de tratamiento convencionales con estimulantes.

La liberación de la anfetamina tras la administración oral de los conjugados de ornitina de la anfetamina puede tener lugar gradualmente durante un período prolongado, eliminándose las elevaciones no deseadas (por ejemplo, los picos de concentración en sangre) de los niveles de fármaco en el torrente sanguíneo de un paciente humano o animal. De nuevo sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, también se cree que dichos picos de las concentraciones en sangre pueden conducir a un “subidón” de euforia y tener efectos cardiovasculares, como una elevación de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Además, las concentraciones en sangre controladas se obtienen dentro de un intervalo terapéutico efectivo para una duración superior que en otras terapias convencionales, evitándose así el efecto de rebote.

Por lo menos algunas composiciones que comprenden profármacos de anfetamina según la presente tecnología son resistentes al uso indebido por vías parenterales de administración, tales como por “chute” intravenoso, “esnifándolas” por vía intranasal o “fumándolas” por inhalación, utilizadas a menudo durante su uso ilícito. De este modo, la presente tecnología da a conocer una modalidad de tratamiento basada en estimulantes y una forma de dosificación para ciertos trastornos que requieren la estimulación del sistema nervioso central, como el TDAH, el TDA, la obesidad, la narcolepsia, la pérdida del apetito, la depresión, la ansiedad y el insomnio, con un potencial adictivo reducido o eliminado. Sin querer limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que el tratamiento de los trastornos del SNC señalados anteriormente con composiciones según la presente tecnología da lugar a un riesgo considerablemente reducido de uso indebido en comparación con las modalidades actuales de tratamiento con estimulantes y formas de dosificación.

Por lo menos algunas composiciones que comprenden profármacos de anfetamina según la presente tecnología se pueden utilizar para el tratamiento del consumo excesivo y la adicción de estimulantes (cocaína, metanfetamina), para mejorar el estado de alerta durante el combate y/o para combatir la fatiga.

En un primer aspecto, la presente tecnología da a conocer una composición para el tratamiento de un paciente humano o animal que padece un trastorno o afección que requiere la estimulación del sistema nervioso central, que comprende, como mínimo, un conjugado de anfetamina con el aminoácido no estándar ornitina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos. Preferentemente, como mínimo un conjugado de la anfetamina es la l-ornitina-d-anfetamina. Preferentemente, la composición tiene una actividad farmacológica reducida o nula cuando se administra por vías parenterales. Preferentemente, la sal del conjugado de anfetamina es un mesilato, una sal de clorhidrato, un sulfato, un oxalato, un triflato, un citrato, un malato, un tartrato, un fosfato, un nitrato, un benzoato o una mezcla de los mismos. Preferentemente, la composición se presenta en forma de comprimido, cápsula, comprimido oblongo, pastilla, tableta, polvos para uso oral, solución, película para uso oral, tira fina o suspensión, siendo dicho comprimido, pastilla o tableta preferentemente masticable. Preferentemente, como mínimo un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos están presentes en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, preferentemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 250 mg, más preferentemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg. Preferentemente, como mínimo un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos se encuentra en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC terapéuticamente bioequivalente a la utilización de anfetamina sola, pero que no proporciona ningún pico de  $C_{max}$  ni una  $C_{max}$  equivalente.

Preferentemente, el aminoácido no estándar se une covalentemente a la anfetamina a través del extremo C-terminal del aminoácido no estándar. El extremo N-terminal o el grupo amino de cadena lateral del aminoácido no estándar puede encontrarse en estado libre y sin protección, o en forma de una sal del mismo. El resto de aminoácido no estándar puede derivar de un aminoácido no estándar que puede ser un aminoácido de forma dextro (d-) o levo (l-), un aminoácido racémico o una mezcla de los mismos.

Preferentemente, las composiciones según la presente tecnología presentan una actividad farmacológica nula o considerablemente disminuida cuando se administran mediante inyección o vía intranasal. Sin embargo, siguen siendo biodisponibles por vía oral. La biodisponibilidad puede ser resultado de la hidrólisis del enlace covalente tras la administración oral. La hidrólisis es dependiente del tiempo, lo que permite que la anfetamina y otros metabolitos, como la p-hidroxianfetamina y la p-hidroxiefedrina, estén disponibles en su forma activa durante un período prolongado. Por lo menos en otra forma de realización, la liberación de la anfetamina disminuye o se elimina cuando la composición según la presente tecnología se administra por vías parenterales.

Por ejemplo, en una forma de realización, la composición según la presente tecnología mantiene su eficacia y resistencia al uso indebido mediante la trituración de los comprimidos, las cápsulas o cualquier otra forma de dosificación oral utilizada para administrar el componente terapéutico (es decir, el principio/fármaco activo) gracias al hecho de que los componentes inherentes de liberación controlada son una propiedad de la composición o formulación. Por el contrario, las formulaciones convencionales de liberación prolongada utilizadas para controlar la liberación de anfetamina están expuestas a la liberación de hasta todo el contenido de anfetamina inmediatamente después de su trituración. Cuando el contenido del comprimido triturado se inyecta o se inhala, la elevada dosis de anfetamina produce el efecto de "subidón" buscado por los adictos.

En otro aspecto, la presente tecnología da a conocer la utilización, como mínimo, de un conjugado de anfetamina con la ornitina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de un paciente que padece un trastorno o afección que requiere la estimulación del SNC (sistema nervioso central), administrándose al paciente dicha composición farmacéutica por vía oral. Preferentemente, como mínimo un conjugado de anfetamina es la l-ornitina-d-anfetamina. Preferentemente, dicha administración oral comprende la administración de un comprimido, una cápsula, un comprimido oblongo, una pastilla, una tableta, polvos para uso oral, una solución oral, una película para uso oral, una tira fina o una suspensión oral. Preferentemente, la composición farmacéutica está destinada a la administración del conjugado de anfetamina en forma de sal, siendo dicha sal, preferentemente, un mesilato, una sal de clorhidrato, un sulfato, un oxalato, un triflato, un citrato, un malato, un tartrato, un fosfato, un nitrato, un benzoato o una mezcla de los mismos. Preferentemente, la composición farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, preferentemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 250 mg, más preferentemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, del, como mínimo, un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos. Preferentemente, la composición farmacéutica está destinada a la administración, como mínimo, de un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos en una cantidad suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) terapéuticamente bioequivalente en comparación con la anfetamina sola, pero que no proporciona ningún pico de  $C_{max}$  ni una  $C_{max}$  equivalente. Preferentemente, el trastorno o afección es un trastorno por déficit de atención con hiperactividad, un trastorno por déficit de atención, obesidad, narcolepsia, pérdida del apetito, depresión, ansiedad, insomnio o una combinación de los mismos. Preferentemente, la concentración en sangre de anfetamina en el cuerpo del paciente puede mantener un nivel de efecto terapéutico a lo largo de un día determinado y no provoca ningún deterioro del comportamiento ni ningún efecto de rebote.

Preferentemente, la concentración en sangre de anfetamina en el cuerpo del paciente no se eleva innecesariamente (es decir, no hay picos de concentración en sangre), con lo que se evita el estrés cardiovascular adicional que se produce, por ejemplo, por una presión arterial y/o una frecuencia cardíaca elevadas.

Preferentemente, la concentración en sangre de anfetamina en el cuerpo del paciente puede mantener un nivel de efecto terapéutico, pero no da lugar a un efecto de euforia (como el que se observa en el consumo excesivo de anfetaminas).

A continuación, se describen otros objetos, ventajas y formas de realización de la presente invención, que se pondrán más claramente de manifiesto a partir de dicha descripción y de la práctica de la invención.

#### Breve descripción de las diversas vistas de los dibujos

La figura 1 muestra las curvas de concentración plasmática media ( $n = 5$ ) de la d-anfetamina liberada por la l-homoarginina-d-anfetamina o la l-lisina-d-anfetamina en el estudio biológico oral del ejemplo 7.

La figura 2 muestra las concentraciones en sangre relativas de d-anfetamina liberada a partir de Lys-Anf y hArg-Anf en el estudio descrito en la figura 1 y la tabla 2.

Las figuras 3 y 4 muestran la diferencia en las concentraciones en sangre obtenidas en el estudio descrito en la figura 2.

La figura 5 muestra los resultados promedio de farmacocinética (PK) de los otros estudios por vía oral del ejemplo 7 para cuatro (4) estudios por vía oral ( $n = 20$  por vehículo) de l-homoarginina-d-anfetamina y l-lisina-d-anfetamina.

La figura 6 muestra las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf u Orn-Anf en el estudio farmacocinético oral del ejemplo 8.

5 La figura 7 muestra las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf, Orn-Anf y Cit-Anf en el estudio farmacocinético oral del ejemplo 9.

La figura 8 muestra las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf u Orn-Anf en el estudio intranasal del ejemplo 10.

10 La figura 9 muestra las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf u Orn-Anf en el estudio intranasal del ejemplo 11.

### Descripción detallada de la invención

15 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término aminoácido “no estándar” se refiere a un aminoácido que no es uno de los 20 aminoácidos “estándar” y puede ser derivado de fuentes naturales o sintéticas. Los aminoácidos “no estándar” no son aminoácidos esenciales y no se incorporan fácilmente en las proteínas de origen natural. Son metabolitos o precursores en diversas rutas metabólicas. Con la excepción de la selenocisteína, no existe ningún codón genético humano para la formación de aminoácidos no estándar. Por ejemplo, el ácido diamínico lisina es un  
20 aminoácido estándar esencial.

Tal como se utiliza en la presente memoria, el término “anfetamina” se refiere a cualquiera de los derivados de feniletilamina simpaticomiméticos que presentan actividad estimulante del sistema nervioso central, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, la anfetamina (alfa-metil-feniletilamina), la metanfetamina, la p-metoxianfetamina,  
25 la metilendioxianfetamina, la 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina, la 2,4,5-trimetoxianfetamina, la 3,4-metilendioximetanfetamina y el metilfenidato.

Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión “de manera incompatible con las instrucciones del fabricante” o una expresión similar incluye, aunque sin limitarse a ello, el hecho de consumir cantidades mayores que las descritas en la etiqueta o las prescritas por el médico, y/o a cualquier alteración (por ejemplo, trituración, rotura, fusión, separación, etc.) de la formulación de dosificación, de tal modo que la composición se pueda inyectar,  
30 inhalar o fumar.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones del tipo “menor”, “reducido”, “disminuido” o “rebajado” incluyen un cambio, como mínimo, del 10% en la actividad farmacológica, siendo preferidos los porcentajes mayores para la reducción en el potencial adictivo y de sobredosis. Por ejemplo, dicho cambio también puede ser superior al 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o a incrementos intermedios.

El término anfetamina incluye diferentes formas o formas modificadas de los derivados de feniletilamina simpaticomiméticos. Según la presente tecnología, el aminoácido no estándar puede ser la forma dextro (d) o levo (l) del aminoácido, una mezcla racémica del mismo o una mezcla de los mismos.

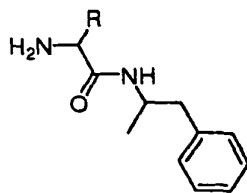
Un grupo de aminoácidos no estándar se puede representar mediante la siguiente fórmula general:

45 
$$\text{NH}_2\text{-CH(R)-COOH}$$

en la que R es una cadena lateral de uno de los aminoácidos no estándar. R puede comprender la cadena lateral de la ornitina (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) u homoarginina (-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-(C=NH)-NH<sub>2</sub>).

50 Según la presente tecnología, el aminoácido no estándar ornitina se enlaza a la anfetamina para obtener el conjugado de aminoácido no estándar de anfetamina o sus sales. Preferentemente, el aminoácido no estándar se enlaza covalentemente a la anfetamina a través del extremo C-terminal del aminoácido. El extremo N-terminal o el grupo amino de cadena lateral del aminoácido se pueden encontrar en un estado libre y sin protección, o bien en forma de sal. Alternativamente, en algunas formas de realización, el aminoácido no estándar se puede enlazar a la  
55 anfetamina a través del extremo N-terminal. Entre los ejemplos de sales de conjugados de aminoácido no estándar de anfetamina que se pueden formar y administrar a los pacientes según la presente tecnología, se encuentran, aunque sin limitarse a las mismas, sales de mesilato, clorhidrato, sulfato, oxalato, triflato, citrato, malato, tartrato, fosfato, nitrato y benzoato, y mezclas de las mismas.

60 Los conjugados de aminoácido no estándar de anfetamina se pueden representar mediante la siguiente fórmula general:

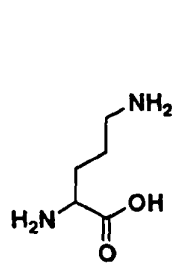


en la que R = cadena lateral de cualquier aminoácido no estándar.

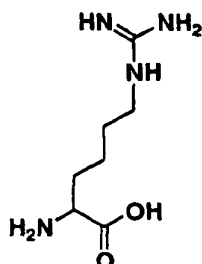
- 5 Entre los ejemplos de aminoácidos no estándar se encuentran, aunque sin limitarse a los mismos: ornitina, homoarginina, pirrolisina, lantionina, ácido 2-aminoisobutírico, deshidroalanina, B-alanina, homocisteína, homoserina, 2-oxoarginina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), ácido 4-aminobutanoico, todos los aminoácidos estándar fosforilados, todos los aminoácidos estándar hidroxilados, todos los aminoácidos estándar acetilados, todos los aminoácidos estándar succinados, todos los aminoácidos estándar metilados, ácido L,L-2,6-diaminopimélico, ácido 6-aminohexanoico, L-2-aminoadipato-6-semialdehído, ácido piperídico, D-treo-2,4-diaminopentanoato, ácido 2-amino-4-oxopentanoico, ácido L-eritro-3,5-diaminohexanoico, ácido (S)-5-amino-3-oxohexanoico, N6-hidroxi-L-lisina, N6-acil-L-lisina, L-sacaropina, ácido 5-aminovalérico, N6-metil-L-lisina, N6,N6-dimetil-L-lisina, N6,N6,N6-trimetil-L-lisina, 3-hidroxi-N6,N6,N6-trimetil-L-lisina, ácido 4-trimetilamonibutanoico, 5-hidroxi-L-lisina, L-citrulina, 2-oxo-4-hidroxi-5-aminovalerato, pirrol-2-carboxilato, ácido L-eritro-4-hidroxi-L-glutámico, trans-4-hidroxi-L-prolina, 4-oxoprolina, N-metilglicina (sarcosina), 3-sulfino-L-alanina, O3-acetil-L-serina, selenometionina, selenocisteína, Se-metilselenometionina, Se-metilselenocisteína, selenocistationina, selenato de selenocisteína y cistationa.

A continuación se indican algunos ejemplos estructurales de aminoácidos no estándar:

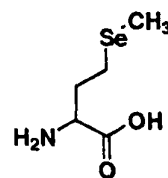
20



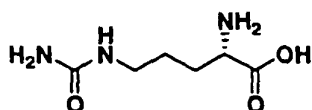
Ornitina



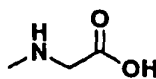
Homoarginina



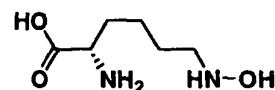
Selenometionina



L-citrulina



Sarcosina



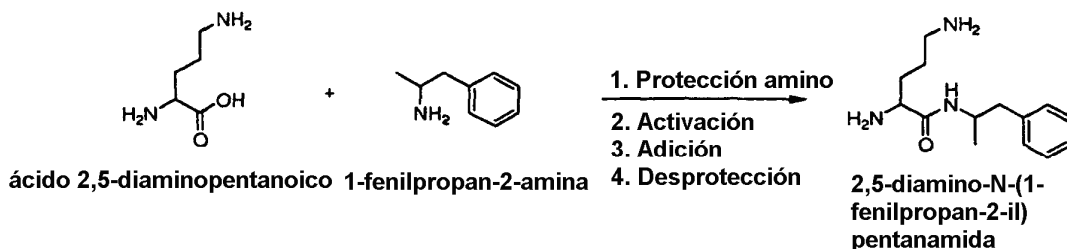
N6-hidroxi-L-lisina

- 25 La anfetamina se puede presentar en forma d, en forma l o en forma racémica, o puede ser una mezcla de dichas formas. Por ejemplo, cuando se utiliza l-ornitina (ácido 1-2,5-diaminopentanoico), el mismo se puede conjugar químicamente con una d-anfetamina o l-anfetamina para obtener un nuevo profármaco de anfetamina (por ejemplo, 2,5-diamino-N(1-fenilpropan-2-il)pentanamida).

- 30 Para conjugar un aminoácido no estándar con anfetamina, el grupo o grupos amino se protegen preferentemente antes de que el aminoácido reaccione con la anfetamina. El aminoácido no estándar cuyo grupo o grupos amino están protegidos se puede denominar aminoácido N-protegido. Los agentes y métodos para proteger los grupos amino de un reactivo son conocidos en la técnica. Se pueden proteger los grupos amino antes de la reacción o utilizar directamente aminoácidos N-protegidos comercialmente disponibles. Preferentemente, el grupo carboxílico del aminoácido N-protegido se activa por un agente de activación de ácido para ayudar a la reacción del aminoácido N-protegido con la anfetamina. Se puede encontrar información general acerca de la reacción de los aminoácidos para formar enlaces peptídicos, por ejemplo, en G.C. Barrett, D.T. Elmare, Amino Acids and Peptides, páginas 151-156, Cambridge University Press, Reino Unido (1ª edición, 1998); Jones, J., Amino Acid and Peptide Synthesis,

páginas 25-41, Oxford University Press, Reino Unido (2ª edición, 2002), que se incorporan a la presente memoria en su totalidad como referencia.

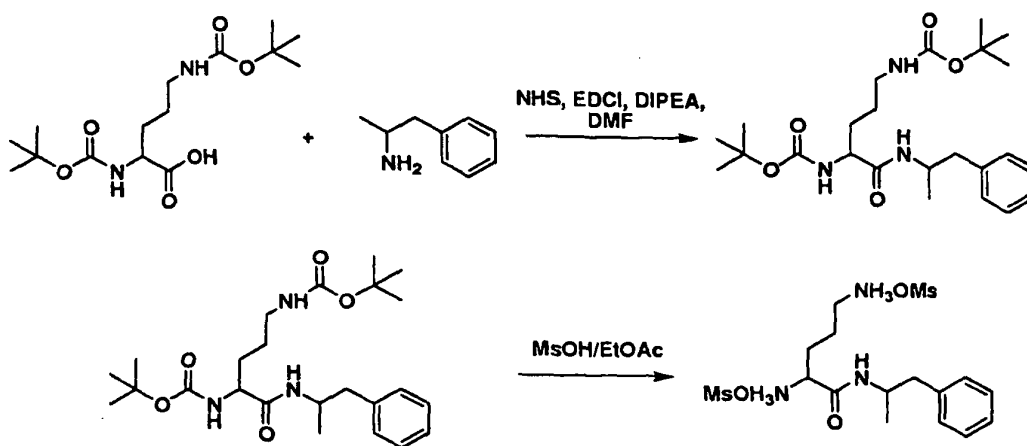
Una familia de agentes de activación de ácido bien conocida en la técnica son las carbodiimidas. Entre los ejemplos de agentes de activación de ácido de tipo carbodiimida se encuentran, aunque sin limitarse a los mismos, la dicitohexilcarbodiimida (DCC), la 1-etil-3-(3'-dimetilaminopropil)-carbodiimida (EDCI) y la diisopropilcarbodiimida (DIPCDI). A continuación, el conjugado de aminoácido N-prottegido de anfetamina resultante de la reacción del aminoácido N-prottegido y la anfetamina se puede desproteger con un ácido fuerte con el fin de obtener la forma de sal final correspondiente del conjugado de aminoácido no estándar de anfetamina. El siguiente esquema 1 muestra un esquema sintético general cuando se utiliza la ornitina como aminoácido no estándar.



Esquema 1

Según algunas formas de realización de la presente tecnología, se utiliza preferentemente d-anfetamina (dextroanfetamina) y la l-ornitina es un aminoácido no estándar preferido. Según otras formas de realización, el profármaco de d-anfetamina se puede utilizar en combinación con un profármaco de l-anfetamina o con la misma l-anfetamina.

La síntesis de Orn-Anf (l-ornitina-d-anfetamina) se puede llevar a cabo en dos pasos, tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 2. El primer paso es el acoplamiento de Boc-Orn(Boc)-OH a la d-anfetamina utilizando EDCI. Se puede añadir N-hidroxisuccinimida (NHS) para formar un éster activado *in situ* utilizando diisopropiletilamina (DIPEA) como cobase. A continuación, el producto se puede desproteger con ácido metansulfónico, que también forma la correspondiente sal de dimesilato.



Esquema 2

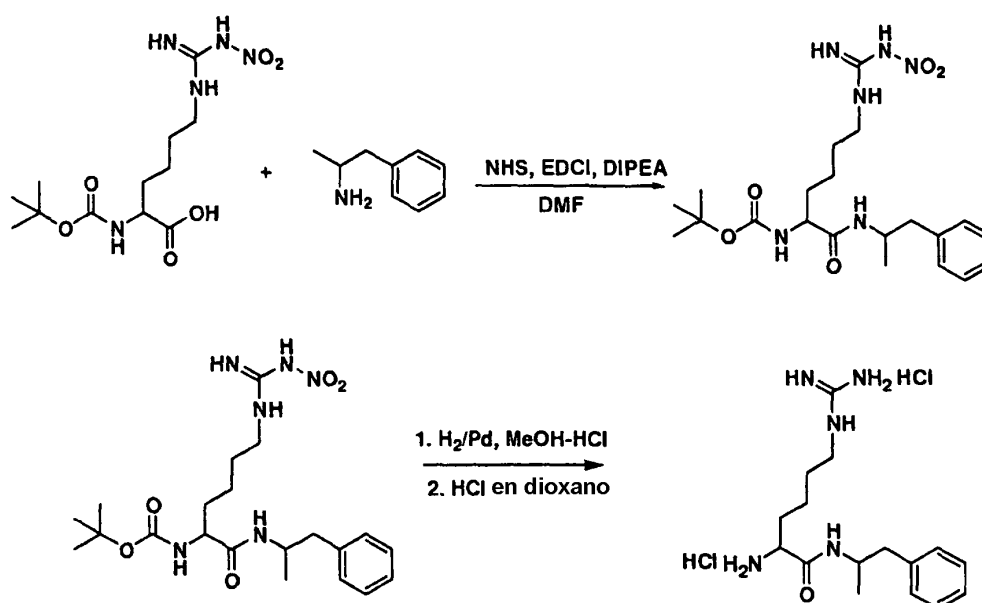
Además del acetato de etilo, los ejemplos de otros disolventes que se pueden utilizar incluyen, aunque sin limitarse a los mismos, acetato de isopropilo (IPAC), acetona y diclorometano (DCM). También se puede utilizar una mezcla de diferentes disolventes. Cuando se requiere un disolvente polar, se pueden utilizar agua, dimetilformamida (DMF), 1,4-dioxano o dimetilsulfóxido (DMSO). Se pueden añadir o no cobases, tales como aminas terciarias, a la reacción de acoplamiento. Los ejemplos de cobases adecuadas incluyen 1-metilmorfolina (NMM), trietilamina (TEA), etc.

Es importante tener en cuenta que la preparación de Orn-Anf requiere experimentación adicional en comparación con la técnica anterior. Sorprendentemente, se ha descubierto que los cambios significativos de solubilidad en el material de partida de Boc-Orn(Boc)-OH requieren la utilización de DMF en lugar de los disolventes menos polares



indicados anteriormente. Además, debido a las diferencias únicas de solubilidad de Orn-Anf-2MsOH en comparación con Lys-Anf-2HCl o Lys-Anf-2MsOH, los procedimientos según la técnica convencional no darían lugar a Orn-Anf-2MsOH sin una experimentación significativa. Además, la formación de la base libre de anfetamina se llevó a cabo in situ y no se aisló. La formación del éster activado se llevó a cabo in situ, teniendo lugar la reacción de adición a continuación en el mismo recipiente de reacción. Sorprendentemente, estos cambios en la solubilidad y las condiciones de reacción no son evidentes a partir de los procedimientos publicados anteriormente o a partir de las estructuras generales en sí mismas, y fueron los fenómenos impredecibles e inesperados que condujeron al descubrimiento de la presente tecnología.

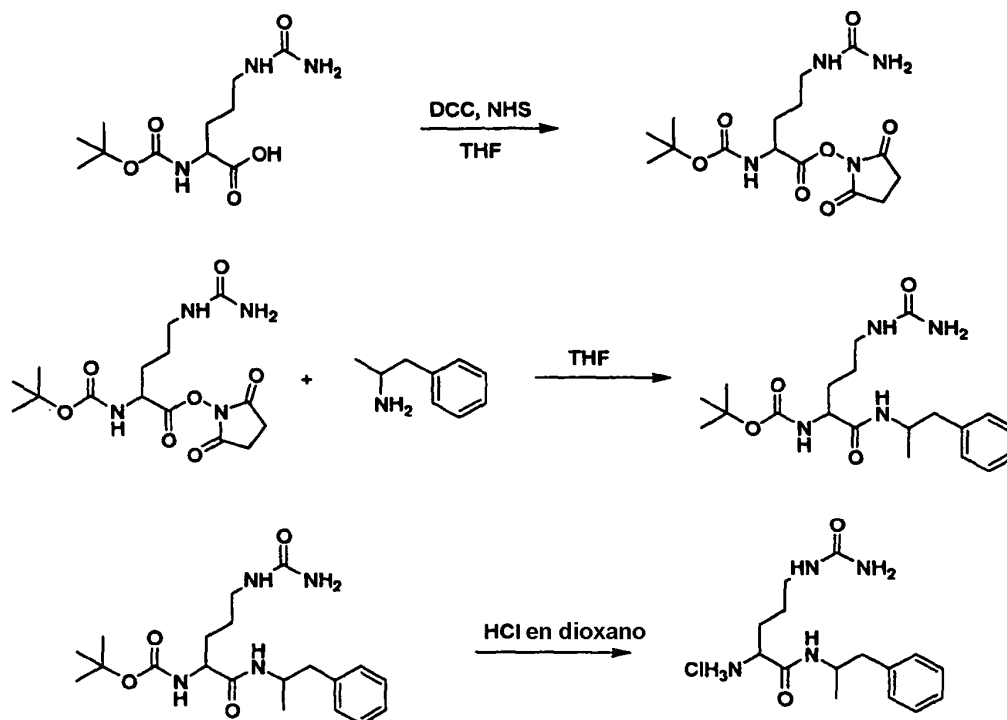
La síntesis del diclorhidrato de l-homoarginina-d-anfetamina (hArg-Anf) se puede llevar a cabo en tres pasos, tal como se muestra en el siguiente esquema 3. En la primera etapa, se acopla un hArg N-prottegido (por ejemplo, Boc-hArg(NO<sub>2</sub>)) a d-anfetamina utilizando EDCI. Se añade NHS para formar un éster activado in situ utilizando DIPEA como cobase. A continuación, el producto se somete a hidrogenación en condiciones ácidas, seguida por la desprotección con ácido clorhídrico, que da lugar a la correspondiente sal de diclorhidrato.



Esquema 3

La preparación de hArg-Anf requiere importantes modificaciones en los métodos y síntesis publicados anteriormente. En primer lugar, el Boc-hArg(NO<sub>2</sub>)-OH requirió la utilización de DMF para disolver el material antes de la reacción. En segundo lugar, la formación de la base libre de anfetamina se llevó a cabo in situ y no se aisló. Además, la formación del éster activado se llevó a cabo in situ, teniendo lugar a continuación la reacción de adición en el mismo recipiente de reacción. La homoarginina es diferente de los demás aminoácidos estándar y no estándar porque requiere una etapa independiente de desprotección para eliminar el grupo nitro de la cadena lateral. No hacerlo correctamente puede dar lugar a productos no deseados que no se comportan *in vivo* según los resultados terapéuticos deseados descritos en la presente memoria.

El clorhidrato de l-citrulina-d-anfetamina (Cit-Anf) se puede sintetizar tal como se muestra en el siguiente esquema de reacción 4 en tres pasos. El primer paso consiste en la activación del Boc-Cit-OH para formar un éster activado utilizando DCC y NHS, seguido por la adición de d-anfetamina a fin de obtener el Boc-Cit-Anf protegido. La desprotección utilizando HCl 4N en dioxano da lugar a la sal de clorhidrato correspondiente.



Esquema 4

5 Por lo menos algunos de los compuestos utilizados en la presente tecnología tienen una actividad farmacológica nula o considerablemente disminuida cuando se suministran a través de vías alternativas de administración, tales como intranasal o intravenosa. Sin embargo, siguen siendo biodisponibles por vía oral a un nivel similar o ligeramente inferior a otras formas de liberación controlada. La biodisponibilidad puede ser resultado de la hidrólisis del enlace covalente tras la administración oral. La hidrólisis es dependiente del tiempo, lo que permite que la anfetamina esté disponible en su forma activa durante un período prolongado de un modo muy controlado. Por lo tanto, los compuestos utilizados en la presente tecnología pueden liberar anfetamina durante un período prolongado y proporcionar un área bajo la curva (AUC) terapéuticamente bioequivalente en comparación con otras formas de liberación controlada de anfetamina (Adderall X® o Vyvanse™), con un pico inexistente o muy reducido en la concentración máxima ( $C_{max}$ ) o la  $C_{max}$  equivalente. Sin pretender limitarse a ninguna teoría en particular, se considera que, dado que se utilizan aminoácidos no estándar para obtener el profármaco, la ruptura del profármaco *in vivo* por parte de las enzimas tiene lugar a una velocidad menor, por ejemplo, que cuando se utiliza un aminoácido estándar para conjugar la anfetamina. Esto permite que el profármaco libere lentamente la anfetamina y, preferentemente, sólo en condiciones *in vivo*.

20 Como puede comprender cualquier experto en la materia, los productos farmacéuticos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen el mismo o los mismos ingredientes activos, tienen la misma forma de dosificación, la misma vía de administración y son idénticos en dosis o concentración. Los productos farmacéuticos farmacéuticamente equivalentes se formulan de tal modo que contienen la misma cantidad de principio activo en la misma forma de dosificación y cumplen con las mismas normas aplicables, o las recogidas en la farmacopea, u otras (es decir, dosis, calidad, pureza e identidad), pero pueden diferir en características tales como la forma, la configuración de ranuras, los mecanismos de liberación, el envasado, los excipientes (incluidos colorantes, aromatizantes, conservantes), la fecha de caducidad y, con ciertos límites, el etiquetado. Los productos farmacéuticos se consideran equivalentes terapéuticos únicamente si son equivalentes farmacéuticos y si se puede esperar que tengan el mismo efecto clínico y el mismo perfil de seguridad cuando se administran a los pacientes en las condiciones especificadas en el etiquetado. Por otra parte, el término "bioequivalente" describe productos farmacéuticamente equivalentes o farmacéuticamente alternativos que muestran una biodisponibilidad comparable cuando se estudian en condiciones experimentales parecidas.

35 Los aminoácidos estándar como la lisina no se consideran en la presente tecnología porque, al ser la lisina un componente esencial de todos los requisitos nutritivos, se prevé que el profármaco conjugado con la lisina se liberaría a una velocidad mayor. Mediante la utilización de aminoácidos no estándar, la velocidad de liberación de la anfetamina se reduce debido a la diferencia en la velocidad de digestión global de los conjugados de aminoácidos no estándar de anfetamina en comparación con los conjugados de aminoácidos estándar, tal como un conjugado

lisina-anfetamina. Esta reducción de la velocidad de hidrólisis reduce la incidencia de los efectos secundarios cardíacos, incluidos una presión arterial alta, una frecuencia cardíaca elevada y/u otros efectos secundarios posteriores asociados con el tratamiento convencional con anfetaminas.

- 5 Según la presente tecnología, la liberación de anfetamina tras la administración oral del profármaco según la presente tecnología tiene lugar en condiciones fisiológicas deseadas. Preferentemente, otras vías de administración (por ejemplo, intranasal o intravenosa) no rompen el profármaco de una manera apreciable. También preferentemente, los medios externos (químicos, enzimáticos o de otro tipo) tampoco rompen el profármaco de manera apreciable. La tasa de ruptura del profármaco que se puede alcanzar a través de medios externos es  
10 preferentemente menor de aproximadamente el 50%, alternativamente menor de aproximadamente el 25%, alternativamente menor de aproximadamente el 20%, alternativamente menor de aproximadamente el 10%.

15 La presente tecnología utiliza la modificación covalente de la anfetamina mediante un aminoácido no estándar para disminuir su capacidad de provocar un deterioro del comportamiento o un efecto de rebote. Se cree que, dado que la anfetamina se modifica covalentemente para formar el conjugado de aminoácido no estándar utilizado en la presente tecnología y se libera lentamente a lo largo de todo el día, el efecto de rebote que se puede producir es nulo o muy reducido debido a la liberación lenta y continua del principio activo/fármaco/componente terapéutico.

20 También se cree que la presente tecnología da lugar a una posibilidad reducida de rebote, a un potencial de dependencia o adicción reducido y/o a una mejora de la toxicidad de las anfetaminas relacionada con su capacidad estimulante. Al limitar el pico de concentración en sangre, las dosis se mantienen en los niveles requeridos para conseguir un efecto clínicamente significativo sin alcanzar los niveles innecesarios administrados con otras terapias. Está ampliamente aceptado que estos picos de las concentraciones en sangre pueden conducir a una toxicidad cardiovascular en forma de presión arterial y frecuencia cardíaca elevadas, además de la euforia que aparece en el  
25 consumo indebido del fármaco. Además, con dicha terapia que abarca todo el día, disminuye el riesgo de doblar la dosis, lo que evita toxicidades adicionales o problemas de farmacodependencia.

30 Los profármacos de anfetamina utilizados en la presente tecnología se pueden utilizar para cualquier afección que requiera la estimulación del sistema nervioso central (SNC). Dichas afecciones incluyen, por ejemplo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), el trastorno por déficit de atención (ADD), la obesidad, la narcolepsia, la pérdida del apetito, la depresión, la ansiedad y el insomnio. Los estimulantes anfetamínicos también han demostrado su utilidad en el tratamiento de la dependencia y adicción de estimulantes (por ejemplo, cocaína, metanfetamina). Los estimulantes de anfetamina también se han utilizado ampliamente para mejorar el estado de alerta durante el combate y para combatir la fatiga.

35 En consecuencia, según algunas formas de realización, la presente tecnología da a conocer composiciones anfetamínicas que comprenden, como mínimo, un profármaco de anfetamina.

40 Una forma de realización es una composición capaz de prevenir el deterioro del comportamiento asociado a la administración de anfetaminas que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina.

45 Otra forma de realización es una composición para la administración segura de anfetaminas que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz, como mínimo, de un conjugado de ornitina de la anfetamina en el que el resto de ornitina es capaz de reducir la velocidad de absorción de la anfetamina en comparación con la administración de la anfetamina sin conjugar o de la anfetamina conjugada con un aminoácido estándar.

50 Otra forma de realización de la presente tecnología es una composición capaz de reducir la toxicidad de la anfetamina, que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina en el que el resto de ornitina es capaz de liberar la anfetamina a lo largo de todo el día, con lo que se consigue un efecto limitado de deterioro del comportamiento.

55 Otra forma de realización de la presente tecnología es una composición que puede reducir la toxicidad de la anfetamina, que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina en el que el resto de ornitina puede proporcionar una curva de liberación en suero que no aumenta por encima del nivel terapéutico de la anfetamina y no provoca picos de concentración en sangre.

60 Otra forma de realización de la presente tecnología es una composición que puede reducir la biodisponibilidad de la anfetamina o prevenir un perfil de liberación tóxica en el paciente, que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina en el que dicho conjugado es capaz de mantener una curva de liberación en suero de estado estacionario que puede proporcionar una biodisponibilidad terapéuticamente eficaz pero evita los picos o el aumento de la concentración en el suero sanguíneo en comparación con la anfetamina no conjugada o la anfetamina conjugada con un aminoácido estándar.

65 Otra forma de realización de la presente tecnología es una composición que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina capaz de impedir un pico de  $C_{\max}$  o de  $C_{\max}$  equivalente para la anfetamina.

Otra forma de realización de la presente tecnología es una composición que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina capaz de impedir un pico de  $C_{max}$  o de  $C_{max}$  equivalente para la anfetamina cuando se toma por otros medios que no sean vía oral, sin dejar de proporcionar una curva de biodisponibilidad terapéuticamente eficaz si se toma por vía oral.

En una o varias formas de realización, los conjugados de ornitina de la anfetamina utilizados en la presente tecnología pueden comprender además una mezcla polimérica que comprende un polímero hidrófilo y/o un polímero insoluble en agua. Los polímeros se pueden utilizar según las normas de la industria con el fin de mejorar aún más las propiedades de liberación sostenida/resistencia al uso indebido del profármaco de anfetamina utilizado en la presente tecnología sin reducir su resistencia al uso indebido. Por ejemplo, una composición puede incluir: entre aproximadamente un 70% y aproximadamente un 100% en peso de profármaco de anfetamina, entre aproximadamente un 0,01% y un 10% en peso de un polímero hidrófilo (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), entre aproximadamente un 0,01% y aproximadamente un 2,5% en peso de un polímero insoluble en agua (por ejemplo, una resina acrílica), entre aproximadamente un 0,01% y aproximadamente un 1,5% en peso de aditivos (por ejemplo, estearato de magnesio) y entre aproximadamente un 0,01% y aproximadamente un 1% en peso de colorante.

Los polímeros hidrófilos adecuados para su utilización en las formulaciones de liberación sostenida incluyen una o varias gomas hidrófilas naturales o parcial o totalmente sintéticas, tales como goma arábiga, goma de tragacanto, goma de algarrobo, goma guar o goma karaya, sustancias celulósicas modificadas, tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa; sustancias proteicas, tales como agar, pectina, carragenina y alginatos; y otros polímeros hidrófilos, tales como carboxipolimetileno, gelatina, caseína, zeína, bentonita, silicato de magnesio y aluminio, polisacáridos, derivados modificados del almidón y otros polímeros hidrófilos conocidos por los expertos en la materia, o una combinación de dichos polímeros. Estos polímeros hidrófilos gelifican y se disuelven lentamente en un medio acuoso ácido, lo que permite que el conjugado de anfetamina se difunda a partir del gel en el estómago. Cuando el gel alcanza el intestino, se disuelve en cantidades controladas en el medio de pH más elevado, permitiendo una liberación sostenida adicional. Los polímeros hidrófilos preferidos son las hidroxipropilmetilcelulosas, tales como las fabricadas por The Dow Chemical Company conocidas como éteres Methocel, tal como el Methocel E10M.

Otras formulaciones según una o más formas de realización de la presente tecnología pueden comprender además aditivos farmacéuticos, incluidos, aunque sin limitarse a los mismos, lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico en polvo, aceites vegetales hidrogenados, talco, polietilenglicol y aceites minerales; colorantes, tales como el verde Emerald Green Lake, el rojo FD&C nº 40, el amarillo FD&C nº 6, el amarillo FD&C nº 10 o el azul FD&C nº 1 y otros aditivos colorantes certificados (véase el código 21 CFR, parte 74); aglutinantes tales como sacarosa, lactosa, gelatina, pasta de almidón, goma arábiga, tragacanto, povidona, polietilenglicol, pululano y jarabe de maíz; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal y talco; agentes activos de superficie, tales como laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio, trietanolamina, polioxietilensorbitán, poloxalkol y sales de amonio cuaternario; conservantes y estabilizantes; excipientes tales como lactosa, manitol, glucosa, fructosa, xilosa, galactosa, sacarosa, maltosa, xilitol, sorbitol, sales de potasio, sodio y magnesio de cloruro, sulfato y fosfato; y/o cualquier otro aditivo farmacéutico conocido por los expertos en la materia. En una forma de realización preferida, una formulación de liberación sostenida según la presente tecnología comprende además estearato de magnesio y colorante Emerald Green Lake.

Las composiciones de anfetamina según la presente tecnología, que comprenden, como mínimo, un profármaco de anfetamina y se pueden formular además con excipientes, se pueden preparar de acuerdo con cualquier método adecuado conocido por los expertos en la técnica de las preparaciones farmacéuticas. Por ejemplo, el profármaco de anfetamina y un polímero hidrófilo se pueden mezclar en un mezclador con una alícuota de agua para formar una granulación húmeda. La granulación se puede secar para obtener gránulos encapsulados de polímero hidrófilo del profármaco de anfetamina. La granulación resultante se puede moler, cribar y a continuación mezclar con diversos aditivos farmacéuticos, tales como polímeros insolubles en agua y/o polímeros hidrófilos adicionales. A continuación, la formulación se puede disponer en comprimidos que se pueden recubrir con una capa protectora que se disuelve o se dispersa rápidamente en los jugos gástricos.

Cabe señalar que los aditivos mencionados anteriormente no son necesarios para la composición de anfetamina según la presente tecnología para que la misma presente propiedades de liberación sostenida *in vivo*. Los conjugados de aminoácidos no estándar utilizados en la presente tecnología son químicamente estables a la hidrólisis *in vitro* del enlace amida a fin de evitar la manipulación o eliminación de la anfetamina antes de la ingestión oral. Además, la liberación controlada de la anfetamina a través de la administración oral del conjugado de aminoácido estándar utilizado en la presente tecnología es una propiedad inherente de la molécula no relacionada con la formulación. Dicho de otra manera, el profármaco de anfetamina utilizado en la presente tecnología puede controlar la liberación de anfetamina en el tubo digestivo durante un período prolongado, lo que da lugar a un perfil mejorado en comparación con las combinaciones de liberación inmediata y a la prevención del uso indebido sin la adición de los aditivos mencionados anteriormente. Por lo tanto, el profármaco utilizado en la presente tecnología se puede formular fácilmente en diferentes formas de dosificación. En una o varias formas de realización de la presente tecnología, no son necesarios otros aditivos de liberación sostenida para lograr una curva farmacocinética sin pico o

disminuida (por ejemplo, con un efecto de euforia reducido), a la vez que se alcanzan cantidades terapéuticamente eficaces de anfetamina cuando se administran por vía oral.

5 Las composiciones según la presente tecnología se pueden formular en diversas formas de dosificación y administrarse mediante las mismas a través de cualquier vía de administración oral. Una vez administrados, los profármacos liberan anfetamina en condiciones digestivas. Se contempla cualquier forma de dosificación biológicamente aceptable conocida por los expertos en la materia y sus combinaciones. Entre los ejemplos de formas de dosificación preferidas se encuentran, sin limitación alguna, comprimidos masticables, comprimidos de disolución rápida, comprimidos efervescentes, polvos reconstituibles, elixires, líquidos, soluciones, suspensiones, 10 emulsiones, comprimidos, comprimidos multicapa, comprimidos bicapa, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos oblongos, pastillas, pastillas masticables, microesferas, polvos, gránulos, partículas, micropartículas, gránulos dispersables, sellos, películas orales (por ejemplo, tiras finas de disolución rápida) y combinaciones de los mismos. Las formas de dosificación preferidas incluyen cápsulas, formulaciones en solución y películas orales de rápida disolución.

15 Las formulaciones según la presente tecnología adecuadas para la administración oral se pueden presentar como unidades individuales, tales como cápsulas, comprimidos oblongos, comprimidos o películas orales. Estas formulaciones orales también pueden comprender una solución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso. La formulación puede ser una emulsión, tal como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión 20 líquida de agua en aceite. Los aceites se pueden administrar mediante la adición de los líquidos purificados y esterilizados a una fórmula entérica preparada, que a continuación se puede introducir en el tubo de alimentación de un paciente incapaz de tragar.

25 Si se escoge la forma de cápsula, por ejemplo, los excipientes utilizados en la misma se pueden dividir en cuatro grupos: agente de carga/aglutinante, disgregante, lubricante y vehículo. Una formulación en cápsulas preferida comprende entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 90% en peso de un agente de carga, tal como los distintos tipos de celulosa microcristalina, entre aproximadamente un 1% y aproximadamente un 5% en peso de un desintegrante, tal como croscarmelosa de sodio, entre aproximadamente un 0,5% y aproximadamente un 2,5% 30 de un lubricante, tal como estearato de magnesio u otras sales de ácidos grasos. El vehículo puede ser cápsulas de gelatina dura, utilizándose preferentemente las de menor tamaño, tales como las cápsulas de gelatina dura #3 y #4.

35 Se pueden preparar cápsulas de gel blanda o de gelatina blanda, por ejemplo, mediante la dispersión de la formulación según la presente tecnología en un vehículo apropiado (habitualmente se utilizan aceites vegetales) a fin de formar una mezcla de viscosidad elevada. A continuación, dicha mezcla se puede encapsular en una película de gelatina utilizando la tecnología y los equipos conocidos por los expertos en el sector de los geles blandos. A continuación, las unidades industriales formadas de este modo se secan hasta peso constante.

40 Los comprimidos masticables, por ejemplo, se pueden preparar mezclando las formulaciones según la presente tecnología con excipientes diseñados para dar lugar a una forma de dosificación en comprimidos relativamente blandos y aromatizados destinada a ser masticada en lugar de engullida. Se pueden utilizar los equipos y procedimientos habituales para la confección de comprimidos, es decir, compresión directa y granulación o confección de bloques antes de la compresión. Las personas que trabajan en la producción de formas de dosificación farmacéuticas sólidas conocen los procedimientos y equipos utilizados, dado que la forma de dosificación masticable es muy común en la industria farmacéutica.

45 Los comprimidos recubiertos, por ejemplo, se pueden preparar recubriendo comprimidos mediante técnicas tales como métodos de recubrimiento por tambor rotativo o métodos de suspensión en aire a fin de depositar una capa continua de recubrimiento en un comprimido.

50 Los comprimidos, por ejemplo, se pueden preparar mezclando la formulación según la presente tecnología con excipientes destinados a añadir cualidades de agregación a las cualidades de desintegración. La mezcla se puede comprimir directamente o se puede granular y a continuación comprimir utilizando métodos y equipos conocidos por los expertos de la industria. A continuación, las unidades de dosificación comprimidas resultantes se envasan según las necesidades del mercado, es decir, en dosis unitarias, rollos, frascos, blísteres, etc.

55 Una formulación preferida es una película oral o tira fina de disolución rápida. Los métodos y otros ingredientes necesarios para preparar películas orales o tiras finas son conocidos en la técnica. Entre los ejemplos de agentes potenciales de formación de películas se encuentran el pululano, la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico, el alginato de sodio, el polietilenglicol, la goma de xantano, la goma de tragacanto, la goma guar, la goma de acacia, la goma arábiga, el ácido poliacrílico, la amilasa, 60 el almidón, la dextrina, la pectina, la quitina, la citosina, el levan, el elsinano, el colágeno, la gelatina, la zeína, el gluten, la proteína aislada de soja, la proteína de suero, la caseína y mezclas de los mismos.

65 Además, en las películas orales o tiras finas se pueden utilizar agentes estimulantes de la saliva, plastificantes, agentes refrescantes, tensioactivos, emulsionantes, espesantes, aglutinantes, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, conservantes o resinas de enmascaramiento del sabor. Entre los agentes preferidos se incluyen:

pululano, estearato de trietanolamina, metilcelulosa, almidón, triacetina, polisorbato 80, goma de xantano, maltitol, sorbitol y glicerol.

5 La presente tecnología también contempla la utilización de vehículos biológicamente aceptables que se pueden preparar a partir de una amplia gama de materiales. Sin limitarse a los mismos, entre dichos materiales se incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, plastificantes, disgregantes, colorantes, sustancias de relleno, aromatizantes, edulcorantes y materiales diversos, tales como tampones y adsorbentes, para preparar una composición medicinal en particular.

10 Los aglutinantes se pueden seleccionar de entre una amplia gama de materiales, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa u otros derivados adecuados de la celulosa, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, esmalte farmacéutico, gomas, derivados lácteos, tales como suero, almidones y derivados, así como otros aglutinantes convencionales conocidos por los expertos en la materia. Entre los ejemplos de disolventes no limitativos se incluyen agua, etanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno o mezclas y combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos de sustancias de relleno no limitativos se incluyen azúcar, lactosa, gelatina, almidón y dióxido de silicio.

20 Los plastificantes preferidos se pueden seleccionar de entre el grupo que consiste en ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, citrato de trietilo, ácido crotonico, propilenglicol, ftalato de butilo, sebacato de dibutilo, aceite de ricino y mezclas de los mismos, sin limitación alguna. Como resulta evidente, los plastificantes pueden ser de naturaleza hidrofóbica o hidrófila. Las sustancias hidrofóbicas insolubles en agua, tal como el ftalato de dietilo, el sebacato de dietilo y el aceite de ricino, se utilizan para retrasar la liberación de vitaminas hidrosolubles, tales como la vitamina B6 y la vitamina C. En cambio, los plastificantes hidrófilos se utilizan cuando se emplean vitaminas insolubles que favorecen la disolución de la película encapsulada, produciendo canales en su superficie que favorecen la liberación de la composición nutricional.

25 Debe entenderse que, además de los ingredientes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones según la presente tecnología pueden incluir otros agentes adecuados, tales como aromatizantes, conservantes y antioxidantes. Dichos antioxidantes deben ser aceptables en los alimentos y entre ellos se incluyen, por ejemplo, la vitamina E, el caroteno, el BHT y otros antioxidantes conocidos por los expertos en la materia.

35 Otros compuestos que se pueden incluir son, por ejemplo, ingredientes médicamente inertes, por ejemplo diluyentes sólidos y líquidos, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón o fosfato de calcio para comprimidos o cápsulas, aceite de oliva u oleato de etilo para cápsulas blandas y agua o aceite vegetal para suspensiones o emulsiones; agentes lubricantes, tales como sílice, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio o calcio y/o polietilenglicoles; gelificantes, tales como arcillas coloidales; agentes espesantes, tales como goma de tragacanto o alginato de sodio, aglutinantes tales como almidones, gomas arábicas, gelatina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinilpirrolidona; agentes disgregantes, tales como almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato sódico de almidón; mezclas efervescentes; colorantes; edulcorantes; agentes humectantes, tales como lecitina, polisorbatos o laurilsulfatos; y otros ingredientes adicionales terapéuticamente aceptables, tales como humectantes, conservantes, tampones y antioxidantes, que son aditivos conocidos para estas formulaciones.

40 Para la administración oral, se pueden presentar polvos finos o gránulos que contienen agentes de dilución, dispersión y/o agentes activos de superficie en una poción, en agua o en jarabe, en cápsulas o sobres en estado seco, en una suspensión no acuosa en la que se pueden incluir agentes de suspensión o en una suspensión en agua o jarabe. Cuando se estime conveniente o necesario, se pueden incluir agentes aromatizantes, conservantes, de suspensión, espesantes o emulsionantes.

45 Las dispersiones líquidas para la administración oral pueden ser jarabes, emulsiones o suspensiones. Los jarabes pueden contener como vehículo, por ejemplo, sacarosa o sacarosa con glicerol y/o manitol y/o sorbitol. Las suspensiones y las emulsiones pueden contener un vehículo, por ejemplo una goma natural, agar, alginato de sodio, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa o alcohol polivinílico.

50 El intervalo de dosis para los seres humanos adultos depende de una serie de factores, incluidos la edad, el peso y la condición del paciente. Las dosis orales adecuadas de los profármacos utilizados en la presente tecnología pueden ser las equivalentes a las que se encuentran habitualmente en los tratamientos con anfetaminas. Las dosis típicas de sales de anfetamina pueden estar comprendidas entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 100 mg, aunque en un estado más avanzado del tratamiento se pueden considerar dosis más altas. Teniendo en cuenta el peso molecular del profármaco utilizado en la presente tecnología, el porcentaje de liberación (% de liberación) de anfetamina a partir del profármaco y las formas de dosificación deseadas de la anfetamina necesaria, se puede generar la siguiente ecuación:

55 Gramos de profármaco necesario = (dosis/peso molecular de la anfetamina)(% de liberación)(peso molecular del profármaco)

65

Los comprimidos, cápsulas, películas orales y otras formas de presentación proporcionadas en unidades individuales contienen adecuadamente una dosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de uno o varios de los compuestos utilizados según la presente invención. Por ejemplo, las unidades pueden contener entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, alternativamente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 250 mg, alternativamente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, de uno o varios de los compuestos utilizados en la presente tecnología.

También existe la posibilidad de que la forma de dosificación según la presente tecnología combine cualquier forma de liberación conocida por los expertos en la materia. Estas formas de liberación convencional incluyen la liberación inmediata, la liberación prolongada, la liberación por impulsos, la liberación variable, la liberación controlada, la liberación regulada, la liberación sostenida, la liberación retardada, la acción prolongada y combinaciones de las mismas. La posibilidad de obtener características de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación por impulsos, liberación variable, liberación controlada, liberación regulada, liberación sostenida, liberación retardada, acción prolongada y combinaciones de las mismas es conocida en la técnica.

Las composiciones según la presente tecnología se pueden administrar en una dosis parcial, es decir fraccionada, una o más veces a lo largo de 24 horas, en una sola dosis a lo largo de 24 horas, en dos dosis a lo largo de 24 horas, o en más de dos dosis a lo largo de 24 horas. La dosis fraccionada, doble o múltiple se puede tomar simultáneamente o en diferentes momentos a lo largo de dichas 24 horas. Dichas dosis pueden ser dosis heterogéneas una con respecto a las otras o con respecto a los componentes individuales en los diferentes momentos de administración.

De modo parecido, las composiciones según la presente tecnología se pueden proporcionar en un blíster o envase farmacéutico de otro tipo. Además, las composiciones según la presente tecnología pueden incluir o ir acompañadas de indicaciones que permiten identificar las composiciones como productos para un tratamiento prescrito. Dichas indicaciones pueden incluir además la indicación de los períodos de administración de las composiciones especificados anteriormente. Por ejemplo, las indicaciones pueden ser indicaciones de hora que especifican una hora del día concreta o general para la administración de la composición, o pueden ser indicaciones de día que especifican el día de la semana para la administración de la misma. El blíster o envase de otro tipo también puede incluir un segundo producto farmacéutico.

Se puede apreciar que la actividad farmacológica de las composiciones según la presente tecnología se puede demostrar utilizando modelos farmacológicos estándar conocidos en la técnica. Además, se apreciará que las composiciones según la presente tecnología se pueden incorporar o encapsular en una matriz polimérica o membrana adecuadas para la administración específica de sitio o se pueden funcionalizar con agentes específicos de direccionamiento capaces de llevar a cabo una administración específica de sitio. Dichas técnicas, así como otras técnicas de administración de fármacos, son bien conocidas en la técnica.

En una o varias formas de realización según la presente tecnología, la solubilidad y la velocidad de disolución de la composición pueden cambiar considerablemente según las diferentes condiciones fisiológicas, por ejemplo, en el intestino, en las superficies mucosas o en el torrente sanguíneo. En una o varias formas de realización según la presente tecnología, la solubilidad y la velocidad de disolución de la composición pueden hacer disminuir considerablemente la biodisponibilidad de la anfetamina, especialmente en dosis superiores a las destinadas a la terapia. En una forma de realización según la presente tecnología, la disminución de la biodisponibilidad se produce tras la administración intranasal. En otra forma de realización, la disminución de la biodisponibilidad se produce tras la administración intravenosa.

Para cada una de las formas de realización descritas según la presente tecnología, se pueden alcanzar una o más de las siguientes características: la toxicidad cardiovascular del profármaco de anfetamina es sustancialmente menor que la de las anfetaminas no conjugadas y la de las anfetaminas conjugadas con un aminoácido estándar. El resto aminoácido no estándar enlazado covalentemente reduce o elimina la posibilidad de que se produzca un deterioro del comportamiento o un efecto de rebote. El resto aminoácido no estándar enlazado covalentemente reduce o elimina la posibilidad de uso indebido mediante administración intranasal. El resto aminoácido no estándar enlazado covalentemente reduce la posibilidad de uso indebido por inyección.

La presente tecnología da a conocer la posibilidad de modificar y/o administrar anfetaminas en una forma que puede hacer disminuir su posible uso indebido. La presente tecnología da a conocer diversas formas de regular la dosificación farmacéutica a través de la conjugación de anfetamina con aminoácidos no estándar.

En una forma de realización, el deterioro del comportamiento o el efecto de rebote se evitan mediante la administración de una composición de profármaco de anfetamina según la presente tecnología a un paciente que la necesita.

En otra forma de realización, se da a conocer la posibilidad de administrar anfetamina de forma segura en la que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz, como mínimo, de un conjugado de ornitina de la anfetamina, en el

que el resto de ornitina puede reducir la velocidad de absorción de la anfetamina en comparación con la administración de anfetamina sin conjugar o anfetamina conjugada con un aminoácido estándar.

5 En otra forma de realización, se da a conocer la posibilidad de reducir la toxicidad cardiovascular de la anfetamina, en la que se proporciona a un paciente, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina, pudiendo dicho resto de ornitina hacer disminuir la velocidad de liberación de anfetamina durante las primeras horas tras la administración.

10 En otra forma de realización, se da a conocer la posibilidad de reducir la toxicidad cardiovascular de la anfetamina, en la que se proporciona a un paciente, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina, pudiendo proporcionar dicho resto de ornitina una curva de liberación en suero que no se eleva por encima del nivel de toxicidad cardiovascular de la anfetamina.

15 En otra forma de realización, se da a conocer la posibilidad de reducir la biodisponibilidad de la anfetamina o la posibilidad de evitar un perfil tóxico de liberación de la anfetamina en el paciente, en la que, como mínimo, se administra un conjugado de ornitina de la anfetamina, pudiendo mantener la anfetamina conjugada una curva de liberación en suero de estado estacionario que proporciona una biodisponibilidad terapéuticamente eficaz, pero impidiendo la elevación repentina de la concentración en suero sanguíneo o las concentraciones elevadas en comparación con la anfetamina conjugada con un aminoácido estándar.

20 En otra forma de realización, se da a conocer la posibilidad de impedir un pico de  $C_{max}$  o  $C_{max}$  equivalente de la anfetamina a la vez que se continúa proporcionando una curva de biodisponibilidad terapéuticamente eficaz, en la que se administra, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina a un paciente.

25 En otra forma de realización de la presente tecnología se da a conocer la posibilidad de reducir o impedir el uso indebido de la anfetamina, en la que se proporciona, administra, consume o prescribe una composición a un paciente que la necesita, en la que dicha composición comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina de tal naturaleza que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce cuando la composición se utiliza de un modo distinto al indicado en las instrucciones del fabricante.

30 En otra forma de realización según la presente tecnología se da a conocer la posibilidad de prevenir el deterioro del comportamiento o el efecto de rebote del tratamiento con anfetamina o estimulantes, en el que se proporciona, administra, consume o prescribe una composición según la presente tecnología a un paciente que la necesita, en la que dicha composición comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina que puede hacer disminuir el posible deterioro del comportamiento o el efecto de rebote del tratamiento con anfetaminas o estimulantes.

35 En otra forma de realización según la presente tecnología se da a conocer la posibilidad de reducir o prevenir el efecto de euforia de la anfetamina, en la que se proporciona, administra, consume o prescribe a un ser humano que la necesita una composición que comprende, como mínimo, un conjugado de ornitina de la anfetamina que puede disminuir la actividad farmacológica de la anfetamina cuando dicha composición se utiliza de un modo distinto al indicado en las instrucciones del fabricante.

40 En cualquiera de las posibilidades anteriores, la composición de anfetamina utilizada se puede adaptar para la administración oral y el profármaco de anfetamina puede ser resistente a la liberación de anfetamina del resto de ornitina cuando la composición se administra por vía parenteral, tal como por vía intranasal o por vía intravenosa. Preferentemente, la anfetamina se puede liberar del resto de ornitina en presencia del tubo intestinal. Opcionalmente, la composición de anfetamina se puede presentar en forma de comprimidos, cápsula, película de uso oral, solución oral, suspensión oral o cualquier otra forma de dosificación oral mencionada en la presente memoria.

45 La composición según la presente tecnología puede producir un efecto terapéutico sin producir a la vez una euforia significativa. Preferentemente, la composición de anfetamina según la presente tecnología puede proporcionar una AUC terapéuticamente bioequivalente en comparación con otras composiciones de liberación controlada de anfetaminas, pero no proporciona una  $C_{max}$  que se traduzca en euforia o una  $C_{max}$  equivalente.

50 Las siguientes propiedades se pueden alcanzar a través de la conjugación de anfetamina con el aminoácido no estándar ornitina. En una forma de realización, la toxicidad o estrés cardiovascular del conjugado de aminoácido no estándar de la anfetamina utilizado en la presente tecnología puede ser inferior a la de la anfetamina cuando la misma se administra en su estado no conjugado, en forma de compuesto conjugado con un aminoácido estándar o en forma de sal del mismo. En otra forma de realización, se reduce o elimina la posibilidad de que se produzca un deterioro del comportamiento. En otra forma de realización, se reduce o elimina la posibilidad de uso indebido mediante administración intranasal. En otra forma de realización, se reduce o elimina la posibilidad de uso indebido mediante administración intravenosa.

65



Las composiciones según la presente tecnología se pueden utilizar en los métodos de tratamiento de diversas enfermedades o afecciones que requieren la estimulación del sistema nervioso central (SNC) que comprenden la administración de composiciones según la presente tecnología que, opcionalmente, comprenden además ingredientes activos de prescripción común para la respectiva enfermedad o afección. Por ejemplo, en una forma de realización de la invención, las composiciones según la presente tecnología se pueden utilizar en un método de tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) o del trastorno por déficit de atención (TAD).

En otra forma de realización de la presente invención, las composiciones según la presente tecnología se pueden utilizar en un método para tratar la narcolepsia que comprende administrar a un paciente composiciones según la presente tecnología.

A continuación, la presente tecnología y sus ventajas se comprenderán mejor haciendo referencia a los siguientes ejemplos. Dichos ejemplos se exponen con el fin de describir formas de realización específicas de la presente tecnología.

**Ejemplo 1: Estudio comparativo de los parámetros farmacocinéticos de la d-anfetamina liberada tras la administración de un conjugado de aminoácido no estándar (hArg-Anf) y un conjugado de aminoácido estándar (Vyvanse™, Lys-Anf)**

En este ejemplo se estudian los parámetros farmacocinéticos de la d-anfetamina tras la administración oral de un conjugado de aminoácido no estándar y un conjugado de aminoácido estándar, Vyvanse™ (Lys-Anf), disponible en el mercado a través de Shire, Incorporated, de Wayne (Pensilvania), USA El conjugado de aminoácido no estándar utilizado en este ejemplo es la sal de clorhidrato de hArg-Anf. Los resultados se indican en la siguiente tabla:

Tabla 1

Parámetro	Aminoácido no estándar % Amp <sup>1</sup>	Vyvanse™ % Anf total <sup>2</sup>
AUC <sub>0-8 h</sub>	94%	100%
AUC <sub>0-4 h</sub>	77%	100%
AUC <sub>inf</sub>	95%	100%
C <sub>max</sub>	76%	100%
T <sub>max</sub>	400%	100%

<sup>1</sup> Porcentaje de anfetamina liberada con respecto a Vyvanse™ (en una concentración equimolar de anfetamina contenida en el profármaco de aminoácido no estándar en comparación con la anfetamina total contenida en Vyvanse™)

<sup>2</sup> Porcentaje de anfetamina con respecto a 50 mg de dosis de Vyvanse™

El estudio muestra que la C<sub>max</sub> de hArg-Anf es significativamente menor que la de Vyvanse™, un conjugado de aminoácido estándar de la d-anfetamina, lo que puede llevar a reducir los efectos cardiovasculares (presión arterial, frecuencia cardíaca). La liberación rápida (mayor C<sub>max</sub>) de anfetaminas ya ha demostrado que puede provocar un aumento significativo de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. En ciertas poblaciones de pacientes, estos efectos secundarios cardiovasculares pueden limitar la dosis o pueden provocar la finalización de la terapia con estimulantes.

También se estudian los parámetros farmacocinéticos de la d-anfetamina tras la administración parenteral de hArg-Anf y d-anfetamina. El estudio pone de manifiesto que se produce una liberación reducida de anfetamina (< 50%) cuando se administra hArg-Anf a través de vías parenterales (intranasal, intravenosa) debido a las diferencias en las enzimas presentes en los intestinos en comparación con otras vías administración. Cuando se inyectan o inhalan Adderall X® u otras formulaciones de liberación controlada de anfetamina, los parámetros farmacocinéticos de la anfetamina se ven significativamente alterados y un individuo puede usar estos cambios para producir euforia.

**Ejemplo 2: Preparación de Boc-Orn(Boc)-Anf**

Se disolvió Boc-Orn(Boc)-OH (1,5 g, 4,518 mmol) en DMF (15 ml). A continuación, se añadieron secuencialmente EDCI (1,299 g, 6,777 mmol), NHS (0,572 g, 4,969 mmol), d-anfetamina (0,732 g, 5,422 mmol) y DIEA (0,87 ml, 4,969 mmol). La mezcla de reacción nítida se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas (h). La mezcla de reacción se enfrió con agua a pH 3 (40 ml) y el producto se extrajo con AcOEt (3 x 70 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua a pH 3 y NaHCO<sub>3</sub> saturado seguido de agua. La capa de AcOEt se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. Se eliminó el disolvente y se obtuvieron 1,82 g de amida protegida en forma de sólido blanco.

Dicho sólido blanco se analizó por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ . Los resultados muestran 1,1-1,2 (m, 3H, Anf  $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ), 1,3-1,5 (m, 18H, Boc  $\text{CH}_3$ ), 1,6-1,8 (m, 4H, Orn  $\beta$ ,  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ), 2,75 (m, 2H, Anf  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 3,05-3,1 (m, 2H, Orn  $\delta$ - $\text{CH}_2$ ), 3,2 (m, 1H, Anf  $\alpha$ -CH), 4,1 (m, 1H, Orn  $\alpha$ -CH), 7,1-7,4 (m, 5H, Anf Ar-H). Estos desplazamientos de RMN son consistentes con la estructura del conjugado Orn-Anf.

### Ejemplo 3: Preparación de Orn-Anf

Se disolvió Boc-Orn(Boc)-Anf (1,35 g, 3 mmol) en AcOEt (200 ml) y a la solución ligeramente turbia se añadió MsOH (0,43 ml, 6,6 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se volvió una solución clara que se agitó a temperatura ambiente durante aproximadamente 20 h. Se eliminó el disolvente y el residuo se trituró en hexano. Se formó un producto blanquecino que se filtró en vacío y se lavó con hexano. El sólido se secó en un horno de vacío durante 20 h a fin de obtener 0,88 g de Orn-Anf-2MsOH (dimesilato de l-ornitina-d-anfetamina).

El producto obtenido se analizó por  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ . El resultado muestra 1,1 (m, 3H, Anf  $\alpha$ - $\text{CH}_3$ ), 1,4-1,6 (m, 4H, Orn  $\beta$ ,  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ), 2,35 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$   $\text{CH}_3$ ), 2,6-2,8 (m, 4H, Anf  $\beta$  y Orn  $\delta$ ), 3,75 (m, 1H, Anf  $\alpha$ ), 4,05 (m, 1H, Orn  $\alpha$ ), 7,1-7,3 (m, 5H, Anf Ar-H), 7,6-8,5 (picos br, amida y amina);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  18,45 (Orn  $\gamma$ ), 21,49 (Orn  $\beta$ ), 27,30 (Anf  $\beta$ ), 37,38 (Anf  $\text{CH}_3$ ), 37,77 (Anf  $\alpha$ ), 41,20 (Orn  $\delta$ ), 51,54 (Orn  $\alpha$ ), 125,29 (p-Ar), 127,27 (m-Ar), 129,17 (o-Ar), 137 (Ar), 166,58 (C=O);  $M + 1 = 250,7$ . Estos resultados son consistentes con la estructura propuesta.

### Ejemplo 4: Reparación de Boc-hArg( $\text{NO}_2$ )-Anf

Se disolvió Boc-hArg( $\text{NO}_2$ )-OH (2,667 g, 8 mmol) en DMF (25 ml). A continuación, se añadieron secuencialmente EDCI (2,30 g, 12 mmol), NHS (1,012 g, 8,8 mmol), d-anfetamina (1,269 g, 9,6 mmol) y DIEA (1,138 g, 8,8 mmol). La mezcla de reacción nítida se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió con agua a pH 3 (150 ml) y el producto se extrajo con AcOEt (3 x 50 ml). Los extractos combinados se lavaron con agua a pH 3 seguido de NaCl saturado. La capa de AcOEt se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  anhidro. El producto se recristalizó en AcOEt-hexano dos veces, obteniéndose 2,36 g del producto protegido deseado.

El producto se analizó mediante  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ . El resultado muestra 0,9-1,1 (m, 3H, Anf  $\text{CH}_3$ ), 1,1-1,2 (m, 2H, hArg  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ), 1,2-1,5 (m, 13H, Boc  $\text{CH}_3$ , hArg  $\beta$ , $\delta$ - $\text{CH}_2$ ), 2,55-2,75 (m, 2H, Anf  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 3,1 (m, 2H, hArg  $\epsilon$ - $\text{CH}_2$ ), 3,75 (m, 1H, Anf  $\alpha$ -CH), 3,95 (m, 1H, hArg  $\alpha$ -CH), 6,65 (t, 1H, hArg guanidina NH), 7,1-7,3 (m, 5H, Anf Ar-H), 7,6-8,2 (br m, 2H, hArg guanidina NH y amida NH), 8,5 (br s, 1H, hArg NH- $\text{NO}_2$ ). Estos resultados se consideran consistentes con la estructura propuesta.

### Ejemplo 5: Preparación de hArg-Anf-2HCl (diclorhidrato de l-homoarginina-d-anfetamina)

Se disolvió Boc-hArg( $\text{NO}_2$ )-Anf (1,5 g) en MeOH de grado HPLC (120 ml) y a la solución nítida se añadió el catalizador de Pd-C (10%, Aldrich). Se introdujo una pequeña barra de agitación en el recipiente y la mezcla de reacción se agitó bajo un flujo lento de hidrógeno durante la noche después de la incorporación de HCl 5-6 N en solución de 2-propanol (1,5 ml). Tras la reacción durante la noche, la solución se filtró y el disolvente se evaporó. El producto cristalino blanco se secó en vacío y se obtuvieron 1,61 g del producto intermedio Boc-hArg-Anf.

El producto (1,6 g) se disolvió en 80 ml de metanol de grado HPLC y se añadió HCl 5-6 N en 2-propanol (3,2 ml) a la solución. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, se eliminó el disolvente y se redisolvió en una cantidad mínima de MeOH. El producto final se disolvió con MTBE y se secó en vacío a  $30^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 20 horas, obteniéndose 1,12 g de un polvo blanco.

Dicho polvo blanco se analizó mediante  $^1\text{H}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ . El resultado muestra 0,9-1,1 (m, 3H, Anf  $\text{CH}_3$ ), 1,1-1,2 (m, 2H, hArg  $\gamma$ - $\text{CH}_2$ ), 1,35 (m, 2H, hArg  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 1,55 (mn, 2H, hArg  $\delta$ - $\text{CH}_2$ ), 2,75 (d, 2H, Anf  $\beta$ - $\text{CH}_2$ ), 3,0 (m, 2H, hArg  $\epsilon$ - $\text{CH}_2$ ), 3,75 (m, 1H, Anf  $\alpha$ -CH), 4,05 (m, 1H, hArg  $\alpha$ -CH), 7,1-7,2 (m, 5H, Anf Ar-H), 7,2-7,8 (br m, 3H, amida NH, HCl), 8,0 (t, 1H, hArg guanidina NH), 8,2 (br s, 2H, amida o guanidino  $\text{NH}_2$ ), 8,75 (d, 1H, amida NH);  $^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  21,08 (Anf  $\text{CH}_3$ ), 21,36 (hArg  $\gamma$ ), 28,23 (hArg  $\delta$ ), 32,28 (hArg  $\beta$ ), 40,18 (Anf  $\beta$ ), 42,19 (hArg  $\epsilon$ ), 46,88 (Anf  $\alpha$ ), 52,23 (hArg  $\alpha$ ), 126,54 (p-Ar), 128,52 (m-Ar), 129,60 (o-Ar), 139,34 (Ar), 157,61 (C=O), 167,95 (guanidino C);  $M + 1 = 306$ . Estos resultados se consideran consistentes con la estructura propuesta.

### Ejemplo 6: Preparación de Cit-Anf-HCl (clorhidrato de l-citrulina-d-anfetamina)

Se disolvió Boc-Cit-OH (0,500 g, 1,82 mmol) en THF anhidro. A esta solución se añadió NHS (0,209 g, 1,82 mmol), seguido de DCC (0,376 g, 1,82 mmol). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. En un matraz separado, se suspendió sulfato de d-anfetamina (0,306 g, 0,83 mmol) en THF (10 ml) y NMM (0,34 ml, 3,64 mmol). El éster activado se filtró directamente en la suspensión de anfetamina y la suspensión resultante se agitó durante la noche. La reacción se enfrió con  $\text{NaHCO}_3$  al 5% e IPAC durante 45 minutos. A continuación se eliminó el disolvente orgánico. A continuación se extrajo la capa acuosa 3 veces con IPAC y las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con ácido acético al 5%,  $\text{NaHCO}_3$  al 5% y NaCl al 5%. A continuación, la capa orgánica se

secó sobre NaSO<sub>4</sub> y se eliminó el disolvente. El producto crudo se recristalizó utilizando IPAC/heptano, obteniéndose 200 mg de un sólido blanco.

5 Se añadieron 10 ml de HCl 4N en dioxano a los 200 mg (0,200 g) de Boc-Cit-Anf. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas y se eliminó el disolvente.

#### Ejemplo 7: Estudio biológico comparativo de Lys-Anf y hArg-Anf

10 Se sometieron a ayuno durante una noche ratas Sprague-Dawley y se les administró mediante una sonda nasogástrica l-homoarginina-d-anfetamina (hArg-Anf) o l-lisina-d-anfetamina (Vyvanse™, Lys-Anf). Se les proporcionó agua a voluntad. Las dosis se calcularon con una equivalencia de 1,5 mg/mg equivalente de base libre de d-anfetamina. Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina se midieron mediante ELISA (Neogen Corp. Lexington (Kentucky), USA).

15 Las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por l-homoarginina-d-anfetamina o l-lisina-d-anfetamina se muestran en la figura 1. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de este estudio se muestran en la tabla 2.

20 Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de hArg-Anf y Lys-Anf

Vehículo	% AUC	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	% T <sub>max</sub>	% C <sub>max</sub>
Lys-Anf	100%	3 h	44 ng/ml	100%	100%
hArg-Anf	99%	4 h	44 ng/ml	133%	100%

25 Este estudio farmacocinético (PK) demuestra claramente un desplazamiento en el T<sub>max</sub> para el aminoácido no estándar (hArg-Anf) en comparación con el aminoácido estándar (Lys-Anf). Este desplazamiento puede ser debido a una reducción en la velocidad de hidrólisis enzimática del enlace amida del aminoácido no estándar enlazado a la anfetamina en comparación con el aminoácido estándar enlazado a la anfetamina.

30 Las figuras 2 a 4 representan diferentes maneras de ver los datos reflejados en la figura 1 y la tabla 2. Tal como se describe con más detalle a continuación, estas figuras resaltan las diferencias entre hArg-Anf y Lys-Anf durante las primeras horas.

35 La figura 2 muestra las concentraciones en sangre relativas de d-anfetamina liberada a partir de Lys-Anf y hArg-Anf. El gráfico pone de manifiesto que no se producen concentraciones en sangre equivalentes hasta más tarde y que dichas concentraciones no parecen presentar ningún pico ni tener una C<sub>max</sub> más significativa que Lys-Anf. La cantidad de d-anfetamina liberada a partir de hArg-Anf fue gradual y se mantuvo una concentración más constante a lo largo de la duración del estudio que en el caso de Lys-Anf. Por el contrario, las concentraciones en sangre de d-anfetamina liberada a partir de Lys-Anf presentaron un "pico" a las 3 horas y se eliminaron más rápidamente que las concentraciones en sangre obtenidas a partir de hArg-Anf.

40 Las figuras 3 y 4 muestran la diferencia en las concentraciones en sangre obtenidas en el estudio descrito en la figura 2. Tal como se pone de manifiesto, las concentraciones en sangre iniciales de ambos conjugados (Lys-Anf y hArg-Anf) son muy diferentes, liberando la anfetamina el hArg-Anf a una velocidad más gradual. Estas diferencias en las concentraciones en sangre se reducen durante el tiempo más crítico de acción de los tratamientos con estimulantes y, lo que es aún más importante, las diferencias vuelven a ser mayores posteriormente, lo que sugiere que hArg-Anf mantiene una dosis más consistente de anfetamina en comparación con Lys-Anf. La mayor duración de liberación para hArg-Anf sugiere una oportunidad mucho menor de que se produzca un deterioro del comportamiento.

45 Se han llevado a cabo de un modo análogo otros estudios orales que se resumen en la tabla 3. Los resultados farmacocinéticos promedio para cuatro (4) estudios orales (n = 20 por vehículo) se indican en la figura 5:

50 Tabla 3. Resultados promedio de 4 estudios orales (n = 20 por compuesto)

Vehículo	% AUC	T <sub>max</sub>	% T <sub>max</sub>	% C <sub>max</sub>	% AUC <sub>0-4 h</sub>
Lys-Anf	100%	1 h	100%	100%	100%
hArg-Anf	94%	4 h	400%	76%	77%

**Ejemplo 8: Estudio biológico de hArg-Anf y Orn-Anf**

A efectos de comparar la cantidad de liberación de d-anfetamina entre diversos aminoácidos no estándar, se administró l-ornitina-d-anfetamina (Orn-Anf) en sustitución de Lys-Anf en el ejemplo 7 en otro estudio farmacocinético oral. Las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf u Orn-Anf se muestran en la figura 6.

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de hArg-Anf y Orn-Anf

Vehículo	% AUC	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	% T <sub>max</sub>	% C <sub>max</sub>
hArg-Anf	100%	4 h	32 ng/ml	100%	100%
Orn-Anf	78%	1 h	27 ng/ml	25%	84%

**Ejemplo 9: Estudio biológico comparativo de Lys-Anf, hArg-Anf, Orn-Anf y Cit-Anf**

Para comparar la cantidad de liberación de d-anfetamina entre diversos aminoácidos no estándar, se administraron l-ornitina-d-anfetamina (Orn-Anf), hArg-Anf y l-citrulina-d-anfetamina (Cit-Anf) con Lys-Anf en otro estudio farmacocinético. Las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf, Orn-Anf y Cit-Anf se muestran en la figura 7. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de este estudio se indican en la tabla 5.

La comparación directa de 3 conjugados de aminoácidos no estándar de la anfetamina (Cit, Orn y hArg) demuestra su considerable capacidad de cambiar o modificar las propiedades farmacocinéticas en comparación con los aminoácidos estándar. Todos los aminoácidos no estándar estudiados liberaron anfetamina en una cantidad superior al 50%. Tanto la ornitina como la homoarginina mostraron niveles de C<sub>max</sub> muy por debajo de la lisina, y tanto la homoarginina como la citrulina modificaron significativamente el T<sub>max</sub> en comparación con Lys-Anf. Estos cambios en las propiedades farmacocinéticas de la anfetamina cuando se conjuga con aminoácidos no estándar representan cambios clínicamente significativos no descritos ni demostrados para Lys-Anf, y tampoco descritos ni demostrados para otros aminoácidos estándar.

Tabla 5. Propiedades orales de Lys-Anf, hArg Anf, Orn-Anf y Cit-Anf

Vehículo	% AUC	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	% T <sub>max</sub>	% C <sub>max</sub>
Lys-Anf	100%	1 h	59 ng/ml	100%	100%
hArg-Anf	68%	2 h	27 ng/ml	200%	46%
Orn-Anf	52%	1 h	32 ng/ml	100%	544%
Cit-Anf	95%	15 min	129 ng/ml	25%	219%

**Ejemplo 10: Estudio intranasal de Anf, hArg-Anf, Orn-Anf**

Se sometieron a ayuno durante una noche ratas Sprague-Dawley y se les administró por vía intranasal hArg-Anf, Orn-Anf o d-anfetamina. Las dosis se calcularon con una equivalencia de 1,5 mg/kg equivalente de base libre de d-anfetamina. Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina se determinaron mediante ELISA. Las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf u Orn-Anf se muestran en la figura 8. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de este estudio se indican en la tabla 6. No se observó liberación significativa (< 25%) en hArg-Anf ni Orn-Anf.

Tabla 6. Propiedades intranasales de D-Anf, hArg-Anf y Orn-Anf

Vehículo	% AUC	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	% T <sub>max</sub>	% C <sub>max</sub>
D-Anf	100%	15 min	53 ng/ml	100%	100%
hArg-Anf	23%	2 h	9 ng/ml	1600%	17%
Orn-Anf	14%	2 h	10 ng/ml	1600%	19%

**Ejemplo 11: Estudio intranasal de Anf, hArg-Anf, Orn-Anf**

Se administró a ratas Sprague-Dawley por vía intravenosa a través de la vena de la cola hArg-Anf, Orn-Anf o d-anfetamina. Las dosis se calcularon con una equivalencia de 1,5 mg/kg equivalente de base libre de d-anfetamina. Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina se determinaron mediante ELISA. Las curvas de concentración plasmática media (n = 5) de la d-anfetamina liberada por hArg-Anf u Orn-Anf se muestran en la figura 9. Los parámetros farmacocinéticos (PK) de este estudio se indican en la tabla 7. No se observó liberación significativa (< 35%) en hArg-Anf ni Orn-Anf. El pico inicial de d-anfetamina liberada a partir de hArg-Anf disminuyó rápidamente mientras que, como en el estudio intranasal, Orn-Anf experimentó un ligero incremento al cabo de 2 horas.

Tabla 7. Propiedades intravenosas de D-Anf, hArg-Anf y Orn-Anf

Vehículo	% AUC	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	% T <sub>max</sub>	% C <sub>max</sub>
D-Anf	100%	15 min	396 ng/ml	100%	100%
hArg-Anf	41%	15 min	135 ng/ml	100%	34%
Orn-Anf	10%	15 min	26 ng/ml	100%	7%

Los resultados de los estudios de los ejemplos 7 a 11 ponen claramente de manifiesto un cambio inesperado en las propiedades farmacocinéticas orales utilizando aminoácidos no estándar en comparación con aminoácidos estándar. Al cambiar el aminoácido no estándar enlazado a la anfetamina, los conjugados son capaces de desplazar el T<sub>max</sub> (antes o después), modificar la forma de la curva, disminuir la C<sub>max</sub> y aumentar la C<sub>max</sub>. Además, el desplazamiento del T<sub>max</sub> para hArg-Anf puede ser clínicamente significativo, ya que muchos de los efectos secundarios cardiovasculares y la toxicidad están relacionados con el T<sub>max</sub> y la C<sub>max</sub>. Los resultados demuestran que mediante la utilización de aminoácidos no estándar tiene lugar un desplazamiento del T<sub>max</sub> con una C<sub>max</sub> más baja sin cambiar significativamente el AUC. Además, la pendiente de la absorción de hArg-Anf en comparación con Lys-Anf parece ser más gradual, lo que conduce a un inicio más lento que además puede aliviar los efectos secundarios.

El conjugado de anfetamina, hArg-Anf, muestra que mediante la utilización de aminoácidos no estándar tiene lugar un desplazamiento del T<sub>max</sub> al tiempo que se conserva el AUC y el efecto clínico potencial. Mediante la utilización de aminoácidos no estándar, se ha podido demostrar que tanto hArg-Anf como Orn-Anf ponen de manifiesto una liberación reducida a través de las vías intranasal e intravenosa, aunque manteniendo un AUC parecido.

La presente tecnología se ha descrito en términos completos, claros, concisos y exactos para que cualquier experto en la materia pueda ponerla en práctica. Debe entenderse que lo expuesto anteriormente describe las formas de realización preferidas de la invención.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición para el tratamiento de un paciente humano o animal que presenta un trastorno o afección que requiere la estimulación del sistema nervioso central de dicho paciente, comprendiendo dicha composición, como mínimo, un conjugado de anfetamina con ornitina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.
- 10 2. Composición según la reivindicación 1, en la que, como mínimo, un conjugado de anfetamina es la l-ornitina-d-anfetamina.
- 15 3. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición tiene una actividad farmacológica reducida nula cuando se administra por vías parenterales.
- 20 4. Composición según la reivindicación 1, en la que la sal del conjugado de anfetamina es un mesilato, una sal de clorhidrato, un sulfato, un oxalato, un triflato, un citrato, un malato, un tartrato, un fosfato, un nitrato, un benzoato o una mezcla de los mismos.
- 25 5. Composición según la reivindicación 1, en la que dicha composición se encuentra en forma de comprimido, cápsula, comprimido oblongo, pastilla, tableta, polvos para uso oral, solución, película para uso oral, tira fina o suspensión.
- 30 6. Composición según la reivindicación 5, en la que el comprimido, pastilla o tableta es masticable.
- 35 7. Composición según la reivindicación 1, en la que, como mínimo, un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos están presentes en una cantidad comprendida entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, preferentemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 250 mg, más preferentemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg.
- 40 8. Composición según la reivindicación 1, en la que, como mínimo, un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos está presente en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC terapéuticamente bioequivalente a la utilización de anfetamina sola, pero que no proporciona ningún pico de  $C_{max}$  ni una  $C_{max}$  equivalente.
- 45 9. Utilización, como mínimo, de un conjugado de anfetamina con ornitina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos para la preparación de una composición farmacéutica destinada al tratamiento de un paciente que presenta un trastorno o afección que requiere la estimulación del sistema nervioso central, en la que la composición farmacéutica se administra por vía oral a dicho paciente.
- 50 10. Utilización según la reivindicación 9, en la que, como mínimo, un conjugado de anfetamina es la l-ornitina-d-anfetamina.
- 55 11. Utilización según la reivindicación 9, en la que dicha administración oral comprende la administración de un comprimido, cápsula, comprimido oblongo, pastilla, tableta, polvos para uso oral, solución oral, película para uso oral, tira fina o suspensión oral.
- 60 12. Utilización según la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica está destinada a la administración del conjugado de anfetamina en forma de sal.
- 65 13. Utilización según la reivindicación 12, en la que la sal es un mesilato, una sal de clorhidrato, un sulfato, un oxalato, un triflato, un citrato, un malato, un tartrato, un fosfato, un nitrato, un benzoato o una mezcla de los mismos.
14. Utilización según la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica contiene entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 500 mg, preferentemente entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 250 mg, más preferentemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 100 mg, del, como mínimo, un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos.
15. Utilización según la reivindicación 9, en la que la composición farmacéutica está destinada a administrar, como mínimo, un conjugado de anfetamina, una sal del mismo, un derivado del mismo o una combinación de los mismos en una cantidad suficiente para proporcionar una AUC terapéuticamente bioequivalente a la utilización de anfetamina sola, pero que no proporciona ningún pico de  $C_{max}$  ni una  $C_{max}$  equivalente.
16. Utilización según la reivindicación 9, en la que el trastorno o afección es un trastorno por déficit de atención con hiperactividad, un trastorno por déficit de atención, obesidad, narcolepsia, pérdida del apetito, depresión, ansiedad, insomnio o una combinación de los mismos.

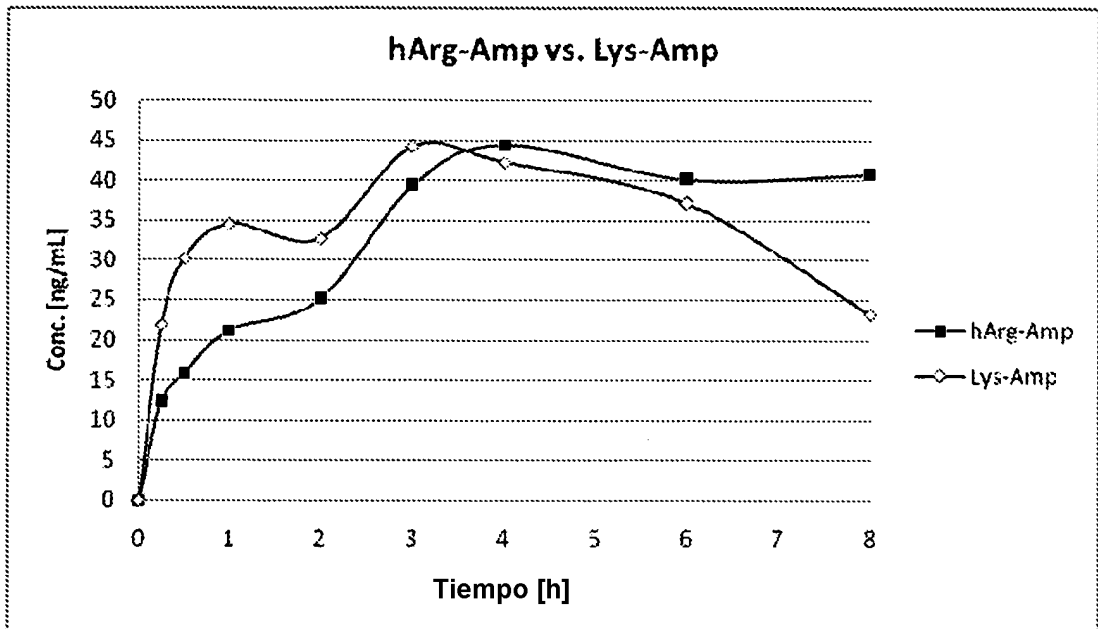


Figura 1

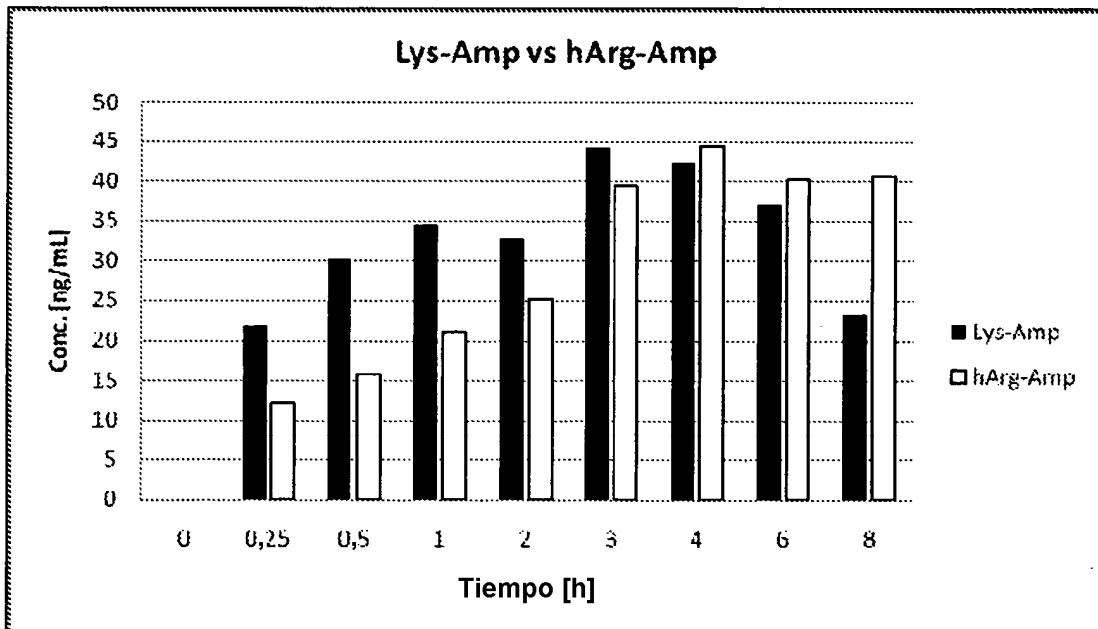


Figura 2

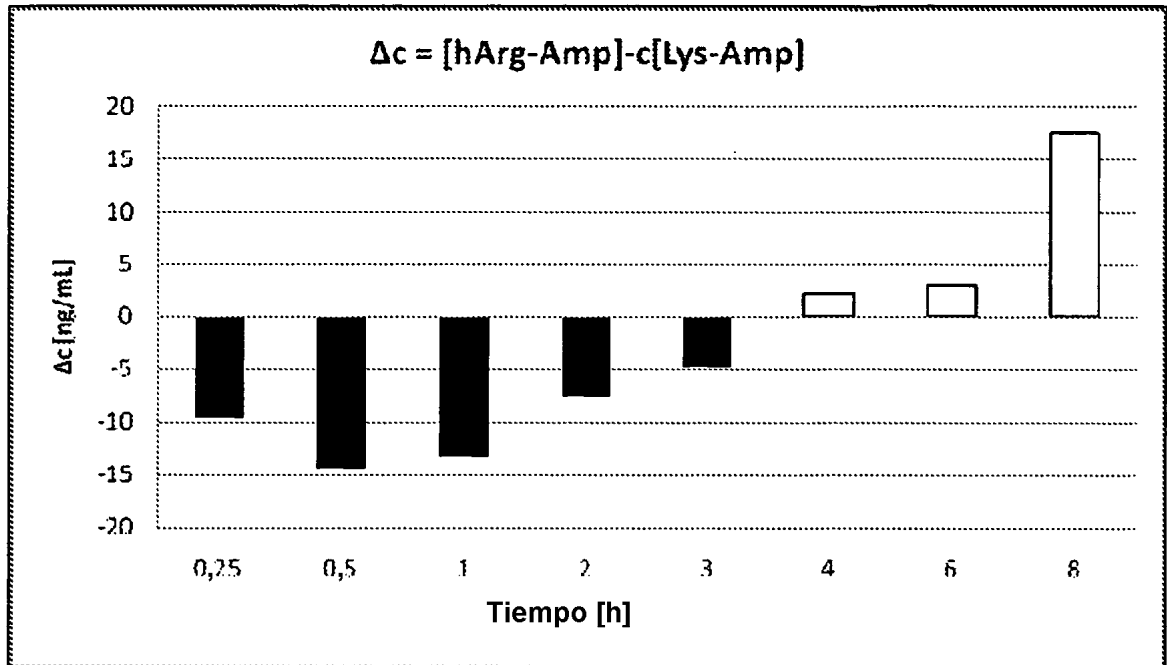


Figura 3

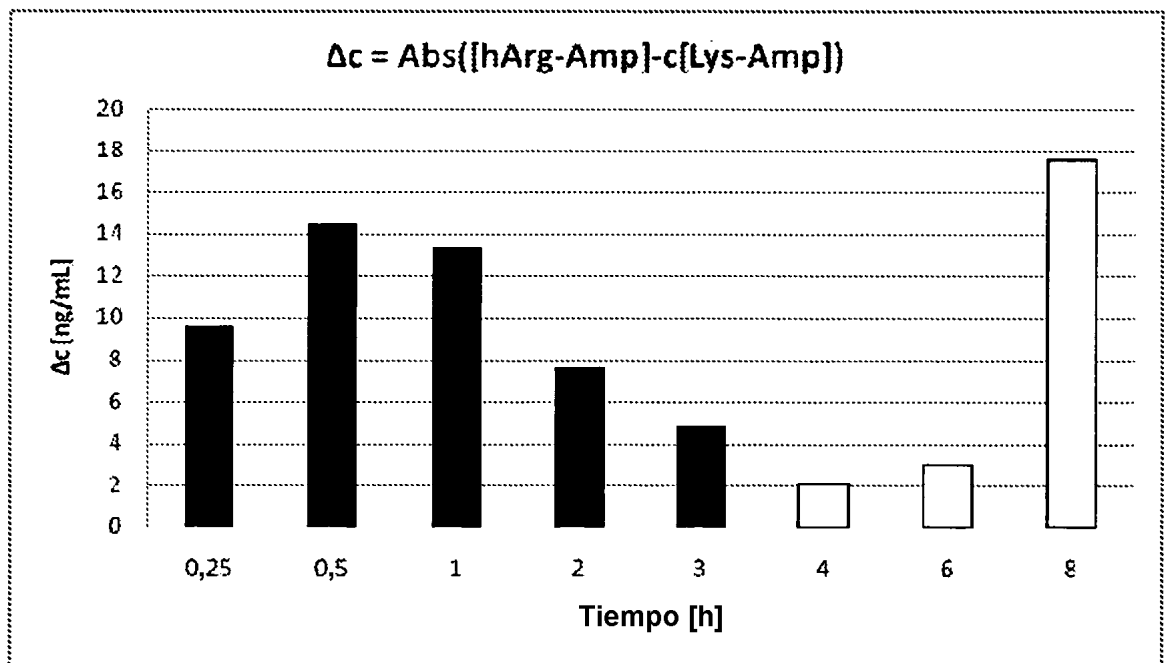


Figura 4



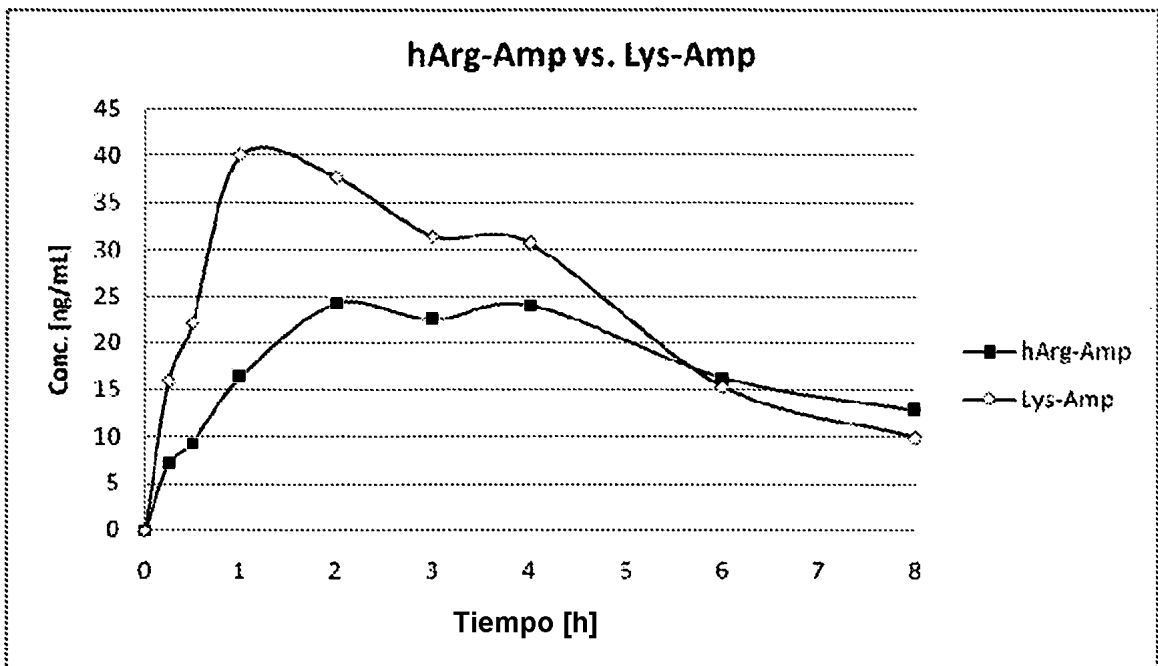


Figura 5

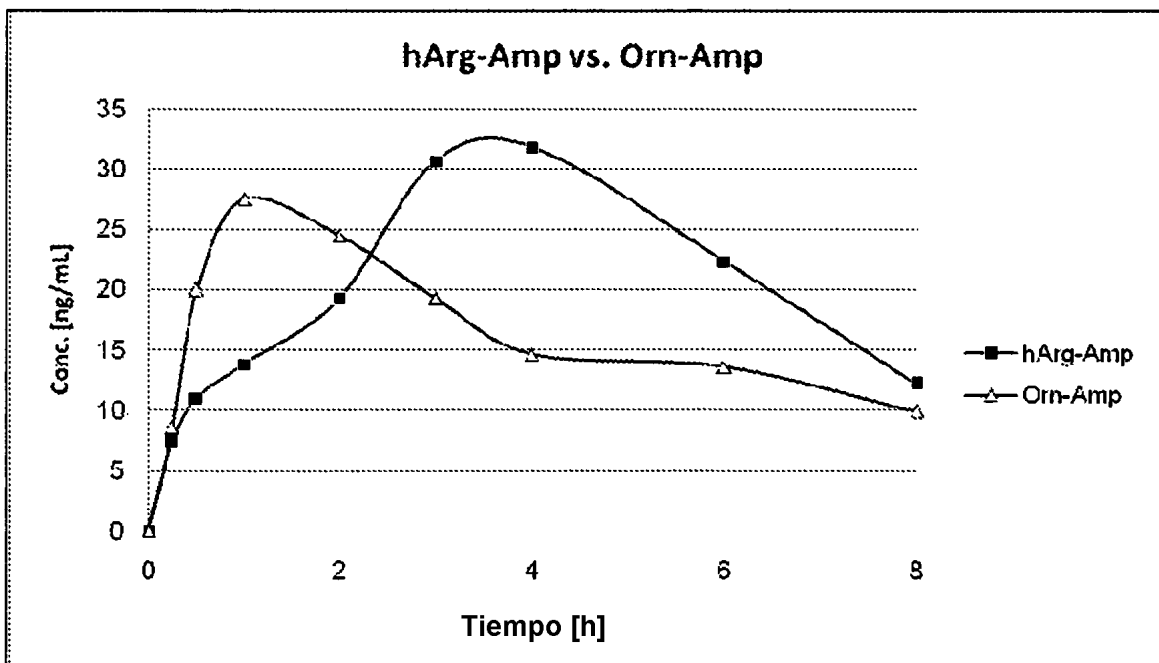


Figura 6

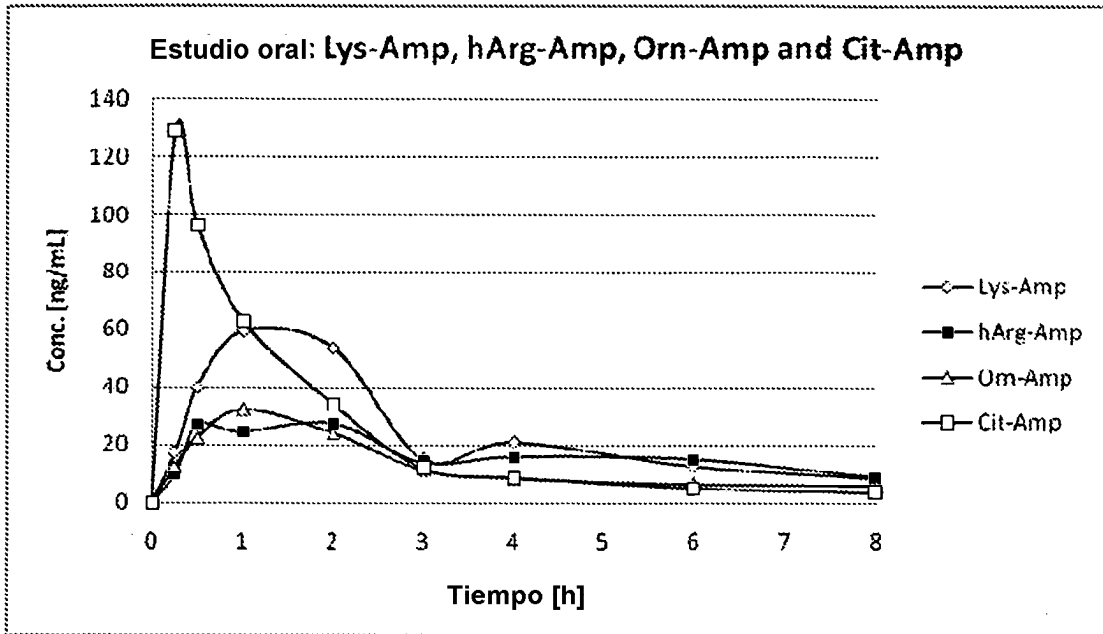


Figura 7

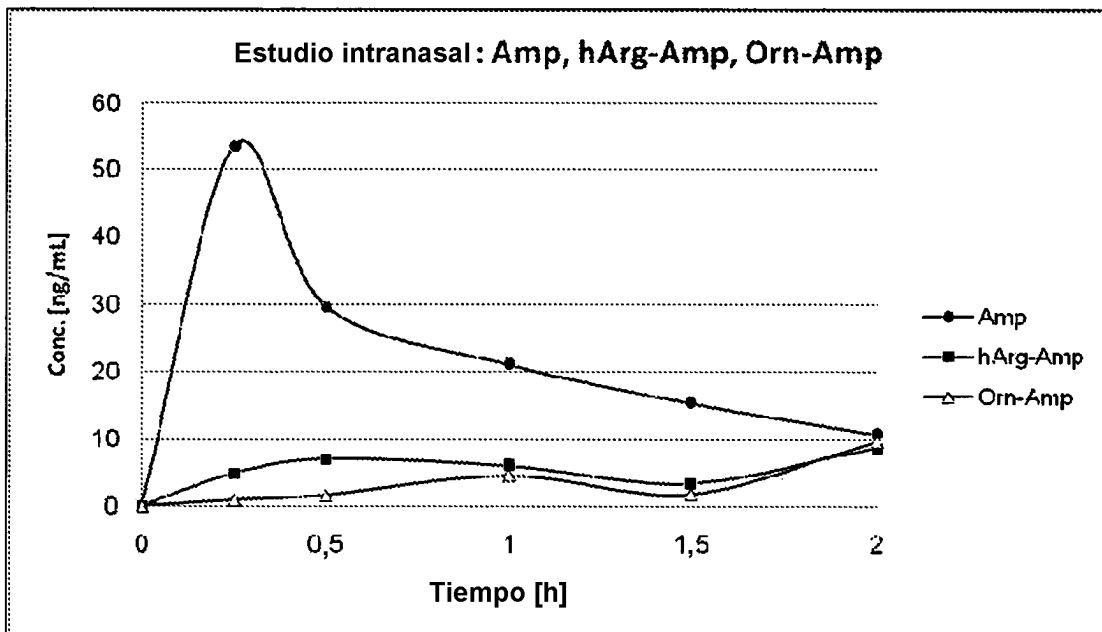


Figura 8

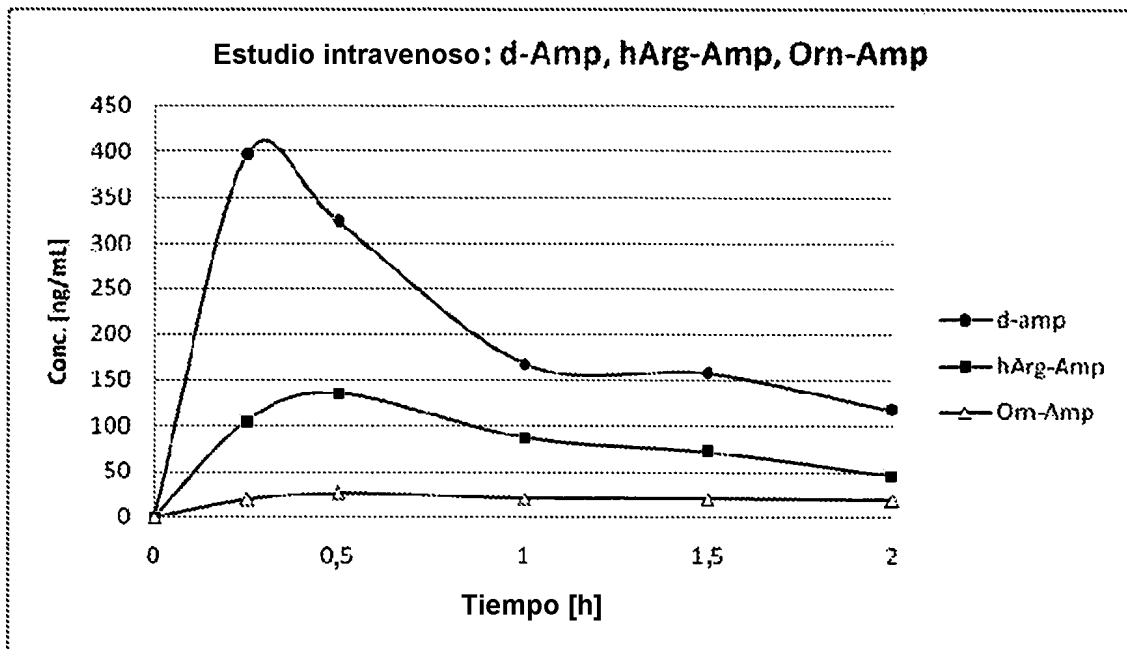


Figura 9