



Urząd Patentowy
Rzeczypospolitej
Polskiej

(96) Data i numer zgłoszenia patentu europejskiego:
01.06.2004 04753925.9

(97) O udzieleniu patentu europejskiego ogłoszono:
**15.02.2012 Europejski Biuletyn Patentowy 2012/07
EP 1644019 B1**

(13) T5
(51) Int.Cl.
A61K 38/00 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) Tytuł wynalazku:

Związki amfetaminy odporne na nadużywanie

(30)

Pierwszeństwo:
29.05.2003 US 473929 P
05.05.2004 US 567801 P

(43) Zgłoszenie ogłoszono:

12.04.2006 w Europejskim Biuletynie Patentowym nr 2006/15

(45) O złożeniu tłumaczenia patentu ogłoszono:

31.07.2012 Wiadomości Urzędu Patentowego 2012/07

(47) O złożeniu tłumaczenia zmienionego ogłoszono:

29.06.2018 Wiadomości Urzędu Patentowego 2018/06

(73) Uprawniony z patentu:

Shire LLC, Florence, US

(72) Twórca(y) wynalazku:

TRAVIS MICKLE, Blacksburg, US
SUMA KRISHNAN, Blacksburg, US
BARNEY BISHOP, Annadale, US
CHRISTOPHER LAUDERBACK, Blacksburg, US
JAMES SCOTT MONCRIEF, Christiansburg, US
ROB OBERLENDER, Blacksburg, US
THOMAS PICCARIELLO, Blacksburg, US
CHRISTOPHER A VERBICKY, Broadalbin, US
BERNHARD J PAUL, Arlington, US

(74) Pełnomocnik:

rzecz. pat. Tadeusz Rejman
KANCELARIA PATENTOWA REJMAN S.C.
ul. Hubska 96/100 lok. 205
50-502 Wrocław

PL/EP 1644019 T5

Uwaga:

W ciągu dziewięciu miesięcy od publikacji informacji o udzieleniu patentu europejskiego, każda osoba może wnieść do Europejskiego Urzędu Patentowego sprzeciw dotyczący udzielonego patentu europejskiego. Sprzeciw wnosi się w formie uzasadnionego na piśmie oświadczenia. Uważa się go za wniesiony dopiero z chwilą wniesienia opłaty za sprzeciw (Art. 99 (1) Konwencji o udzielaniu patentów europejskich).

Opis**Pochodzenie wynalazku****(i) Dziedzina wynalazku**

[0001] Wynalazek dotyczy związków amfetaminy, kompozycji i metod dostarczania i zastosowania obejmujących amfetaminę kowalencyjnie związaną do chemicznej cząstki, chemiczną cząstkę będącą L-lizyną.

[0002] Wynalazek dotyczy związków składających się z amfetaminy kowalencyjnie związanej do chemicznej cząstki w sposób, który zmniejsza lub eliminuje aktywność farmakologiczną amfetaminy aż do momentu, kiedy zostanie uwolniona. Koniugaty są stabilne w testach, które naśladują procedury, które mogą być prawdopodobnie stosowane nielegalnie przez chemików w próbach wydzielenia amfetaminy. Wynalazek dalej przewiduje kompozycje do stosowania w terapeutycznym podawaniu kompozycji amfetaminy poprzez podanie doustne. Dodatkowo, uwalnianie amfetaminy po podaniu doustnym następuje stopniowo przez dłuższy okres czasu tym samym eliminując nagle wzrosty poziomów leku. Kiedy przyjmowane są dawki powyżej zamierzonego zalecenia, biodostępność amfetaminy, w tym poziomy szczytowe i całkowita ilość wchłoniętego leku jest istotnie zmniejszona. To zmniejsza możliwość nadużywania amfetaminy, która często pociąga za sobą użycie dawek ekstremalnych (1g lub więcej na dzień). Kompozycje są także odporne na nadużywanie drogami parenteralnymi, takimi jak dożylnie "strzelenie", donosowe "wciągnięcie", lub "palenie" drogą inhalacji, które są często stosowane w użyciu nielegalnym. Dlatego też, wynalazek dostarcza leczenie pewnych zaburzeń oparte na środku stymulującym, takich jak zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), który jest powszechnie leczony za pomocą amfetaminy. Leczenie ADHD kompozycjami według wynalazku skutkuje istotnie mniejszą skłonnością do nadużywania w porównaniu do istniejących sposobów leczenia środkami stymulującymi.

(ii) Pochodzenie Wynalazku

[0003] Wynalazek jest skierowany na koniugaty amfetaminy, kompozycje i metody

ich wytwarzania i stosowania. W szczególności, związek jest skierowany na formułację nie powodującą nadużywania/o przedłużonym uwalnianiu, która zachowuje swoją terapeutyczną skuteczność kiedy jest podana doustnie. Wynalazek dalej dotyczy formułacji, które zmniejszają lub redukują działanie euforyzujące pomimo zachowania skutecznych terapeutycznie stężeń we krwi po podaniu doustnym.

[0004] Amfetamina jest przepisywana do leczenia różnych schorzeń, w tym zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), otyłości i narkolepsji. Amfetamina i metamfetamina pobudzają centralny układ nerwowy i są używane leczniczo do terapii ADHD, narkolepsji i otyłości. Z powodu swojego działania pobudzającego, amfetamina i jej pochodne (np. analogi amfetaminy) są często nadużywane. Podobnie, p-metoksyamfetamina, metylenodioksyamfetamina, 2,5-dimetoksy-4-metyloamfetamina, 2,4,5-trimetoksyamfetamina i 3,4-metylenodioksymetamfetamina są także często nadużywane.

[0005] U dzieci z zespołem nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD), stosowano przez kilka dziesięcioleci silne stymulanty CNS jako leczenie lekiem albo samo albo jako dodatek do terapii behawioralnej. Podczas gdy metylfenidat (Ritalin) był najczęściej przepisywanym stymulantem, prototyp klasy, amfetamina (alfa-metylo fenetyloamina) była przez cały czas stosowana i coraz częściej w ostatnich latach. (Bradley C, Bowen M, "Amphetamine (Benzedrine) therapy of children's behavior disorders." American Journal of Orthopsychiatry 11: 92) (1941).

[0006] Możliwość nadużywania związków amfetaminy jest główną wadą jej stosowania. Duży potencjał nadużywania spowodował, że zyskała ona status Wykazu II zgodnie z Prawem o Kontrolowanych Substancjach (CSA). Klasyfikacja Wykazu II jest zarezerwowana dla tych leków, które zostały zaakceptowane do medycznego stosowania, ale stwarzają najwyższą możliwość nadużywania. Możliwość nadużywania amfetaminy jest znana od wielu lat i FDA wymaga następującego ostrzeżenia w czarnej ramce w ulotkach informacyjnych produktów:

ZWIĄZKI AMFETAMINY MAJĄ WYSOKĄ MOŻLIWOŚĆ BYCIA

NADUŻYWANYMI. PODAWANIE ZWIĄZKÓW AMFETAMINY PRZEZ DŁUŻSZY OKRES CZASU MOŻE PROWADZIĆ DO UZALEŻNIENIA OD NARKOTYKÓW I MUSI BYĆ UNIKANE. NALEŻY ZWRÓCIĆ SZCZEGÓLNĄ UWAGĘ NA MOŻLIWOŚĆ UZYSKIWANIA ZWIĄZKÓW AMFETAMINY DO NIELECZNICZEGO STOSOWANIA LUB DYSTRYBUOWANIA DLA INNYCH, I LEKI POWINNY BYĆ PRZEPISYWANE LUB ROZDZIELANE ROZWAŻNIE.

[0007] Ponadto, ostatnie prace badawcze dotyczące nadużywania przepisywania produktów farmaceutycznych coraz częściej wywołują obawy dotyczące nadużywania amfetaminy przepisywanej do leczenia ADHD. Podobna do OxyContin, formuacja o przedłużonym uwalnianiu o mocy narkotycznego środka przeciwbólowego, Adderall XR[®] stanowi produkt o zwiększonej skłonności do nadużywania w porównaniu do tabletek z pojedynczą dawką. Źródło tego odnosi się do wyższego stężenia amfetaminy w każdej tabletkie i możliwości uwolnienia całej ilości składnika aktywnego farmaceutycznie po roznieceniu. Dlatego, podobnie do OxyContin, to może być możliwe dla osób uzależnionych, aby otrzymać wysoką dawkę środka farmaceutycznego o szybkim początku działania przez wciągnięcie proszku lub rozpuszczenie go w wodzie i wstrzyknięcie. (Cone, E. J., R. V. Fant, i wsp., "Oxycodone involvement in drug abuse deaths: a DAWN-based classification scheme applied to an oxycodone postmortem database containing over 1000 cases." J Anal Toxicol 27(2): 57-67; dyskusja 67) (2003).

[0008] Ostatnio zauważono, że "53 procent dzieci, nie przyjmujących leków na ADHD wiedziało o uczniach z tą chorobą, że albo rozdają albo sprzedają swój lek. I 34 procent tych leczonych z powodu choroby przyznaje się, że próbowali sprzedać lub handlować nimi." (Dartmouth-Hitchcock, 2003) "Understanding ADHD Stimulant Abuse." <http://12.42.224.168/healthyliving/familyhome/jan03familyhomestimulantabuse.htm>). Dodatkowo, zgłoszono, że uczniowie w pewnej prywatnej szkole podstawowej uzyskali Dexedrynę i Adderall albo do połknięcia całych tabletek albo do ich rozniecenia i wciągnięcia. (Dartmouth-Hitchcock (2003).

[0009] Zgodnie z Agencją Obrotu Lekami (DEA, 2003):

Metylfenidat i amfetamina mogą być nadużywane przy stosowaniu doustnym lub tabletki mogą być rozgniatane i wciągane nosem lub rozpuszczane w wodzie i wstrzykiwane. Wzorzec nadużywania charakteryzuje się eskalacją dawki, częstymi epizodami imprez, po których występuje poważna depresja i obezwładniające pożądanie do ciągłego używania tych leków pomimo poważnych niekorzystnych medycznych i społecznych konsekwencji.

Wykonanie takiego silnie stymulującego środka, odpornego na nadużywanie, szczególnie drogami parenteralnymi takim jak wciąganie nosem lub wstrzykiwanie, dostarczyłoby znaczną wartość dla tego pod innym względem skutecznego i korzystnego leku na receptę.

(DEA (2003). "Stimulant Abuse By School Age Children: A Guide for School Officials. "http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/brochures/stimulant/stimulant_abuse.htm).

[0010] Zwykle, formulacje o przedłużonym uwalnianiu zawierają cząsteczki leku zmieszane z lub pokryte przez materiał polimerowy, lub mieszaninę materiałów, które są odporne na degradację lub rozkład w żołądku i/lub w jelicie przez wybrany okres czasu. Uwalnianie leku może nastąpić na skutek wypłukiwania, stopniowej degradacji, przerwania, dyfuzji lub podobnych działań w zależności od natury materiału polimerowego lub zastosowanej mieszaniny polimerów. Dodatkowo, te formulacje są podatne na rozpad w oparciu o względnie proste reguły postępowania, które umożliwiają nadużywanie składnika aktywnego.

[0011] Konwencjonalnie, producenci farmaceutyczni używają hydrofilowych hydrokoloidowych polimerów żelujących takich jak hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloceluloza lub Pullulan, aby utworzyć tabletki lub kapsułki o przedłużonym uwalnianiu. Te polimery najpierw tworzą żel, kiedy są wystawiane na środowisko wodne o niskim pH, a tym samym aktywny lek, który jest zawarty w macierzy polimeru powoli dyfunduje. Jednak, gdy żel dociera do środowiska o wyższym pH takiego jak to, które występuje w jelitach, rozpuszcza się powodując mniej kontrolowane uwalnianie leku. Aby zapewnić lepsze właściwości przedłużonego uwalniania w środowiskach o wyższym pH, niektórzy producenci

farmaceutyczni używają polimerów, które rozpuszczają się tylko w wyższych pH takich jak żywice akrylowe, dyspersje akrylowo-lateksowe, octanoftalan celulozy i ftalan hydroksypropylometylocelulozy, albo samych albo w kombinacji z hydrofilowymi polimerami.

[0012] Te formułacje są przygotowywane przez połączenie leku z drobno sproszkowanym polimerem hydrofilowym lub hydrofilowymi i nierozpuszczalnymi w wodzie polimerami. Te składniki są mieszane i granulowane z wodą lub rozpuszczalnikiem organicznym i granulata jest suszony. Suchy granulata następnie jest zazwyczaj dalej mieszany z różnymi farmaceutycznymi substancjami dodatkowymi i prasowany w tabletki.

[0013] Mimo, że te rodzaje formułacji są z powodzeniem stosowane do wytwarzania postaci dawek, które wykazują właściwości przedłużonego uwalniania, te formułacje są podatne na pewne wady w tym zmienne uwalnianie i są przedmiotem nadużywania.

[0014] WO 03/072046 dotyczy dostarczenia substancji kontrolowanych, które są odporne na nadużywanie przez zapewnienie chemicznie modyfikowanych substancji o kontrolowanym uwalnianiu, które same w sobie są nieaktywne i odporne na wchłanianie i uwalniają się tylko w określonych warunkach, takich jak na przykład w kwaśnych warunkach żołądka i/lub aktywności enzymatycznej obecnej w przewodzie pokarmowym lub w surowicy krwi. W szczególności WO 03/072046 dostarcza farmaceutyczną kompozycję zawierającą kontrolowaną substancję związaną kowalencyjnie z aminokwasem lub peptydem w sposób, który zapewnia farmakologicznie aktywną substancję kontrolowaną. Dekstroamfetamina jest wymieniona jako kontrolowana substancja, która może być stosowana w ten sposób, ale L-lizyno-d-amfetamina nie jest przewidywana. Spośród związków amfetaminy, które są opisane, żaden nie zapewnia metody dostarczania dawki amfetaminy, która zapobiegałaby euforii jak opisano tutaj.

[0015] Istnieje potrzeba postaci dawkowania amfetaminy odpornej na nadużywanie, która jest terapeutycznie skuteczna. Ponadto istnieje potrzeba postaci dawkowania amfetaminy, która zapewnia przedłużone uwalnianie i przedłużone działanie terapeutyczne.

STRESZCZENIE WYNAŁAZKU

[0016] Wynalazek dostarcza L-lizyno-*d*-amfetaminę, która jest kowalencyjnym połączeniem amfetaminy do cząstki chemicznej. Chemiczna cząstka jest przekształcana w swoją aktywną postać w organizmie poprzez zwykłe procesy metaboliczne. Chemiczną cząstką jest aminokwas, którym jest L-lizyna. Wynalazek również dostarcza mesylan L-lizyno-*d*-amfetaminy i chlorowodorek L-lizyno-*d*-amfetaminy. Wynalazek również dostarcza farmaceutyczną kompozycję w doustnej postaci dawkowania zawierającą związek wybrany z L-lizyno-*d*-amfetaminy i mesylanu L-lizyno-*d*-amfetaminy; i jedną lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych substancji dodatkowych. Zakres wynalazku jest ograniczony przez załączone zastrzeżenia.

[0017] Chemiczna cząstka jest kowalencyjnie związana bezpośrednio z amfetaminą.

[0018] Chemiczną cząstką jest aminokwas przyłączony do amfetaminy przez N-koniec, C-koniec lub łańcuch boczny aminokwasu.

[0019] Kowalencyjne przyłączenie cząstki chemicznej do amfetaminy może zmniejszać jej aktywność farmakologiczną, kiedy jest podawana przez wstrzyknięcie lub donosowo. Jednak, kompozycje według wynalazku dostarczają amfetaminę kowalencyjnie związaną z cząstką chemiczną, która zachowuje biodostępność po podaniu doustnym. Biodostępność jest wynikiem hydrolizy kowalencyjnego połączenia, która następuje po podaniu doustnym. Hydroliza jest zależna od czasu, tym samym umożliwia amfetaminie stać się dostępną w swojej aktywnej postaci przez dłuższy okres czasu. W pewnym wykonaniu, kompozycja zapewnia biodostępność po podaniu doustnym, która przypomina farmakokinetykę obserwowaną dla formułacji o przedłużonym uwalnianiu. W innym wykonaniu, uwalnianie amfetaminy jest zmniejszone lub wyeliminowane, kiedy dostarczona jest drogami parenteralnymi.

[0020] W jednym wykonaniu, kompozycje zachowują swoją skuteczność i odporność na nadużywanie po rozgnieceniu tabletki, kapsułki lub innej postaci dawkowania doustnego. W przeciwieństwie, konwencjonalne formułacje o przedłużonym uwalnianiu stosowane do kontrolowania uwalniania amfetaminy

przez wprowadzenie do macierzy są podatne na uwalnianie w całości całkowitej zawartości amfetaminy natychmiast po rozgnieceniu. Gdy zawartość rozgniecionej tabletki jest wstrzykiwana lub wciągana, duża dawka amfetaminy daje efekt "szczytu" do którego dążą osoby uzależnione.

[0021] Amfetamina jest przyłączona do L-aminokwasu w celu strawienia przez proteazy. Związkiem amfetaminy jest L-lizyna-d-amfetamina lub mesylan L-lizyno-*d*-amfetaminy lub chlorowodorek L-lizyno-*d*-amfetaminy, jak zastrzeżono.

[0022] Także ujawniony jest nośnik i amfetamina, które są związane ze sobą, ale w inny sposób niezmodyfikowane w strukturze. To wykonanie może dalej być opisane jako nośnik mający wolne grupy końcowe karboksylowe i/lub aminowe i/lub łańcuch boczny inne niż w miejscu przyłączenia amfetaminy. Wynalazek dostarcza sposób dostarczania dawki amfetaminy, który zapobiega euforii, obejmujący podanie potrzebującemu pacjentowi kompozycji utworzonej do dawkowania doustnego zawierającej amfetaminę kowalencyjnie połączoną z chemiczną cząstką, gdzie wspomniane poziomy amfetaminy we krwi zachowują efekt terapeutyczny, ale nie dają działania euforycznego.

[0023] W innym wykonaniu, kowalencyjne połączenie cząstki chemicznej istotnie zmniejsza możliwość przedawkowania poprzez zmniejszenie toksyczności amfetaminy w dawkach powyżej tych rozpatrywanych za terapeutyczne, podczas zachowania aktywności farmaceutycznej w normalnym zakresie dawkowania. Kowalencyjne połączenie cząstki chemicznej może zmniejszyć lub wyeliminować aktywność farmakologiczną amfetaminy. Dlatego też, przywrócenie aktywności wymaga uwolnienia amfetaminy z cząstki chemicznej. W wyższych dawkach częściowe lub całkowite nasycenie procesów odpowiedzialnych za uwalnianie amfetaminy może być osiągnięte, tym samym zmniejszając lub eliminując uwalnianie szkodliwych poziomów aktywnej amfetaminy. Na przykład, aspekty aktywności farmakologicznej, uwalniania, nasycenia są dalej przedstawione na figurach.

[0024] W innym wykonaniu wynalazku, kowalencyjne połączenie cząstki chemicznej istotnie zmniejsza możliwość przedawkowania poprzez zmniejszenie szybkości lub całkowitej ilości wchłaniania amfetaminy, gdy podana jest w dawkach powyżej tych rozpatrywanych jako terapeutyczne.

[0025] W innym wykonaniu wynalazku, kowalencyjne połączenie cząstki chemicznej istotnie zmniejsza możliwość przedawkowania przez zwiększenie szybkości lub całkowitej ilości klirensu amfetaminy, kiedy jest podawana w dawkach powyżej tych rozpatrywanych jako terapeutyczne.

[0026] Inne wykonanie dostarcza zastrzeżony związek do zastosowania w leczeniu pacjenta cierpiącego na zespół nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi, narkolepsję lub otyłość obejmując dostarczenie, podanie, przepisanie, itp. kompozycji według wynalazku.

[0027] Także przedstawiona jest metoda dostarczania amfetaminy, obejmująca dostarczenie pacjentowi terapeutycznie skutecznej ilości amfetaminy kowalencyjnie związanej z cząstką chemiczną, która zapewnia terapeutycznie biorównoważną AUC, w porównaniu do samej amfetaminy, ale nie zapewnia C_{max} co skutkuje stanem euforii, kiedy jest przyjmowana doustnie.

[0028] Inne cele, korzyści i wykonania według wynalazku są opisane poniżej i będą oczywiste z tego opisu i wykonania wynalazku.

SKRÓCONY OPIS RYSUNKÓW

[0029]

Fig. 1. Synteza koniugatów aminokwasu i amfetaminy.

Fig. 2. Synteza koniugatu lizyny i amfetaminy.

Fig. 3. Synteza koniugatu seryny i amfetaminy (odniesienie)

Fig. 4. Synteza koniugatu fenyloalaniny i amfetaminy. (odniesienie)

Fig. 5. Synteza koniugatu triglicyny i amfetaminy. (odniesienie)

Fig. 6. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy u poszczególnych zwierząt, którym podano doustnie *d*-amfetaminę lub L-lizyno-*d*-amfetaminę.

Fig. 7. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu doustnym siarczanu *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy (1,5mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 8. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu doustnym siarczanu *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 9. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu doustnym siarczanu *d*-

amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy (6 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 10. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy 30 minut po podaniu dawki dla wzrastających dawek L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (analiza ELISA).

Fig. 11. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (60 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 12. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 13. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po szybkim podaniu dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1,5 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 14. Osoczowe stężenia poziomów *d*-amfetaminy po podaniu doustnym kapsułek Dexadrine Spansule, rozniecionych kapsułek Dexadrine Spansule lub L-lizyno-*d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza ELISA).

Fig. 15A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 15A) i w uM (Fig. 15B), po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1,5 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 16A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 16A) i w uM (Fig. 16B) po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 17A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 17A) i w uM (Fig. 17B) po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (6 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 18A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 18A) i w uM (Fig. 18B) po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (12 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 19A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 19A) i w μ M (Fig. 19B) po podaniu doustnym lub siarczanu *d*-amfetaminy (60 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS). (odniesienie)

Fig. 20. Porównawcza biodostępność (C_{max}) L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminy w stosunku do wzrastających ludzkich równoważnych dawek u szczurów (mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Fig. 21. Porównawcza biodostępność (AUC_{inf}) L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminy w stosunku do wzrastających dawek u szczurów (mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Fig. 22. Porównawcza biodostępność (AUC_{inf}) L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminy w stosunku do wzrastających ludzkich równoważnych dawek u szczurów (mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Fig. 23. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 24. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 24A) i w μ M (Fig. 24B) po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 25. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po szybkim dożylnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1.5 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 26A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 26A), i w μ M (Fig. 26B), po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 27. Profil czasowy średniego stężenia osoczowego L-lizyno-*d*-amfetaminy po 30 minutowym wlewie dożylnym (2 mg/kg) lub po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy (2 mg/kg) u przytomnych samców psów rasy beagle (n=3).

Fig. 28. Profil czasowy osoczowego stężenia *d*-amfetaminy po 30 minutowym wlewie dożylnym lub po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy (2 mg/kg) u przytomnych samców psów rasy beagle (n=3).

Fig. 29A-B. Profil czasowy średniego osoczowego stężenia L-lizyno-*d*-amfetaminy i poziomy *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 29A), i w μ M (Fig. 29B), po 30 minutowym wlewie dożylnym (2 mg/kg) u przytomnych samców psów rasy beagle (n=3).

Fig. 30A-B. Profil czasowy średniego osoczowego stężenia L-lizyno-*d*-amfetaminy i poziomy *d*-amfetaminy w ng/ml (Fig. 30A), i w μ M (Fig. 30B), po doustnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (2 mg/kg) u przytomnych samców psów rasy beagle (n=3).

Fig. 31A-B. Profil czasowy poszczególnego osoczowego stężenia L-lizyno-*d*-amfetaminy po podaniu dożylnym (Fig. 31A) lub po podaniu doustnym (Fig. 31B) L-lizyno-*d*-amfetaminy u przytomnych samców psów rasy beagle. Zastosowana formuacja doustna zawiera roztwór i 0,2 mg/mL w wodzie.

Fig. 32A-B. Profil czasowy poszczególnego osoczowego stężenia *d*-amfetaminy po podaniu dożylnym (Fig. 32A) lub po podaniu doustnym (Fig. 32B) L-lizyno-*d*-amfetaminy u przytomnych samców psów rasy beagle.

Fig. 33. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1,8 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) samcom psów.

Fig. 34. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1,8 mg/kg zasady *d*-amfetaminy) samicom psów.

Fig. 35. Średnie ciśnienie krwi po szybkim podaniu dożylnym wzrastających ilości L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy u samców i samic psów.

Fig. 36. Lewokomorowe ciśnienie po szybkim dożylnym podaniu wzrastających ilości L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy u samców i samic psów.

Fig. 37. Aktywność ruchowa szczurów po doustnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy (cykl 5 godzinny).

Fig. 38. Aktywność ruchowa szczurów po doustnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy (cykl 12 godzinny).

Fig. 39. Aktywność ruchowa szczurów po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy (cykl 1 godzinny).

Fig. 40. Aktywność ruchowa szczurów po donosowym podaniu (z karboksymetylocelulożą) L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy (cykl 2 godzinny).

Fig. 41. Aktywność ruchowa szczurów po dożylnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub *d*-amfetaminy (cykl 3 godzinny).

Fig. 42. Biodostępność po donosowym podaniu odpornych na nadużywanie koniugatów amfetaminy, aminokwasu, di- i tripeptydu (analiza ELISA).

Fig. 43. Biodostępność po podaniu doustnym odpornych na nadużywanie koniugatów amfetaminy, aminokwasu, di- i tripeptydu (analiza ELISA).

Fig. 44. Biodostępność po podaniu dożylnym odpornego na nadużywanie koniugatu amfetaminy i tripeptydu (analiza ELISA).

Fig. 45. Biodostępność po podaniu donosowym odpornego na nadużywanie koniugatu amfetaminy i aminokwasu (analiza ELISA).

Fig. 46. Biodostępność po podaniu doustnym odpornego na nadużywanie koniugatu amfetaminy i aminokwasu (analiza ELISA).

Fig. 47. Biodostępność po podaniu dożylnym odpornych na nadużywanie koniugatów amfetaminy, aminokwasu, di- i tripeptydu (analiza ELISA).

Fig. 48. Biodostępność po podaniu donosowym odpornego na nadużywanie koniugatu amfetaminy i tripeptydu (analiza ELISA).

Fig. 49. Biodostępność po podaniu donosowym odpornych na nadużywanie koniugatów amfetaminy, aminokwasu i dipeptydu (analiza ELISA).

Fig. 50. Biodostępność po podaniu donosowym odpornego na nadużywanie koniugatu amfetaminy i dipeptydu zawierającego izomery D- i L-aminokwasu (analiza ELISA).

Fig. 51A-B. Osoczowe stężenia *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy w ng/mL dla poziomów w surowicy (Fig.51A) i w ng/g dla tkanki mózgowej (Fig.51B) po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (5mg/kg zasady *d*-amfetaminy) szczurom. Stężenia *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy w surowicy i tkance mózgowej zmierzono za pomocą LC/MS/MS (związek wskazany w nawiasie).

Fig. 52A-B. Osoczowe poziomy *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy (52A, ng/mL; 52B, μ M) przez 72 godzinny okres czasu po podaniu doustnym L-

lizyno-*d*-amfetaminy (25 mg mesylanu L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierający 7,37 mg zasady *d*-amfetaminy) ludziom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 53A-B. Osoczowe poziomy *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy (53A, ng/mL; 53B, μ M) przez 72 godzinny okres czasu po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy (25 mg mesylanu L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierający 22,1 mg zasady *d*-amfetaminy) ludziom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 54A-B. Osoczowe poziomy *d*-amfetaminy (54A, 0-12 godzin; 54B, 0-72 godziny) po doustnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (75 mg mesylanu L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierający 22,1 mg zasady *d*-amfetaminy) lub Adderall XR[®] (35 mg zawierający 21,9 mg zasady amfetaminy) ludziom (analiza LC/MS/MS).

Fig. 55A-B. Osoczowe poziomy *d*-amfetaminy (55A, 0-12 godzin; 55B, 0-72 godziny) po doustnym podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (75 mg mesylanu L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierający 22,1 mg zasady *d*-amfetaminy) lub Dexadrine Spansule[®] (30 mg zawierający 22,1 mg zasady amfetaminy) ludziom (analiza LC/MS/MS).

SZCZEGÓŁOWY OPIS WYNAŁAZKU

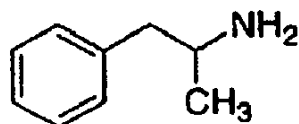
[0030] Zgodnie z niniejszym wynalazkiem i jak użyto tutaj, następujące pojęcia są zdefiniowane następującymi znaczeniami, chyba że wyraźnie określono inaczej. Dla dodatkowych sposobów przyłączania amfetaminy do nośników, zobacz zgłoszenie numer U.S.10/156,527, i/lub PCT/US03/05524 i/lub PCT/US03/05525.

[0031] Wynalazek wykorzystuje kowalencyjną modyfikację amfetaminy, aby zmniejszyć możliwość jej przedawkowania lub nadużywania. Amfetamina jest kowalencyjnie modyfikowana w sposób, który zmniejsza jej aktywność farmakologiczną, w porównaniu do niemodyfikowanej amfetaminy, w dawkach większych niż te rozpatrywane jako terapeutyczne. Kiedy podaje się ją w mniejszych dawkach, takich jak te przeznaczone do leczenia, kowalencyjnie zmodyfikowana amfetamina utrzymuje aktywność farmakologiczną podobną do tej, którą posiada amfetamina niemodyfikowana. Kowalencyjna modyfikacja amfetaminy może obejmować przyłączenie chemicznej cząstki za pomocą metod chemii konwencjonalnej.

[0032] Związki i kompozycje według wynalazku zapewniają mniejszą możliwość przedawkowania, mniejszą możliwość nadużywania lub uzależnienia, i/lub polepszają właściwości amfetaminy w odniesieniu do wysokich toksyczności lub prawie optymalnych profili uwalniania. Nie chcąc być ograniczonym przez powyższą teorię, wierzymy, że ochrona przed przedawkowaniem wynika z naturalnego mechanizmu bramkowania w miejscu hydrolizy, która ogranicza uwalnianie aktywnej amfetaminy z proleku w większych niż terapeutycznie przepisane ilości. Dlatego też, odporność na nadużywanie jest zapewniona przez ograniczenie "szczytu" lub "haju" osiąganego dzięki aktywnej amfetaminie uwalnianej przez prolek i ograniczenie skuteczności alternatywnych dróg podania. Ponadto, uważa się, że sam prolek nie przechodzi przez barierę krew mózg i tym samym jest zasadniczo nieobecny w centralnym układzie nerwowym.

[0033] "Kompozycja" jak użyto tutaj szeroko odnosi się do jakiegokolwiek kompozycji zawierającej opisany koniugat (y) cząsteczki. Kompozycja może obejmować suchą formulację, roztwór wodny lub sterylną kompozycję. Kompozycje zawierające cząsteczki tutaj opisane mogą być przechowywane w postaci liofilizowanej i mogą być związane ze środkiem stabilizującym takim jak węglowodan. W użyciu, kompozycja może być rozmieszczona w wodnym roztworze zawierającym sole, np. NaCl, detergenty, np. dodecylosiarczan sodu (SDS) i inne składniki.

[0034] "Amfetamina" oznacza sympatykomimetyczną pochodną fenetyloaminy, która posiada aktywność stymulującą centralny układ nerwowy, która posiada strukturę przedstawioną poniżej:



Amfetamina

[0035] Inne wykonania są opisane zgodnie z następującymi skrótami.

Lys-Amp = L-lizyno-*d*-amfetamina, Lys-Amph, Lizyno-Amfetamina, KAMP, K-amfetamina, lub (1-metylo-2-feniloetylo)amid kwasu 2,6-

diaminoheksanowego

[0036] Ponadto, następujące skróty mogą być zastosowane w patencie.

BOC = t-butyloksykarbonyl

CMC = karboksymetyloceluloza

DIPEA = diizopropylodetyloamina

mp = temperatura topnienia

NMR = magnetyczny rezonans jądrowy

OSu = ester hydroksysukcynimidowy

[0037] "W sposób niezgodny z instrukcjami producenta" oznacza to spożycie ilości większych niż ilości zapisane na etykiecie lub zalecane przez licencjonowanego lekarza, i/lub zmienianie jakimikolwiek sposobami (np. rozgniatanie, łamanie, topienie, rozdzielanie, itp.) dawki formułacji tak, że kompozycja może być wstrzykiwana, inhalowana lub palona.

[0038] Użycie takich zwrotów jak "zmniejszony", "zredukowany", "pomniejszony" lub "obniżony" oznacza co najmniej 10% zmianę w aktywności farmakologicznej, większe procentowe zmiany są korzystne do zmniejszenia możliwości nadużywania i możliwości przedawkowania. Na przykład, zmiana może być także większa niż 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, lub ich wzrosty.

W szczególności, amfetamina jest dekstroamfetaminą.

Amfetamina wiąże się do określonych miejsc, aby dać różne działania (Hoebel, *i wsp.*, 1989). Przyłączenie pewnych chemicznych cząstek może w ten sposób zmniejszyć lub ochronić przed wiązaniem tych biologicznych docelowych miejsc. Ponadto, kowalencyjna modyfikacja może zapobiec aktywności stymulującej przez uniemożliwienie przejścia leku przez barierę krew-mózg. Korzystnie, wchłanianie kompozycji do mózgu jest uniemożliwiane lub istotnie zmniejszone i/lub opóźnione kiedy dostarczenie odbywa się drogami innymi niż podanie doustne.

Oczekuje się, że cząsteczka chemiczna może mieć wpływ na opóźnienie uwalniania w przewodzie pokarmowym i zapobiec szybkiemu rozpoczęciu pożądanej aktywności, szczególnie kiedy dostarczenie odbywa się drogami parenteralnymi. (Hoebel, B. G., L. Hernandez, *i wsp.*, "Microdialysis studies of

brain norepinephrine, serotonin, and dopamine release during ingestive behavior. Theoretical and clinical implications." Ann N Y Acad Sci 575: 171-91) (1989).

[0039] Dla każdego z wyliczonych wykonania, aminokwas jest naturalnie występującym (L-) aminokwasem lizyną.

[0040] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do stosowania w zapobieganiu przedawkowania zawierająca amfetaminę, która jest kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną.

[0041] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do bezpiecznego dostarczenia amfetaminy zawierająca terapeutycznie skuteczną ilość wspomnianej amfetaminy, która jest kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną, gdzie wspomniana cząstka chemiczna zmniejsza szybkość wchłaniania amfetaminy w porównaniu do dostarczenia niezwiązanej amfetaminy.

[0042] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do zastosowania w zmniejszeniu toksyczności amfetaminy zawierająca amfetaminę, która jest kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną, gdzie wspomniana cząstka chemiczna zwiększa szybkość usuwania, kiedy jest podawana w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego wspomnianej amfetaminy.

[0043] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do zastosowania w zmniejszeniu toksyczności amfetaminy zawierająca amfetaminę, która jest kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną, gdzie wspomniana cząstka chemiczna zapewnia krzywą uwalniania w osoczu, która nie przekracza poziomu toksyczności amfetaminy kiedy jest podawana w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego amfetaminy.

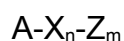
[0044] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do zmniejszania biodostępności amfetaminy, zawierająca amfetaminę kowalencyjnie związaną z cząstką chemiczną, gdzie wspomniana związana amfetamina utrzymuje krzywą uwalniania w osoczu dla stanu stacjonarnego, która zapewnia terapeutycznie skuteczną biodostępność, ale uniemożliwia gwałtowne wzrosty lub zwiększone stężenia w surowicy krwi w porównaniu do niezwiązanej amfetaminy, kiedy jest podawana w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego amfetaminy.

[0045] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do zapobiegania nagłemu wzrostowi C_{max} dla amfetaminy, kiedy przyjmowana jest inaczej niż doustnie, mimo

że wciąż zapewnia krzywą terapeutycznie skutecznej biodostępności jeśli jest przyjęta doustnie zawierając amfetaminę, która jest kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną.

[0046] Innym wykonaniem wynalazku jest kompozycja do zastosowania w zapobieganiu profilowi toksycznego uwalniania u pacjenta, zawierająca amfetaminę kowalencyjnie związaną z chemiczną cząstką, gdzie wspomniana związana amfetamina utrzymuje krzywą uwalniania w osoczu dla stanu stacjonarnego, która zapewnia terapeutycznie skuteczną biodostępność, ale zapobiega nagłym wzrostom lub zwiększaniu się stężeń w surowicy krwi w porównaniu do niezwiązanej amfetaminy.

[0047] Innym wykonaniem wynalazku jest związek o Wzorze I:



w którym A oznacza dekstroamfetaminę jak zdefiniowano tutaj; X oznacza L-lizynę jak zdefiniowano tutaj i n oznacza 1 i 50; i Z dalej oznacza chemiczną cząstkę inną niż X, która działa jako adjuwant i m oznacza 0.

[0048] Wykonania wynalazku dostarczają kompozycje amfetaminy, które pozwalają amfetaminie być skuteczną terapeutycznie, kiedy dostarczane w odpowiedniej dawce, ale zmniejszają szybkość wchłaniania lub stopień biodostępności amfetaminy, kiedy podawane w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego amfetaminy. Wykonania według wynalazku także dostarczają kompozycje amfetaminy, w których kowalencyjnie związana cząstka chemiczna zwiększa szybkość usuwania amfetaminy, kiedy są podawane w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego amfetaminy.

[0049] W innym wykonaniu, kompozycje amfetaminy mają istotnie niższą toksyczność w porównaniu do niezwiązanej amfetaminy. W innym wykonaniu, kompozycje amfetaminy zmniejszają lub eliminują możliwość przedawkowania przez podanie doustne. W innym wykonaniu, kompozycje amfetaminy zmniejszają lub eliminują możliwość przedawkowania przez podanie donosowe. W innym wykonaniu, kompozycje amfetaminy zmniejszają lub eliminują możliwość przedawkowania przez wstrzyknięcie. W innym wykonaniu, kompozycje amfetaminy zmniejszają lub eliminują możliwość przedawkowania przez wdychanie.

[0050] W innym wykonaniu, koniugaty amfetaminy według wynalazku mogą ponadto zawierać mieszaninę polimerów, która obejmuje hydrofilowy polimer i/lub polimer nierozpuszczalny w wodzie. Polimery mogą być stosowane zgodnie ze standardami branżowymi, aby dalej umacniać właściwości przedłużonego uwalniania/odporności na nadużywanie koniugatu amfetaminy bez zmniejszenia odporności na nadużywanie. Na przykład, kompozycja może obejmować: około 70% do około 100% wagowych koniugatu amfetaminy, od około 0.01% do około 10% hydrofilowego polimeru (np. hydroksypropylometylocelulozy), od około 0.01% do około 2.5% nierozpuszczalnego w wodzie polimeru (np. żywicy akrylowej), od około 0.01% do około 1.5% substancji pomocniczych (np. stearynianu magnezu) i od około 0.01% do około 1% wagowych barwnika.

[0051] Hydrofilowe polimery odpowiednie do zastosowania w formulacjach o przedłużonym uwalnianiu obejmują jedną lub więcej naturalnych lub częściowo lub całkowicie syntetycznych hydrofilowych gum takich jak akacja, tragakanta, mączka chleba świętojańskiego, guma guar lub guma karaya, modyfikowane substancje celulozowe takie jak metyloceluloza, hydroksymetyloceluloza, hydroksypropylometyloceluloza, hydroksypropyloceluloza, hydroksyetyloceluloza, karboksymetyloceluloza, substancje białkowe takie jak agar, pektyna, karagenina, i alginiany; i inne hydrofilowe polimery takie jak karboksypolimetylen, żelatyna, kazeina, zeina, bentonit, glinokrzemian magnezu, polisacharydy, pochodne skrobi modyfikowanej, i inne hydrofilowe polimery znane fachowcom z dziedziny, lub połączenie takich polimerów. Te hydrofilowe polimery tężeją i będą się rozpuszczać powoli w wodnym kwaśnym medium w ten sposób umożliwiając koniugatowi amfetaminy przedyfundować z żelu w żołądku. Kiedy żel dotrze do jelit, rozpuści się w kontrolowanych ilościach w medium o wyższym pH aby umożliwić dalsze przedłużone uwalnianie. Korzystnymi polimerami hydrofilowymi są hydroksypropylometylocelulozy, takie jak te wytworzone przez Firmę The Dow Chemical Company i znane jako etery Methocel, takie jak Methocel E10M.

[0052] Inne formulacje mogą ponadto obejmować farmaceutyczne substancje dodatkowe w tym, ale nie wyłącznie: środki smarujące takie jak stearynian magnezu, stearynian wapnia, stearynian cynku, sproszkowany kwas stearynowy, uwodornione oleje roślinne, talk, glikol polietylenowy, i oleje mineralne, barwniki

takie jak Zieleń Jeziora Szmaragdowego, FD&C Czerwień Nr 40, FD&C Żółć Nr 6, D&C Żółć Nr 10, lub FD&C Błękit Nr 1 i inne różne certyfikowane dodatkowe barwniki (Zobacz 21 CFR, Część 74); lepszczka takie jak sacharoza, laktoza, żelatyna, pasta skrobiowa, akacja, tragakanta, poliwinylpirolidon, glikol polietylenowy, Pullulan i syrop kukurydziany; substancje poślizgowe takie jak koloidalny dwutlenek krzemu i talk, środki aktywne powierzchniowo takie jak laurylosiarczan sodu, sodowy sulfobursztynian dioktylu, trietanolamina, polioksoetylenosorbitan, poloksalkol, i czwartorzędowe sole amoniowe; środki konserwujące i stabilizujące; substancje pomocnicze takie jak laktoza, mannitol, glukoza, fruktoza, ksyloza, galaktoza, sacharoza, maltoza, ksylitol, sorbitol, sole chlorkowe, siarczanowe i fosforanowe potasu, sodu i magnezu; i/lub jakiegokolwiek inne farmaceutyczne substancje dodatkowe znane fachowcom z dziedziny. W pewnym korzystnym wykonaniu, formułacja o przedłużonym uwalnianiu dalej zawiera stearynian magnezu i Zieleń Jeziora Szmaragdowego.

[0053] Koniugat amfetaminy, który jest ponadto tworzony z substancjami pomocniczymi, może być wytwarzany zgodnie z jakąkolwiek odpowiednią metodą znaną fachowcom z dziedziny produkcji środków farmaceutycznych. Na przykład, koniugat amfetaminy i hydrofilowy polimer mogą być wymieszane w mikserze z porcją wody w celu utworzenia mokrego granulatu. Granulat może być wysuszony w celu otrzymania granulki koniugatu amfetaminy zamkniętej w kapsułkach z hydrofilowego polimeru. Otrzymany granulat może być mielony, przesiany, następnie zmieszany z różnymi farmaceutycznymi substancjami dodatkowymi takimi jak nierozpuszczalne polimery, i/lub dodatkowe hydrofilowe polimery. Formułacja może następnie być tabletkowana i może ponadto być powlekana powłoczką ochronną, która szybko rozpuszcza się lub rozprasza w sokach trawiennych.

[0054] Jednak, powinno się zauważyć, że koniugat amfetaminy kontroluje uwalnianie amfetaminy do przewodu pokarmowego przez dłuższy okres czasu powodując polepszony profil w porównaniu do kombinacji o natychmiastowym uwalnianiu i zabezpieczenie przed nadużywaniem bez dodatku powyższych substancji dodatkowych. W korzystnym wykonaniu, nie są wymagane żadne dalsze substancje dodatkowe o przedłużonym uwalnianiu, aby osiągnąć

splaszczoną lub zmniejszoną krzywą farmakokinetyczną (np. zmniejszone działanie euforyzujące) podczas gdy osiągnięte jest uwalnianie terapeutycznie skutecznych ilości amfetaminy, kiedy jest ona przyjmowana doustnie.

[0055] Związki według wynalazku mogą być podane w różnych postaciach dawkowania. Jakakolwiek biologicznie dopuszczalna postać dawkowania znana fachowcom z dziedziny i ich kombinacje są rozważane. Przykłady korzystnych postaci dawkowania obejmują, bez ograniczeń, tabletki do żucia, tabletki szybko rozpuszczające się, tabletki musujące, proszki rozpuszczalne pod wpływem wody, eliksiry, ciecze, roztwory, zawiesiny, emulsje, tabletki, tabletki wielowarstwowe, tabletki dwuwarstwowe, kapsułki, miękkie żelatynowe kapsułki, twarde żelatynowe kapsułki, kapletki, pastylki do ssania, pastylki do żucia, kulki, proszki, granulki, cząsteczki, mikrocząsteczki, granulki do sporządzania zawiesiny, kapsułki i ich połączenia.

[0056] Najbardziej skutecznymi sposobami dostarczenia związków odpornych na nadużywanie według wynalazku jest podanie doustne, pozwalające na maksymalne uwolnienie amfetaminy i zapewniające skuteczność terapeutyczną i/lub przedłużone uwalnianie podczas zachowania odporności na nadużywanie. Kiedy amfetamina zostanie dostarczona drogą doustną, jest uwalniana do krążenia, korzystnie przez dłuższy okres czasu w porównaniu do samej amfetaminy.

[0057] Formulacje według wynalazku odpowiednie do podania doustnego mogą występować jako odrębne jednostki, takie jak kapsułki, kapletki lub tabletki. Te formulacje doustne także mogą obejmować roztwór lub zawiesinę w cieczy wodnej lub cieczy nie-wodnej. Formulacja może być emulsją, taką jak emulsja olej w wodzie lub emulsja woda w oleju. Oleje mogą być podane przez dodanie oczyszczonych i sterylnych cieczy do przygotowanego dojelitowego preparatu, który jest następnie umieszczany w rurce żywieniowej pacjenta, który nie może połykać.

[0058] Miękkie żelowe lub miękkie żelatynowe kapsułki mogą być przygotowane, na przykład przez rozproszenie formulacji w odpowiednim nośniku (powszechnie stosowane są oleje roślinne) w celu otrzymania mieszaniny o wysokiej lepkości. Ta mieszanina jest następnie zamykana w kapsułce z powłoką opartą na żelatynie

przy użyciu technologii i urządzeń znanych fachowcom z przemysłu miękkiego żelu. Tak wytworzone jednostki przemysłowe są następnie suszone do suchej masy.

[0059] Tabletki do żucia, na przykład mogą być przygotowane poprzez zmieszanie formułacji z substancjami pomocniczymi zaprojektowanymi do tworzenia odpowiednio miękkiej, aromatyzowanej postaci dawkowania tabletki, która ma być bardziej żuta niż połykana. Konwencjonalne procedury i urządzenia do tabletkowania, to jest bezpośrednia kompresja i granulowanie, tj. lub uderzenie przed kompresją, mogą być wykorzystane. Osoby zaangażowane w produkcję stałych farmaceutycznych postaci dawek dobrze znają się na stosowanych procesach i urządzeniach, jako że postać dawkowania przeznaczona do żucia jest bardzo popularną postacią dawkowania w przemyśle farmaceutycznym.

[0060] Tabletki powlekane filmem, na przykład mogą być wytworzone przez powlekanie tabletek przy użyciu technik takich jak metody powlekania obrotowego lub metody zawieszenia pneumatycznego w celu naniesienia przylegającej warstwy filmu na tabletkę.

[0061] Skompresowane tabletki, mogą na przykład być przygotowane przez zmieszanie formułacji z substancjami pomocniczymi, które mają na celu zwiększenie właściwości wiążących nad właściwościami rozpadu. Mieszanina jest albo bezpośrednio poddawana kompresji albo granulowana, a następnie poddawana kompresji przy użyciu metod i urządzeń znanych fachowcom z przemysłu. Otrzymane jednostki dawkowania skompresowanych tabletek są następnie pakowane zgodnie z potrzebą rynku, tj. dawki jednostkowe, rolki, butelki, blistry, itp.

[0062] Wynalazek także rozważa stosowanie biologicznie dopuszczalnych nośników, które mogą być przygotowane z szerokiego zakresu materiałów. Bez ograniczeń, takie materiały obejmują rozpuszczalniki, substancje wiążące i lepiszcza, środki smarujące, plastyfikatory, środki rozdrabniające, barwniki, substancje pęczniejące, środki aromatyzujące, słodziki i różnorodne materiały takie jak bufony i adsorbenty w celu przygotowania określonej kompozycji leczniczej.

[0063] Substancje wiążące mogą być wybrane z szerokiego zakresu materiałów takich jak hydroksypropylometylceluloza, etylceluloza lub inne odpowiednie

pochodne celulozy, poliwinylpirolidon, kopolimery kwasu akrylowego i metakrylowego, farmaceutyczna glazura, gумы, pochodne mleka, takie jak serwatka, skrobie i pochodne, jak również inne konwencjonalne substancje wiążące znane fachowcom z dziedziny. Przykładowymi nieograniczonymi rozpuszczalnikami są woda, etanol, alkohol izopropylowy, chlorek metylenu lub ich mieszaniny i połączenia. Przykładowe nieograniczone substancje pęczniejące obejmują cukier, laktozę, żelatynę, skrobię i dwutlenek krzemu.

[0064] Korzystne plastyfikatory mogą być wybrane z grupy składającej się z ftalanu dietylu, sebacynianu dietylu, cytrynianu trietylu, kwasu cronotic, glikolu propylenowego, ftalanu butylu, sebacynianu dibutyli, oleju rycynowego i ich mieszanin, bez ograniczenia. Jak wynika, plastyfikatory mogą być z natury hydrofobowe jak również hydrofilowe. nierozpuszczalne w wodzie substancje hydrofobowe, takie jak ftalan dietylu, sebacynian dietylu i olej rycynowy są używane do opóźnienia uwalniania rozpuszczalnych w wodzie witamin, takich jak witamina B6 i witamina C. W odróżnieniu, hydrofilowe plastyfikatory są stosowane kiedy użyte są nierozpuszczalne w wodzie witaminy, które wspierają rozpuszczanie zawartego filmu, powodując powstanie kanałów w powierzchni, które wspierają uwalnianie odżywczej kompozycji.

[0065] Powinno być zrozumiałe, że poza składnikami w szczególności wspomnianymi powyżej, formułacje według tego wynalazku mogą obejmować inne odpowiednie środki, takie jak środki zapachowe, środki konserwujące i przeciwutleniacze. Takie przeciwutleniacze będą żywieniowo dopuszczalne i mogą obejmować witaminę E, karoten, BHT lub inne przeciwutleniacze znane fachowcom z dziedziny.

[0066] Innymi związkami, które mogą być zawarte poprzez domieszanie są na przykład leczniczo obojętne składniki, np. rozpuszczalnik stały i ciekły, taki jak laktoza, dekstroza, sacharoza, celuloza, skrobia lub fosforan wapnia dla tabletek lub kapsulek, olej z oliwek lub oleinian etylu dla miękkich kapsulek i woda lub olej roślinny dla zawiesin lub emulsji; środki smarujące takie jak krzemionka, talk, kwas stearynowy, stearynian magnezu lub wapnia i/lub glikole polietylenowe; środki żelujące takie jak glina koloidalna; środki zagęszczające takie jak tragakanta lub alginian sodu, środki wiążące takie jak skrobie, gумы arabskie, żelatyna,

metyloceluloza, karboksymetyloceluloza lub poliwinylpirolidon; środki rozdrabniające takie jak skrobia, kwas alginowy, alginiany lub glikolan sodowy skrobi; mieszaniny musujące; barwniki, słodziki; środki zwilżające takie jak lecytyna, polisorbaty lub laurylosiarczany; i inne terapeutycznie dopuszczalne składniki dodatkowe, takie jak środki pochłaniające wilgoć, środki konserwujące, bufony i przeciwutleniacze, które są znanymi substancjami dodatkowymi dla takich formacji.

[0067] Do podania doustnego, drobne proszki lub granulki zawierające środki rozcieńczające, rozpraszające i/lub powierzchniowo aktywne mogą być zanurzone, w wodzie lub syropie, w kapsułkach lub saszetkach w stanie suchym, w nie-wodnej zawieszynie, w której mogą być zawarte środki zawieszające, lub w zawieszynie w wodzie lub syropie. Gdzie jest to pożądane lub konieczne, mogą być zawarte środki smakowe, konserwujące, zawieszające, zagęszczające lub emulsyfikujące.

[0068] Ciekłymi rozproszeniami do podania doustnego mogą być syropy, emulsje lub zawiesiny. Syropy mogą zawierać jako nośnik, na przykład sacharozę lub sacharozę z glicerolem i/lub mannitolem i/lub sorbitolem. Zawiesiny i emulsje mogą zawierać nośnik, na przykład naturalną gumę, agar, alginian sodu, pektynę, metylocelulozę, karboksymetylocelulozę lub alkohol poliwinylowy.

[0069] Zakres dawek dla osób dorosłych jest zależny od licznych czynników w tym wieku, masy ciała i stanu pacjenta. Tabletki i inne postacie prezentacji dostarczonej w odrębnych jednostkach wygodnie zawierają dawkę dzienną, lub odpowiednią jej część, jednego lub więcej związków według wynalazku. Na przykład, jednostki mogą zawierać od 5mg do 500mg, ale najczęściej od 10mg do 250mg, jednego lub więcej związków według wynalazku.

[0070] Jest także możliwe dla postaci dawkowania, aby połączyć jakiegokolwiek formy uwalniania znane fachowcom z dziedziny ze stanu techniki. Obejmują one natychmiastowe uwalnianie, przedłużone uwalnianie, impulsowe uwalnianie, zmienne uwalnianie, kontrolowane uwalnianie, zsynchronizowane uwalnianie, długotrwałe uwalnianie, opóźnione uwalnianie, długie działanie i ich kombinacje. Możliwość uzyskania właściwości natychmiastowego uwalniania, przedłużonego uwalniania, impulsowego uwalniania, zmiennego uwalniania, kontrolowanego uwalniania, zsynchronizowanego uwalniania, długotrwałego uwalniania,

opóźnionego uwalniania, długiego działania i ich kombinacji jest znana w dziedzinie.

[0071] Kompozycje według wynalazku mogą być podawane w częściowej, tj. niecałkowitej dawce, jeden lub więcej razy podczas 24 godzinnego okresu, pojedynczej dawce podczas 24 godzinnego okresu czasu, podwójnej dawce podczas 24 godzinnego okresu czasu, lub więcej niż podwójnej dawce podczas 24 godzinnego okresu czasu. Niecałkowite, podwójne lub inne wielokrotne dawki mogą być przyjmowane jednocześnie lub w różnych przedziałach czasowych podczas 24 godzinnego okresu czasu. Dawki mogą być nierównymi dawkami w odniesieniu do poszczególnych składników w różnych przedziałach czasowych podania.

[0072] Podobnie, kompozycje według wynalazku mogą być dostarczone w blistrze lub innym takim farmaceutycznym opakowaniu. Dalej, kompozycje według niniejszego wynalazku mogą ponadto obejmować lub występować z wskazówkami umożliwiającymi osobnikom identyfikowanie kompozycji jako produktów dla przepisane go leczenia. Wskazówki mogą dodatkowo obejmować wskazanie powyżej określonych okresów czasu do podania kompozycji. Na przykład, wskazówki mogą być wskazówkami czasu wskazującymi określony lub zwykły czas dnia do podania kompozycji, lub wskazówki mogą być wskazówkami dnia wskazującymi dzień tygodnia do podania kompozycji. Blister lub inne farmaceutyczne opakowanie może także obejmować drugi farmaceutyczny produkt.

[0073] Będzie docenione, że aktywność farmakologiczna kompozycji według wynalazku może być określona przy użyciu standardowych modeli farmakologicznych, które są znane w dziedzinie. Ponadto, będzie docenione, że kompozycje według wynalazku mogą być wprowadzone lub zawarte w odpowiedniej macierzy polimerowej lub błonie dla dostarczenia do określonego miejsca, lub mogą być funkcjonalizowane określonymi środkami celowymi zdolnymi do doprowadzenia do dostarczenia do określonego miejsca. Te techniki, jak również techniki dostarczenia leku, są dobrze znane w dziedzinie.

[0074] W innym wykonaniu według wynalazku, rozpuszczalność i szybkość rozpadu kompozycji istotnie zmienia się w warunkach fizjologicznych spotykanych

w jelicie, na powierzchni śluzowej lub w krwiobiegu. W innym wykonaniu rozpuszczalność i szybkość rozpadu istotnie zmniejsza biodostępność amfetaminy szczególnie w dawkach powyżej tych przeznaczonych do leczenia. W innym wykonaniu, zmniejszenie biodostępności pojawia się po podaniu donosowym. W innym wykonaniu, zmniejszenie biodostępności pojawia się po podaniu dożylnym.

[0075] Dla każdego z opisanych wykonań, jedna lub więcej następujących cech może być uzyskana: Toksyczność koniugatu amfetaminy jest istotnie niższa niż ta amfetaminy niezwiązanej. Kowalencyjnie związana cząstka chemiczna zmniejsza lub eliminuje możliwość przedawkowania przez podanie doustne. Kowalencyjnie związana cząstka chemiczna zmniejsza lub eliminuje możliwość przedawkowania lub nadużywania przez podanie donosowe. Kowalencyjnie związana cząstka chemiczna zmniejsza lub eliminuje możliwość przedawkowania lub nadużywania przez wstrzyknięcie.

[0076] Wynalazek dalej dostarcza metody do zmiany związków amfetaminy w sposób, który zmniejsza możliwość ich nadużywania. Wynalazek dostarcza różne sposoby regulacji farmaceutycznej dawki przez kowalencyjne przyłączenie amfetaminy do różnych chemicznych cząstek. Jedno wykonanie dostarcza metodę zapobiegania przedawkowaniu obejmującą podanie osobnikowi amfetaminy, która została kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną.

[0077] Wynalazek może być zastosowany w metodzie bezpiecznego dostarczenia amfetaminy obejmującej zapewnienie terapeutycznie skutecznej ilości amfetaminy, która została kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną, gdzie cząstka chemiczna zmniejsza szybkość wchłaniania amfetaminy w porównaniu do dostarczenia niezwiązanej amfetaminy.

[0078] Wynalazek może być zastosowany w metodzie zmniejszenia toksyczności amfetaminy obejmującej dostarczenie pacjentowi amfetaminy, która została kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną, gdzie cząstka chemiczna zwiększa szybkość klirensu farmakologicznie aktywnej amfetaminy (tj. uwalnianej amfetaminy), kiedy jest podawana w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego amfetaminy.

[0079] Wynalazek może być zastosowany w metodzie zmniejszenia toksyczności amfetaminy obejmującej dostarczenie pacjentowi amfetaminy, która została

kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną, gdzie cząstka chemiczna zapewnia krzywą uwalniania w osoczu, która nie zwiększa się powyżej poziomu toksyczności amfetaminy, kiedy podawana jest w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego dla niezwiązanej amfetaminy.

[0080] Wynalazek może być zastosowany w metodzie zmniejszenia biodostępności amfetaminy obejmującej dostarczenie amfetaminy kowalencyjnie związanej z chemiczną cząstką, w której związana amfetamina utrzymuje krzywą uwalniania w osoczu dla stanu stacjonarnego, która zapewnia terapeutycznie skuteczną biodostępność, ale zapobiega nagłym wzrostom lub zwiększeniu stężeń w surowicy krwi w porównaniu do niezwiązanej amfetaminy kiedy jest podawana w dawkach przekraczających te z zakresu terapeutycznego dla niezwiązanej amfetaminy.

[0081] Wynalazek może być zastosowany w metodzie zapobiegania nagłemu wzrostowi C_{max} dla amfetaminy pomimo tego, że wciąż zapewnia krzywą terapeutycznie skutecznej biodostępności obejmującej dostarczenie amfetaminy, która została kowalencyjnie związana z cząstką chemiczną.

[0082] W innym wykonaniu, wynalazek dostarcza krzywe biodostępności podobne do tych z Figur 6-55.

[0083] Wynalazek może być zastosowany w metodzie do zapobiegania profilowi toksycznego uwalniania u pacjenta obejmującej podanie pacjentowi amfetaminy kowalencyjnie związanej z chemiczną cząstką, gdzie wspomniana związana amfetamina utrzymuje krzywą uwalniania w osoczu dla stanu stacjonarnego, która zapewnia terapeutycznie skuteczną biodostępność, ale zapobiega nagłym wzrostom lub zwiększeniu stężeń w surowicy krwi w porównaniu do niezwiązanej amfetaminy, szczególnie kiedy jest przyjmowana w dawkach powyżej przepisanych ilości.

[0084] Wynalazek może być zastosowany w metodzie do zmniejszenia lub zapobiegania nadużywaniu amfetaminy obejmującej dostarczenie, podanie lub przepisanie wspomnianej kompozycji potrzebnemu człowiekowi, gdzie wspomniana kompozycja obejmuje cząstkę chemiczną kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy tak, że aktywność farmakologiczna amfetaminy jest zmniejszona kiedy kompozycja jest stosowana w sposób niezgodny z zaleceniami producenta.

[0085] Wynalazek może także być stosowany w metodzie do zmniejszenia lub zapobiegania nadużywaniu amfetaminy obejmującej spożycie koniugatu amfetaminy według wynalazku, gdzie wspomniany koniugat zawiera chemiczną cząstkę kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy tak, że aktywność farmakologiczna amfetaminy jest istotnie zmniejszona gdy kompozycja jest stosowana w sposób niezgodny z zaleceniami producenta.

[0086] Wynalazek może także być stosowany w metodzie zapobiegania przedawkowaniu amfetaminy obejmującej dostarczenie, podanie lub przepisanie kompozycji amfetaminy według wynalazku potrzebującemu człowiekowi, gdzie wspomniana kompozycja zawiera chemiczną cząstkę kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy w sposób, który zmniejsza możliwość przedawkowania amfetaminy.

[0087] Wynalazek może być stosowany w metodzie zapobiegania przedawkowaniu amfetaminy obejmującej spożycie kompozycji amfetaminy według wynalazku, gdzie wspomniana kompozycja zawiera chemiczną cząstkę kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy w sposób, który zmniejsza możliwość przedawkowania amfetaminy.

[0088] Wynalazek może być stosowany w metodzie do zmniejszenia lub zapobiegania działaniu euforyzującemu amfetaminy obejmującej dostarczenie, podanie lub przepisanie potrzebującemu człowiekowi wspomnianej kompozycji zawierającej chemiczną cząstkę kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy tak, że aktywność farmakologiczna amfetaminy jest zmniejszona, gdy kompozycja jest stosowana w sposób niezgodny z zaleceniami producenta.

[0089] Wynalazek może być stosowany w metodzie do zmniejszenia lub zapobiegania działaniu euforyzującemu amfetaminy, obejmującej spożycie wspomnianej kompozycji zawierającej chemiczną cząstkę kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy tak że aktywność farmakologiczna amfetaminy jest zmniejszona gdy kompozycja jest stosowana w sposób niezgodny z zaleceniami producenta.

[0090] Innym wykonaniem wynalazku jest takie, gdzie wspomniana kompozycja amfetaminy jest dostosowana do podania doustnego i gdzie wspomniana amfetamina jest odporna na uwalnianie ze wspomnianej chemicznej cząstki, gdy kompozycja jest podawana parenteralnie, tak jak donosowo lub dożylnie.

Korzystnie, wspomniana amfetamina może być uwalniana ze wspomnianej chemicznej cząstki w obecności kwasu i/lub enzymów obecnych w żołądku, jelitach lub surowicy krwi. Opcjonalnie, wspomniana kompozycja może być w postaci tabletki, kapsułki, roztworu doustnego, doustnej zawiesiny lub innej doustnej postaci dawkowania z omówionych tutaj.

[0091] Jest także ujawnione, że kowalencyjne przyłączenie może obejmować wiązanie estrowe lub węglanowe.

[0092] Kompozycja może dawać efekt terapeutyczny bez istotnej euforii. Korzystnie, wspomniana kompozycja amfetaminy zapewnia terapeutycznie biorównoważną AUC w porównaniu do samej amfetaminy, ale zapewnia C_{max} które skutkuje euforią.

[0093] Wynalazek może być stosowany w metodzie do zmniejszenia lub zapobiegania nadużywaniu amfetaminy obejmującej doustne podanie kompozycji amfetaminy według wynalazku potrzebującemu człowiekowi, gdzie wspomniana kompozycja obejmuje aminokwas lub peptyd (np. lizynę) kowalencyjnie przyłączoną do amfetaminy tak, że aktywność farmakologiczna amfetaminy jest zmniejszona gdy kompozycja jest stosowana w sposób niezgodny z zaleceniami producenta.

[0094] Wynalazek może także być stosowany w metodzie zapobiegania przedawkowaniu amfetaminy obejmującej doustne podanie kompozycji amfetaminy potrzebującemu człowiekowi, gdzie wspomniana kompozycja obejmuje aminokwas lub peptyd (np. lizynę) kowalencyjnie przyłączony do amfetaminy w sposób, który zmniejsza możliwość przedawkowania amfetaminy.

[0095] Wynalazek może także być stosowany w metodzie do zmniejszenia lub zapobiegania działaniu euforyzującemu amfetaminy obejmującej doustne podanie kompozycji amfetaminy potrzebującemu człowiekowi, gdzie wspomniana kompozycja obejmuje aminokwas lub peptyd (np. lizynę) kowalencyjnie przyłączony do amfetaminy tak, że aktywność farmakologiczna amfetaminy jest zmniejszona gdy kompozycja jest stosowana w sposób niezgodny z zaleceniami producenta.

[0096] Następujące właściwości mogą być osiągnięte przez wiązanie amfetaminy do cząstki chemicznej. W pewnym wykonaniu, toksyczność związku może być

mniej niż ta amfetaminy kiedy amfetamina jest dostarczona w stanie niezwiązanym lub jako jej sól. W innym wykonaniu, możliwość przedawkowania przez podanie doustne jest zmniejszona lub wyeliminowana. W innym wykonaniu, możliwość przedawkowania przez podanie donosowe jest zmniejszona lub wyeliminowana. W innym wykonaniu, możliwość przedawkowania przez podanie przez wstrzyknięcie jest zmniejszona lub wyeliminowana.

[0097] Wynalazek może być stosowany do leczenia różnych chorób lub stanów poprzez podanie związków lub kompozycji według wynalazku, które ponadto obejmują zwykle przepisywane środki czynne dla odpowiedniego stanu chorobowego lub choroby, gdzie amfetamina jest kowalencyjnie przyłączona do chemicznej cząstki. Na przykład, wynalazek może być stosowany w metodzie leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) przez podanie pacjentowi amfetaminy kowalencyjnie przyłączonej do chemicznej cząstki. Wynalazek może także być stosowany w metodzie leczenia zaburzenia związanego z deficytem uwagi (ADD) obejmującej podanie pacjentowi związków lub kompozycji według wynalazku, amfetaminy kowalencyjnie przyłączonej do chemicznej cząstki.

[0098] Wynalazek może być także stosowany w metodzie leczenia narkolepsji obejmującej podanie pacjentowi związków lub kompozycji według wynalazku.

[0099] W celu ułatwienia pełniejszego zrozumienia wynalazku, poniżej dostarczone są Przykłady.

Przykłady

Przykład 1. Ogólna synteza koniugatów aminokwas-amfetamina.

[0100] Koniugaty aminokwasowe zsyntetyzowano za pomocą ogólnej metody opisanej na Fig.1-5.

Przykład 2. Synteza L-lizyno-*d*-amfetaminy.

[0101] L-lizyno-*d*-amfetaminę zsyntetyzowano (zobacz Fig.2) za pomocą następującej metody:

a. Sprzężenie

[0102]

Odczynniki	MW	Ciężar	mmole	Równoważniki molowe
Wolna zasada <i>d</i> -amfetaminy	135,2	4,75 g	35,13	1
Boc-Lys(Boc)-OSu	443,5	15,58 g	35,13	1
Di- <i>i</i> Pr-Et-Amina	129	906 mg	7,03	0,2, <i>d</i> =0,74, 1,22 mL
1,4-Dioksan	-	100 mL	-	-

[0103] Do roztworu Boc-Lys(Boc)-OSu (15,58g, 35,13mmol) w dioksanie (100mL) w atmosferze gazów obojętnych dodano wolną zasadę *d*-amfetaminy (4,75g, 35,13mmol) i DIPEA (0,9g, 1,22mL, 7,03mmol). Otrzymaną mieszaninę mieszano w temperaturze pokojowej przez całą noc. Rozpuszczalnik i nadmiar zasady usunięto przy użyciu odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem. Surowy produkt rozpuszczono w octanie etylu i załadowano na kolumnę chromatograficzną (7 cm szerokości, wypełniona do 24 cm krzemionką) i eluowano octanem etylu. Produkt wyizolowano, rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej i oczyszczony zabezpieczony amid wysuszone pod wysokim ciśnieniem uzyskując białe ciało stałe. ¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ 1.02-1.1 (m, 2H, Lys γ-CH₂), δ 1.04 (d, 3H, Amp α-CH₃), δ 1.22-1.43 (m, 4H, Lys-β i δ-CH₂), δ 1.37 (18H, Boc, 6x CH₃), δ 2.60-2.72 (2H, Amp CH₂), δ 3.75-3.83, (m, 1H, Lys α-H) δ 3.9-4.1 (m, 1H, Amp α-H), δ 6.54-6.61 (d, 1H, amid NH), δ 6.7-6.77 (m, 1H, amid NH), δ 7.12-7.29 (m, 5H, ArH), δ 7.65-7.71 (m, 1, amid NH); t.t. = 86-88 °C.

b. Deprotekcja

[0104]

Odczynniki	MW	Ciężar	mmole	Równoważniki Molowe
4M HCl w dioksanie	4 mmol/mL	50 mL	200	6.25
Boc-Lys(Boc)-Amp	463,6	14,84 g	32	1
1,4-Dioksan	-	50 mL	-	-

[0105] Zabezpieczony amid rozpuszczono w 50mL bezwodnego dioksanu i mieszano kiedy dodano 50mL (200mmol) 4M HCl/dioksanu i mieszano w

temperaturze pokojowej przez całą noc. Rozpuszczalniki następnie odparowano na wyparce obrotowej uzyskując lepki olej. Dodatek 100mL MeOH, a następnie odparowanie na wyparce obrotowej dało stały materiał o złotym kolorze, który następnie wysuszono przez przechowywanie w temperaturze pokojowej pod wysokim ciśnieniem. ^1H NMR (DMSO- d_6) δ 0.86-1.16 (m, 2H, Lys γ -CH $_2$), δ 1.1 (d, 3H, Amp α -CH $_3$), δ 1.40-1.56 (m, 4H, Lys- β i β -CH $_2$), δ 2.54-2.78 (m, 2H, Amp CH $_2$, 2H, Lys ϵ -CH $_2$), 3.63-3.74 (m, 1H, Lys α -H), δ 4.00-4.08 (m, 1H, Amp α -H), δ 7.12-7.31 (m, 5H, Amp ArH), δ 8.13-8.33 (d, 3H, Lys amina) δ 8.70-8.78 (d, 1H, amid NH); t.t. = 120-122 °C.

Przykład 3. Synteza Ser-Amp. (Odniesienie)

[0106] Ser-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody (zobacz Fig.3) za wyjątkiem tego, że wyjściowym materiałem aminokwasowym był Boc-Ser(O-tBu)-OSu i deprotekcję przeprowadzono przy użyciu roztworu kwasu trifluoroctowego zamiast HCl.

Przykład 4. Synteza Phe-Amp. (Odniesienie)

[0107] Phe-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody (zobacz Fig.4) za wyjątkiem tego że wyjściowym materiałem aminokwasowym był Boc-Phe-OSu.

Przykład 5. Synteza Gly $_3$ -Amp. (Odniesienie)

[0108] Gly $_3$ -Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody (zobacz Fig.5) za wyjątkiem tego, że wyjściowym materiałem aminokwasowym był Boc-GGG-OSu.

Przykład 6. Farmakokinetyka L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do siarczanu *d*-amfetaminy (Analiza ELISA)

[0109] Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczono wodę do woli, nie karmiono przez całą noc i dawkowano przez zgłębnik doustny L-lizyno-*d*-amfetaminę lub siarczan *d*-amfetaminy. We wszystkich badaniach dawki zawierały równoważne ilości zasady *d*-amfetaminy. Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy zmierzono za pomocą ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). Ta analiza jest specyficzna dla *d*-amfetaminy tylko o niewielkiej

reaktywności (0,6%) głównego występującego metabolitu *d*-amfetaminy (para-hydroksy-*d*-amfetaminy). Także wyznaczono, że L-lizyno-*d*-amfetamina jest właściwie niereaktywna w ELISA (<1%).

[0110] Krzywe średniego ($n=4$) stężenia osoczowego *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy przedstawiono na Fig.6. Przedłużone uwalnianie zaobserwowano u wszystkich czterech zwierząt, którym dawkowano L-lizyno-*d*-amfetaminę i C_{max} było istotnie zmniejszone w porównaniu do zwierząt, którym dawkowano siarczan *d*-amfetaminy. Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy poszczególnych zwierząt dla *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy są przedstawione w Tabeli 1. Średnie stężenia osoczowe *d*-amfetaminy są przedstawione w Tabeli 2. Czas potrzebny do osiągnięcia szczytowego stężenia dla L-lizyno-*d*-amfetaminy był podobny do tego *d*-amfetaminy. Parametry farmakokinetyczne dla doustnego podania *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy są podsumowane w Tabeli 3.

Tabela 1. Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy u Poszczególnych Zwierząt, którym podawano doustnie *d*-amfetaminę lub L-lizyno-*d*-amfetaminę (3 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Czas (godziny)	<i>d</i> -amfetamina (ng/ml)				L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina (ng/ml)			
	Szczur #1	Szczur #2	Szczur #3	Szczur #4	Szczur #1	Szczur #2	Szczur #3	Szczur #4
0.5	144	157	101	115	52	62	74	44
1	152	78	115	78	48	72	79	57
1.5	85	97	117	95	42	62	76	53
3	34	45	72	38	61	60	71	43
5	20	14	12	15	49	33	44	22
8	3	3	2	2	15	14	12	8

Tabela 2. Średnie Stężenia Osoczowe *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Godziny	Osoczowe Stężenia <i>d</i> -amfetaminy (ng/ml)					
	<i>d</i> -amfetamina			L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina		
	Średnia	+/- SD	CV	Średnia	+/- SD	CV
0.5	129	25	20	58	13	22
1	106	35	33	64	14	22
1.5	99	13	14	58	14	25
3	47	17	36	59	11	19
5	15	4	24	37	12	32
8	2	1	35	12	3	24

Tabela 3. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Lek	AUC (0-8h) ng/ml h	Procent Amfetaminy	<i>C</i> _{max} (ng/ml)	Procent Amfetaminy	Średnie szczytowe stężenie (ng/ml)	Procent Amfetaminy
Amfetamina	341 +/- 35	100	111+/-27	100	129	100
Lys-Amp	333 +/- 66	98	61 +/- 13	55	64	50

[0111] Przykład 6 przedstawia, że gdy lizyna jest skoniungowana ze środkiem aktywnym amfetaminą, szczytowe poziomy amfetaminy są obniżone, podczas gdy biodostępność jest utrzymywana w przybliżeniu na równym poziomie co amfetamina. Biodostępność amfetaminy uwolnionej z L-lizyno-*d*-amfetaminy jest podobna do tej z siarczanu amfetaminy w równoważnej dawce, zatem L-lizyno-*d*-amfetamina zachowuje swoją wartość terapeutyczną. Stopniowe uwalnianie amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy i zmniejszone poziomy szczytowe zmniejszają możliwość przedawkowania.

Przykład 7: Biodostępność po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w różnych dawkach przypominających zakres terapeutycznych dawek u ludzi

[0112] Krzywe średniego ($n=4$) stężenia osoczowego *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy są przedstawione dla szczurów, którym podano doustnie 1,5, 3 i 6mg/kg na Fig. 7, 8 i 9 odpowiednio. Przedłużone uwalnianie zaobserwowano u wszystkich zwierząt, którym podawano trzy dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy. Średnie stężenia osoczowe dla 1,5, 3 i 6mg/kg są przedstawione odpowiednio w Tabelach 4, 5 i 6. Parametry farmakokinetyczne dla podania doustnego *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy w różnych dawkach są podsumowane w Tabeli 7.

Tabela 4. Średnie Stężenia Osoczowe *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym (1.5 mg/kg)

Godziny	Osoczowe Stężenia Amfetaminy (ng/ml)					
	<i>d</i> -amfetamina			L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina		
	Średnia	+/- SD	CV	Średnia	+/- SD	CV
0	0	0	0	0	0	0
0.25	103	22	21	31	11	37
0.5	126	20	16	51	23	45
1	101	27	27	68	23	34

Godziny	Osoczone Stężenia Amfetaminy (ng/ml)					
	<i>d</i> -amfetamina			L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina		
	Średnia	+/- SD	CV	Średnia	+/- SD	CV
1.5	116	28	24	72	10	14
3	66	13	20	91	5	5
5	40	7	18	75	16	22
8	17	2	15	39	13	34

Tabela 5. Średnie Stężenia Osoczone *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym (3 mg/kg)

Godziny	Stężenia Osoczone Amfetaminy (ng/ml)					
	<i>d</i> -amfetamina			L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina		
	Średnia	+/- SD	CV	Średnia	+/- SD	CV
0	0			0		
0.25	96	41	43	51	49	97
0.5	107	49	46	36	35	96
1	121	17	14	81	44	54
1.5	120	33	27	97	32	33
3	91	30	33	88	13	15
5	62	22	36	91	21	23
8	19	6	33	46	16	34

Tabela 6. Średnie Stężenia Osoczone *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym (6 mg/kg).

Godziny	Stężenia Osoczone Amfetaminy (ng/ml)					
	<i>d</i> -amfetamina			L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina		
	Średnia	+/- SD	CV	Średnia	+/- SD	CV
0	0			0		
0.25	204	14	7	74	38	51
0.5	186	9	5	106	39	37
1	167	12	7	133	33	24
1.5	161	24	15	152	22	15
3	111	29	26	157	15	10
5	78	9	11	134	18	13
8	35	5	15	79	12	15

Tabela 7. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Parametr	1,5 mg/kg		3 mg/kg		6 mg/kg	
	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-Lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
AUC (ng/ml h)	481	538	587	614	807	1005
Procent	100	112	100	105	100	125
<i>C</i> _{max} (ng/ml)	133	93	587	614	807	1005
Procent	100	70	100	105	100	125
T _{max} (godziny)	0,94	3,5	1	1,56	0,56	2,63
Procent	100	373	100	156	100	466

Przykład 8: Biodostępność po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w różnych dawkach przypominających zakres dawek terapeutycznych u ludzi w porównaniu do dawki suprafarmakologicznej

[0113] Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczano do woli wodę, nie karmiono ich przez całą noc i podawano przez doustny zgłębnik dawki 1,5 , 3, 6, 12 i 60 mg/kg siarczanu amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierających równoważne ilości *d*-amfetaminy. Stężenia *d*-amfetaminy zmierzono za pomocą ELISA.

[0114] Wykazano, że gdy lizyna jest skoniungowana ze środkiem aktywnym *d*-amfetaminą poziomy *d*-amfetaminy 30minut po podaniu są zmniejszone o około 50% ponad zakres dawki 1,5 do 12mg/kg. Jednak, gdy podana jest dawka suprafarmakologiczna (60 mg/kg) poziomy *d*-amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy osiągają tylko 8% tych obserwowanych dla siarczanu *d*-amfetaminy (Tabela 8 i 9, Fig.10). Istotny spadek biodostępności po podaniu doustnym w dużej dawce znacznie zmniejsza możliwość nadużywania L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Tabela 8. Poziomy *d*-amfetaminy vs. Dawka 0.5 h Po Dawkowaniu Siarczanu *d*-amfetaminy.

Dawka mg/kg	1.5	3	6	12	60
ng/ml 0.5 h	109 +/- 59	196 +/- 72	294 +/- 202	344 +/- 126	3239 +/- 73
Procent	100	100	100	100	100

Tabela 9. Poziomy *d*-amfetaminy vs. Dawka 0.5 h Po Dawkowaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Dawka mg/kg	1.5	3	6	12	60
ng/ml 0.5 h	45 +/- 10	86 +/- 26	129 +/- 46	172 +/- 113	266 +/- 18
Procent	41	44	44	50	8

Przykład 9: Zmniejszona dostępność po podaniu doustnym dużej dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy

[0115] Dodatkowe badanie doustne PK zilustrowane na Fig.11 przedstawia poziomy *d*-amfetaminy we krwi dawki 60 mg/kg przez 8 godz okres czasu. W przypadku *d*-amfetaminy poziomy we krwi szybko osiągnęły bardzo wysoki poziom i 8 z 12 zwierząt albo umarło albo zostało uśmiercone z powodu ostrych objawów toksyczności. Poziomy we krwi (Tabele 10-11) u zwierząt, którym podawano L-lizyno-*d*-amfetaminę, z drugiej strony, nie osiągały szczytu, aż do 5 godzin i osiągnęły tylko część poziomów występujących u zwierząt otrzymujących amfetaminę (zauważ: prawidłowe dane przez 3 godz dla *d*-amfetaminy nie mogły być wyznaczone z powodu śmierci i uśmiercenia zwierząt).

Tabela 10. Średnie Stężenia Osoczowe *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym Dużej Dawki (60 mg/kg).

Godziny	Osoczowe Stężenia Amfetaminy (ng/ml)					
	<i>d</i> -amfetamina			L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina		
	Średnia	+/- SD	CV	Średnia	+/- SD	CV
0	NA	NA	NA	NA	NA	NA
0.25	2174	907	42	35	17	48
0.5	2643	578	22	81	33	41
1	2828	1319	47	212	30	14
1.5	2973	863	29	200	79	40
3	2944	95	3	440	133	30
5	NA	NA	NA	565	100	18
8	NA	NA	NA	410	206	50

Tabela 11. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy

Lek	AUC ng/ml h	Procent <i>d</i> -amfetaminy	<i>C</i> _{max} (ng/ml)	Procent <i>d</i> -amfetaminy	Średnie Stężenie Szczytowe (ng/ml)	Procent <i>d</i> - amfetaminy
<i>d</i> -amfetamina	8,130	100	3623	100	2973	100
L-lizyno- <i>d</i> - amfetamina	3,143	39	582	16	565	19

Przykład 10. Biodostępność po podaniu doustnym *d*-amfetaminy po podaniu formułacji o przedłużonym uwalnianiu (nienaruszonej lub rozgniecionej) L-lizyno-*d*-amfetaminy

[0116] Dawki formułacji siarczanu *d*-amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu (kapsułki Dexadrine Spansule) były podawane doustnie szczerom jako kapsułki nienaruszone lub rozgniecione kapsułki i porównane do dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierającej równoważną ilość zasady *d*-amfetaminy (Fig.14). Rozgniecione kapsułki przedstawiły wzrost *C*_{max} i AUC_{inf} odpowiednio 84 i 13 procent, gdy porównano do kapsułek nienaruszonych (Tabele 12-13). W przeciwieństwie *C*_{max} i AUC_{inf} *d*-amfetaminy po podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy były podobne do tej nienaruszonej kapsułki ilustrując, że przedłużone uwalnianie jest nieodłączne dla samego związku i nie może być ominięte przez prostą manipulację.

Tabela 12. Przebieg Stężeń *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym Kapsulek Dexadrine Spansule o Przedłużonym Uwalnianiu lub Rozgniecionych Kapsulek Dexadrine Spansule o Przedłużonym Uwalnianiu lub L-lizyno-*d*-amfetaminy w Dawkach Zawierających 3 mg/kg Zasady Amfetaminy.

Godziny	Stężenie Osoczowe (ng/ml)		
	Nienaruszona Kapsułka typu Spansuli	Rozgnieciona Kapsułka typu Spansuli	L-lizyno- <i>d</i> - amfetamina
0	0	0	0
0.25	32	46	3
0.5	33	85	5
1	80	147	34
1.5	61	101	60
3	64	66	76

Godziny	Stężenie Osoczowe (ng/ml)		
	Nienaruszona Kapsułka typu Spansuli	Rozgnieciona Kapsułka typu Spansuli	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
5	46	39	66
8	34	12	38

Tabela 13. Przebieg Stężeń *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym Kapsulek Dexadrine Spansule o Przedłużonym Uwalnianiu lub Rozgniecionych Kapsulek Dexadrine Spansule o Przedłużonym Uwalnianiu lub L-lizyno-*d*-amfetaminy w Dawkach Zawierających 3 mg/kg Zasady Amfetaminy.

Parametr	Nienaruszona Kapsułka typu Spansuli	Rozgnieciona Kapsułka typu Spansuli	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
AUC _{0-8h} (ng.h/ml)	399	449	434
Procent	100	113	109
C _{max} (ng/ml)	80	147	76
Procent	100	184	95
T _{max} (godziny)	1	1	3
Procent	100	100	300

[0117] Przykład 10 ilustruje przewagę wynalazku nad konwencjonalnymi formułacjami *d*-amfetaminy o kontrolowanym uwalnianiu.

Przykład 11: Zmniejszona biodostępność po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy vs. Amfetaminy

[0118] Samcom szczurów Sprague-Dawley dawkowano przez podanie donosowe 3 mg/kg siarczanu amfetaminy lub chlorowodoru L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierające równoważne ilości *d*-amfetaminy. L-lizyno-*d*-amfetamina nie uwolniła żadnych istotnych ilości *d*-amfetaminy do obiegu przez podanie IN. Krzywe średniego (n=4) stężenia osoczowego amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy są przedstawione na Fig.12. Parametry farmakokinetyczne dla podania IN L-lizyno-*d*-amfetaminy są podsumowane w Tabeli 14.

Tabela 14. Parametry Farmakokinetyczne Amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy uzyskane przez podanie IN.

Lek	AUC (0-1,5 h) ng/ml h	Procent <i>d</i> -amfetaminy	<i>C</i> _{max} (ng/ml)	Procent <i>d</i> -amfetaminy
Amfetamina	727	100	1,377	100
L-lizyno- <i>d</i> - amfetamina	4	0,5	7	0,5

[0119] Przykład 11 przedstawia, że gdy lizyna jest skoniungowana do środka aktywnego *d*-amfetaminy biodostępność po podaniu drogą donosową jest istotnie zmniejszona tym samym zmniejszając zdolność nadużywania leku tą drogą.

Przykład 12: Biodostępność po podaniu dożylnym amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy

[0120] Samcom szczurów Sprague-Dawley dawковано dożylnie przez wstrzyknięcie do żyły ogonowej 1,5 mg/kg *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierającej równoważną ilość amfetaminy. Jak zaobserwowano dawkując IN, koniugat nie uwolnił znaczącej ilości *d*-amfetaminy. Krzywe średniego (n=4) stężenia osoczowego amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy są przedstawione na Fig.13. Parametry farmakokinetyczne dla podanie IV L-lizyno-*d*-amfetaminy są podsumowane w Tabeli 15.

Tabela 15. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy uzyskane przez podanie IV.

Lek	AUC (0-1,5 h) ng/ml h	% Amfetaminy	<i>C</i> _{max} (ng/ml)	% Amfetaminy
Amfetamina	190	100	169	100
K-amfetamina	6	3	5	3

[0121] Przykład 12 przedstawia, że gdy lizyna jest skoniungowana do aktywnego środka amfetaminy biodostępność amfetaminy po podaniu drogą dożylną jest znacząco zmniejszona, tym samym zmniejszając zdolność nadużywania leku tą drogą.

Przykład 13. Biodostępność po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do *d*-amfetaminy w dawkach wzrastających.

[0122] Jak przedstawiono na Fig.15-19, część nienaruszonej L-lizyno-*d*-amfetaminy wchłoniętej po podaniu doustnym u szczurów zwiększyła się w sposób nieliniowy w stosunku do wzrastających dawek od 1,5 do 12mg/kg (zasada *d*-amfetaminy). Część wchłonięta przy dawce 1,5mg/kg wynosiła tylko 2,6 procent podczas gdy przy dawce 12mg/kg zwiększyła się do 24,6 procent. Część wchłonięta zmniejszyła się do 9.3 procent w wysokiej dawce 60mg/kg. T_{max} było w zakresie od 0,25 do 3 godzin i stężenia szczytowe pojawiły się wcześniej niż dla *d*-amfetaminy u szczurów, którym dawkowano L-lizyno-*d*-amfetaminę. L-lizyno-*d*-amfetamina została usunięta szybciej niż *d*-amfetamina z prawie niewykrywalnymi stężeniami po 8 godzinach przy najniższej dawce.

[0123] T_{max} dla *d*-amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy było w zakresie od 1.5 do 5 godzin w porównaniu do 0.5 do 1.5 po podaniu doustnym siarczanu *d*-amfetaminy. Różnica czasu potrzebnego do osiągnięcia maksymalnego stężenia była większa przy wyższych dawkach. C_{max} *d*-amfetaminy po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy zmniejszyła się o około połowę w porównaniu do C_{max} po podaniu siarczanu *d*-amfetaminy w dawkach 1,5 do 6mg/kg, przypominających ludzkie równoważne dawki (HEDs) w zakresie terapeutycznym (HED siarczan *d*-amfetaminy; 19,9 do 39,9). HEDs są definiowane jako równoważna dawka dla 60 kg osoby zgodnie z powierzchnią ciała modelu zwierzęcego. Współczynnik korygujący dla szczurów wynosi 6,2. HED dla dawki 1,5 mg/kg *d*-amfetaminy u szczura jest na przykład równoważne $1,5/6,2 \times 60 = 14,52$ zasady *d*-amfetaminy; która jest równoważna $14,52/.7284 = 19,9$ mg siarczanu *d*-amfetaminy, gdy jest korygowana pod kątem zawartości soli.

[0124] W dawkach powyżej HEDs w celowanym zakresie terapeutycznym (12 i 60mg/kg; HED siarczanu *d*-amfetaminy 79,8 i 399mg), C_{max} zostało zmniejszone odpowiednio o 73 i 84 procent, w porównaniu do siarczanu *d*-amfetaminy. AUCs *d*-amfetaminy po podaniu doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy były podobne do tych siarczanu *d*-amfetaminy w niższych dawkach. Jednak, jak zaobserwowano z C_{max} , AUCs dla *d*-amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy były znacznie niższe w porównaniu do tych siarczanu *d*-amfetaminy w wyższych dawkach z AUC_{inf} zmniejszoną o 76% przy najwyższej dawce (60mg/kg; HED 399 mg siarczanu *d*-amfetaminy).

[0125] Podsumowując, biodostępność po podaniu doustnym *d*-amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy zmniejszyła się do pewnego stopnia przy wyższych dawkach u szczurów. Jednak, farmakokinetyka w odniesieniu do dawki była prawie liniowa dla L-lizyno-*d*-amfetaminy w dawkach od 1,5 do 60mg/kg (HED siarczan *d*-amfetaminy; 19,9 do 797,2) z częścią wchłoniętą mieszczącą się w zakresie od 52 do 81 procent (ekstrapolowana postać dawki 1,5mg/kg). Farmakokinetyka siarczanu *d*-amfetaminy była także prawie liniowa w niższych dawkach 1.5 do 6 mg/kg (HED; 19,9 do 79,7) z częścią wchłoniętą mieszczącą się w zakresie od 62 do 84. Jednak w przeciwieństwie do L-lizyno-*d*-amfetaminy, parametry były nieproporcjonalnie zwiększone przy wyższych dawkach dla siarczanu *d*-amfetaminy z częścią wchłoniętą obliczoną odpowiednio jako 101 i 223 procent (ekstrapolowane postać dawki 1,5 mg/kg), dla dawek suprafarmakologicznych 12 i 60mg/kg (HED siarczan *d*-amfetaminy; 159,4 i 797,2mg).

[0126] Wyniki sugerują, że zdolność do usuwania *d*-amfetaminy gdy zostaje dostarczona jako siarczan staje się nasycona przy wyższych dawkach podczas gdy stopniowa hydroliza L-lizyno-*d*-amfetaminy uniemożliwia nasycenie eliminacji *d*-amfetaminy przy wyższych dawkach. Różnica w proporcji dawki do biodostępności (C_{max} i AUC) dla *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy jest przedstawiona na Fig.20-22. Właściwości farmakokinetyczne L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do *d*-amfetaminy w wyższych dawkach zmniejsza zdolność do zwiększania dawek. To polepsza bezpieczeństwo i zmniejsza skłonność do nadużywania L-lizyno-*d*-amfetaminy jako metody dostarczania *d*-amfetaminy do leczenia ADHD lub innych wskazanych stanów.

Przykład 14. Biodostępność po podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do *d*-amfetaminy.

[0127] Jak przedstawiono na Fig.23-24, biodostępność *d*-amfetaminy po szybkim podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy wynosiła w przybliżeniu 5 procent tego z równoważnej dawki siarczanu *d*-amfetaminy o wartościach AUC_{inf} odpowiednio 56 i 1032. C_{max} *d*-amfetaminy po podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy drogą donosową także wynosiło około 5 procent tego z równoważnej ilości siarczanu *d*-amfetaminy o wartościach odpowiednio 78,6ng/mL i 1962,9ng/mL. Tak jak przy podaniu

dożylnym, T_{max} stężenia *d*-amfetaminy było istotnie opóźnione dla L-lizyno-*d*-amfetaminy (60 minut) w porównaniu do T_{max} siarczanu *d*-amfetaminy (5 minut), ponownie odzwierciedlając stopniową hydrolizę L-lizyno-*d*-amfetaminy. Wysokie stężenie nienaruszonej L-lizyno-*d*-amfetaminy zostało wykryte po dawkowaniu donosowym sugerując, że duży spadek biodostępności *d*-amfetaminy był spowodowany minimalną hydrolizą L-lizyno-*d*-amfetaminy gdy została dostarczona tą drogą. Wydaje się, że tylko minimalne ilości *d*-amfetaminy mogą być dostarczone przez podanie donosowe L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Przykład 15. Biodostępność po podaniu dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do *d*-amfetaminy.

[0128] Jak przedstawiono na Fig.25-26, biodostępność *d*-amfetaminy po szybkim dożylnym podaniu dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy wynosiła w przybliżeniu jedną drugą tej z równoważnej dawki siarczanu *d*-amfetaminy o wartościach AUC_{inf} odpowiednio 237,8 i 420,2. C_{max} *d*-amfetaminy po podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy wynosiła około jedną czwartą tej z równoważnej ilości *d*-amfetaminy odpowiednio o wartościach 99,5 i 420,2. T_{max} stężenia *d*-amfetaminy było istotnie opóźniony dla L-lizyno-*d*-amfetaminy (30 minut) w porównaniu do T_{max} siarczanu *d*-amfetaminy (5 minut), odzwierciedlając stopniową hydrolizę L-lizyno-*d*-amfetaminy. Na zakończenie, biodostępność *d*-amfetaminy po podaniu drogą dożylną jest istotnie zmniejszona i opóźniona, gdy jest podana jako L-lizyno-*d*-amfetamina. Ponadto, biodostępność jest mniejsza niż ta otrzymana po podaniu doustnym równoważnej dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Podsumowanie Danych Biodostępności LC/MS/MS u Szczurów

[0129] Następujące tabele podsumowują dane biodostępności zebrane w doświadczeniach omówionych w przykładach 13-15. Tabele 15-17 podsumowują parametry farmakokinetyczne *d*-amfetaminy po podaniu doustnym, donosowym lub szybkim dożylnym *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Tabela 15. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w Dawkach Wzrastających.

EP 1 644019 B2

Droga	Lek	Dawka (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-8) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)	F (%)	AUC/Dawka (ng.h.kg/mL/mg)	Cmax/Dawka ng.kg/mL/mg
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	1,5	59,6	3	308	331	61	220.7	39,7
Doustna	<i>d</i> -amfetamina	1,5	142,2	0.5	446	461	84	307.3	94,8
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	3	126,9	1.5	721	784	72	261.3	42,3
Doustna	<i>d</i> -amfetamina	3	217,2	1.5	885	921	84	307.0	72,4
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	6	310,8	3	1,680	1,797	82	299.5	51,8
Doustna	<i>d</i> -amfetamina	6	815,3	0.25	1,319	1,362	62	227.0	135,9
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	12	412,6	5	2,426	2,701	62	225.1	34,4
Doustna	<i>d</i> -amfetamina	12	1533,1	0.25	4,252	4,428	101	369.0	127,8
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	60	2164,3	5	9995.1	11,478	52	191.3	36,1
Doustna	<i>d</i> -amfetamina	60	13735	1	32,323	48,707	223	811.8	228,9

Tabela 16. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy Po Szybkim Podaniu Dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Droga	Lek	Dawka (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-24) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IV	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	1.5	99,5	0,5	237,8	237,9
IV	<i>d</i> -amfetamina	1.5	420,2	0,08	546,7	546,9

Tabela 17. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy Po Donosowym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Droga	Lek	Dawka (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-1) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IN	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	10,16	78.6	1	56	91
IN	<i>d</i> -amfetamina	4,12	1962,9	0,08	1032	7291

[0130] Tabele 18-20 podsumowują parametry farmakokinetyczne L-lizyno-*d*-amfetaminy po podaniu doustnym, szybkim dożylnym, lub podaniu donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Tabela 18. Parametry Farmakokinetyczne L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy we Wzrastających Dawkach.

Dawka	Lek	Dawka (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (ng/ml)	AUC(0-8) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)	F (%)
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	1.5	36.5	0.25	59.4	60	2.6
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	3	135.4	1.5	329.7	332.1	7.2
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	6	676.8	0.25	1156.8	1170.8	12.8
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	12	855.9	1	4238.6	4510.4	24.6
Doustna	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	60	1870.3	3	8234.3	8499.9	9.3

Tabela 19. Parametry Farmakokinetyczne L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Szybkim Podaniu Dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Droga	Lek	Dawka (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC(0-24) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IV	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	1.5	4513.1	0.083	2,282	2,293

Tabela 20. Parametry Farmakokinetyczne L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Podaniu Donosowym L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Droga	Lek	Dawka (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC(0-1) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IN	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	3	3345.1	0.25	2,580	9,139

[0131] Tabele 21 i 22 podsumowują procent biodostępności *d*-amfetaminy po podaniu doustnym, donosowym, lub dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do siarczanu *d*-amfetaminy.

Tabela 21. Procent Biodostępności (AUC_{inf}) *d*-amfetaminy Po Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy Różnymi Drogami w Porównaniu do Biodostępności Po Podaniu Siarczanu *d*-amfetaminy.

Dawka (mg/kg) zasady <i>d</i> -amfetaminy	1,5	3	6	12	60
HED	19,9	39,9	79,7	159,4	797,2
Doustna	72	85	132	61	24

Dawka (mg/kg) zasady <i>d</i> -amfetaminy	1,5	3	6	12	60
IV	43	NA	NA	NA	NA
IN	NA	1	NA	NA	NA

Tabela 22. Procent Biodostępności (C_{max}) *d*-amfetaminy Po Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy Różnymi Drogami w Porównaniu do Biodostępności Po Podaniu Siarczanu *d*-amfetaminy.

Dawka (mg/kg) zasady <i>d</i> -amfetaminy	1.5	3	6	12	60
HED	19.9	39.9	79.7	159.4	797.2
Doustna	42	58	38	27	16
IV	24	NA	NA	NA	NA
IN	NA	4	NA	NA	NA

[0132] Tabele 23-28 podsumowują przebieg stężeń *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy po podaniu doustnym, donosowym lub dożylnym albo *d*-amfetaminy albo L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Tabela 23. Przebieg Stężeń *d*-amfetaminy Po Szybkim Dożylnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub Siarczanu *d*-amfetaminy w Dawkach Zawierających 1.5 mg/kg Zasady *d*-amfetaminy.

Czas (godziny)	Stężenie (ng/ml)	
	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	Siarczan <i>d</i> -amfetaminy
0	0	0
0.083	52.8	420.2
0.5	99.5	249.5
1.5	47.1	97.9
3	21.0	38.3
5	9.0	13.2
8	3.7	4.3
24	0.1	0.2

Tabela 24. Przebieg Stężeń L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Szybkim Podaniu Dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy w Dawce Zawierającej 1.5 mg/kg Zasady *d*-amfetaminy.

Czas (godziny)	Stężenie (ng/ml)
	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
0	0

Czas (godziny)	Stężenie (ng/ml)
	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
0.083	4513.1
0.5	1038.7
1.5	131.4
3	19.3
5	17.9
8	8.7
24	11.5

Tabela 25. Przebieg Stężeń *d*-amfetaminy Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy w Różnych Dawkach (mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Czas (godziny)	Stężenie (ng/ml)				
	1.5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	12 mg/kg	60 mg/kg
0	0	0	0	0	0
0,25	20,5	25,3	96	54,3	90,9
0,5	34	40,9	140,2	96	175,1
1	46,7	95,1	225,9	233,3	418,8
1,5	40,7	126,9	268,4	266	440,7
3	59,6	105	310,8	356,8	1145,5
5	38,6	107,6	219,5	412,6	2164,3
8	17,1	48	86	225,1	1227,5

Tabela 26. Przebieg Stężeń *d*-amfetaminy Po Podaniu Doustnym Siarczaniu *d*-amfetaminy w Różnych Dawkach (mg/kg Zasady *d*-amfetaminy).

Czas (godziny)	Stężenie (ng/ml)				
	1.5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	12 mg/kg	60 mg/kg
0	0	0	0	0	0
0,25	107,1	152,6	815,3	1533,1	6243,6
0,5	142,2	198,4	462,7	1216	7931,6
1	105,7	191,3	301,3	828,8	13735,2
1,5	129,5	217,2	314	904,8	11514,9
3	52,6	135,3	134,6	519,9	NA
5	29,5	73,5	77,4	404,3	NA
8	11,5	25,7	31,8	115,4	NA

Tabela 27. Przebieg Stężeń *d*-amfetaminy Po Donosowym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub Siarczaniu *d*-amfetaminy w Dawkach Zawierających 3 mg/kg

Zasady *d*-amfetaminy.

Czas (godziny)	Stężenie (ng/ml)	
	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	Siarczan <i>d</i> -amfetaminy
0	0	0
0.083	31,2	1962,9
0.25	45,3	1497,3
0.5	61,3	996,2
1	78,6	404,6
AUC	56	1032,3

Tabela 28. Przebieg Stężeń L-lizyno-*d*-amfetaminy Po Donosowym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy w Dawce Zawierającej 3 mg/kg Zasady *d*-amfetaminy.

Czas (h)	Stęż. (ng/ml) L-lizyno- <i>d</i> -amfetaminy
0	0
0.083	3345.1
0.25	3369,7
0.5	2985,8
1	1359,3

Przykład 19. Analiza LC/MS/MS Biodostępności u Psów

Przykład Doświadczalnego Projektu:

[0133] To było nierandomizowane, podwójnie skrzyżowane badanie. Wszystkie zwierzęta utrzymywano na ich normalnej diecie i nie karmiono ich przez całą noc przed każdym podaniem dawki. Dawka L-lizyno-*d*-amfetaminy była oparta na masie ciała mierzonej ranniem każdego dnia dawkowania. Właściwa dostarczona dawka była oparta na ciężarze strzykawki przed i po dawkowaniu. Seryjne próbki krwi otrzymano od każdego zwierzęcia przez bezpośrednie nakłucie żyły szyjnej przy użyciu rurek systemu do pobierania krwi vacutainer zawierających heparynę sodową jako antykoagulant. Otrzymane próbki osocza przechowywano zamrożone aż do przesyłki do Quest Pharmaceutical Services, Inc. (Newark, DE). Analiza farmakokinetyczna wyników badania osocza była przeprowadzona przez Calvert. Zwierzęta traktowano następująco:

# Psa/ Płeć	Droga Podania	Badanie	Stęż. Dawki (mg/mL)	Obj. Dawki (mL/kg)	Poziom Dawki (mg/kg)
3M	PO	1	0.2	10	2
3M	IV	2	1	2	2

Jednostki mg w stężeniu dawki i poziomie dawki odnoszą się do postaci wolnej od zasady produktu badanego.

Podanie Badanego Produktu:

[0134] *Doustnie:* Badany produkt podano każdemu zwierzęciu przez pojedynczy doustny zgłębnik. Dnia 1, zwierzęta otrzymały dawkę doustną przez zgłębnik używając rurki przetykowej przyłączonej do strzykawki. Rurki do dawkowania zostały przepłukane około 20mL wody z kranu aby zapewnić że wymagana dawka roztworu została dostarczona.

[0135] *Dożylnie:* Dnia 8, zwierzęta otrzymały L-lizyno-*d*-amfetaminę jako pojedynczy 30-minutowy dożylny wlew do żyły odpromieniowej.

Zbiórka Próbek:

[0136] *Formulacje Dawkowania:* Po dawkowaniu, pozostała formulacja dawkowania została zabezpieczona i przechowywana zamrożona.

[0137] *Krew:* Seryjne próbki krwi (2 mL) zebrano przy użyciu rurek systemu do pobierania krwi venipuncture zawierających heparynę sodową. Próbki krwi pobierano w 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48 i 72 godzinie po dawkowaniu doustnym. Próbki krwi zbierano w 0, 0.167, 0.33, 0.49 (przed zatrzymaniem wlewu), 0.583, 0.667, 0.75, 1, 2, 3, 4, 8, 12, i 23 godzinie po rozpoczęciu wlewu dożylnego. Zebrane próbki krwi natychmiast ochłodzono.

[0138] *Osocze:* Próbki osocza otrzymano przez wirowanie próbek krwi. Podwójne próbki osocza (około 0,2mL każda) przeniesiono do wcześniej oznaczonych plastikowych fiolek i przechowywano zamrożone w około -70°C.

Analiza Próbk:

[0139] Próbki osocza analizowano dla L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminy przy

użyciu potwierdzonej metody LC-MS/MS z LLOQ 1 ng/mL dla obu analitów.

[0140] Microsoft Excel (Wersja 6, Microsoft Corp., Redmond, WA) został użyty do obliczenia średniego stężenia osocznego i przedstawienia na wykresie danych stężenie osoczowe-czas. Analiza farmakokinetyczna (niekompartmentowa) została wykonana przy użyciu oprogramowania WinNonlin® (Wersja 4.1, Pharsight, Inc. Mountain View, CA). Maksymalne stężenie C_{max} , i czas potrzebny do osiągnięcia C_{max} , T_{max} , były wartościami obserwowanymi. Pole pod krzywą stężenia osocznego względem czasu (AUC) zostało wyznaczone przy użyciu logarytmicznej metody zliczania pól trapezów. Pozorna stała szybkości eliminacji (λ_z) została wyprowadzona przy użyciu liniowej regresji metodą najmniejszych kwadratów z wizualną oceną danych w celu wyznaczenia odpowiedniej liczby punktów (minimum 3 punkty danych) do obliczenia λ_z . AUC(0-inf) obliczono jako sumę AUC(0-t) i C_{pred}/λ_z , gdzie C_{pred} było przewidywanym stężeniem w czasie ostatniego policzalnego stężenia. Klirens osoczowy (CL/F) wyznaczono jako stosunek Dawka/AUC (0-inf). Średni czas przebywania(MRT) obliczono jako stosunek AUMC(0-inf)/AUC (0-inf), gdzie AUMC(0-inf) było polem pod krzywą w pierwszej chwili od czasu zero do nieskończoności. Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym (V_{ss}) została oszacowana jako $CL \cdot MRT$. Okres półtrwania obliczono jako $\ln 2/\lambda_z$. Biodostępność po podaniu doustnym (F) obliczono jako stosunek AUC(0-inf) po podaniu doustnym do AUC(0-inf) po podaniu dożylnym dawki. Statystyka opisowa (średnia i odchylenie standardowe) parametrów farmakokinetycznych została obliczona przy użyciu Microsoft Excel.

[0141] Celami tego badania było scharakteryzowanie farmakokinetyki L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminy po podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy samcom psów rasy beagle. Jak przedstawiono na Fig.27, w skrzyżowanym badaniu, L-lizyno-*d*-amfetamina została podana 3 samcom psów rasy beagle doustnie (2mg/kg) i dożylnie (2mg/kg, 30-minutowy wlew). Próbki krwi zbierano aż do 24 i 72 godziny odpowiednio po dawce dożylniej i doustnej. Próbki osocza analizowano używając analizy LC-MS/MS, która dostarczyła LLOQ 1 ng/ml dla obu analitów.

[0142] Profile średnie stężenie L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminy -czas po podaniu dożylnym lub doustnym dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy są przedstawione odpowiednio na Fig.29 i 30. Profile porównawcze L-lizyno-*d*-amfetaminy do *d*-

amfetaminy występujące po obu drogach podania są przedstawione na Fig.27-28. Poszczególne wykresy są przedstawione na Fig.31-32. Parametry farmakokinetyczne są podsumowane w Tabelach 29-37.

[0143] Po 30-minutowym dożylnym wlewie L-lizyno-*d*-amfetaminy, stężenie w osoczu osiągnęło szczyt na końcu wlewu. Stężenie L-lizyno-*d*-amfetaminy po wlewie spadło szybko w sposób dwuwykładniczy i spadło poniżej granicy policzalnej (1ng/mL) przez około 8 godzin po dawkowaniu. Wyniki analizy niekompartmentowej farmakokinetyki wskazują, że L-lizyno-*d*-amfetamina jest związkiem o wysokim klirensie o umiarkowanej objętości dystrybucji (V_{ss}) zbliżonej do całkowitej wody w organizmie (0,7L/kg). Średnia wartość klirensu wynosiła 2087mL/h•kg (34.8mL/min•kg) i była podobna do przepływu krwi wątrobowej u psa (40mL/min•kg). Konsekwentnie, L-lizyno-*d*-amfetamina jest związkiem o umiarkowanej do dużej ekstrakcji wątrobowej i znacząco ulega efektowi pierwszego przejścia (w tym konwersji do *d*-amfetaminy) po podaniu doustnym.

[0144] L-lizyno-*d*-amfetamina została szybko wchłonięta po podaniu doustnym z T_{max} w 0.5 godzinie u wszystkich trzech psów. Średnia bezwzględnej biodostępności po podaniu doustnym wynosiła 33%. Ponieważ oczekuje się, że L-lizyno-*d*-amfetamina ulegnie znacząco efektowi pierwszego przejścia, 33% biodostępność sugeruje, że L-lizyno-*d*-amfetamina jest bardzo dobrze wchłaniana u psów. Pozorny okres półtrwania wynosił 0,39 godziny, wskazując na szybką eliminację, jak zaobserwowano po podaniu dożylnym.

[0145] Profile osoczowe stężenie-czas dla *d*-amfetaminy po podaniu dożylnym lub doustnym L-lizyno-*d*-amfetaminy były bardzo podobne, z zasadniczo takimi samymi wartościami C_{max} , T_{max} i AUC dla obu dróg podania. Przy doustnej dawce 2mg/kg L-lizyno-*d*-amfetaminy, średnie C_{max} *d*-amfetaminy wynosiło 104,3ng/mL. Okres półtrwania *d*-amfetaminy wynosił 3,1 do 3,5 godzin, dużo dłuższy w porównaniu do L-lizyno-*d*-amfetaminy.

[0146] W tym badaniu, L-lizyno-*d*-amfetamina była podawana przez wlew przez 30 minutowy okres czasu. Z powodu szybkiego klirensu L-lizyno-*d*-amfetaminy jest prawdopodobne, że biodostępność *d*-amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy będzie zmniejszać się jeśli zostanie podana podobna dawka przez szybkie wstrzyknięcie dożylnie. Nawet gdy podana jest w postaci wlewu biodostępność *d*-amfetaminy z L-

lizyno-*d*-amfetaminy nie przekracza tej podobnej dawki podanej doustnie i czas potrzebny do osiągnięcia stężenia szczytowego był znacznie opóźniony. Te dane ponadto potwierdzają, że L-lizyno-*d*-amfetamina pozwala na zmniejszenie podatności na nadużywanie *d*-amfetaminy przez wstrzyknięcie dożylnie.

Tabela 29. Parametry Farmakokinetyczne L-lizyno-*d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Podaniu Doustnym lub Dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy (1 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Droga podania	Dawka (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(inf) (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h•kg)	V _{ss} (mL/kg)	F (%)
IV	1	1650	0.49	964	0.88	0.33	2087	689	NA
	(0.00)	(178)	(0.49-0.49)	(97.1)	(0.2)	(0.03)	(199)	(105.9)	
Doustna	1	328.2	0.5	319	0.39	0.81	6351	NA	33
	(0.00)	(91.9)	(0.5-0.5)	(46.3)	(0.1)	(0.19)	(898.3)		(1.9)

^a : średni (zakres)

Tabela 30. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Podaniu Doustnym i Dożylnym L-lizyno-*d*-amfetaminy (1 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Droga podania	Dawka (mg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(inf) (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)
IV	2	113.2	1.0	672.5	3.14
	(0.00)	(3.2)	(0.67-2.0)	(85.7)	(0.4)
Doustna	2	104.3	2.0	728.0	3.48
	(0.00)	(21.8)	(2-2)	(204.9)	(0.4)

^a: średni (zakres)

Tabela 31. Farmakokinetyka L-lizyno-*d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Dożylnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (1 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Droga Dawkowania : 30-min wlew iv				Dawka : 2 mg/kg/h (postać wolna)				
ID Psa	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(0-t) (ng•h/mL)	AUC(inf) (ng•h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	V _{ss} (mL/kg)	MRT (h)
1	1470.3	0.49	898.2	900.2	0.72	2222	807.4	0.36
2	1826.4	0.49	1072.3	1076.1	ND ^b	1859	603.4	0.32
3	1654.2	0.49	914.1	916.9	1.05	2181	656.0	0.30
Średnia	1650	0.49	961.5	964.4	0.88	2087	689.0	0.33
SD	178	0.49-0.49	96.0	97.1	0.2	199	105.9	0.03

Droga Dawkowania : 30-min wlew iv				Dawka : 2 mg/kg/h (postać wolna)				
ID Psa	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL (mL/h/kg)	Vss (mL/kg)	MRT (h)
^a : średni (zakres); ^b : nie wyznaczony Skróty parametrów farmakokinetycznych są następujące: C _{max} , maksymalne obserwowane stężenie osoczkowe; AUC(0-t), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczkowego w funkcji czasu od zera do ostatniego punktu danych; t _{1/2} , pozorny okres półtrwania; CL, klirens po podaniu iv; MRT, średni czas przebywania; Vss, objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym.								

Tabela 32. Farmakokinetyka L-lizyno-*d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (1 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Droga Dawkowania: Doustna Dawka : 2 mg/kg (postać wolna)								
Pies ID	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (mL/h/kg)	MRT (h)	F (%)
1	350.2	0.5	275.3	277.1	0.24	7218	0.68	30.8
2	407.2	0.5	367.8	368.7	0.48	5424	0.74	34.3
3	227.4	0.5	310.8	312.0	0.45	6410	1.03	34.0
Średnia	328.2	0.5	318.0	319.3	0.39	6351	0.81	33.0
SD	91.9	0.0	46.7	46.3	0.1	898.3	0.19	1.9
^a : średni (zakres) Skróty parametrów farmakokinetycznych są następujące: C _{max} , maksymalne obserwowane stężenie osoczkowe; T _{max} , czas gdy obserwuje się C _{max} ; AUC(0-t), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczkowego w funkcji czasu od zera do ostatniego punktu danych; AUC(0-inf), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczkowego w funkcji czasu; t _{1/2} , pozorny okres półtrwania; CL/F, klirens po podaniu doustnym; MRT, średni okres przebywania; F, biodostępność.								

Tabela 33. Farmakokinetyka L-lizyno-*d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Dożylnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (1 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Droga Dawkowania: 30-min Wlew iv (postać wolna) Dawka: 2 mg/kg L-lizyno- <i>d</i> -amfetaminy					
ID Psa	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	111.2	2.0	751.9	757.6	3.35
2	116.8	0.67	668.5	673.7	3.43
3	111.4	1.0	557.8	586.1	2.65
Średnia	113.2	1.00	659.4	672.5	3.14

Droga Dawkowania: 30-min Wlew iv (postać wolna) Dawka: 2 mg/kg L-lizyno- <i>d</i> -amfetaminy					
ID Psa	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
SD	3.2	0.67-2.0	97	85.7	0.4

^A: średni (zakres)

Skróty parametrów farmakokinetycznych są następujące: C_{max}, maksymalne obserwowane stężenie osoczone; T_{max}, czas gdy obserwuje się C_{max}; AUC(0-t), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczonego w funkcji czasu od zera do ostatniego punktu danych; AUC(0-inf), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczonego w funkcji czasu; t_{1/2}, pozorny okres półtrwania; CL/F, klirens po podaniu doustnym; MRT, średni okres przebywania; F, biodostępność.

Tabela 34. Farmakokinetyka L-lizyno-*d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy (1 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Droga Dawkowania: Doustna			Dawka : 2 mg/kg L-lizyno-<i>d</i>-amfetaminy (postać wolna)		
ID Psa	C _{max} (ng/mL)	T _{max} ^a (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)
1	102.1	2.0	686.34	696.89	3.93
2	127.2	2.0	937.57	946.62	3.44
3	83.7	2.0	494.61	540.38	3.06
Średnia	104.3	2.0	706.2	728.0	3.48
SD	21.8	2.0-2.0	222.1	204.9	0.4

^A: średni (zakres)

Skróty parametrów farmakokinetycznych są następujące: C_{max}, maksymalne obserwowane stężenie osoczone; T_{max}, czas gdy obserwuje się C_{max}; AUC(0-t), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczonego w funkcji czasu od zera do ostatniego punktu danych; AUC(0-inf), całkowite pole powierzchni pod krzywą stężenia osoczonego w funkcji czasu; t_{1/2}, pozorny okres półtrwania; CL/F, klirens po podaniu doustnym; MRT, średni okres przebywania; F, biodostępność.

Tabela 35. Farmakokinetyka *d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1.8 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Czas (godziny)	Średnie Stężenie Osoczone		Odchylenie Standardowe (SD)		Współczynnik Zmienności (CV)	
	<i>d</i> - amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> - amfetamina	<i>d</i> - amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> - amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> - amfetamina
0	0	0	0	0	0	0

Czas (godziny)	Średnie Stężenie Osoczowe		Odchylenie Standardowe (SD)		Współczynnik Zmienności (CV)	
	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
1	431.4	223.7	140.7	95.9	32.6	42.9
2	360	291.8	87.6	93.6	24.3	32.1
4	277.7	247.5	68.1	66	24.5	26.7
6	224.1	214.7	59.3	62.1	26.5	28.9
8	175.4	150	66.7	40.1	38.0	26.7
12	81.4	47.6	58.7	19	72.1	39.9
16	33	19.6	28.1	9	85.2	45.9
24	7.2	4.5	4.5	1.7	62.5	37.8

Tabela 36. Farmakokinetyka *d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1.8 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Czas (godziny)	Średnie Stężenie Osoczowe		Odchylenie Standardowe (SD)		Współczynnik Zmienności (CV)	
	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
0	0	0	0	0	0	0
1	217.8	308.8	141.7	40.7	65.1	13.2
2	273.5	308	113.7	29.6	41.6	9.6
4	266	260.9	132.7	37.3	49.9	14.3
6	204.7	212.1	84.5	38.7	41.3	18.2
8	160.1	164.3	72.7	43.5	45.4	26.5
12	79.4	68.7	41.3	31	52.0	45.1
16	25.5	22.3	13.4	4.7	52.5	21.1
24	5.6	5.4	4.1	1.9	73.2	35.2

Tabela 37. Parametry Farmakokinetyczne *d*-amfetaminy u Samców Psów Rasy Beagle Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy lub siarczanu *d*-amfetaminy (1.8 mg/kg zasady *d*-amfetaminy).

Parametr	Samce		Samice	
	Związek		Związek	
	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
AUCinf	3088.9	2382.2	2664.5	2569.9
Procent	100	77	100	96
Cmax	431.4	291.8	308.8	273.5
Procent	100	67	100	89

Parametr	Samce		Samice	
	Związek		Związek	
	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	<i>d</i> -amfetamina	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina
Tmax(godzint)	1	2	1	2
Procent	100	200	100	200

Przykład 20. Opóźnione Efekty Sercowonaczyniowe L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do *d*-amfetaminy Po Dożylnym Wlewie.

[0147] Skurczowe i rozkurczowe ciśnienie krwi (BP) jest zwiększone przez *d*-amfetaminę nawet w dawkach terapeutycznych. Ponieważ oczekuje się, że L-lizyno-*d*-amfetamina uwalnia *d*-amfetaminę (choć powoli) jako skutek układowego metabolizmu, przeprowadzono wstępne badanie dając równoważne molowe dawki *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy 4 psom (2 samce i 2 samice). Wyniki sugerują, że amidowy proleek jest nieaktywny i powolne uwalnianie *d*-amfetaminy pojawia się 20 minut po pierwszej dawce. Jednak w porównaniu do *d*-amfetaminy, efekty są mniej wydajne. Na przykład, średnie ciśnienie krwi jest przedstawione na wykresie na Fig.35. Zgodnie z uprzednio opublikowanymi danymi (Kohli i Goldberg, 1982), zaobserwowano, że małe dawki *d*-amfetaminy wykazują szybkie działania na ciśnienie krwi. Najniższa dawka (0,202mg/kg, równoważnik molowy dla 0,5mg/kg L-lizyno-*d*-amfetaminy) wytworzyła podwójny wzrost średniego BP po powolnej regeneracji przez 30 minut.

[0148] Natomiast, L-lizyno-*d*-amfetamina spowodowała bardzo małą zmianę w średnim BP, aż do około 30 minut po iniekcji. W tym czasie, ciśnienie wzrosło o około 20-50%. Ciągłe uwalnianie *d*-amfetaminy jest prawdopodobnie odpowiedzialne za powolny i stały wzrost ciśnienia krwi przez pozostały czas trwania doświadczenia. Po kolejnych iniekcjach, zauważa się, że *d*-amfetamina powtarza swój efekt w sposób niezależny od dawki. To jest, zwiększenie dawki 10-krotnie od pierwszej iniekcji wywołało wzrost do tego samego maksymalnego ciśnienia. To może odzwierciedlić stan poziomów katecholoamin w zakończeniach nerwowych po kolejnym pobudzeniu szybkimi wstrzyknięciami *d*-amfetaminy. Zauważono, że wzrost średniego ciśnienia krwi obserwowany po kolejnych

dawkach L-lizyno-*d*-amfetaminy (Fig.35) wytwarza bardziej stopniowy i mniej intensywny efekt. Podobne efekty obserwowano dla ciśnienia lewokomorowego (Fig.36). Te wyniki dalej udowadniają istotny wzrost biodostępności *d*-amfetaminy po podaniu drogą dożylną, gdy podana jest jako L-lizyno-*d*-amfetamina. W rezultacie, szybki początek działania farmakologicznego *d*-amfetaminy, który jest poszukiwany przez osoby wstrzykujące sobie lek, jest wyeliminowany.

Tabela 38. Wpływ L-lizyno-*d*-amfetaminy na Parametry Sercowo-naczyniowe u Znieczulonych Psów – Średnie Wartości (n=2)

Leczenie	Czas	SAP	% Zmiany	DAP	% Zmiany	MAP	% Zmiany	LVP	% Zmiany
0.9% roztwór soli fizjologicznej	0	81	0	48	0	61	0	87	0
	30	87	7	54	11	67	10	87	0
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina 0,5 mg/kg	0	84	0	51	0	64	0	86	0
	5	87	4	52	3	66	3	87	2
	15	93	11	51	1	67	5	95	11
	25	104	25	55	8	73	15	105	22
	30	107	28	58	14	77	21	108	26
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina 1.0 mg/kg	0	105	0	55	0	74	0	108	0
	5	121	15	63	15	85	15	120	11
	15	142	35	73	33	100	35	140	29
	25	163	55	97	75	124	68	162	50
	30	134	28	73	32	98	32	144	33
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina 5.0 mg/kg	0	132	0	71	0	95	0	144	0
	5	142	7	71	0	99	4	151	5
	15	176	33	98	39	130	37	184	28
	25	126	-5	69	-3	96	1	160	11
	30	132	0	70	-1	99	4	163	13

SAP – skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg) MAP – średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)
DAP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg) LVP – ciśnienie lewokomorowe (mmHg)
% Zmiany- procent zmiany od odpowiedniego Czasu 0.

Tabela 39. Wpływ *d*-amfetaminy na Parametry Sercowo-naczyniowe u Znieczulonych Psów – Średnie Wartości (n=2)

Leczenie	Czas	SAP	% Zmiany	DAP	% Zmiany	MAP	% Zmiany	LVP	% Zmiany
0.9% Roztwór soli fizjologicznej	0	110	0	67	0	84	0	105	0
	30	108	-2	65	-3	82	-2	101	-3
<i>d</i> -amfetamina	0	111	0	67	0	84	0	104	0

Leczenie	Czas	SAP	% Zmiany	DAP	% Zmiany	MAP	% Zmiany	LVP	% Zmiany
0.202 mg/kg	5	218	97	145	117	176	109	214	107
	15	168	52	97	45	125	49	157	52
	25	148	34	87	30	110	31	142	37
	30	140	26	80	20	103	23	135	30
<i>d</i> -amfetamina	0	139	0	78	0	101	0	133	0
0.404 mg/kg	5	240	73	147	88	187	85	238	79
	15	193	39	112	44	145	43	191	43
	25	166	19	92	17	122	20	168	26
	30	160	16	87	11	117	16	163	22
<i>d</i> -amfetamina	0	158	0	87	0	115	0	162	0
2.02 mg/kg	5	228	44	128	48	169	47	227	40
	15	196	24	107	23	142	23	200	24
	25	189	20	102	17	135	17	192	19
	30	183	16	98	13	129	12	187	16

SAP – skurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg) MAP – średnie ciśnienie tętnicze (mmHg)
DAP – rozkurczowe ciśnienie tętnicze (mmHg) LVP – ciśnienie lewokomorowe (mmHg)
% Zmiany- procent zmiany od odpowiedniego Czasu 0.

Przykład 21. Farmakodynamiczna (Ruchowa) Odpowiedź na Amfetaminę vs. L-lizyno-*d*-amfetaminę Podaną Doustnie

[0149] Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczono wodę do woli, nie karmiono przez całą noc i dawkowano przez zgłębnik doustny 6 mg/kg amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierającej równoważną ilość *d*-amfetaminy. Horyzontalną aktywność ruchową (HLA) zarejestrowano podczas cyklu świetlnego przy użyciu komór o aktywności fotokomórki (San Diego Instruments). Całkowite obliczenia rejestrowano co 12 minut przez czas trwania badania. Szczury monitorowano w trzech oddzielnych doświadczeniach odpowiednio przez 5, 8 i 12 godzin. Czas vs. obliczenia HLA dla *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy są przedstawione na Fig.37-38. W każdym doświadczeniu czas do wystąpienia szczytowej aktywności był opóźniony i efekt farmakodynamiczny trwał przez dłuższy okres czasu dla L-lizyno-*d*-amfetaminy w porównaniu do *d*-amfetaminy. Obliczenia całkowitej aktywności dla HLA u szczurów, którym dawkowano Lys-Amp były zwiększone (11-41%) ponad te indukowane przez *d*-amfetaminę we wszystkich trzech doświadczeniach (Tabele 40 i 41).

Tabela 40. Aktywność Ruchowa Szczurów, którym Podawano Doustnie *d*-amfetaminę vs. L-lizyno-*d*-amfetaminę (5 Godzin)

Materiał Badany	Obliczenia Całkowitej Aktywności	Obliczenia Całkowitej Aktywności Powyżej Punktu Odniesienia	Szczyt Aktywności (Zliczanie na 0,2 godz.)	Czas Wystąpienia Szczytu (Zliczanie na 0,2 godz.)	Czas Ostatniego Zliczania Powyżej 200 na 0,2 godz
Nośnik	4689	4174	80	1.4	-
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	6417	5902	318	1.8	5h
<i>d</i> -amfetamina	515	0	291	0.6	2.6h

Tabela 41. Aktywność Ruchowa Szczurów, którym Podawano Doustnie Amfetaminę vs. L-lizyno-*d*-amfetaminę (12 Godzin)

Materiał Badany	Obliczenia Całkowitej Aktywności	Obliczenia Całkowitej Aktywności Powyżej Punktu Odniesienia	Szczyt Aktywności (Zliczanie na 0,2 godz.)	Czas Wystąpienia Szczytu (Zliczanie na 0,2 godz.)	Czas Ostatniego Zliczania Powyżej 100 na 0,2 godz
Nośnik	936	0	81	7.2	-
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	8423	7487	256	1.8	8.6 h
<i>d</i> -amfetamina	6622	5686	223	0.6	6.4 h

Przykład 22. Farmakodynamiczna Odpowiedź na Amfetaminę vs. L-lizyno-*d*-amfetaminę Podanych Donosowo

[0150] Samcom szczurów Sprague-Dawley dawkowano przez podanie donosowe 1.0 mg/kg amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierającej równoważną ilość *d*-amfetaminy. W drugiej grupie zwierząt, którym dawkowano podobnie, do roztworów leku dodano karboksymetylocelulozę (CMC) w stężeniu 62,6mg/ml (około 2-krotnie wyższe niż stężenie L-lizyno-*d*-amfetaminy i 5-krotnie wyższe niż zawartość *d*-amfetaminy). Mieszaniny leku CMC zawieszono dokładnie przed tym, jak dostarczono każdą dawkę. Aktywność ruchową monitorowano przy użyciu procedury opisanej w części zatytułowanej przykład 7. Jak przedstawiono na Fig.39-40, aktywność vs. czas (1 godzina lub 2 godziny) jest przedstawiona dla amfetaminy/CMC vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy i porównana do tej amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy CMC. Jak można zauważyć na Fig.39, dodatek CMC do L-

lizyno-*d*-amfetaminy zmniejszył odpowiedź aktywności u szczurów, którym podaje się dawki IN do poziomów podobnych do kontroli woda/CMC, podczas gdy nie zaobserwowano żadnego wpływu na aktywność amfetaminy przez dodatek CMC. Wzrost aktywności powyżej punktu odniesienia L-lizyno-*d*-amfetaminy z CMC był tylko 9% w porównaniu do 34% dla Lys-Amp bez CMC gdy porównano do aktywności obserwowanej dla zwierząt, którym dawkowano *d*-amfetaminę (Tabela 42). CMC nie wywierał żadnego obserwowalnego wpływu na aktywność *d*-amfetaminy indukowanej przez podanie IN.

Tabela 42. Aktywność Ruchowa Donosowej *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy z oraz bez CMC.

Lek	n	Obliczenia Całkowitej Aktywności(1h)	Obliczenia Całkowitej Aktywności powyżej Punktu Odniesienia	Procent <i>d</i> -amfetaminy
<i>d</i> -amfetamina	3	858	686	100
<i>d</i> -amfetamina CMC	3	829	657	100
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	4	408	237	35
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina CMC	4	232	60	9
Woda	1	172	0	0
Woda CMC	1	172	0	0

Przykład 23. Farmakodynamiczna Odpowiedź na Amfetaminę vs. L-lizyno-*d*-amfetaminę Podanych Dożylnie (IV)

[0151] Samcom szczurów Sprague-Dawley dawkowano dożylnie 1,0mg/kg *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy zawierającej równoważną ilość amfetaminy. Aktywność vs. czas (3 godziny) jest przedstawiona dla *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy (Fig.41). Aktywność indukowana przez L-lizyno-*d*-amfetaminę była istotnie zmniejszona i czas potrzebny do osiągnięcia szczytowej aktywności był opóźniony. Aktywność wyrażona jako obliczenia całkowitej aktywności przez trzy godzinny okres czasu jest przedstawiona na Fig.41. Wzrost aktywności powyżej punktu odniesienia L-lizyno-*d*-amfetaminy wynosił 34% dla L-lizyno-*d*-amfetaminy gdy porównano do aktywności obserwowanej dla zwierząt, którym dawkowano *d*-amfetaminę (Tabela 43).

Tabela 43. Obliczenia całkowitej aktywności po Dożylnym (IV) Podaniu *d*-amfetaminy vs. L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Lek	n	Obliczenia Całkowitej Aktywności 3h	Powyżej Punktu Odniesienia	Procent <i>d</i> -amfetaminy
<i>d</i> -amfetamina	3	1659	1355	100
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	4	767	463	34
Woda	1	304	0	0

Przykład 24: Zmniejszenie toksyczności doustnie podawanej L-lizyno-*d*-amfetaminy

[0152] Trzem samcom i trzem samicom szczurów Sprague Dawley podano doustnie L-lizyno-*d*-amfetaminę w dawce 0.1, 1.0, 10, 60, 100 lub 1000 mg/kg (Tabela 44). Każde zwierzę obserwowano pod kątem oznak toksyczności i śmierci w Dniach 1-7 (z Dniem 1 będącym dniem dawki) i jeden szczur/płeć/grupa został poddany autopsji po śmierci (zaplanowanej lub niezaplanowanej).

Tabela 44. Tabela Dawkowania Doustnego Podania L-lizyno-*d*-amfetaminy
Badania Toksyczności.

Grupy	Liczba Zwierząt		Badany Produkt	Dawki (mg/kg)	Stężenia (mg/mL)
	M	F			
1	3	3	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	0.1	0.01
2	3	3	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	1.0	0.1
3	3	3	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	10	1.0
4	3	3	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	60	6.0
5	3	3	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	100	10
6	3	3	L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	1000	100

[0153] Kluczowe obserwacje tego badania obejmują:

- Wszystkie zwierzęta w Grupach 1-3 nie wykazały żadnych zauważalnych znaków przez całe prowadzenie badania.
- Wszystkie zwierzęta w Grupach 4-6 wykazały zwiększoną aktywność ruchową przez 2 godziny po dawkowaniu i która trwała do Dnia 2.
- Jedna samica szczura, której podano dawkę 1000 mg/kg została znaleziona martwa w Dniu 2. Autopsja ujawniła krwawe łzawienie, płynotok nosowy, rozszerzenie żołądka (gaz), powiększone nadnercza i obrzęki i rozszerzone jelita.

- 4 szczury miały zmiany skórne o różnych stopniach ciężkości w Dniu 3.
- Jednego samca szczura, któremu dawковано 1000 mg/kg poddano eutanazji w Dniu 3 z powodu otwartej zmiany skórnej na przedniej części szyi.
- Wszystkie pozostałe zwierzęta wydawały się w normie od Dnia 4 do Dnia 7.

[0154] Zwierzęta obserwowano pod kątem oznak toksyczności 1, 2 i 4 godz. po podaniu dawki i raz dziennie przez 7 dni po dawkowaniu i obserwacje w klatce były rejestrowane. Zwierzęta znalezione martwe lub umierające zostały poddane autopsji i wyrzucone. Łącznie jedno zwierzę/płeć/grupa zostało poddane autopsji po zaplanowanej lub niezaplanowanej śmierci.

[0155] Obserwacje w klatce i całkowite odkrycia z autopsji są podsumowane w Tabeli 5. Dane nie są wystarczające aby ustalić dawkę śmiertelną, jednak, to badanie wskazuje, że doustna dawka śmiertelna L-lizyno-*d*-amfetaminy jest powyżej 1000 mg/kg, ponieważ tylko jedna śmierć wystąpiła w grupie sześciu zwierząt. Mimo, że drugie zwierzę w tej grupie dawkowania zostało poddane eutanazji w Dniu 3, zostało to zrobione z przyczyn humanitarnych i uznano, że to zwierzę w pełni powróciłoby do zdrowia. Obserwacje zasugerowały stres indukowany lekiem w Grupach 4-6, co jest cechą charakterystyczną toksyczności amfetaminy (NTP, 1990; NIOSH REGISTRY NUMBER: SI1750000; Goodman i wsp. 1985). Wszystkie zwierzęta nie wykazały żadnych anormalnych objawów w Dniach 4-7 sugerując pełny powrót do zdrowia na każdym poziomie leczenia.

[0156] Uważa się, że brak danych, aby potwierdzić założoną śmiertelną dawkę związany jest z przypuszczalnym efektem zabezpieczającym skoniungowanej amfetaminy z lizyną. Wykazano, że nienaruszona L-lizyno-*d*-amfetamina jest nieaktywna, ale staje się aktywna po metabolizmie w postaci nieskoniungowanej (*d*-amfetamina). Dlatego, w wyższych dawkach, nasycenie metabolizmu L-lizyno-*d*-amfetaminy w postaci nieskoniungowaną może wytłumaczyć brak obserwowanej toksyczności, której spodziewa się w dawkach większych niż 100 mg/kg, która jest zgodna z siarczanem *d*-amfetaminy (NTP, 1990). Zmniejszoną toksyczność można przypisać szybkiemu tworzeniu się *d*-amfetaminy i zakresowi tworzenia się amfetaminy. Alternatywnie, doustne wchłanianie L-lizyno-*d*-amfetaminy może także

być nasycone w tak wysokich stężeniach, które mogą sugerować niską toksyczność z powodu ograniczonej biodostępności L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Przykład 25: Ocena In Vitro Aktywności Farmakodynamicznej L-lizyno-*d*-amfetaminy.

[0157] Spodziewano się, że acylacja amfetaminy, jak w koniugatach aminokwasowych omówionych tutaj, istotnie zmniejszy aktywność pobudzającą macierzystego leku. Na przykład Marvola (1976) wykazał, że N-acetylacja amfetaminy całkowicie zniósła efekty zwiększające aktywność ruchową u myszy. Aby potwierdzić, że koniugat nie działał bezpośrednio jako stymulant, przebadaliśmy (Novascreen, Hanover, MD) specyficzne wiązanie Lys-Amp (10^{-9} do 10^{-5} M) do miejsc wiążących transportowaną ludzką rekombinowaną dopaminę i norepinefrynę przy użyciu standardowych analiz wiązania radioliganda. Wyniki (patrz Tabela 45) wskazują, że Lys-Amp nie wiąże się do tych miejsc. Wydaje się mało prawdopodobne, że koniugat zachowuje aktywność stymulanta w świetle tych wyników Marvola, M. (1976). "Effect of acetylated derivatives of some sympathomimetic amines on the acute toxicity, locomotor activity and barbiturate anesthesia time in mice." *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* 38(5): 474-89).

Tabela 45. Wyniki z Doświadczeń Wiązania Radioliganda z L-lizyno-*d*-amfetaminą.

Analiza	Radioligand	Związek odniesienia	Ki (M) dla Zw.Odn.	Aktywność*
Transporter NE	[3H]-Nizoksetyna	Dezypramina	4.1×10^{-9}	Brak
Transporter DA	[3H]-WIN35428	GBR-12909	7.7×10^{-9}	Brak
*Brak aktywności jest określony jako wytwarzający hamowanie wiązania radioliganda pomiędzy -20% a 20% (Novascreen).				

Przykład 26: Analiza "Testów Kuchennych" In Vitro do Uwalniania Amfetaminy

[0158] Przewidywano, że będą wykonywane próby przez nielegalnych chemików, aby poddać związek działaniu różnymi łatwo dostępnymi fizycznymi i chemicznymi metodami, za pomocą których uwolni się wolną amfetaminę z koniugatu. Preparat odporny na nadużywanie będzie miał dodatkową cechę nieuwalniania *d*-amfetaminy, gdy zostanie poddany ekspozycji na wodę, kwas (ocet), zasadę

(proszek do pieczenia lub sodę oczyszczoną) i ciepło. W kilku badaniach z L-lizyno-*d*-amfetaminą i GGG-Amp, nie wykryto żadnej amfetaminy po następujących zabiegach:

	Ocet	Woda z kranu	Proszek do pieczenia	Soda Oczyszczona
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	0%	0%	0%	0%
Gly3-Amp	0%	0%	0%	0%

Próbki ogrzewano do zagotowania przez 20-60 minut w każdym badaniu.

Przykład 27. Biodostępność Różnych Związków Aminokwas-Amfetamina Podawanych Drogami Doustną, Donosową i Dożylną.

[0159] *Podanie Doustne*: Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczono wodę do woli, nie karmiono przez całą noc i dawkowano przez doustny zgłębnik amfetaminę lub koniugaty aminokwas-amfetamina zawierające równoważną ilość amfetaminy.

[0160] *Podanie Donosowe*: Samcom Szczurów Sprague-Dawley dawkowano donosowo 1,8mg/kg amfetaminy lub lizyno-amfetaminy zawierającej równoważną ilość amfetaminy.

[0161] Odpowiednie wykonanie *in vivo* różnych związków aminokwas-amfetamina jest przedstawione na Fig.42-45 i podsumowane w Tabeli 46. Biodostępność amfetaminy z Ser-Amp po podaniu donosowym była zmniejszona do pewnego stopnia w stosunku do wolnej amfetaminy. Jednak, ten związek nie był biorównoważny z amfetaminą przez doustną drogę podania. Fenyloalanina była biorównoważna z amfetaminą przez doustną drogę podania, jednak, niewielki lub żaden spadek w biodostępności przez drogi podania parenteralnego nie zostały zaobserwowane. Gly3-Amp miał prawie równą biodostępność (90%) przez drogę doustną, której towarzyszył spadek w C_{max} (74%). Dodatkowo, Gly3-Amp wykazał spadek w biodostępności w stosunku do amfetaminy przez drogi donosową o dożylną.

Tabela 46. Procent Biodostępności Związków Aminokwas-Amfetamina Podawanych Doustnie, Donosowo i Dożylnie (wszystkie odniesienia za wyjątkiem

L-lizyno-*d*-amfetaminy)

Lek	Doustnie		Donosowo		Dożylnie	
	Procent AUC	Procent <i>C</i> _{max}	Procent AUC	Procent <i>C</i> _{max}	Procent AUC	Procent <i>C</i> _{max}
Amfetamina	100	100	100	100	100	100
E-Amp	73	95	NA	NA	NA	NA
EE-Amp	26	74	NA	NA	NA	NA
L-Amp	65	81	NA	NA	NA	NA
S-Amp	79/55	62/75	76	65	NA	NA
GG-Amp	79	88	88	85	NA	NA
GGG-Amp	111/68	74/73	32	38	45	46
F-Amp	95	91	97	95	87	89
EEF-Amp	42	73	39	29	NA	NA
FF-Amp	27	64	NA	NA	NA	NA
Gulonian-Amp	1	1	0.4	0.5	3	5
K-Amp	98	55	0.5	0.5	3	3
KG-Amp	69	71	13	12	NA	NA
<i>d</i> K /K-Amp	16	7	2	2	NA	NA
LE-Amp	40	28	6	6	NA	NA
H-Amp	16	21	22	42	NA	NA

Przykład 28. Zmniejszone *C*_{max} Koniugatów *d*-Amfetaminy po Podaniu Doustnym

[0162] Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczono wodę do woli, nie karmiono przez całą noc i dawkowano przez zgłębnik doustny koniugat amfetaminy lub siarczan *d*-amfetaminy. Wszystkie dawki zawierały równoważne ilości zasady *d*-amfetaminy. Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy zmierzono za pomocą ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). Analiza jest specyficzna dla *d*-amfetaminy z minimalną tylko reaktywnością (0,6%) występującego głównego metabolitu *d*-amfetaminy (para-hydroksy-*d*-amfetaminy). Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy zmierzono na pomocą LC/MS/MS gdzie wskazano w przykładach.

Przykład 29. Zmniejszona Biodostępność (AUC i *C*_{max}) Koniugatów *d*-Amfetaminy Po Podaniu Donosowym

[0163] Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczono wodę do woli i dawki podawano przez umieszczenie 0.02 ml wody zawierającej koniugat amfetaminy lub siarczan *d*-amfetaminy w rozszerzeniach nosa. Wszystkie dawki zawierały

równoważne ilości zasady *d*-amfetaminy. Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy zmierzono za pomocą ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). Analiza jest specyficzna dla *d*-amfetaminy z minimalną tylko reaktywnością (0,6%) głównego występującego metabolitu *d*-amfetaminy (para-hydroksy-*d*-amfetaminy). Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy zmierzono za pomocą LC/MS/MS gdzie wskazano w przykładach.

Przykład 30. Zmniejszona Biodostępność (AUC i Cmax) Koniugatów *d*-Amfetaminy po Podaniu Dożylnym

[0164] Samcom szczurów Sprague-Dawley dostarczono wodę do woli i dawki podawano przez dożylną iniekcję do żyły ogonowej 0,1ml wody zawierającej koniugat amfetaminy lub siarczan *d*-amfetaminy. Wszystkie dawki zawierały równoważne ilości zasady *d*-amfetaminy. Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy zmierzono za pomocą ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). Analiza jest specyficzna dla *d*-amfetaminy z minimalną tylko reaktywnością (0,6%) głównego występującego metabolitu *d*-amfetaminy (para-hydroksy-*d*-amfetaminy). Stężenia osoczowe *d*-amfetaminy i L-lizyno-*d*-amfetaminy zmierzono za pomocą LC/MS/MS gdzie wskazano w przykładach.

Przykład 31. Przyłączenie Amfetaminy do Różnych Cząstek Chemicznych

[0165] Powyższe przykłady przedstawiają zastosowanie amfetaminy skoniungowanej do cząstki chemicznej, takiej jak aminokwas, który jest użyteczny w zmniejszeniu możliwości przedawkowania przy jednoczesnym zachowaniu jej wartości terapeutycznej. Skuteczność wiązania amfetaminy do cząstki chemicznej została przedstawiona przez przyłączenie amfetaminy do lizyny (K), jednak powyższe przykłady są przeznaczone tylko do zilustrowania. Przyłączenie amfetaminy do jakichkolwiek różnych chemicznych cząstek (tj. peptydów, glikopeptydów, węglowodanów, nukleozydów lub witamin) jak opisano poniżej przez podobne procedury za pomocą przykładowych materiałów wyjściowych.

Przykłady Syntetycznej Amfetaminy (odniesienie)

Synteza Gly2-Amp

[0166] Gly2-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego, że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-Gly-Gly-OSu.

Synteza Glu2-Phe-Amp

[0167] Glu2-Phe-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego, że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-OSu i wyjściowym koniugatem leku był Phe-Amf (zobacz synteza Phe-Amp).

Synteza His-Amp

[0168] His-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego, że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-His(Trt)-OSu.

Synteza Lys-Gly-Amp

[0169] Lys-Gly-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego, że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-Lys(Boc)-OSu i wyjściowym koniugatem leku był Gly-Amp (patrz synteza Gly-Amp).

Synteza Lys-Glu-Amp

[0170] Lys-Glu-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-Lys(Boc)-OSu i wyjściowym koniugatem leku był Glu-Amp.

Synteza Glu-Amf

[0171] Glu-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-Lys(Boc)-OSu.

Synteza (d)-Lys-(l)-Lys-Amp

[0172] (d)-Lys-(l)-Lys-Amp syntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego że aminokwasowym materiałem wyjściowym był Boc-(d)-Lys(Boc)-

(l)-Lys(Boc)-OSu.

Synteza Kwas gulonowy-Amp

[0173] Gul-Amp zsyntetyzowano za pomocą podobnej metody za wyjątkiem tego że węglowodanowym materiałem wyjściowym był kwas gulonowy-OSu.

Przykład 32. Brak detekcji L-lizyno-*d*-amfetaminy w Tkance Mózgowej Po Podaniu Doustnym

[0174] Samcom szczurów Sprague-Dawley zapewniono wodę do woli, nie karmiono przez całą noc i dawkowano przez zgłębnik doustny L-lizyno-*d*-amfetaminę lub siarczan *d*-amfetaminy. Wszystkie dawki zawierały równoważne ilości zasady *d*-amfetaminy. Jak przedstawiono na Fig.51A-B, podobne poziomy *d*-amfetaminy wykryto w surowicy jak również w tkance mózgowej po podaniu siarczanu *d*-amfetaminy lub L-lizyno-*d*-amfetaminy. Koniugat L-lizyno-*d*-amfetamina, jednak, był obecny w znacznych ilościach w surowicy ale nie był wykrywany w tkance mózgowej co wskazuje na to, że koniugat nie przekracza bariery krew mózg aby osiągnąć miejsce działania w centralnym układzie nerwowym.

Przykład 33. Kliniczna Ocena Farmakokinetyczna i Biodostępność L-lizyno-*d*-amfetaminy po Podaniu Doustnym Porównana do Produktów Amfetaminy o Przedłużonym Uwalnianiu Adderall XR[®] i Dexadrine Spansule[®] Stosowanych w Leczeniu ADHD

[0175]

Tabela 47. Grupy Leczone i Dawkowanie dla Klinicznej Oceny Farmakokinetycznej L-lizyno-*d*-amfetaminy w Porównaniu do Adderall XR[®] lub Dexadrine Spansule[®]

Lek	Leczona Grupa	Liczba Osobników	Dawka	Dawka (mg)	Dawka (zasada amfetaminy)
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	A	10	1 x 25 mg kapsułka	25	7.37
L-lizyno- <i>d</i> -amfetamina	B	10	3 x 25 mg kapsułki	75	22.1
Dexadrine Spansule [®]	C	10	3 x 10 mg kapsułki	30	22.1
Adderall XR [®]	D	10	1 x 30 mg kapsułki plus 1 x 5 mg kapsułka	35	21.9

[0176] Przeprowadzono kliniczną ocenę farmakokinetyki i biodostępności L-lizyno-*d*-amfetaminy po podaniu doustnym u ludzi. L-lizyno-*d*-amfetaminę podawano doustnie w dawkach w zbliżonych do niższego (25 mg) i wyższego (75 mg) końca zakresu terapeutycznego w oparciu o zawartość zasady *d*-amfetaminy w dawkach. Dodatkowo, wyższa dawka była porównana do dawek Adderall XR[®] (Shire) lub Dexadrine Spansule[®] (GlaxoSmithKline) zawierających równoważnik zasady amfetaminy do tej wyższej dawki L-lizyno-*d*-amfetaminy. Grupy badanych i dawki są podsumowane w Tabeli 47. Wszystkie poziomy poniżej granicy policzalnej (blq < 0.5 ng/mL) traktowano jako zero dla celów analizy farmakokinetycznej.

[0177] Stężenia *d*-amfetaminy i nienaruszonego koniugatu L-lizyno-*d*-amfetaminy po podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy w niskiej i wysokiej dawce dla każdego pojedynczego osobnika jak również parametry farmakokinetyczne są przedstawione odpowiednio w Tabelach 48-51. Stężenia *d*-amfetaminy następujące po podaniu Adderall XR[®] lub Dexadrine Spansule[®] dla każdego pojedynczego osobnika jak również parametry farmakokinetyczne są przedstawione odpowiednio w Tabelach 52 i 53. Krzywe stężenie-czas przedstawiające nienaruszony koniugat L-lizyno-*d*-amfetaminy i *d*-amfetaminę (ng/mL, Figury 52A i 53A i uM, Figury 52B i 53B) są przedstawione na Figurach 52 i 53. Przedłużone uwalnianie *d*-amfetaminy z L-lizyno-*d*-amfetaminy zaobserwowano dla obu dawek i parametry farmakokinetyczne (C_{max} i AUC) były proporcjonalne do dawki kiedy porównano wyniki niższej i wyższej dawki (Tabela 43, 50 i 54; Figury 52 i 53). Znaczące poziomy *d*-amfetaminy nie były obserwowane aż do jednej godziny po podaniu. Tylko małe ilości (1.6 i 2.0 procent całkowitego wchłonięcia leku, odpowiednio dla dawek 25 mg i 75 mg; AUC_{inf} – molowa podstawa) nienaruszonego koniugatu L-lizyno-*d*-amfetaminy były wykrywane z poziomami szczytowymi w około jednej godzinie (Tabela 49 i 51). Mała ilość nienaruszonego wchłoniętego koniugatu została szybko i całkowicie wyeliminowana bez żadnych wykrywalnych stężeń obecnych przez pięć godzin nawet przy największej dawce.

[0178] W schemacie grup naprzemiennych (identyczni osobnicy otrzymali dawki Adderall XR[®] po 7-dniowym okresie przerwy pomiędzy kolejnymi), wyższa dawka L-lizyno-*d*-amfetaminy została porównana do równoważnej dawki Adderall XR[®].

Adderall XR[®] jest preparatem o przedłużonym uwalnianiu przyjmowanym raz dziennie stosowanym do leczenia ADHD, który zawiera mieszaninę *d*-amfetaminy i soli *l*-amfetaminy (równe ilości siarczanu *d*-amfetaminy, siarczanu *d*-*ll*-amfetaminy, cukrzanu *d*-amfetaminy i aspartianu *d*-*ll*-amfetaminy). Równoważna dawka Dexadrine Spansule[®] o przedłużonym uwalnianiu (zawiera formułację siarczanu *d*-amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu), także została zawarta w tym badaniu. Jak zaobserwowano w badaniach farmakokinetycznych u szczurów, doustne podanie L-lizyno-*d*-amfetaminy dało krzywe stężenie-czas dla *d*-amfetaminy podobne do tych dla Adderall XR[®] i dla Dexadrine Spansule[®] (Figury 54 i 55). Biodostępność (AUC_{inf}) *d*-amfetaminy po podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy była w przybliżeniu równoważna do obu produktów amfetaminy o przedłużonym uwalnianiu (Tabela 54). Przez okres dwunastu godzin, zwykle jest to czas potrzebny do skutecznego leczenia ADHD gdzie lek podaje się raz dziennie, biodostępność L-lizyno-*d*-amfetaminy była w przybliżeniu równoważna do tej dla Adderall XR[®] (poziomy *d*-amfetaminy plus *l*-amfetaminy) i ponad dwadzieścia procent wyższa niż ta dla Dexadrine Spansule[®]. W oparciu o wyniki tego badania klinicznego, L-lizyno-*d*-amfetamina będzie skutecznym lekiem stosowanym raz dziennie do leczenia ADHD. Ponadto, L-lizyno-*d*-amfetamina zapewniła podobną farmakokinetykę u ludzi i w modelach zwierzęcych, głównie opóźnione uwalnianie *d*-amfetaminy skutkujące kinetyką przedłużonego uwalniania. Na podstawie tych obserwacji L-lizyno-*d*-amfetamina powinna także posiadać właściwości odporności na nadużywanie u ludzi .

Tabela 48. Stężenia *d*-amfetaminy i Parametry Farmakokinetyczne u Poszczególnych Osobników Po Doustnym Podaniu Ludziom Dawki 25 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Czas Godziny	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0	0	0.625	0	0	0	0	0.78	0.769	0	0.2	0.4	162.1
1	4.29	2.95	8.67	3.36	8.33	1.1	10	10.5	14	3.15	6.6	4.2	63.6
1.5	10	12.7	16	13.8	21.4	3.94	24.7	19.5	24	15.1	16.1	6.5	40.3
2	16.3	18.4	17	21	25.9	9.29	30.9	23.6	30	21.7	21.4	6.6	30.8
3	16.5	19.6	16.7	26.1	27	17.7	30.2	23.5	27.6	28.9	23.4	5.3	22.7

EP 1 644019 B2

Czas Godziny	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
4	23.9	18.8	14.1	24.5	30.1	17.9	33.2	21.2	24.7	25.3	23.4	5.7	24.3
5	21.2	18.9	14.6	21.6	22.6	17.2	27	20	20.2	24.2	20.8	3.5	16.9
6	21.8	18	12.5	21.6	23.7	15.7	25.8	18.2	20.3	20.5	19.8	3.9	19.6
7	18.9	15.8	12.1	17.8	20.6	14.5	26.6	21	18.3	21.8	18.7	4.1	21.9
8	19.3	16.6	10.4	17.9	20	14.2	25.7	13.6	18.8	20.1	17.7	4.2	24.1
10	18.8	13.6	9.8	15.3	19.3	13.7	22.4	15.1	15.3	15.9	15.9	3.5	22.1
12	15.8	12.6	6.92	11.5	15.8	11.2	17.9	12	13.7	15.2	13.3	3.1	23.6
16	13.4	10.5	6.56	9.53	14.3	10.7	12.5	10.3	10	13	11.1	2.3	20.5
24	8.03	5.81	2.65	4.9	5.8	5.9	6.57	6.13	4.52	5.45	5.6	1.4	25.1
48	1.57	1.36	0	1.26	0.795	1.44	1.24	1.23	0.864	0.586	1.0	0.5	46.1
72	io	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parametr	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
AUC _{0-12h} (ng.h/mL)	204.0	177.4	140.4	204.9	242.7	152.4	284.6	199.2	225.5	223.3	205.4	42.5	20.7
AUC _{last} (ng.h/mL)	463.3	375.1	201.4	378.5	462.7	350.7	515.2	397.9	395.7	426.1	396.7	84.8	21.4
AUC _{inf} (ng.h/mL)	486.7	397.1	233.5	398.8	472	374	532.5	416.4	407	432.2	415.0	80.1	19.3
C _{max} (ng/mL)	23.9	19.6	17	26.1	30.1	17.9	33.2	23.6	30	28.9	25.0	5.6	22.3
T _{max} (godziny)	4	3	2	3	4	4	4	2	2	3	3.1	0.876	28.2
T _{1/2} (godziny)	10.32	11.18	8.36	11.18	8.16	11.22	9.68	10.43	9.06	7.22	9.68	1.43	14.07.2 012

Tabela 49. Stężenia Nienaruszonego Koniugatu L-lizyno-*d*-amfetaminy i Parametry Farmakokinetyczne u Poszczególnych Osobników Po Doustnym Podaniu Ludziom Dawki 25 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Czas Godziny	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	4.1	5.5	10.0	0.0	3.6	0.0	9.2	9.6	8.9	0.0	5.1	4.2	82.0
1	9.2	11.2	15.2	12.5	9.1	2.7	20.1	10.5	10.8	10.9	11.2	4.5	39.7
1.5	4.0	4.4	6.1	7.5	3.6	6.2	6.6	2.8	4.2	8.4	5.4	1.8	34.1
2	2.1	1.4	2.5	2.9	1.9	4.0	2.3	0	1.7	3.1	2.2	1.1	48.8
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

EP 1 644019 B2

Czas Godziny	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parametr	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
AUC _{last} (ng.h/mL)	9.18	10.95	16.31	10.68	8.583	5.439	18.51	10.77	12.35	10.41	11.32	3.74	33.1
AUC _{inf} (ng.h/mL)	10.62	11.64	17.66	12.65	9.759	-	19.56	-	13.3	12.83	13.50	3.40	25.2
C _{max} (ng/ml)	9.18	11.2	15.2	12.5	9.05	6.18	20.1	10.5	10.8	10.9	11.56	3.80	32.9
T _{max} (godziny)	1	1	1	1	1	1.5	1	1	1	1	1.05	0.16	15.1
T _{1/2} (godziny)	0.47	0.34	0.38	0.47	0.44	-	0.32	-	0.38	0.55	0.419	0.077	18.5

Tabela 50. Stężenia *d*-amfetaminy i Parametry Farmakokinetyczne u Poszczególnych Osobników Po Doustnym Podaniu Ludziom Dawki 75 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Czas Godziny	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	0	0.748	0.506	0	0	0.779	0.525	0	3	1.85	0.7	1.0	132.2
1	11.9	14.4	12.6	7.26	5.9	10.3	7.2	23.1	23	27.9	14.4	7.7	53.6
1.5	40.3	34.6	30.4	22.8	19.3	38.4	19	52.8	51.5	55.8	36.5	13.8	37.8
2	84.6	48.9	68.2	34.8	32.7	57.2	33.1	91.3	61.7	70.4	58.3	21.0	36.0

EP 1 644019 B2

Czas Godziny	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
3	72.9	64.3	55.7	60.3	62.3	61.1	44.8	95.8	62.1	83.6	66.3	14.5	21.9
4	84.6	65.3	58.8	51.1	77.9	63.3	47.6	89.2	54.2	86	67.8	15.5	22.8
5	65	55.6	60.2	74	83.9	59.1	56.9	77.7	54.9	82.8	67.0	11.5	17.2
6	71	53.5	49.4	51.5	78.3	50.8	55.1	68.8	52.9	64	59.5	10.2	17.1
7	53.8	55.7	52.9	69.5	73.1	52.9	55.9	71.2	45.1	74.6	60.5	10.5	17.4
8	63.7	40.3	47.3	45.7	72.2	46.5	54.2	61.1	44.3	66.2	54.2	10.9	20.2
10	43.7	41.7	37	58.4	67	44.3	48.4	68	34.1	55.9	49.9	11.9	24.0
12	46.4	26.1	36.7	37.4	49.9	32.4	37.1	54.1	34.5	45.1	40.0	8.6	21.6
16	35.4	22.2	25.7	48	44.9	24.3	28.9	44.7	31.7	34.5	34.0	9.2	27.1
24	16.4	11.4	14.9	13.2	18.4	16.8	20.5	21.7	15.7	18.1	16.7	3.1	18.8
48	2.74	2.14		4.17	2.73	3.75	4.81	2.81	4.26	3.36	3.4	0.9	25.9
72	0	0	0	1.07	0.661	0.687	1.49	0	0	0.553	0.4	0.5	120.2
Parametr	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
AUC _{0-12h} (ng.h/mL)	666.2	525.9	531.6	570.3	704.8	545.6	513.7	790.9	523.4	742.8	611.5	104.5	17.1
AUC _{last} (ng.h/mL)	1266	918.7	1031	1257	1442	1123	1223	1549	1143	1417	1237.0	194.0	15.7
AUC _{inf} (ng.h/mL)	1301	948.3	1072	1278	1451	1133	1251	1582	1154	1425	1259.5	191.3	15.2
C _{max} (ng/mL)	84.6	65.3	68.2	74	83.9	63.3	56.9	95.8	62.1	86	74.0	12.9	17.4
T _{max} (godziny)	4	4	2	5	5	4	5	3	3	4	3.9	1.0	25.5
T _{1/2} (godziny)	8.78	9.59	10.02	13.26	9.24	10.41	12.8	8.05	10.92	9.47	10.3	1.7	16.3

Tabela 51. Stężenia Nienaruszonego Koniugatu L-lizyno-*d*-amfetaminy i Parametry Farmakokinetyczne u Poszczególnych Osobników Po Doustnym Podaniu Ludziom Dawki 75 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy.

Czas Godziny	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	10.4	22.6	6.92	10.3	0	9.21	7.88	14.5	87.8	35.5	20.5	25.6	124.7
1	48	40.5	29	41.5	21.2	30.8	23.4	127	88.9	80.1	53.0	34.6	65.2
1.5	28.4	15.7	16.1	20.3	26.5	19	12.7	38.7	28.6	38	24.4	9.2	37.5
2	8.87	5.53	4.91	9	18.1	5.62	6.29	12.1	9.75	11.3	9.1	4.0	44.0
3	2.15	1.29	1.76	1.82	10.6	0	2.31	2.57	1.73	1.73	2.6	2.9	111.6
4	0	0	1.09	0	4.65	0	1.53	1.01	0	0	0.8	1.5	176.9

EP 1 644019 B2

Czas Godziny	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
48	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Parametr	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
AUC _{last} (ng.h/mL)	51.2	44.2	32.0	43.7	50.4	30.9	29.8	102.1	110.8	86.1	58.1	30.2	52.0
AUC _{inf} (ng.h/mL)	52.5	45.0	33.0	44.9	52.3	34.2	31.4	102.9	111.7	87.0	59.5	29.9	50.2
C _{max} (ng/mL)	48.0	40.5	29.0	41.5	26.5	30.8	23.4	127.0	88.9	80.1	53.6	34.1	63.6
T _{max} (godziny)	1	1	1	1	1.5	1	1	1	1	1	1.05	0.16	15.1
T _{1/2} (godziny)	0.43	0.4	0.61	0.43	1.02	0.41	0.75	0.56	0.38	0.35	0.534	0.211	39.6

Tabela 52. Stężenia *d*-amfetaminy i Parametry Farmakokinetyczne u Poszczególnych Osobników Po Doustnym Podaniu Ludziom Dawki 35 mg Adderall XR® (równoważnej dawce 75 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy w oparciu o zawartość zasady amfetaminy).

Czas Godziny	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	7.9	2.3	2.8	0.6	2.2	5.7	0	16	2.3	5.3	4.5	4.7	104.3
1	37.6	28.9	23.3	13.7	29.8	38.2	17.9	46.2	28.8	48.8	31.3	11.5	36.6
1.5	49.9	42.3	31.1	23.7	39.1	34.4	30.8	65.4	34.1	53	40.4	12.5	31.0
2	65.9	45.8	29.2	37.4	46.2	65.4	40	64.4	37	67.8	49.9	14.6	29.2
3	95.3	51.7	36.7	23.6	64.7	62.9	44.7	56.5	31.1	64.8	53.2	20.7	38.9

EP 1 644019 B2

Czas Godziny	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
4	83.7	73.3	56.7	40	67	76.6	56.3	53.1	33.5	73.3	61.4	16.3	26.6
5	77.4	75.2	71.6	62.1	75.9	76.4	51.5	61.4	56.8	82.4	69.1	10.3	14.9
6	71.5	72.1	64	59.8	66.9	63.5	56.8	59.8	58.7	85.7	65.9	8.7	13.2
7	72.3	63.6	71	57.9	70.6	69.7	51.9	48.1	53.7	79.7	63.9	10.5	16.4
8	60.4	57.1	53.8	53	72	66.9	56.2	56.4	51.7	66.7	59.4	6.9	11.6
10	50.4	45.5	53	50.7	67.6	57.4	49.1	66.6	48	71.3	56.0	9.3	16.6
12	42.5	41.3	45.4	32.9	53.1	46	37.3	74.7	42.2	60.2	47.6	12.2	25.7
16	31.1	29.6	35.7	39	45.2	33.9	34.3	64.9	29	40.5	38.3	10.6	27.7
24	14.9	15.1	22.1	19.5	21.7	21.2	20.7	35.7	17.9	20.5	20.9	5.8	27.7
48	2.5	4.2	3.8	5.9	5.4	3.8	7.3	5.1	3.9	3	4.5	1.4	32.1
72	0	0.3	1	1	0.3	1.1	2.7	0.3	0	0	0.7	0.8	124.7
Parametr	Osobnik 101	Osobnik 104	Osobnik 106	Osobnik 108	Osobnik 109	Osobnik 111	Osobnik 114	Osobnik 115	Osobnik 118	Osobnik 119	Średnia	SD	CV%
AUC _{0-12h} (ng.h/mL)	731.2	625.0	582.6	504.3	711.6	698.5	535.4	683.5	509.8	793.2	637.5	101.1	15.9
AUC _{last} (ng.h/mL)	1270	1230	1343	1269	1568	1436	1354	1920	1101	1520	1401.1	229.0	16.3
AUC _{inf} (ng.h/mL)	1301	1234	1358	1286	1571	1454	1418	1923	1164	1557	1426.6	218.9	15.3
C _{max} (ng/mL)	95.3	75.2	71.5	62	75.9	76.5	56.8	74.7	58.8	85.8	73.3	11.9	16.3
T _{max} (godziny)	3	5	5	5	5	4	6	12	6	6	5.70	2.41	42.2
T _{1/2} (godziny)	8.65	9.01	10.57	11.58	8.37	10.78	16.4	7.25	11.05	8.54	10.22	2.59	25.3

Tabela 53. Stężenia *d*-amfetaminy i Parametry Farmakokinetyczne u Poszczególnych Osobników Po Doustnym Podaniu Ludziom Dawki 30 mg Dexadrine Spansule® (równoważnej dawce 75 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy w oparciu o zawartość zasady amfetaminy).

Czas Godziny	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0.5	1.2	2.68	1.37	1.4	1.16	2.36	6.75	2.63	4.95	3.43	2.8	1.8	65.5
1	14.8	26.5	16.7	21.4	25.2	12.7	33.1	22.3	26	21.5	22.0	6.1	27.8
1.5	24.2	36.9	23.2	28.5	37.2	21.3	42.4	29.2	33.7	39.2	31.6	7.3	23.2
2	28.6	43.4	27.3	34.6	38.5	27.6	46.2	31.3	38.5	42	35.8	6.9	19.4

EP 1 644019 B2

Czas Godziny	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
3	27.4	37.3	30.6	40.1	41.7	30.9	52	36.5	42.9	60.1	40.0	10.0	25.2
4	27.1	44.1	33.5	48.7	45.2	34.7	49.1	40.7	42.4	53.2	41.9	8.1	19.2
5	35.1	53	40.2	43.4	46.5	42.4	58.1	47	52.1	68.7	48.7	9.7	20.0
6	33.8	58.5	40.2	46.5	43.5	37.5	56.2	40	51	63	47.0	9.8	20.8
7	37.2	50.7	31.2	41.4	44.9	42	57.8	43.6	51.6	65.7	46.6	10.1	21.7
8	35.9	54.3	34.9	45	45	36	58.7	41.8	53.9	59.2	46.5	9.5	20.4
10	33.1	49.1	34.3	35.5	45	37	51.4	38.9	46.3	60.1	43.1	8.8	20.4
12	34	51	28.6	34.1	40.8	32.6	51.6	37.7	38.1	50.9	39.9	8.4	21.1
16	30.2	40.8	25.2	28	33	25.8	41	26.8	29.6	44.9	32.5	7.1	22.0
24	20.5	27.8	18.2	19.5	17.1	17.8	22.5	19.1	15.5	27.3	20.5	4.2	20.3
48	3.83	6.89	3.7	5.11	2.56	4.31	6.51	4.43	2.77	5.47	4.6	1.4	31.8
72	0.715	1.63	1	1.7	0	0.622	1.29	1.22	0	1.31	0.9	0.6	64.0
Parametr	Osobnik 102	Osobnik 103	Osobnik 105	Osobnik 107	Osobnik 110	Osobnik 112	Osobnik 113	Osobnik 116	Osobnik 117	Osobnik 120	Średnia	SD	CV%
AUC _{0-12h} (ng.h/mL)	356.2	539.8	366.4	444.3	480.8	387.0	591.4	436.5	512.8	634.2	474.9	94.7	19.9
AUC _{last} (ng.h/mL)	1033	1517	966	1135	1065	1003	1473	1100	1048	1589	1193	236	19.8
AUC _{inf} (ng.h/mL)	1043	1544	983.5	1168	1097	1013	1495	1121	1085	1610	1216	238	19.5
C _{max} (ng/mL)	37.2	58.5	40.2	48.7	46.5	42.4	58.7	47	53.9	68.7	50.18	9.74	19.4
T _{max} (godziny)	7	6	5	4	5	5	8	5	8	5	5.80	1.40	24.1
T _{1/2} (godziny)	9.92	11.74	12.07	13.8	8.7	10.76	11.47	12.23	9.36	10.92	11.10	1.50	13.6

Tablica 54. Parametry Farmakokinetyczne Amfetaminy Po Doustnym Podaniu L-lizyno-*d*-amfetaminy, Adderall XR[®] lub Dexadrine Spansule[®].

Parametr	Lek							
	L-lizyno- d-amfetamina 25 mg	1 Procent	L-lizyno- d-amfetamina 75 mg	1 Procent	Adderall XR [®]	1 Procent	Dexadrine Spansule [®]	1 Procent
AUC _{0-12h} (ng.h/mL)	205.4	33.6	611.5	100	637.5	104	474.9	78
AUC _{last}	396.7	31.5	1237	100	1401.1	113	1193	96

EP 1 644019 B2

Parametr	Lek							
	L-lizyno- d-amfetamina 25 mg	¹ Procent	L-lizyno- d-amfetamina 75 mg	¹ Procent	Adderall XR [®]	¹ Procent	Dexadrine [®] Spansule [®]	¹ Procent
(ng.h/mL)								
AUC _{inf} (ng.h/mL)	415.0	32.9	1260	100	1427	113	1216	97
C _{max} (ng/mL)	25.0	33.8	74	100	73.3	99	50.2	68
T _{max} (godziny)	3.1	79.5	3.9	100	5.7	146	5.8	149
T _{1/2} (godziny)	9.68	94	10.3	100	10.22	99	11.1	108

¹ Procent w odniesieniu do dawki 75 mg L-lizyno-*d*-amfetaminy

Zastrzeżenia

1. L-lizyno-*d*-amfetamina.
2. Mesylan L-lizyno-*d*-amfetaminy.
3. Chlorowodorek L-lizyno-*d*-amfetaminy.
4. Farmaceutyczna kompozycja w doustnej postaci dawkowania zawierająca związek wybrany z:
 - L-lizyno-*d*-amfetaminy; i
 - mesylanu L-lizyno-*d*-amfetaminy;i jedną lub więcej farmaceutycznie dopuszczalnych substancji dodatkowych.
5. Farmaceutyczna kompozycja według zastrzeżenia 4, w której wspomniany związek zapewnia terapeutycznie skuteczną ilość amfetaminy bez powodowania istotnej euforii.
6. Farmaceutyczna kompozycja według zastrzeżenia 4, w której farmaceutyczna kompozycja jest tabletką, kapsułką, kapletką, roztworem doustnym lub doustną zawiesiną.
7. Farmaceutyczna kompozycja według zastrzeżenia 4, w której wspomniany związek jest obecny w ilości wystarczającej, aby zapewnić terapeutycznie biorównoważne pole powierzchni pod krzywą (AUC) amfetaminy w porównaniu do samej amfetaminy, ale w ilości niewystarczającej, aby zapewnić C_{max} które skutkuje euforią.
8. Farmaceutyczna kompozycja według zastrzeżenia 4, w której wspomniany związek jest obecny w ilości wystarczającej, aby utrzymać krzywą uwalniania amfetaminy w osoczu dla stanu stacjonarnego, która zapewnia terapeutycznie skuteczną biodostępność amfetaminy, ale zabezpiecza przed nagłymi wzrostami lub zwiększonymi stężeniami w surowicy krwi, co pojawia się w przypadku samej amfetaminy.
9. Farmaceutyczna kompozycja według zastrzeżenia 4, w której wspomniany związek jest obecny w ilości od 5 do 500 mg.
10. Farmaceutyczna kompozycja według zastrzeżenia 4, w której wspomniany związek jest obecny w ilości od 10 do 250 mg.
11. Związek według któregośkolwiek z zastrzeżeń 1 do 3 do zastosowania w leczeniu ADHD u osobnika.

12. Związek do zastosowania zgodnie z zastrzeżeniem 11, w którym osobnikiem jest dorosły.
13. Związek według któregokolwiek z zastrzeżeń 1 do 3 do zastosowania w leczeniu narkolepsji.
14. Związek według któregokolwiek z zastrzeżeń 1 do 3 do zastosowania w leczeniu otyłości.
15. Związek według któregokolwiek z zastrzeżeń 1 do 3 do zastosowania w leczeniu ADD.
16. Amfetamina w postaci L-lizyno-d-amfetaminy lub jej soli mesylanu lub chlorowodoru do zastosowania w zmniejszaniu nadużywania związków amfetaminy lub jej soli, u potrzebującego tego osobnika.
17. L-lizyno-d-amfetamina lub jej sól mesylan lub chlorowodorek do zapewnienia dla amfetaminy krzywej uwalniania w osoczu dla stanu stacjonarnego bez skoków stężeń w surowicy krwi, gdzie wspomniana amfetamina jest L-lizyno-d-amfetaminą lub jej solą mesylanem lub chlorowodorkiem i gdzie wspomniana amfetamina utrzymuje krzywą uwalniania w osoczu dla stanu stacjonarnego, która zapewnia terapeutycznie skuteczną biodostępność amfetaminy, ale zapobiega skokom stężeń amfetaminy w surowicy krwi w porównaniu do podania osobnikowi tej samej ilości amfetaminy w postaci D-amfetaminy.

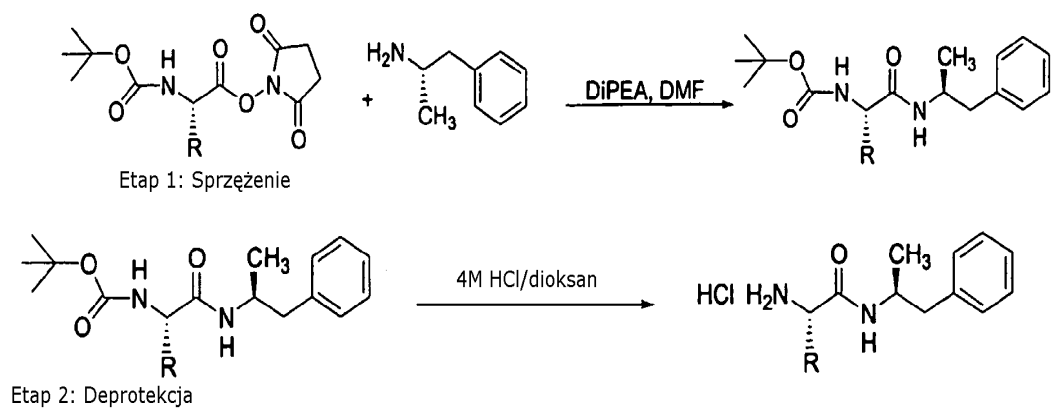


Figura 1

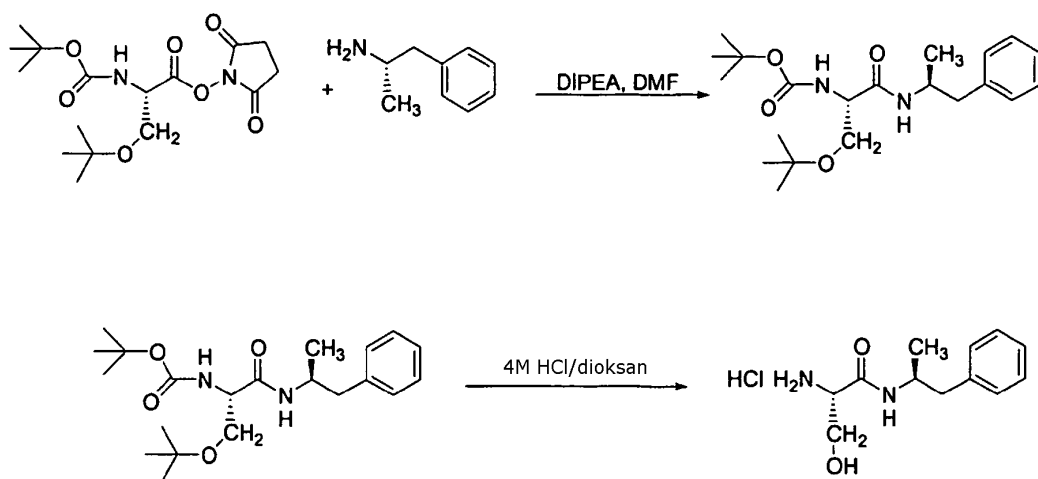


Figura 3

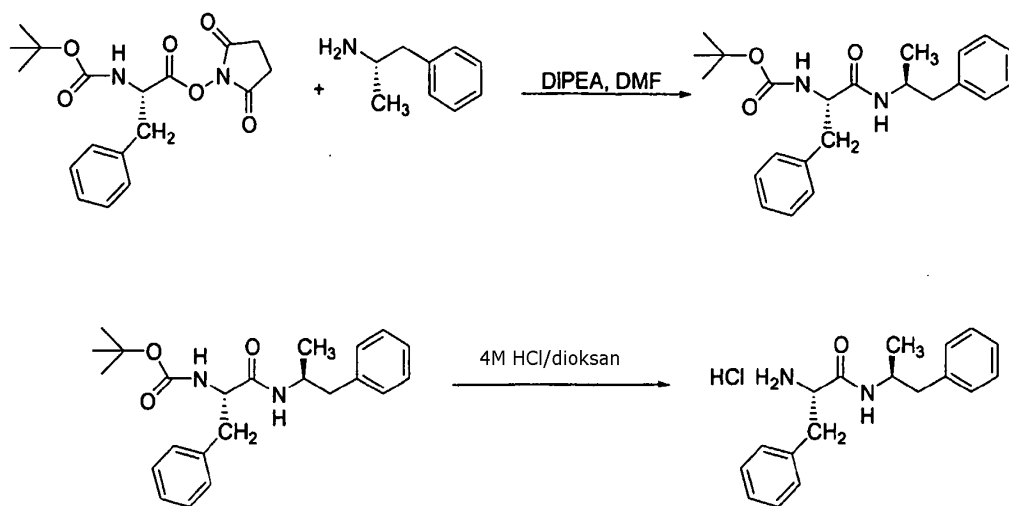


Figura 4

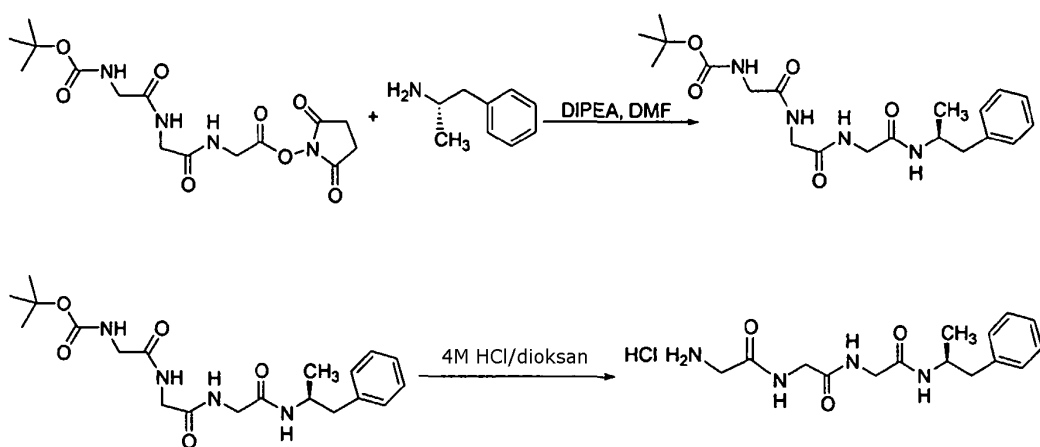


Figura 5

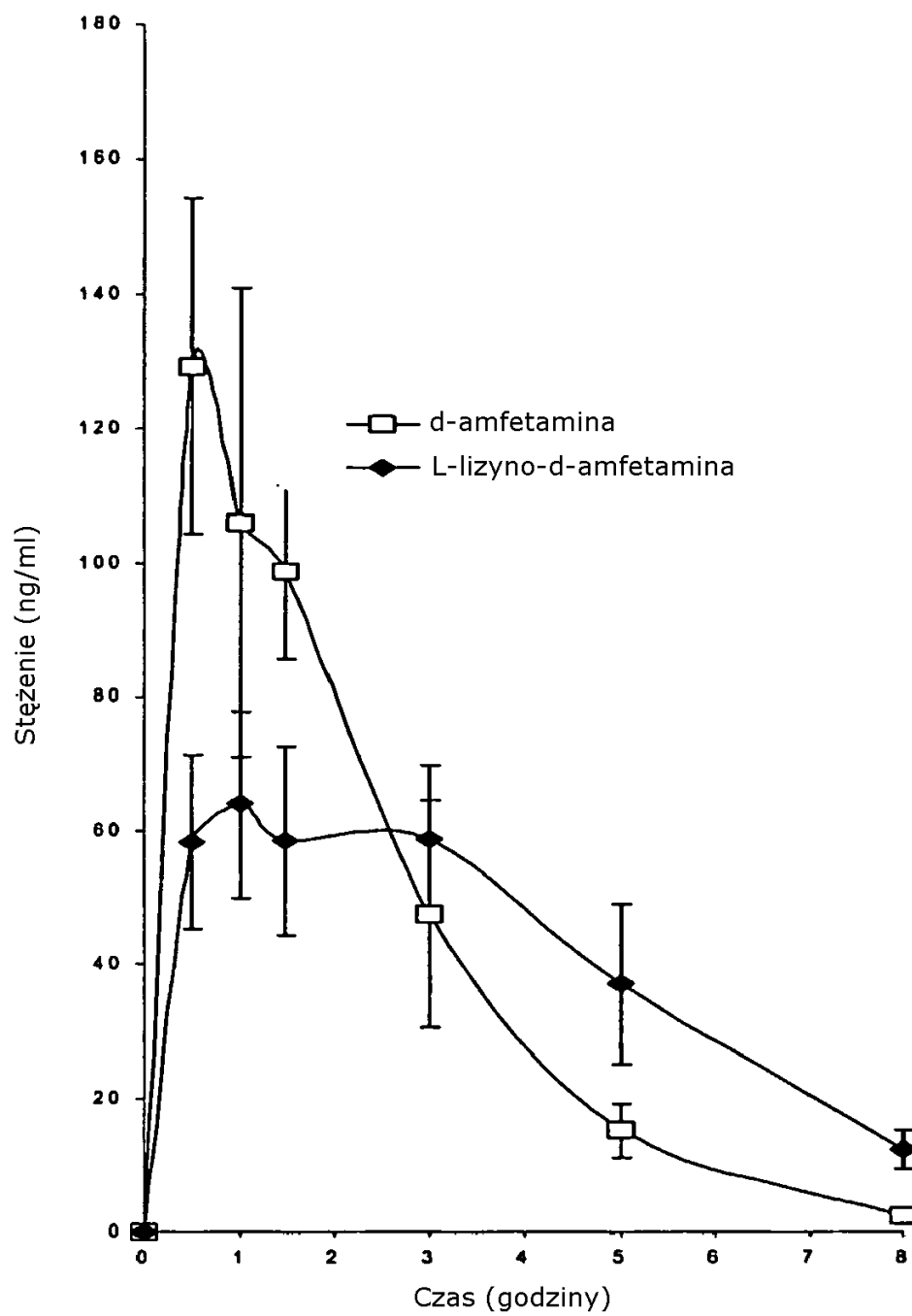


Figura 6

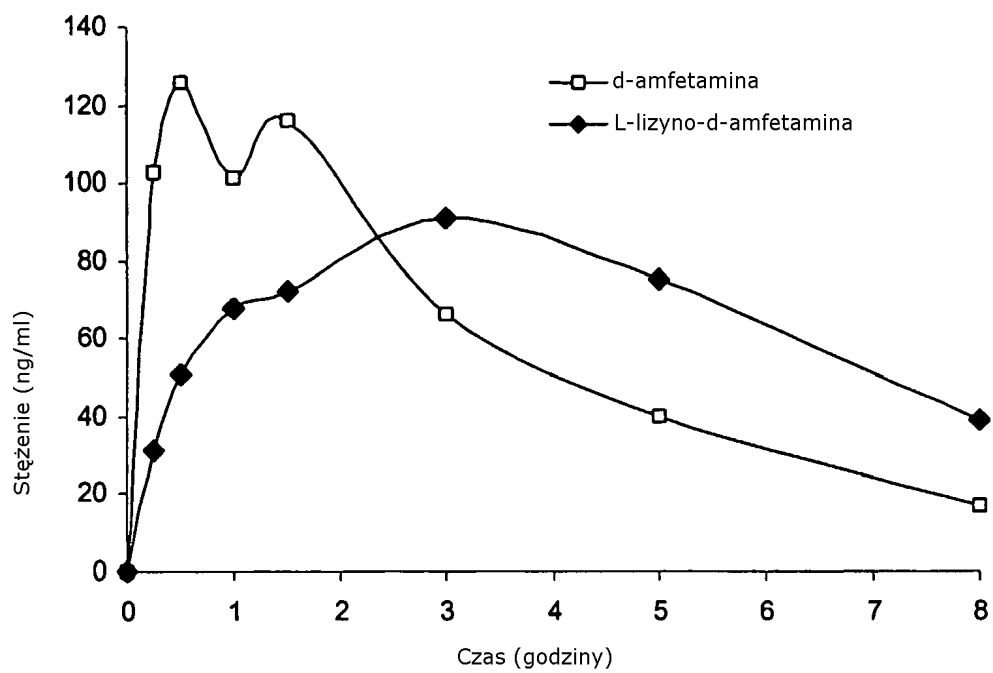


Figura 7

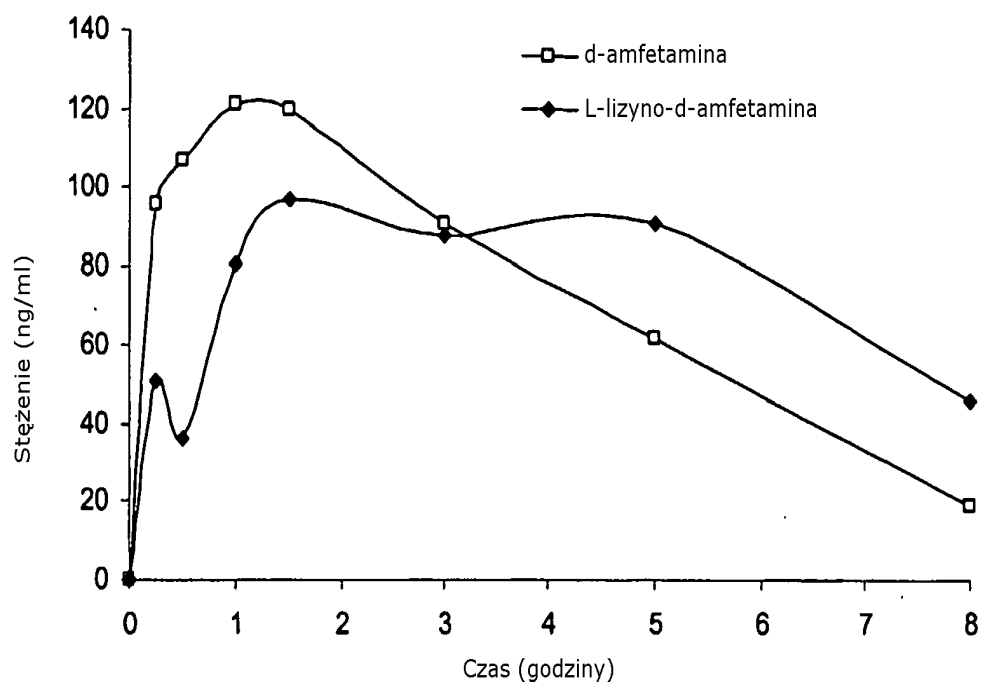


Figura 8

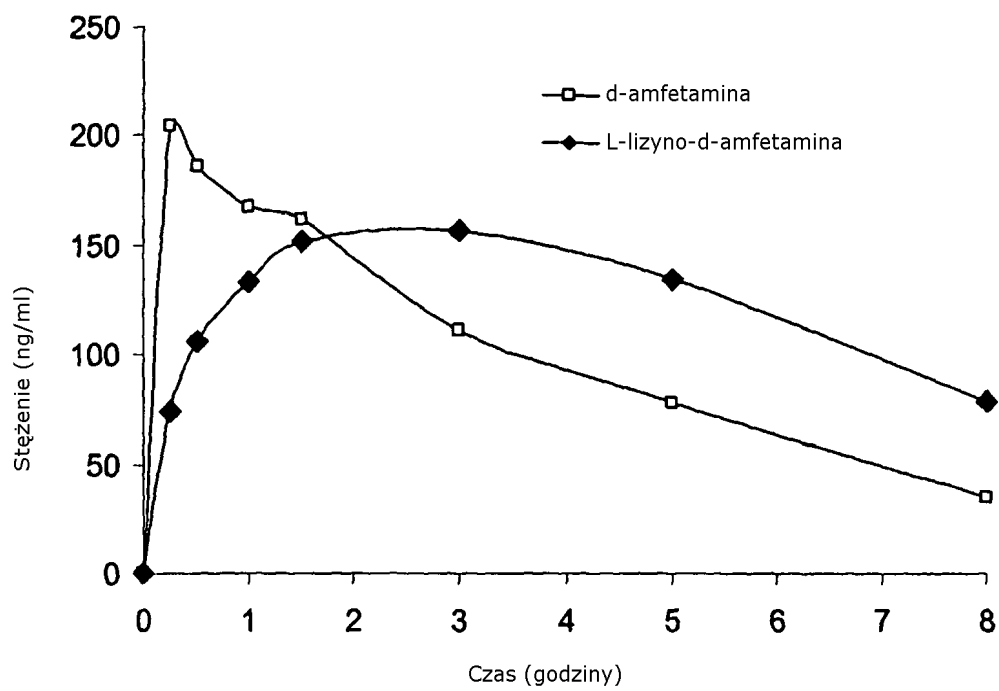


Figura 9

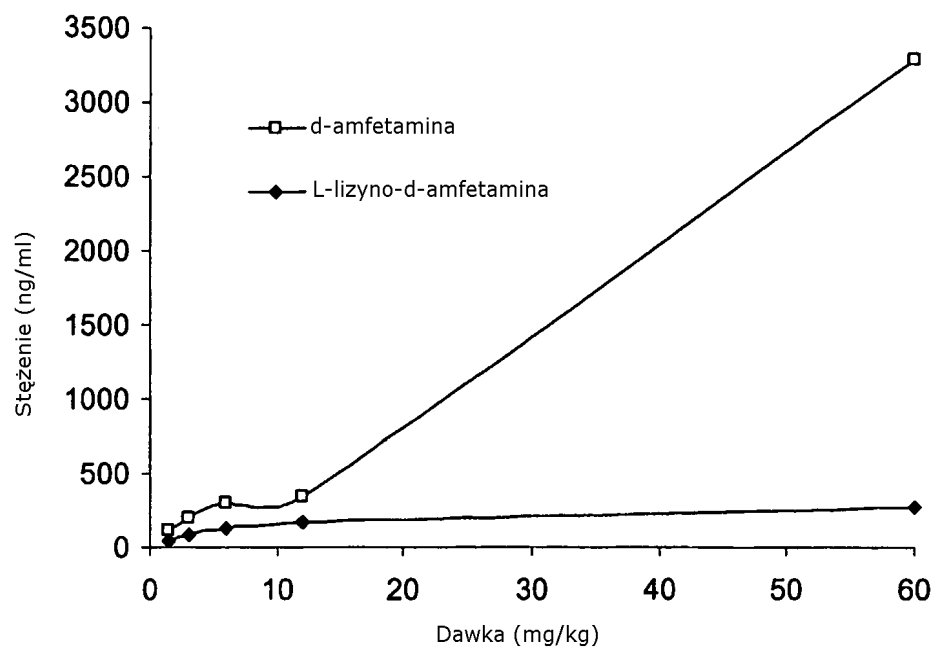


Figura 10

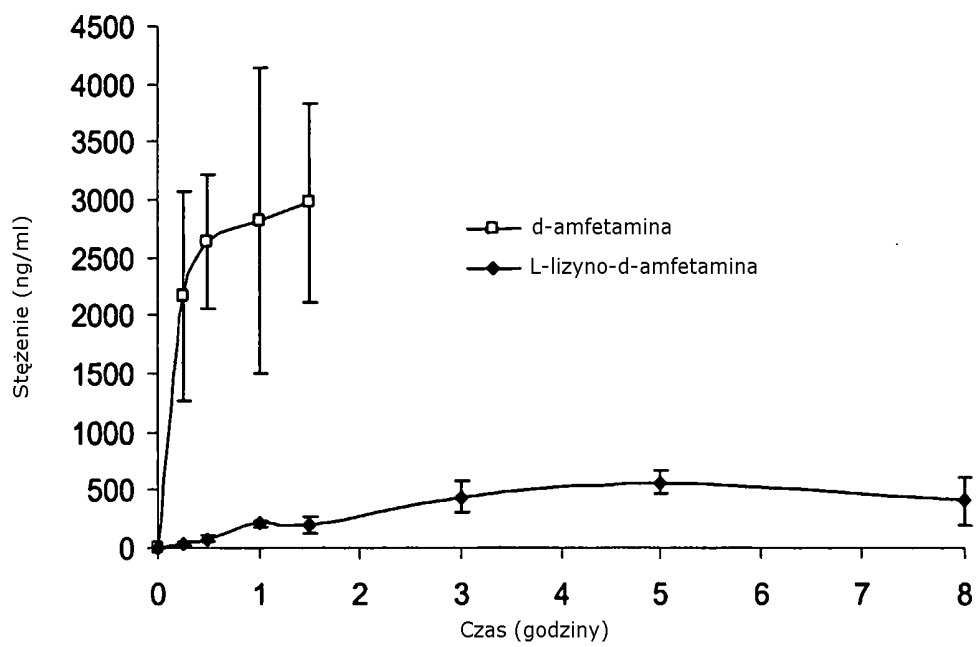


Figura 11

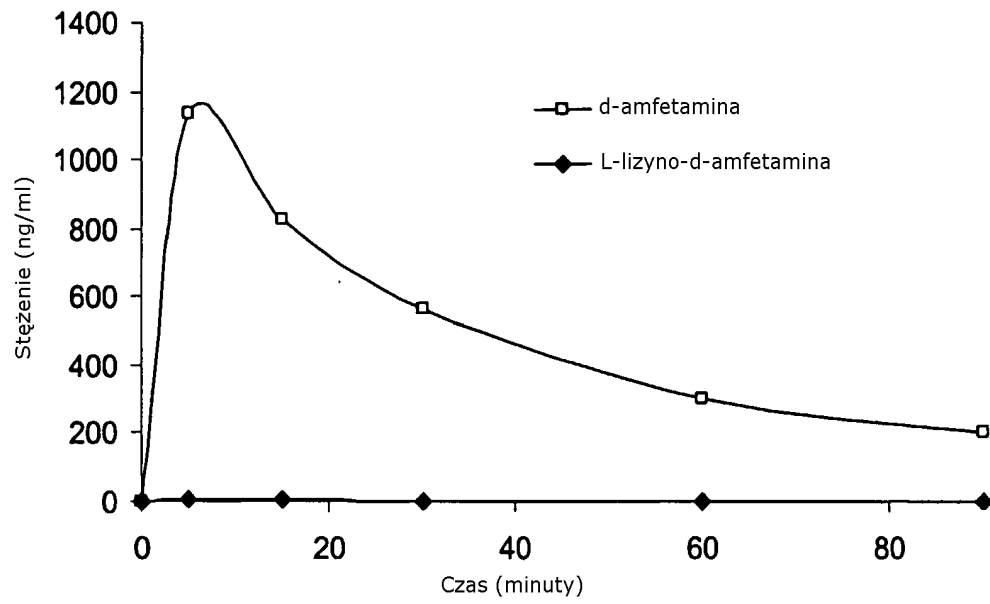


Figura 12

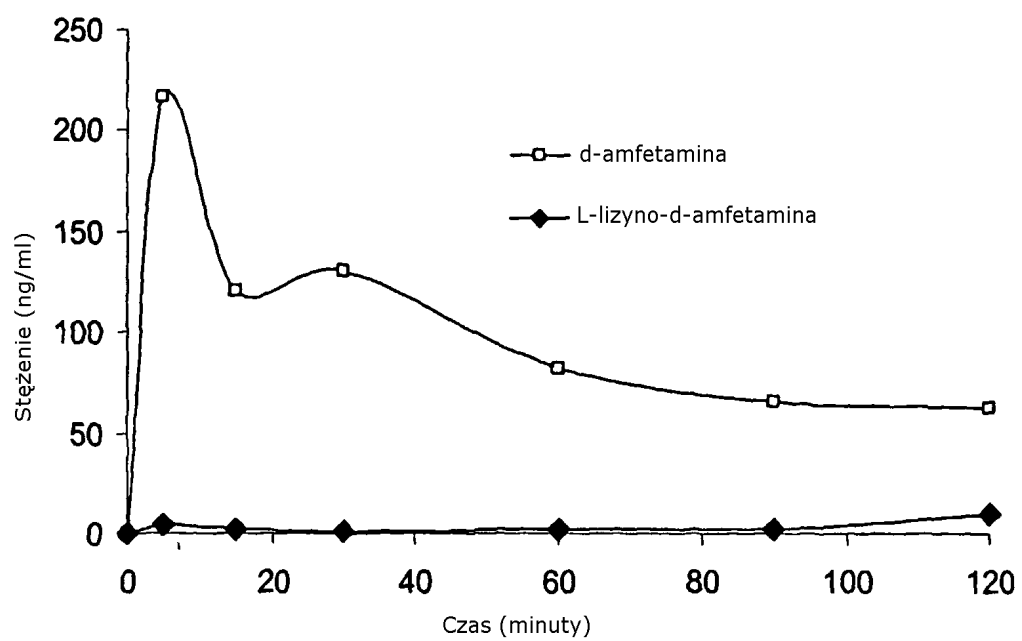


Figura 13

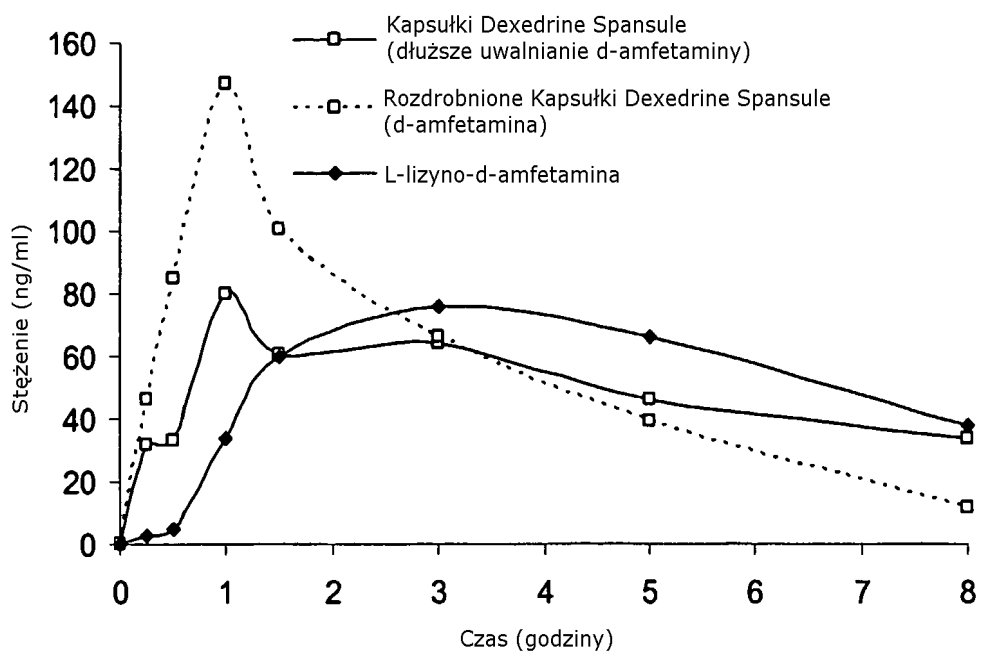


Figura 14

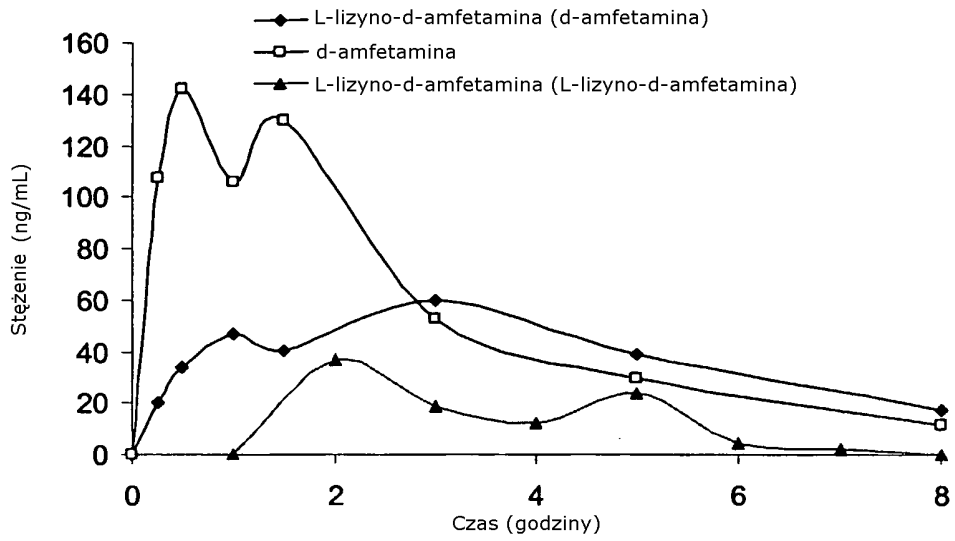


Figura 15A

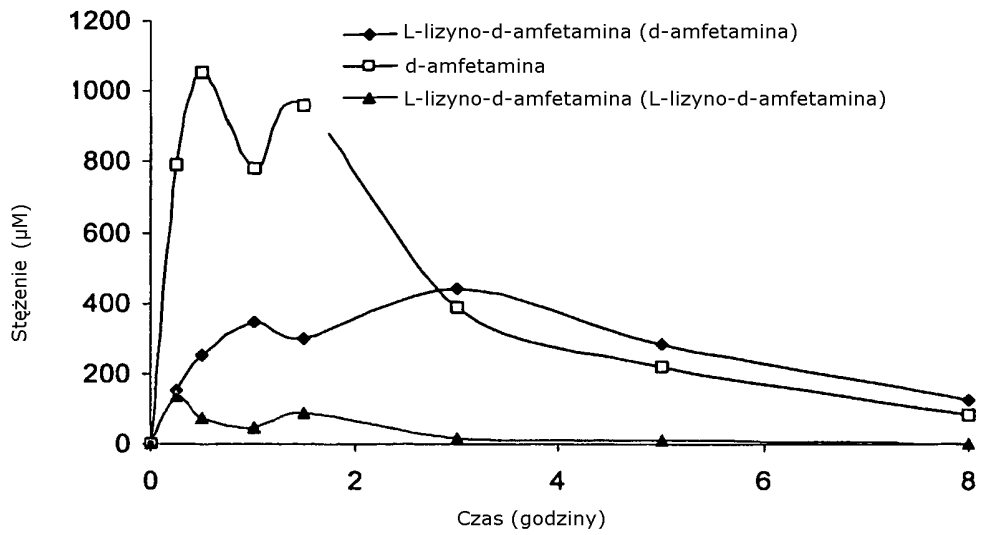


Figura 15B

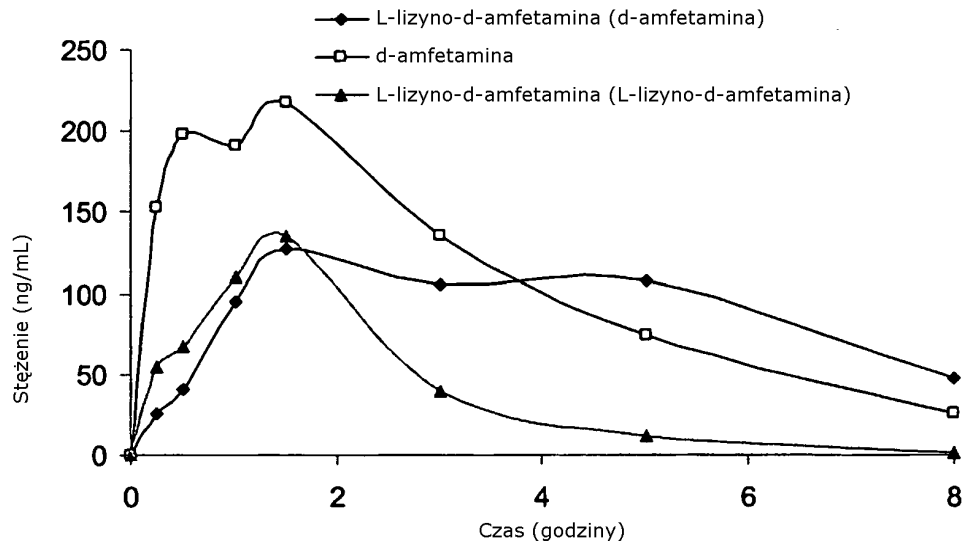


Figura 16A

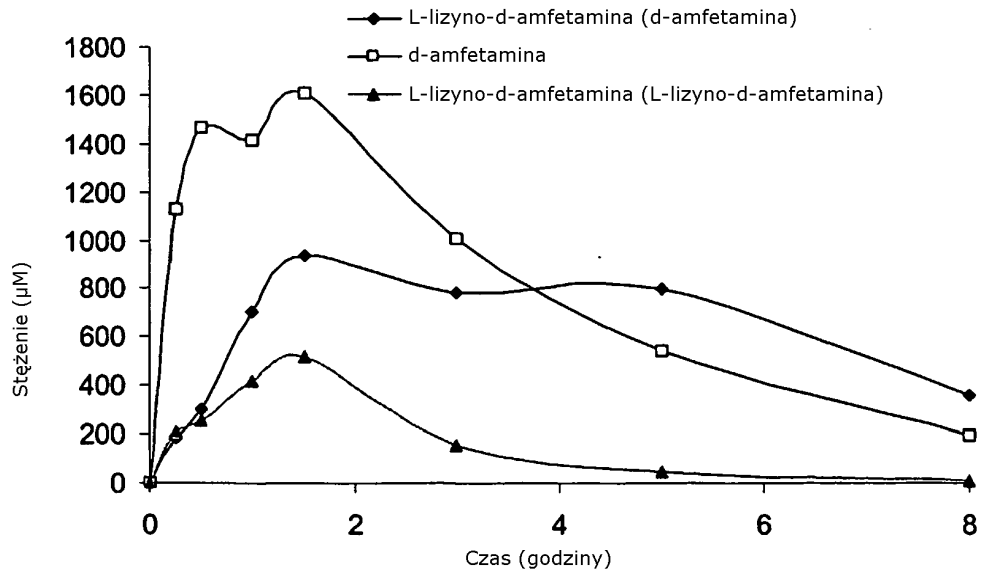


Figura 16B

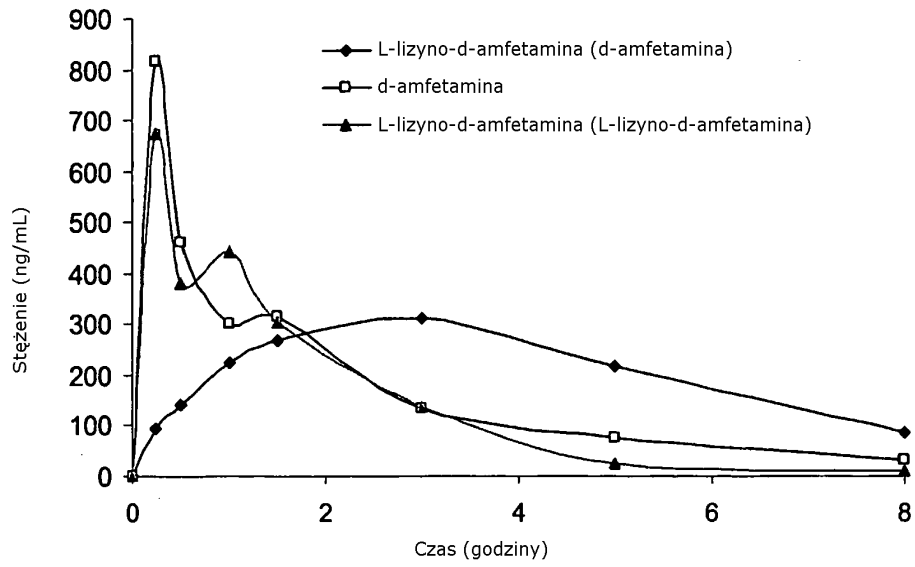


Figura 17A

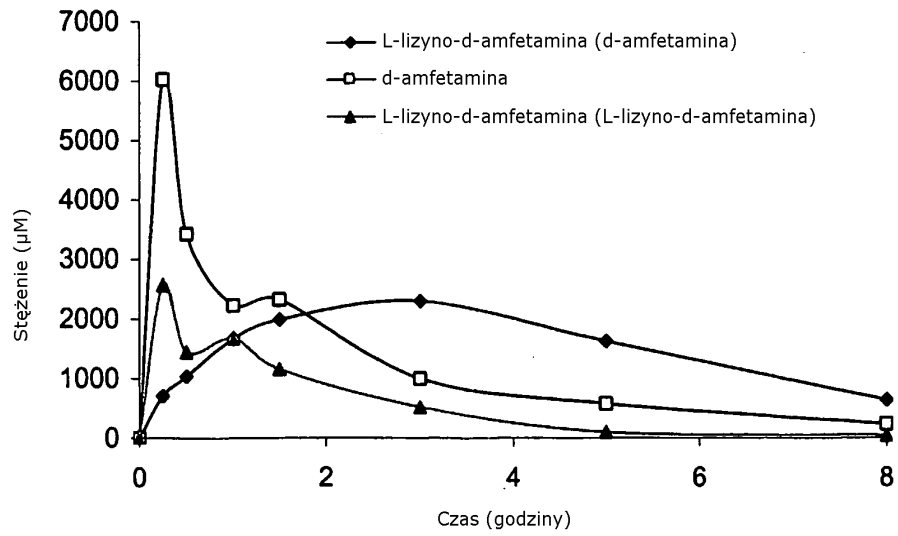


Figura 17B

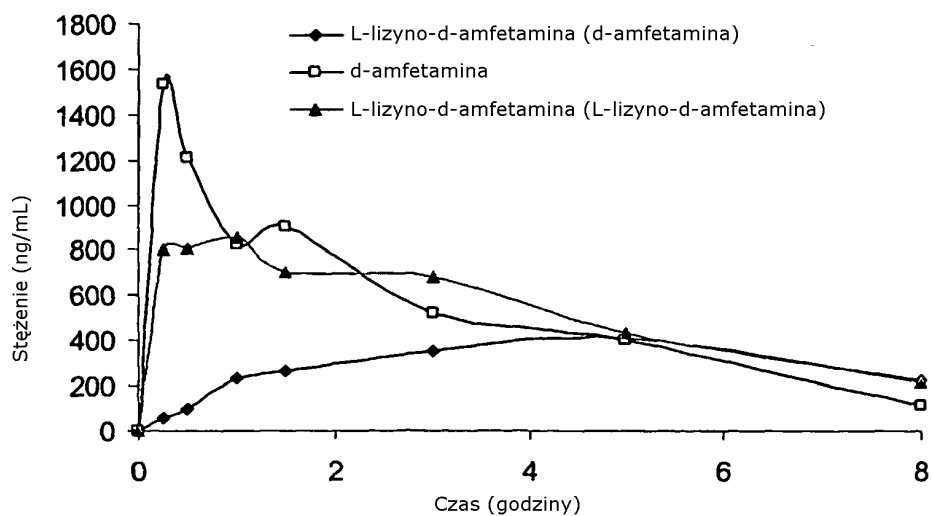


Figura 18A

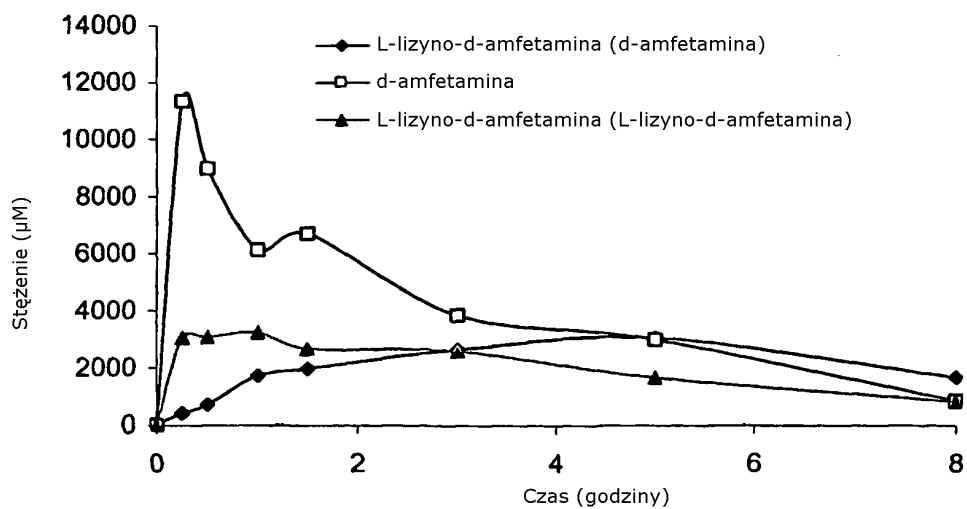


Figura 18B

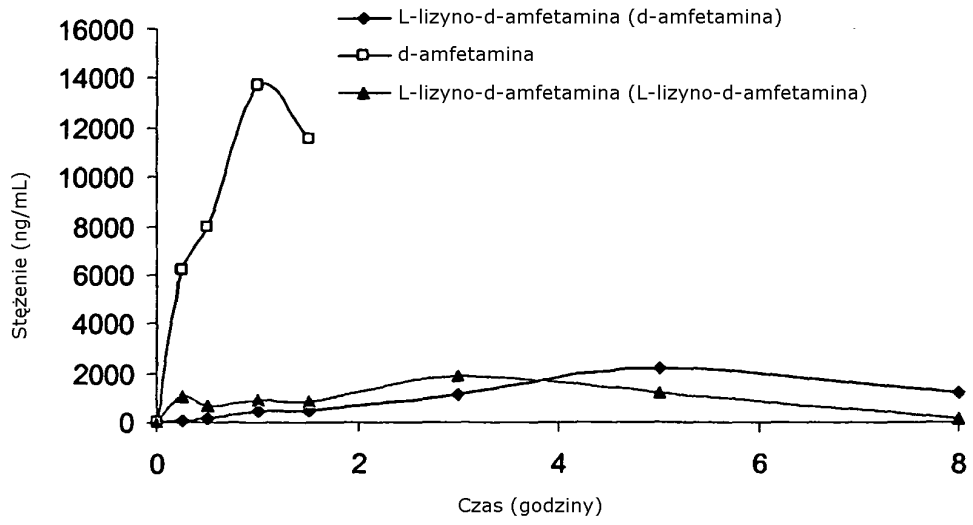


Figura 19A

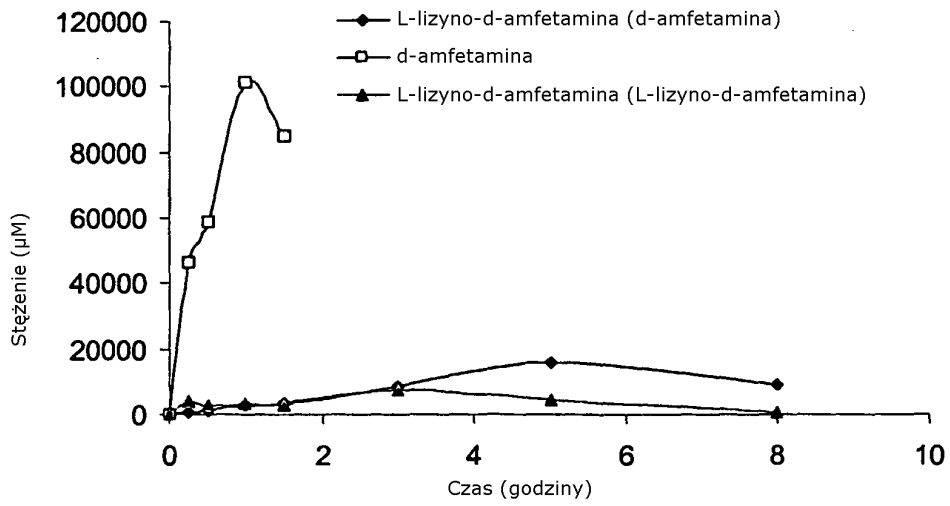


Figura 19B

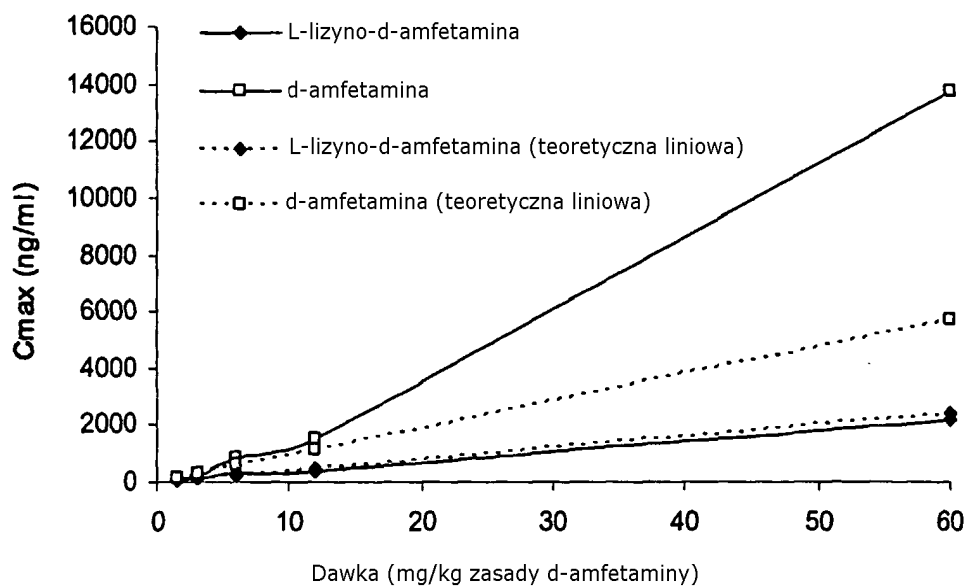


Figura 20

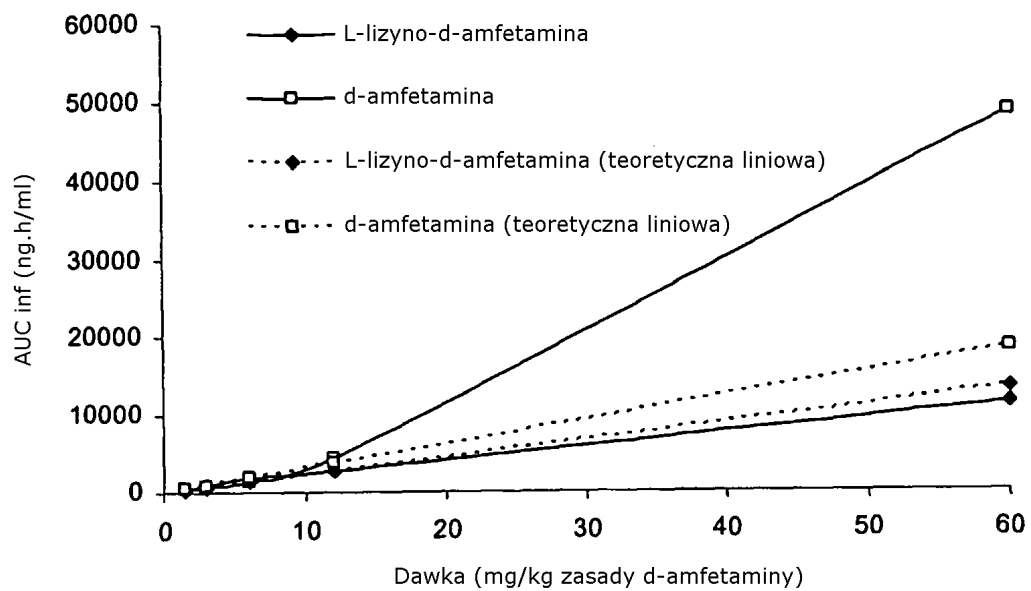


Figura 21

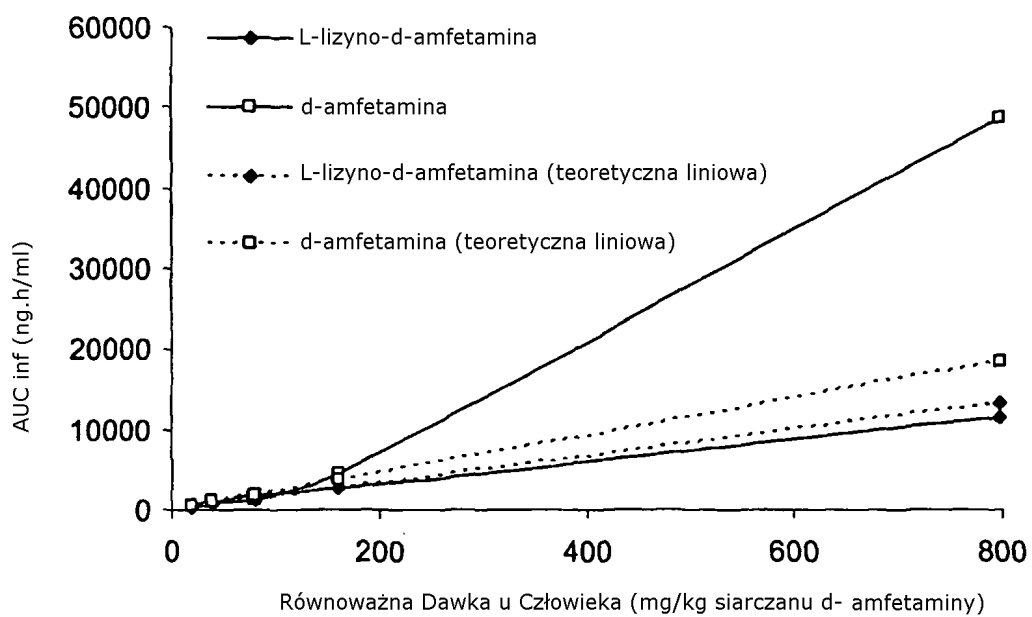


Figura 22

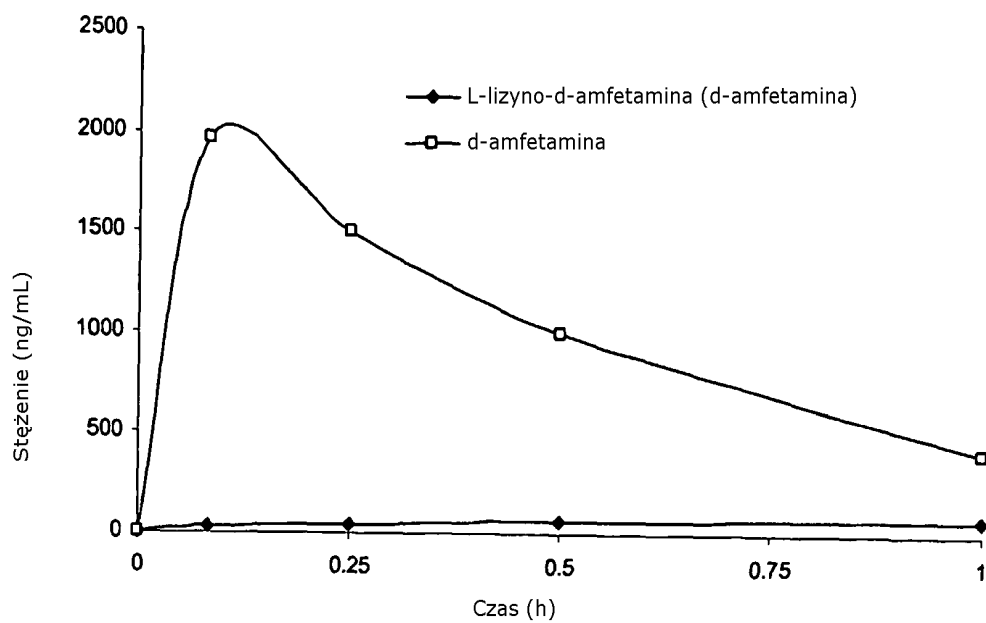


Figura 23

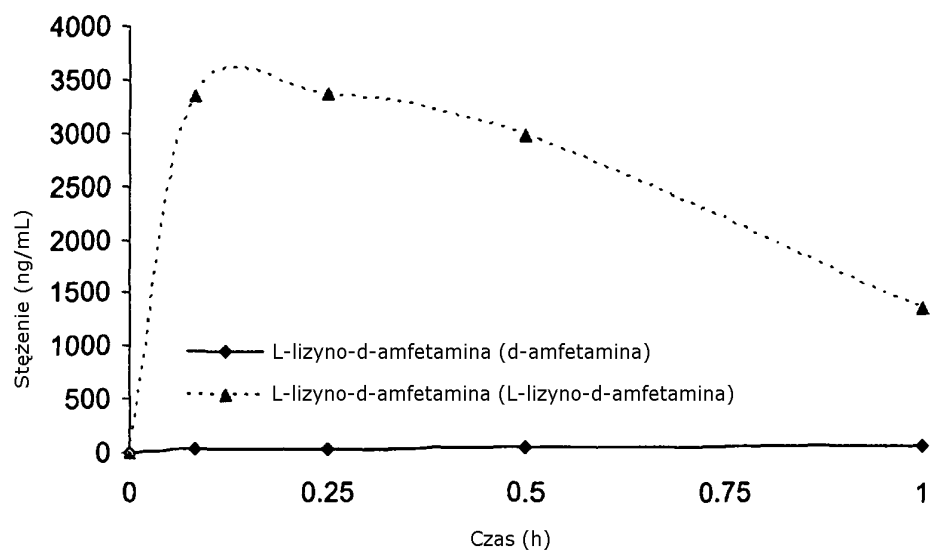


Figura 24A

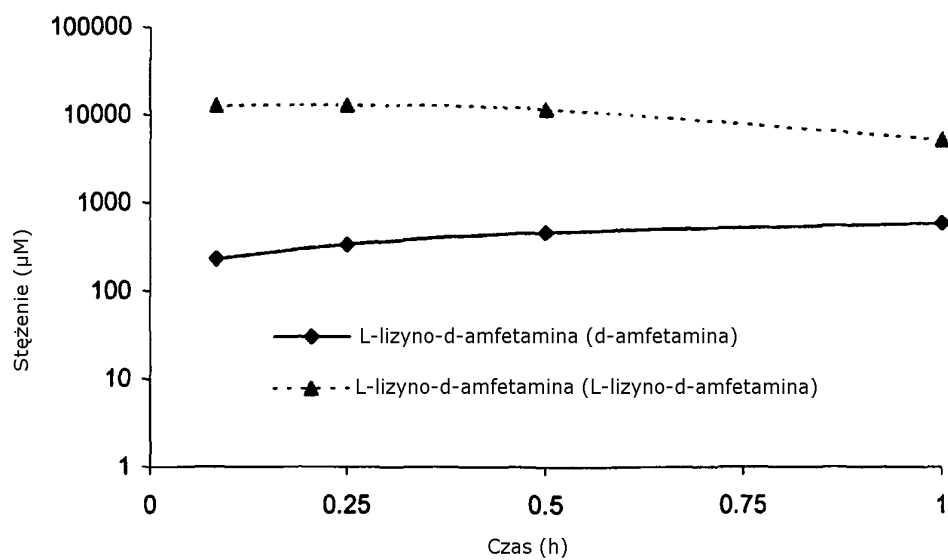


Figura 24B

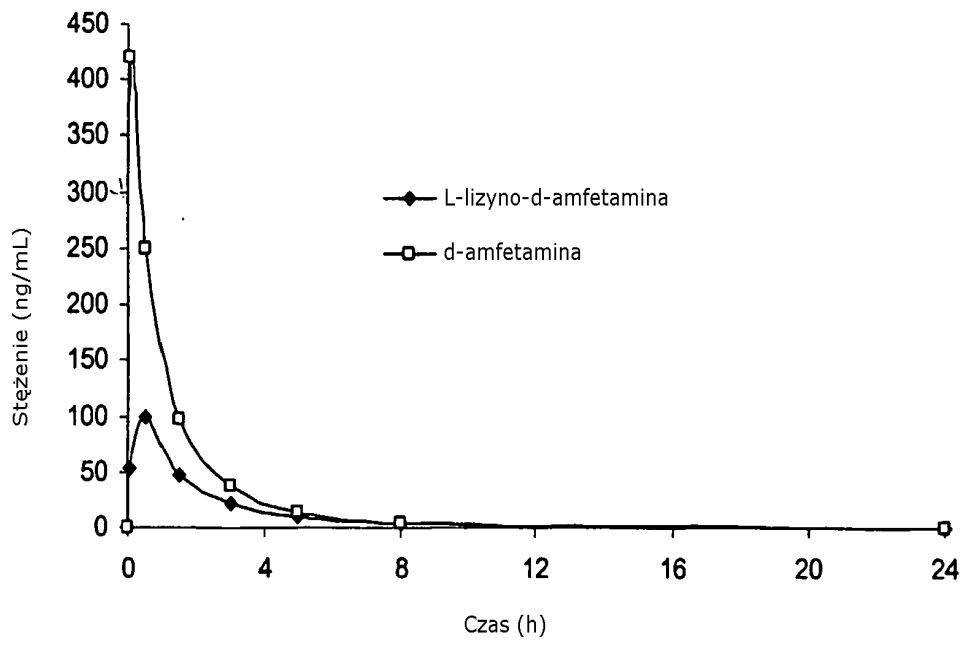


Figura 25

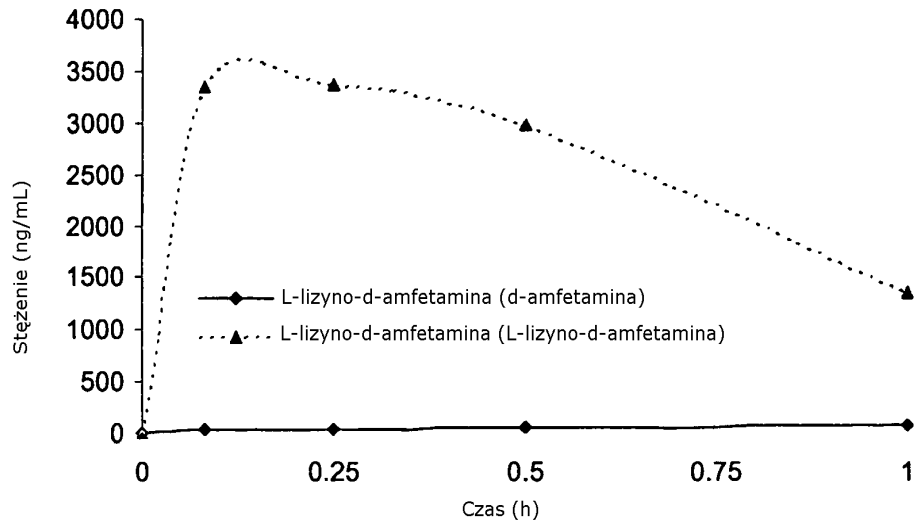


Figura 26A

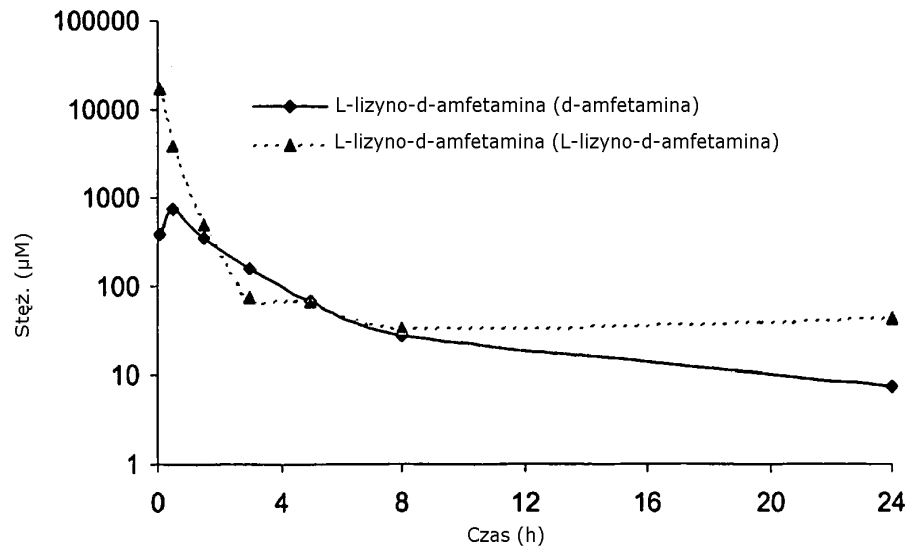


Figura 26B

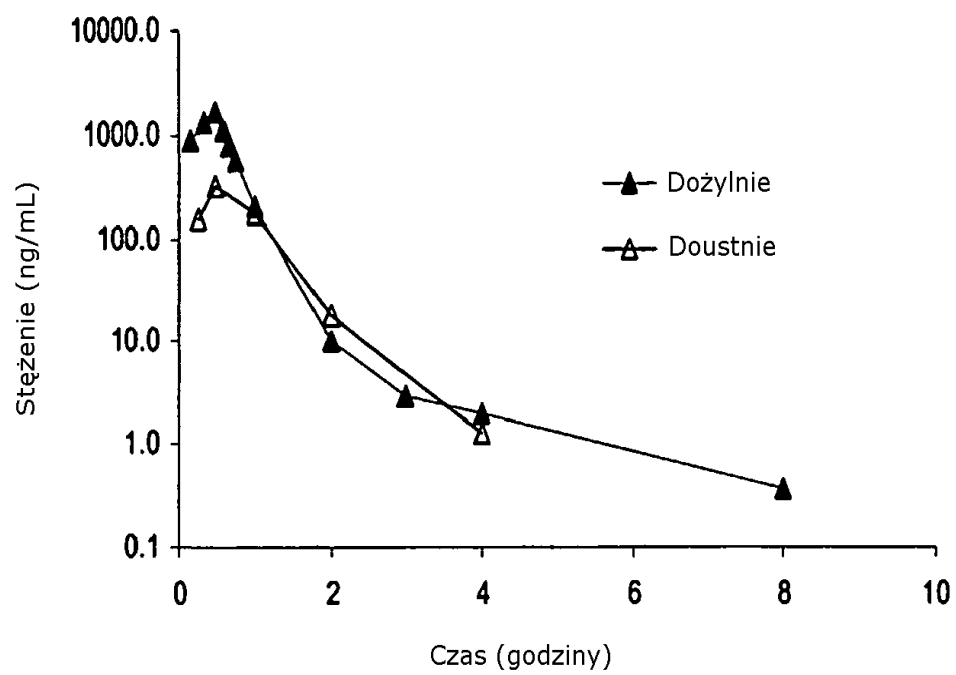


Figura 27

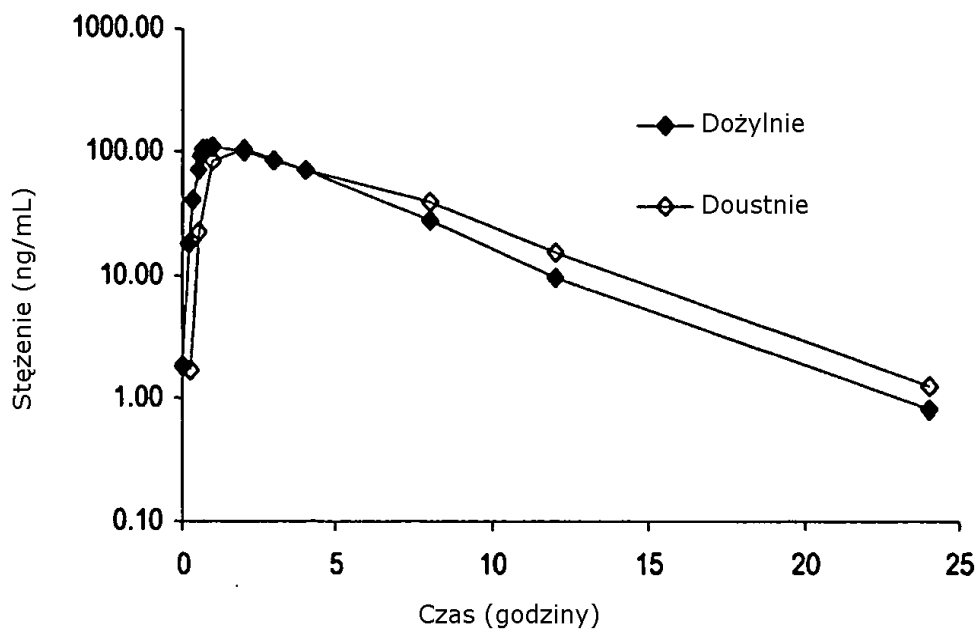


Figura 28

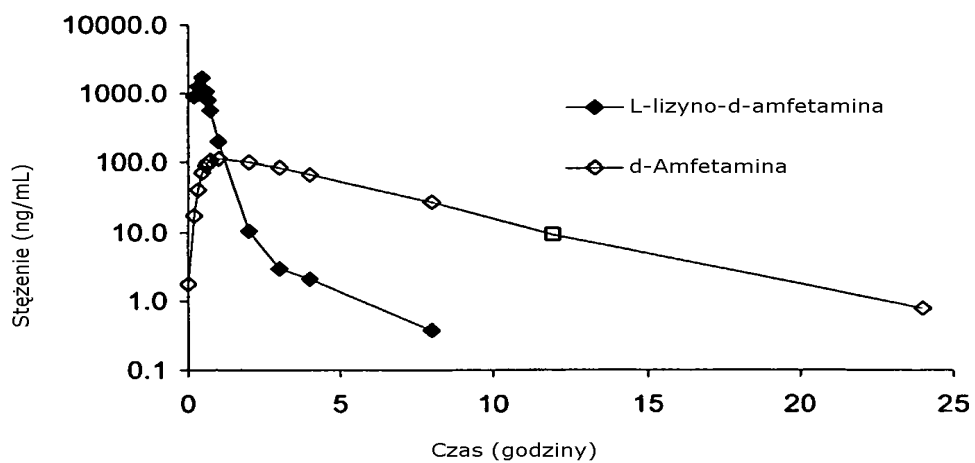


Figura 29A

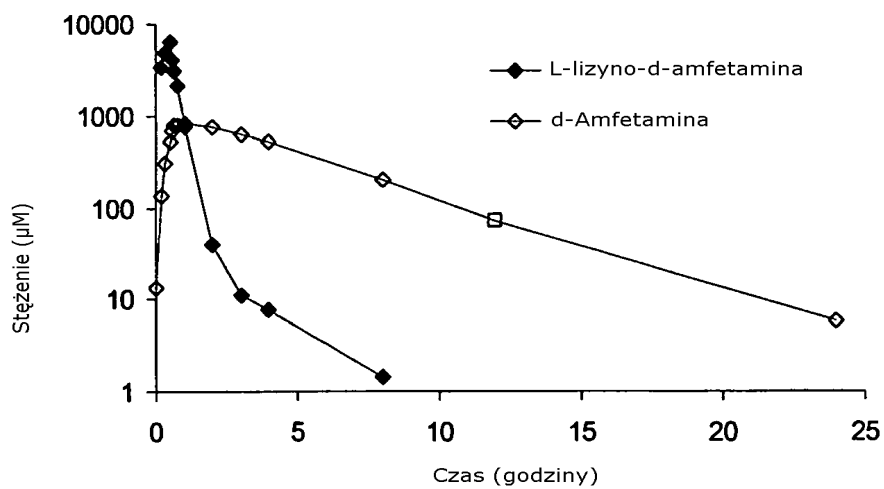


Figura 29B

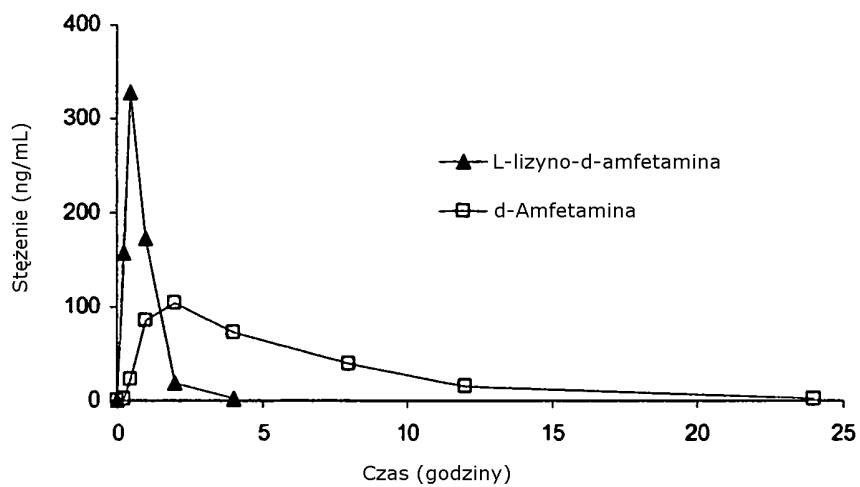


Figura 30A

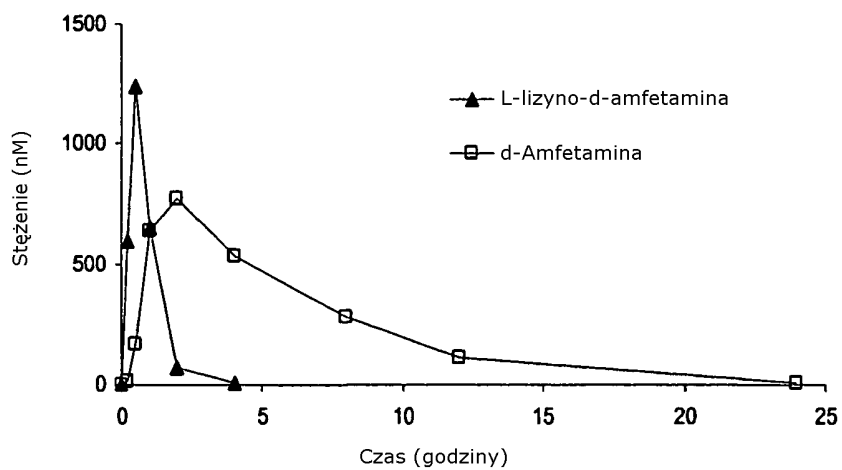


Figura 30B

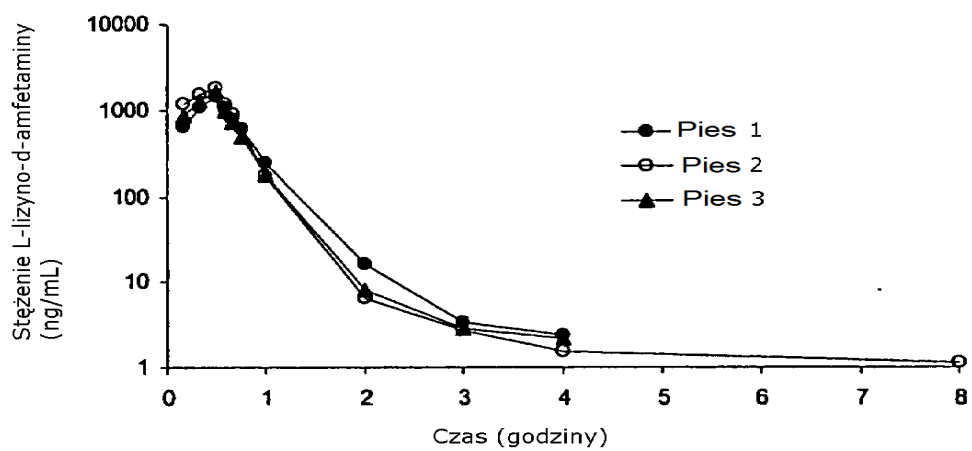


Figura 31A

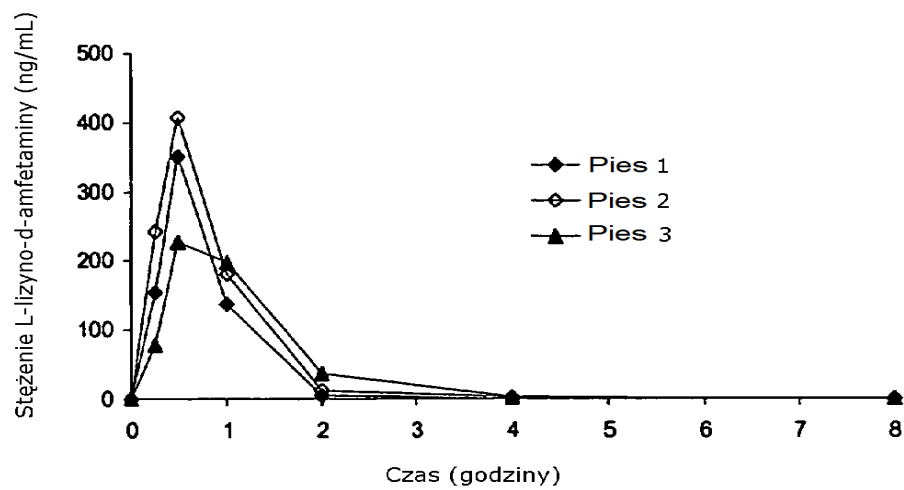


Figura 31B

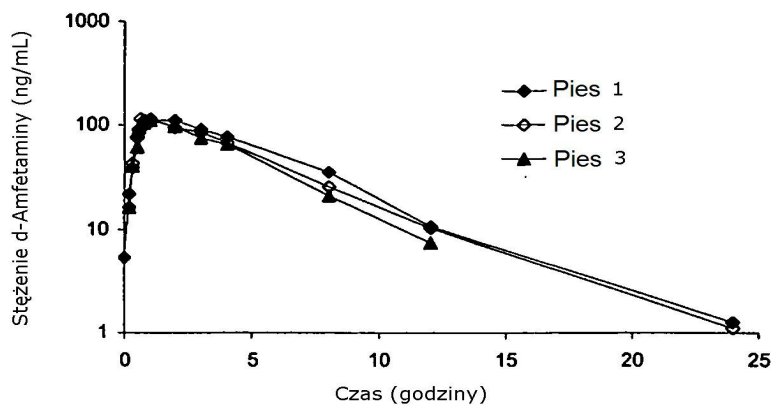


Figura 32A

Formulacja Doustna: Roztwór, 0.2 mg/mL w wodzie

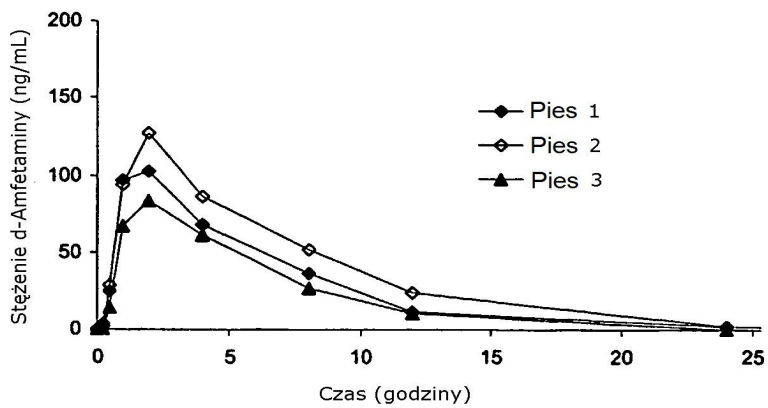


Figura 32B

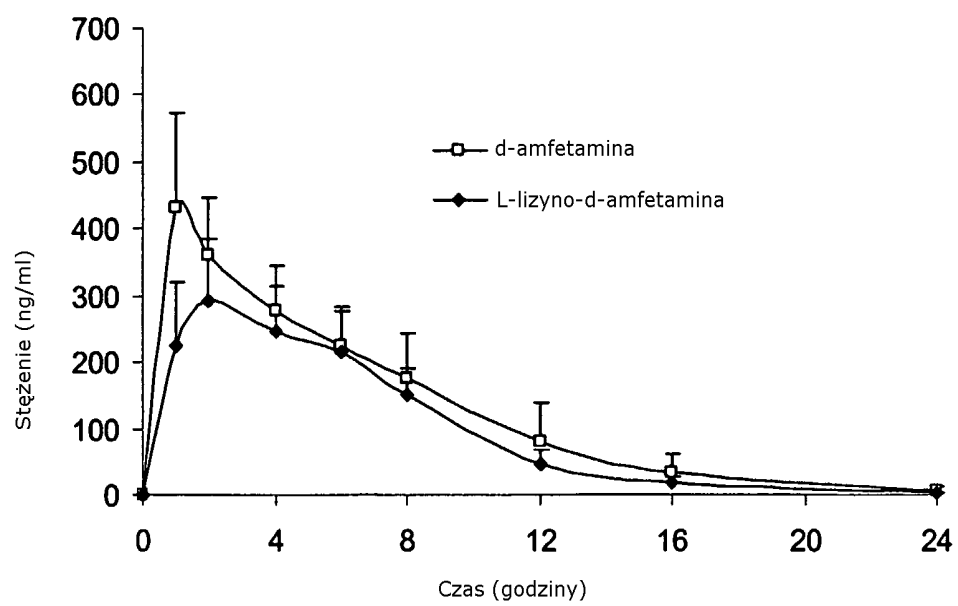


Figura 33

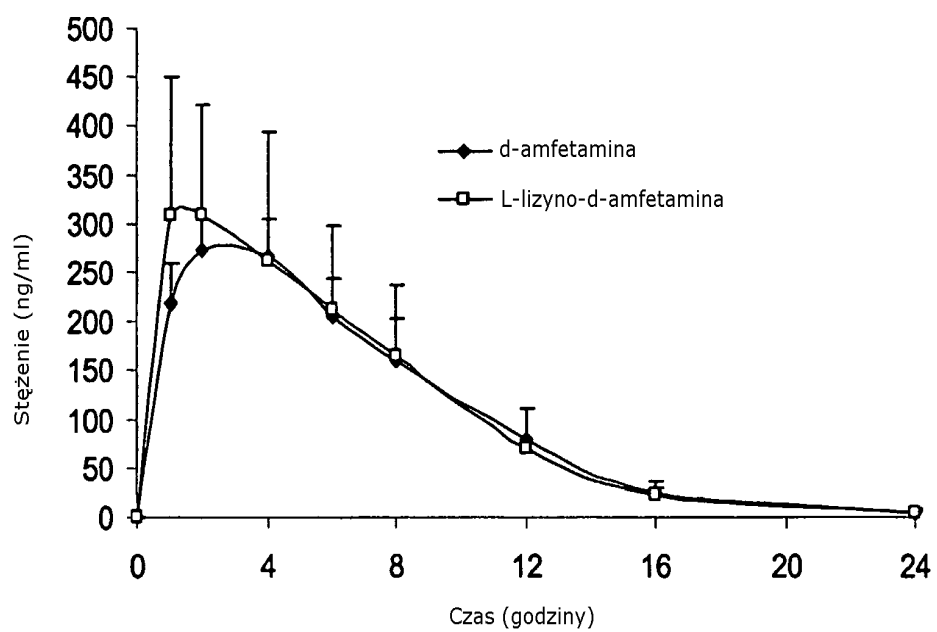


Figura 34

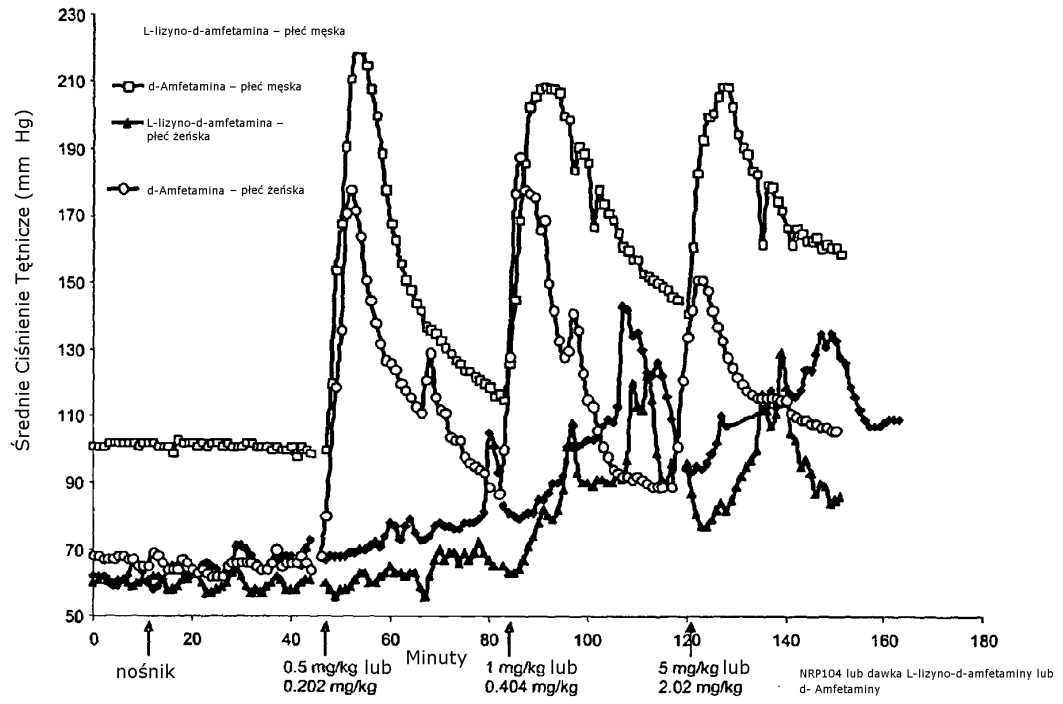


Figura 35

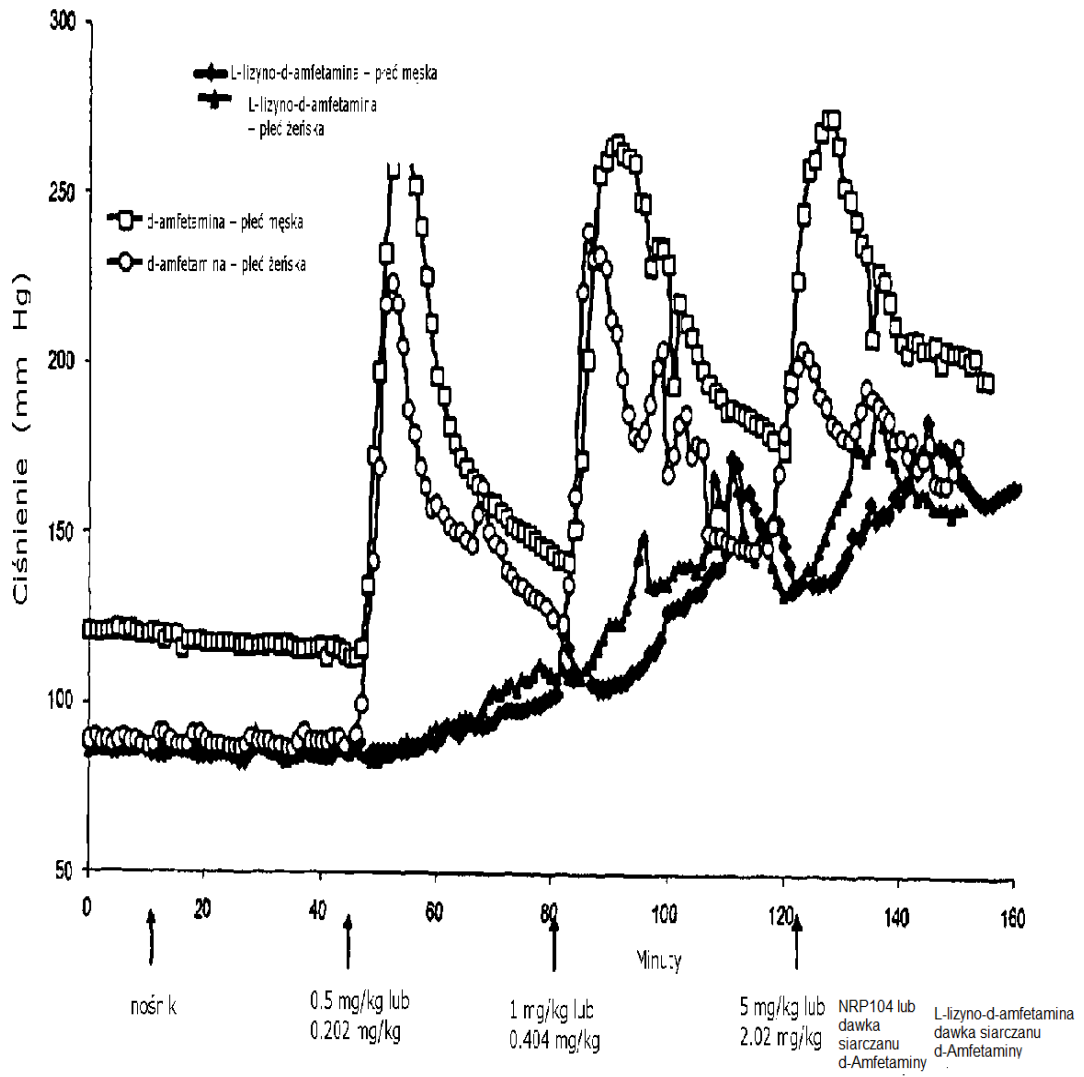


Figura 36

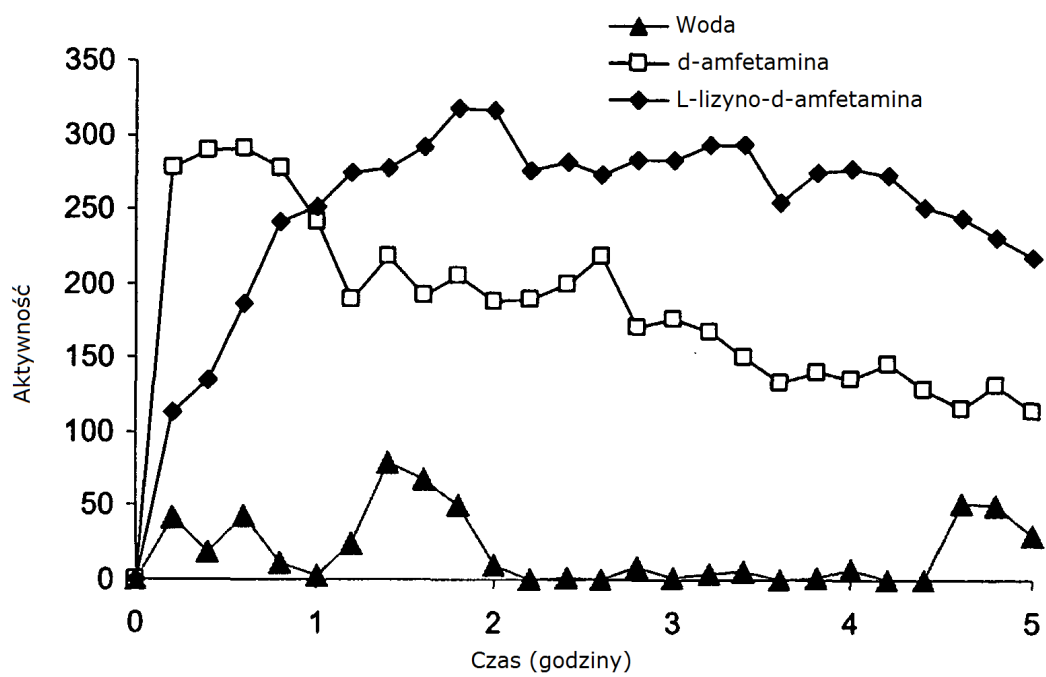


Figura 37

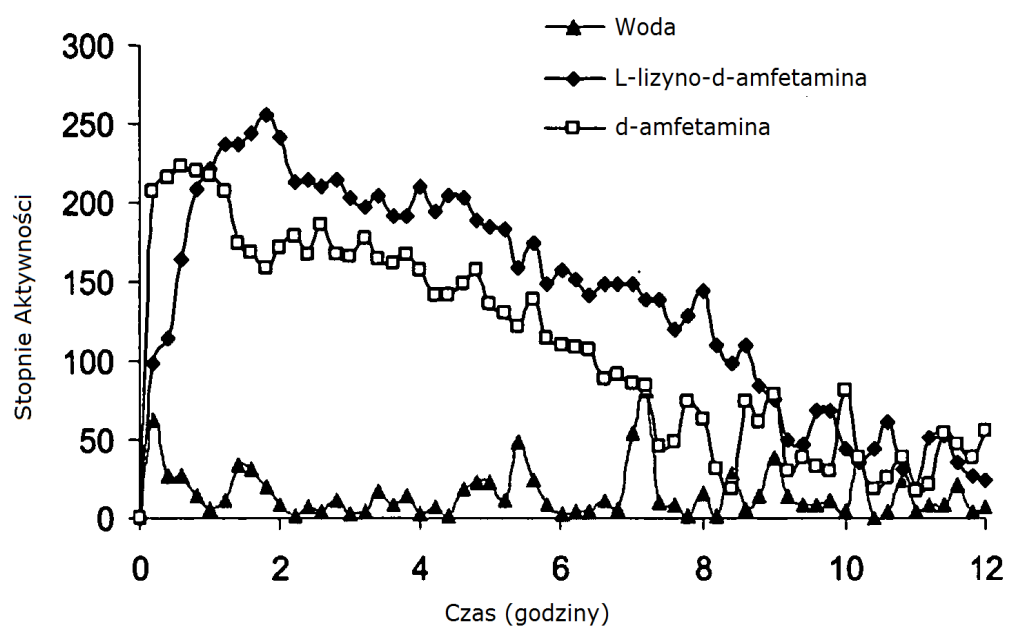


Figura 38

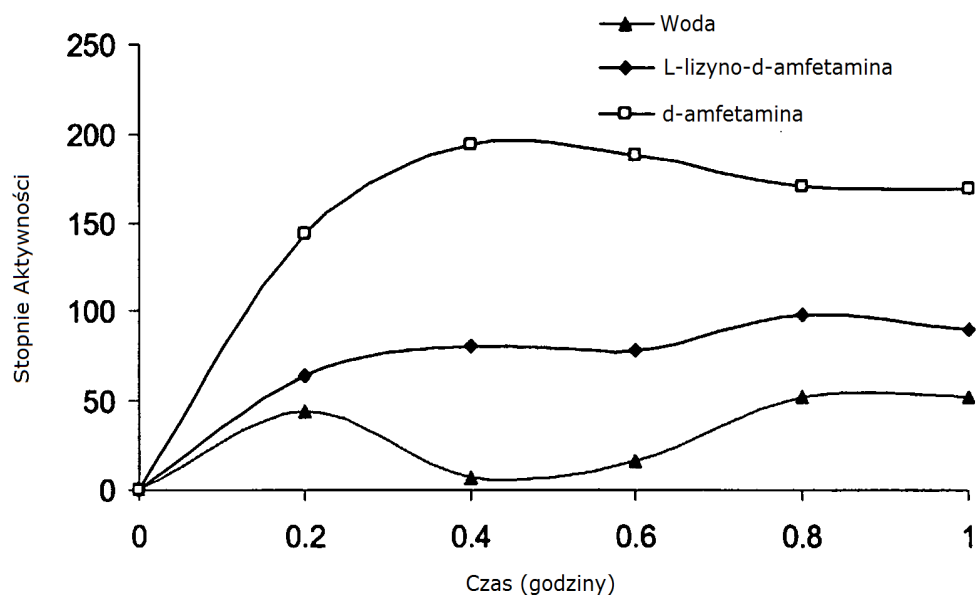


Figura 39

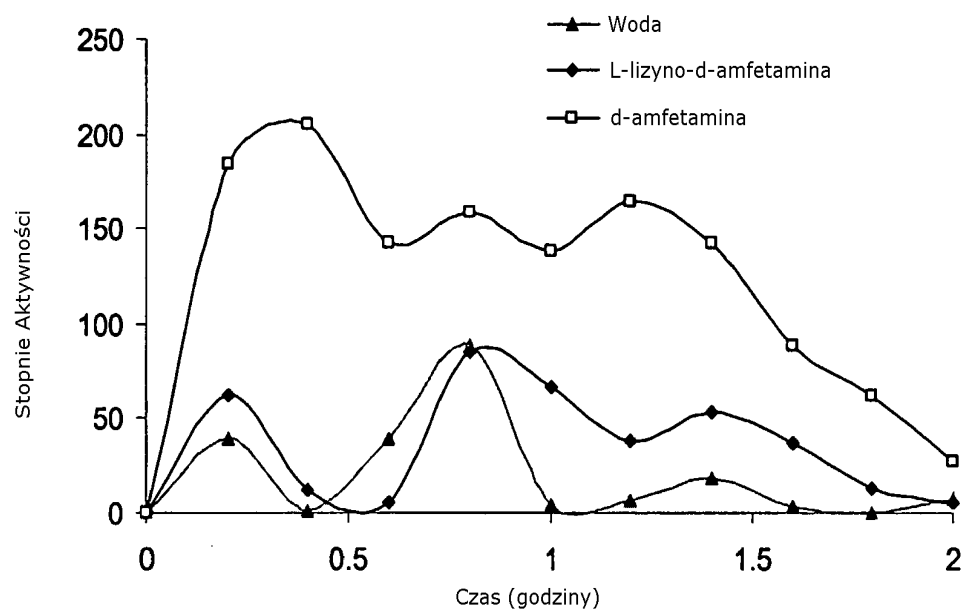


Figura 40

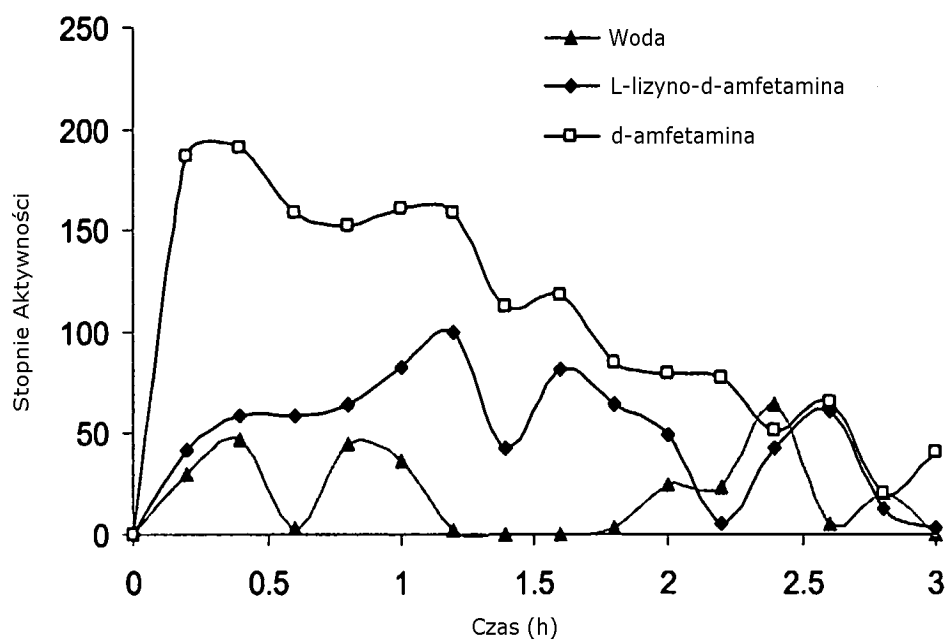


Figura 41

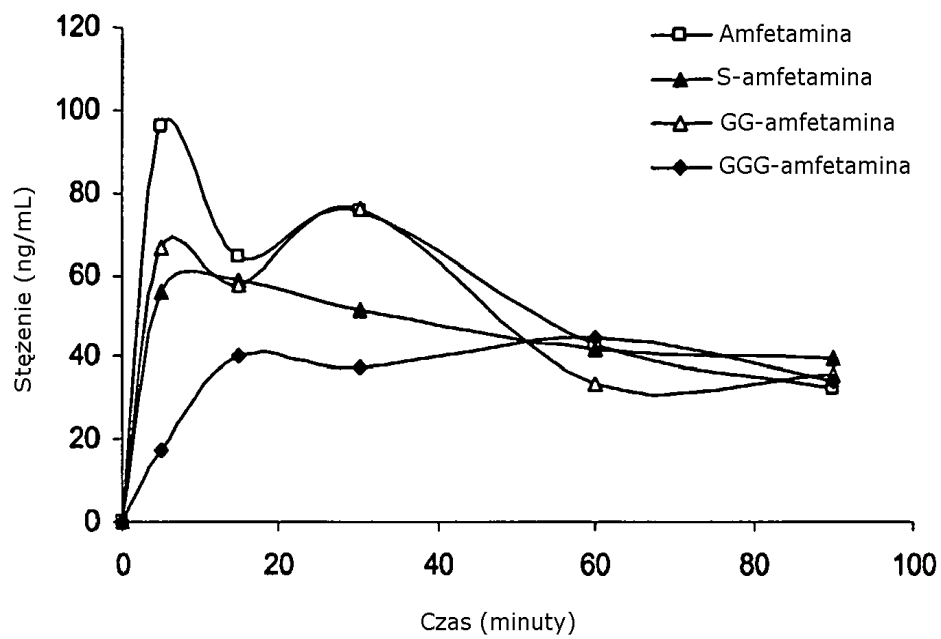


Figura 42

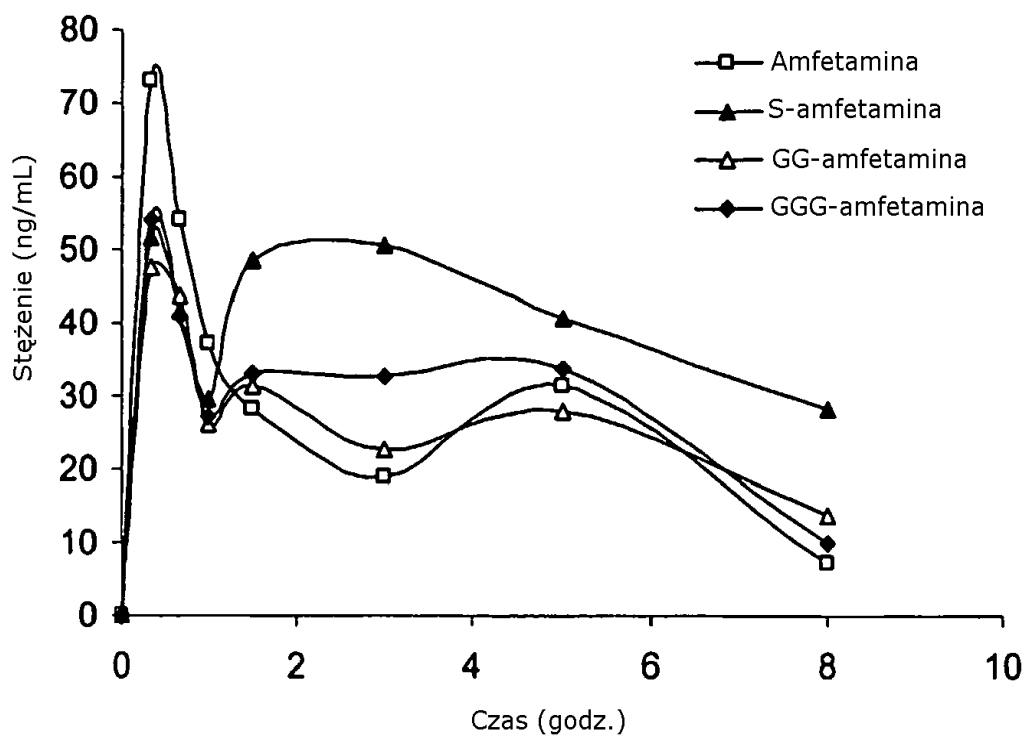


Figura 43

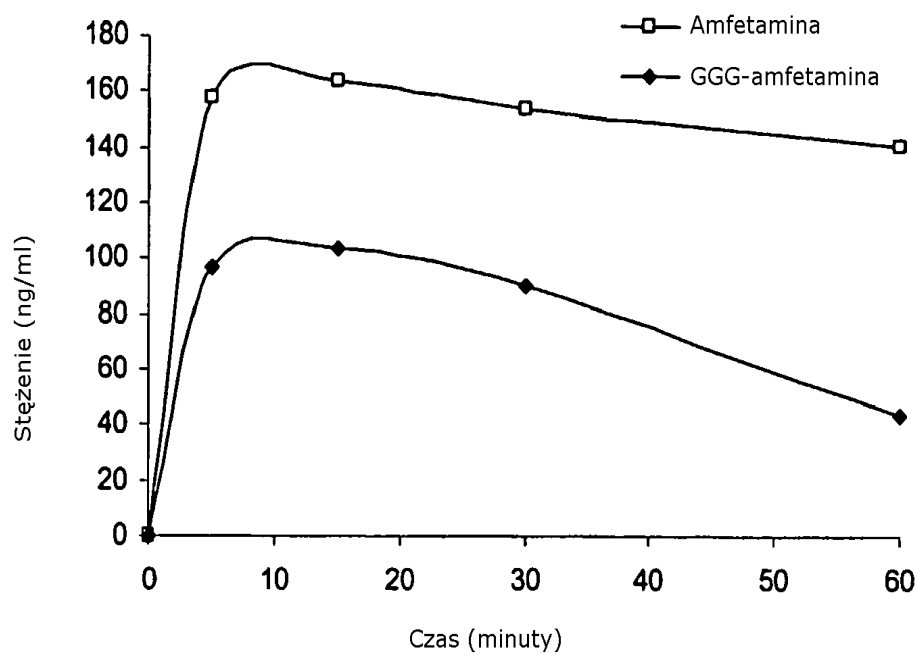


Figura 44

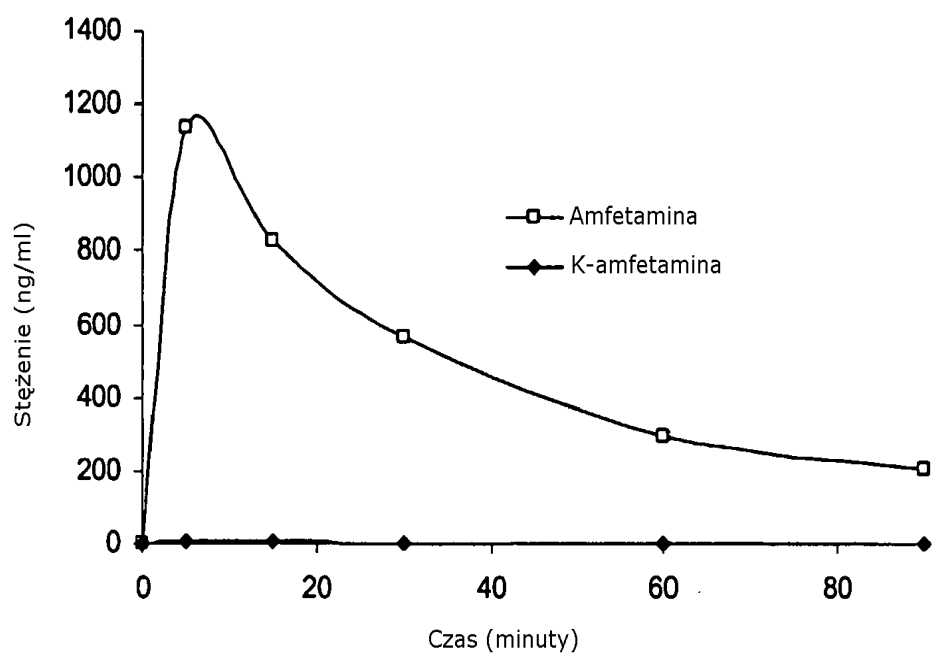


Figura 45

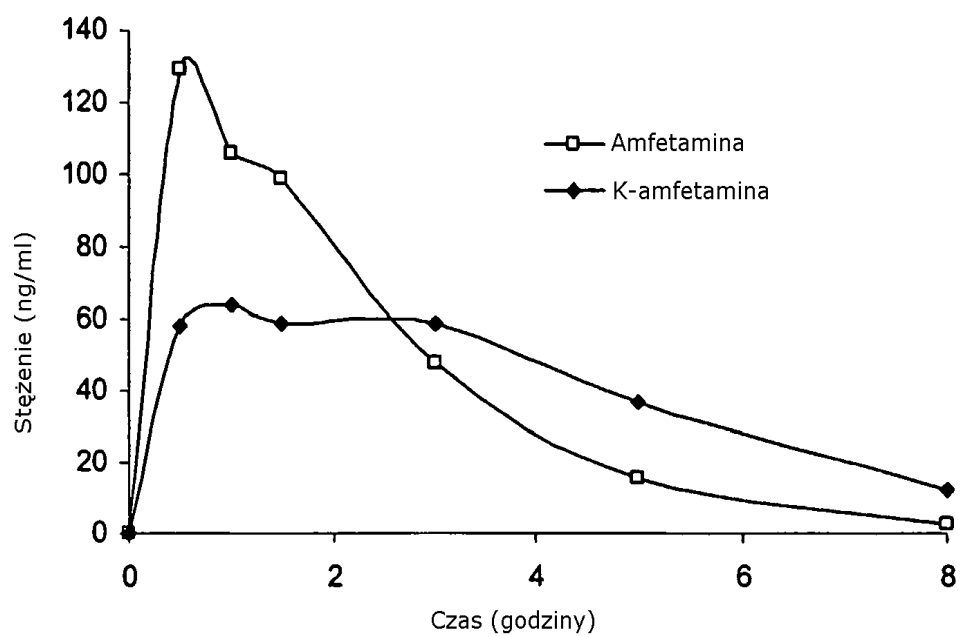


Figura 46

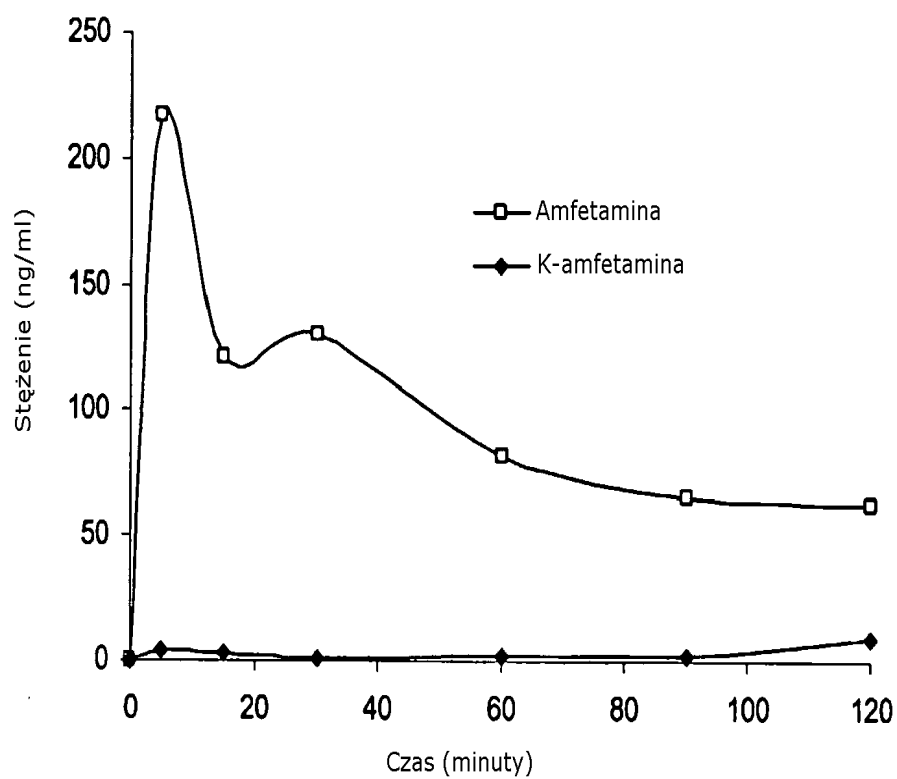


Figura 47

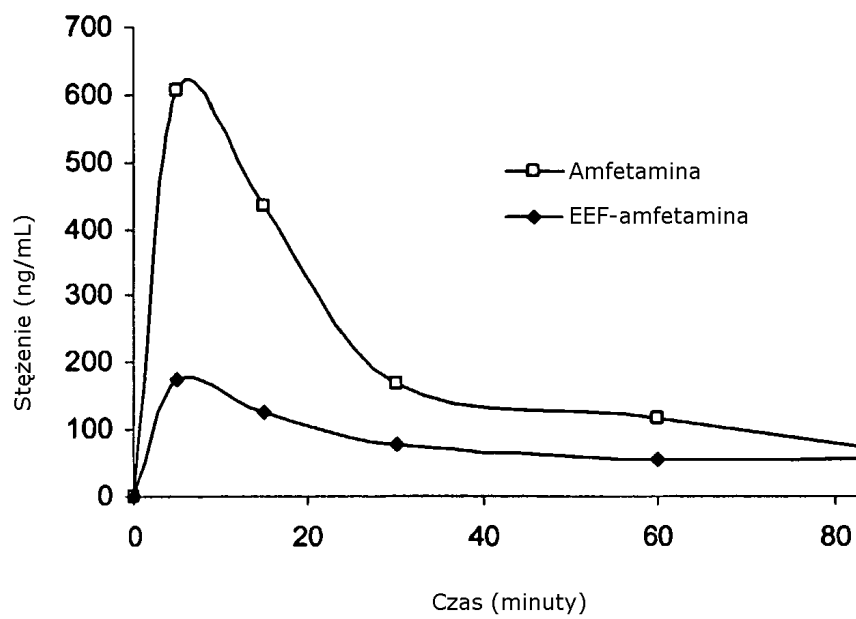


Figura 48

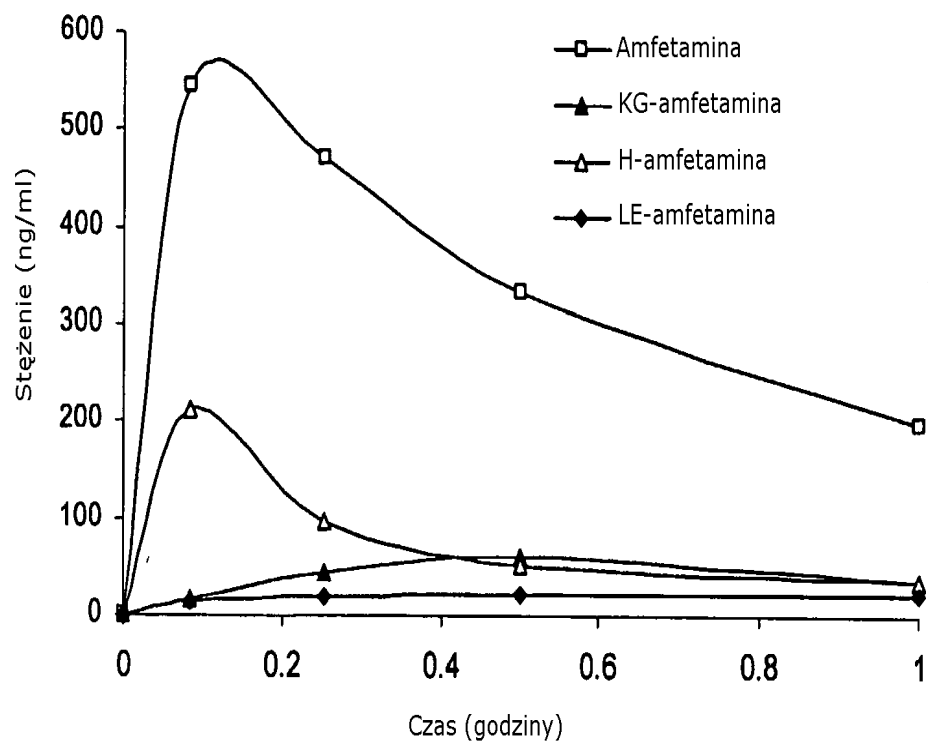


Figura 49

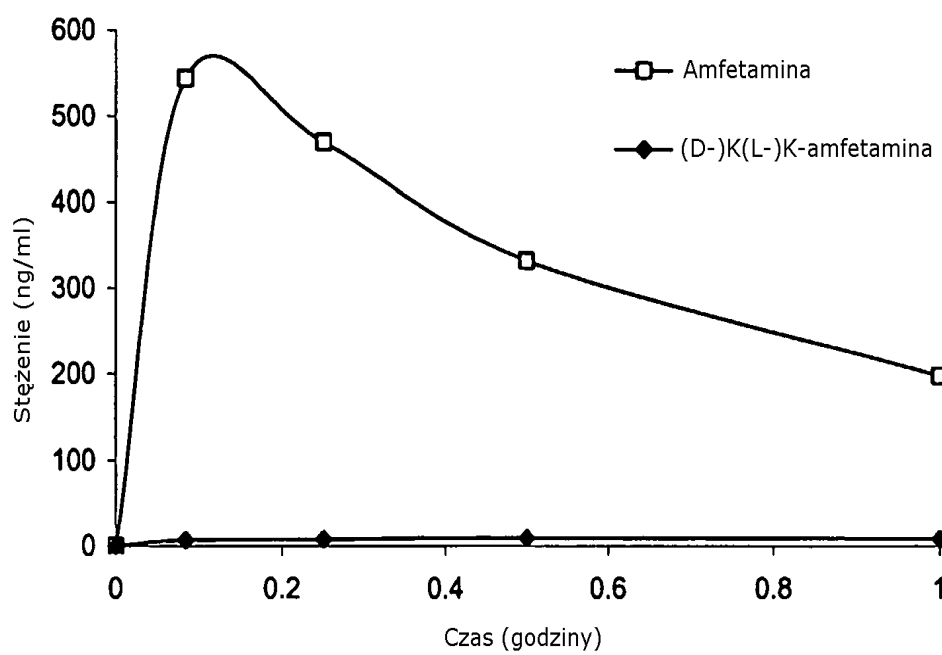


Figura 50

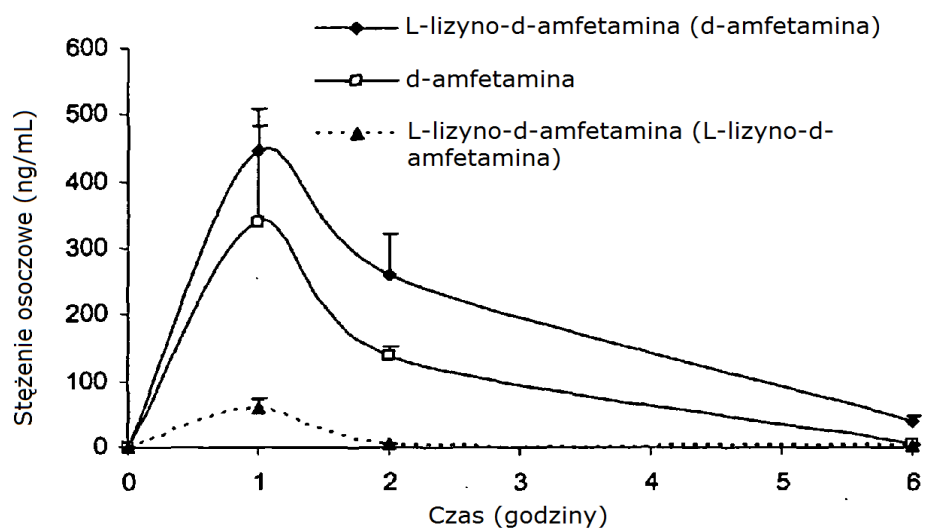


Figura 51A

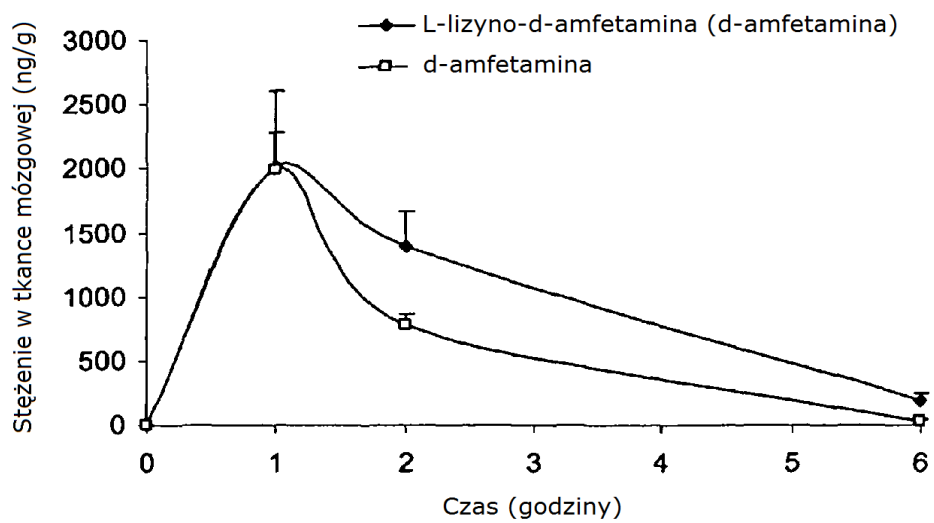


Figura 51B

Figura 52A

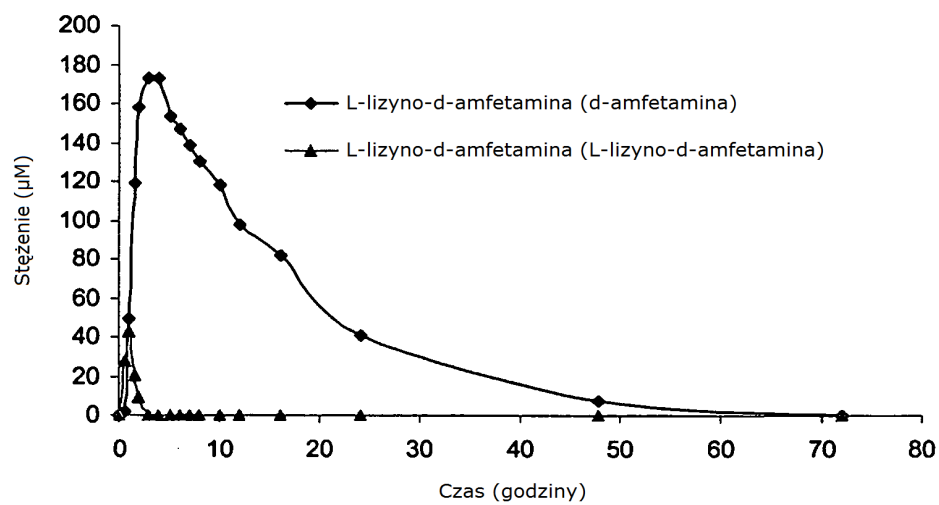
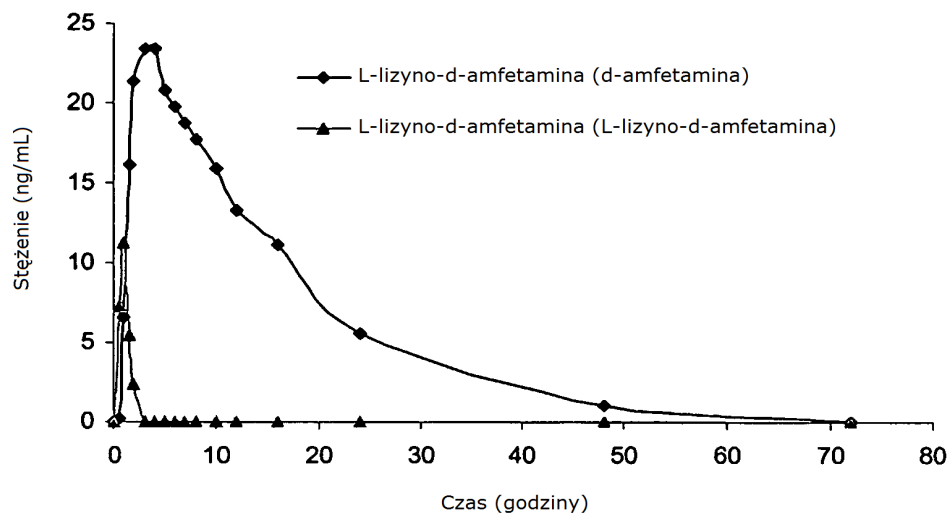


Figura 52B

Figura 53A

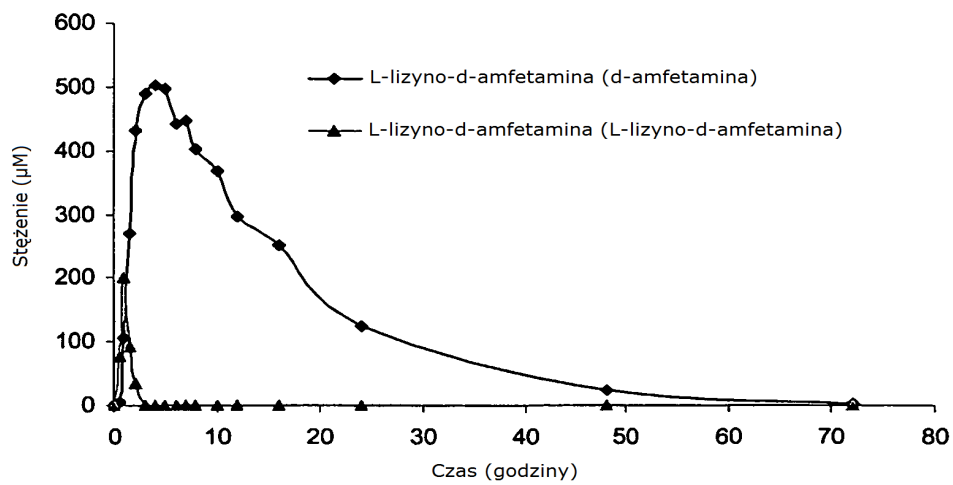
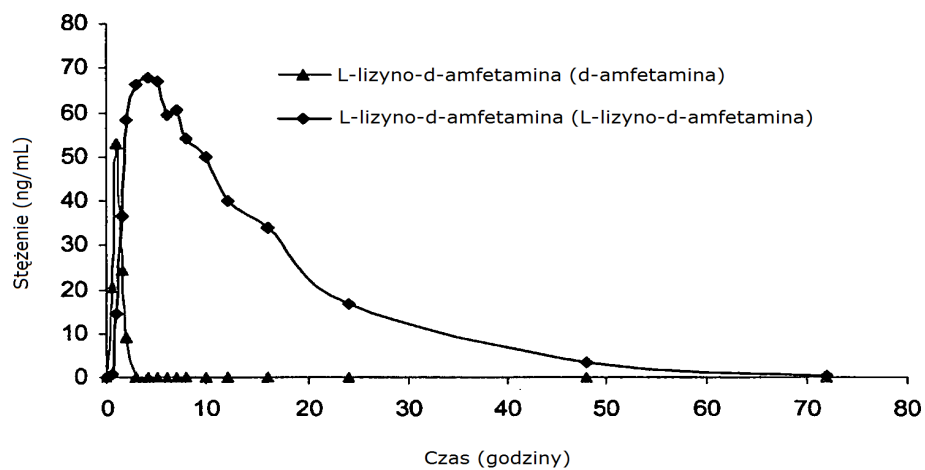


Figura 53B

Figura 54A

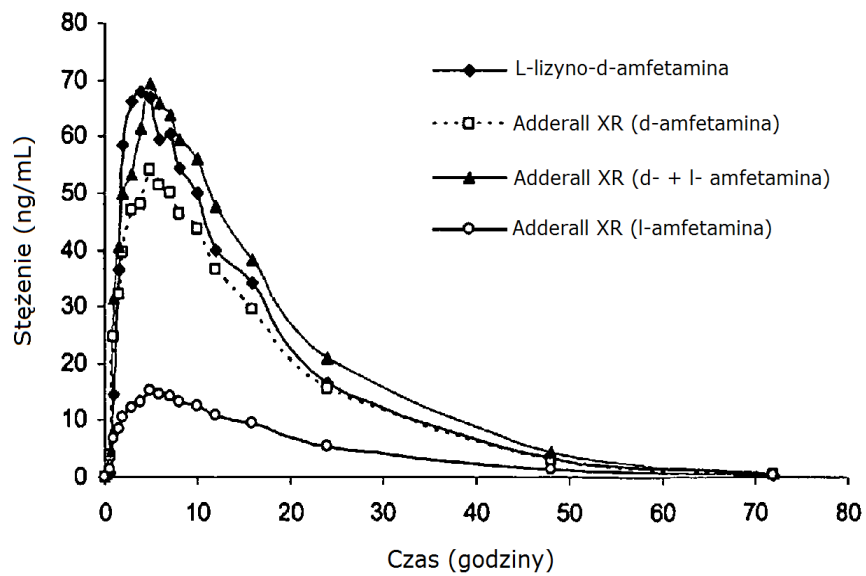
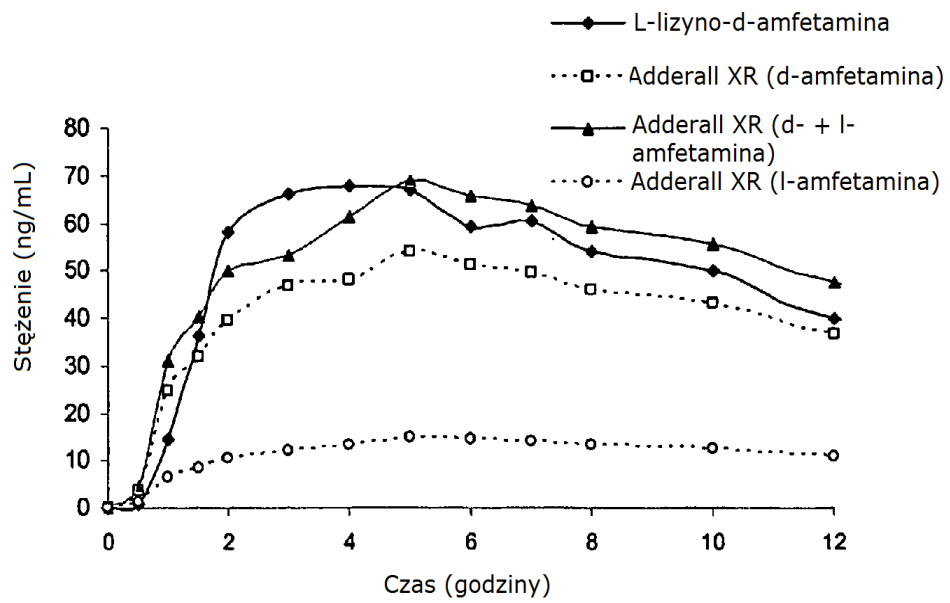


Figura 54B

Figura 55A

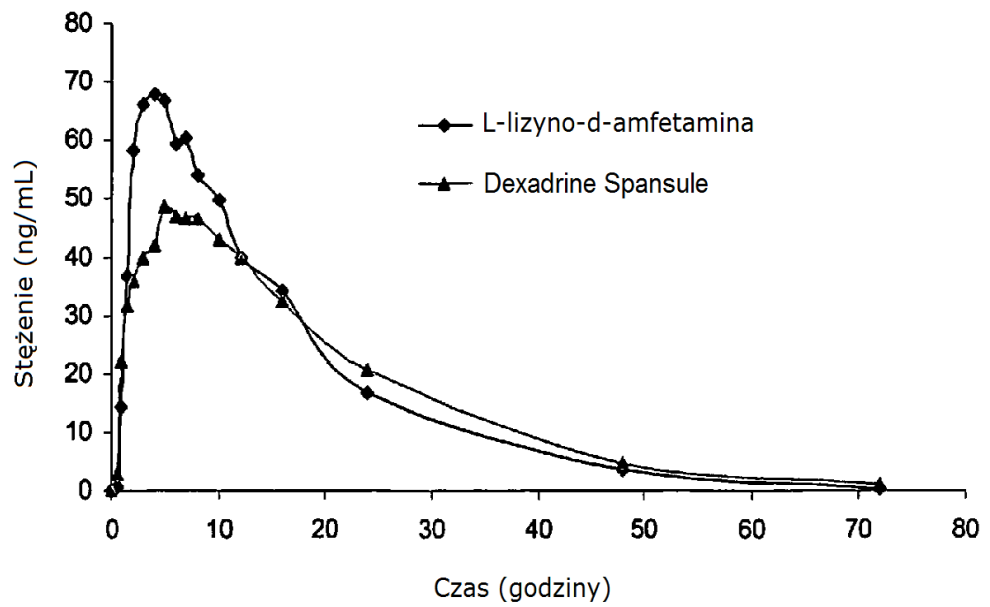
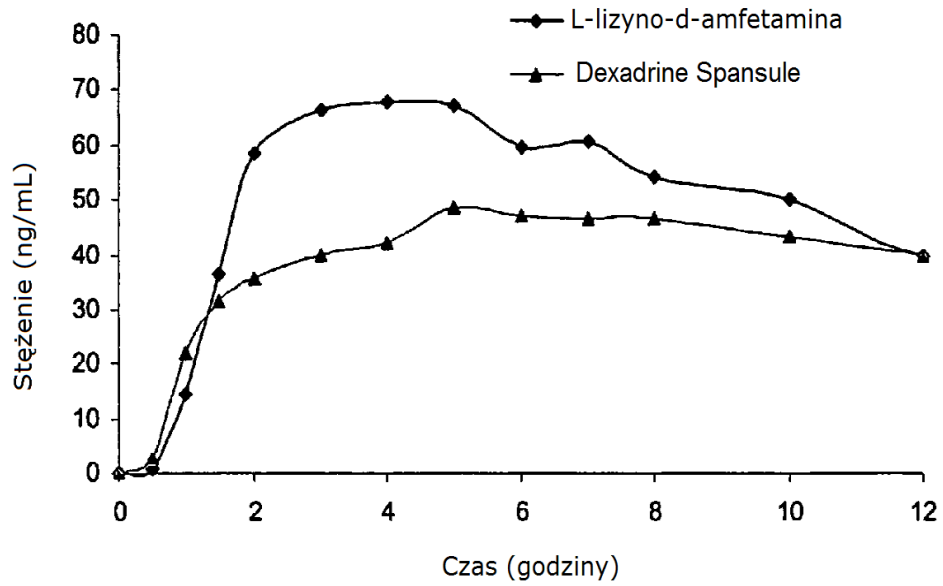


Figura 55B