

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780045880.2

[51] Int. Cl.

A01N 33/02 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 12 月 2 日

[11] 公开号 CN 101594778A

[22] 申请日 2007. 12. 10

[21] 申请号 200780045880.2

[30] 优先权

[32] 2006. 12. 11 [33] US [31] 60/869,375

[86] 国际申请 PCT/US2007/087028 2007. 12. 10

[87] 国际公布 WO2008/073918 英 2008. 6. 19

[85] 进入国家阶段日期 2009. 6. 11

[71] 申请人 凯姆制药公司

地址 美国艾奥瓦州

[72] 发明人 特拉维斯·C·米克尔

[74] 专利代理机构 北京银龙知识产权代理有限公司

代理人 钟 晶

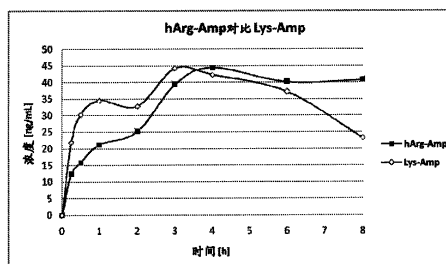
权利要求书 3 页 说明书 32 页 附图 5 页

[54] 发明名称

苯丙胺的非标准氨基酸结合物及其制备和使用的方法

[57] 摘要

本发明公开了苯丙胺前药组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其盐、其衍生物，或者它们的组合。本发明还公开了所述组合物的制备方法和使用方法。



1. 一种用来治疗患有需要刺激患者中枢神经系统的失调或疾病的人类患者或动物患者的组合物,其包括至少一种结合有鸟氨酸或高精氨酸的苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合。

2. 根据权利要求1所述的组合物,其中,至少一种苯丙胺的结合物是1-鸟氨酸-d-苯丙胺。

3. 根据权利要求1所述的组合物,其中,至少一种苯丙胺的结合物是1-高精氨酸-d-苯丙胺。

4. 根据权利要求1所述的组合物,其中,当所述组合物通过肠外途径给药时,其具有降低的或抑制的药理学活性。

5. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述苯丙胺结合物的盐是甲磺酸盐、盐酸盐、硫酸盐、草酸盐、三氟甲基磺酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐或它们的混合物。

6. 根据权利要求1所述的组合物,其中,所述组合物是片剂、胶囊、囊片、含片、锭剂、口服粉剂、溶液、口服膜剂、口腔薄贴片剂型或悬液的形式。

7. 根据权利要求6所述的组合物,其中,所述片剂、含片或锭剂是可咀嚼的。

8. 根据权利要求1所述的组合物,其中,至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合以大约1mg到大约500mg的数量存在。

9. 根据权利要求1所述的组合物,其中,至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合以大约5mg到大约250mg的数量存在。

10. 根据权利要求1所述的组合物,其中至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合以大约10mg到大约100mg的数量提供。

11. 根据权利要求1所述的组合物,其中,当与单独的苯丙胺比较时,至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合在数量上足够提供治疗上生物等效的药物代谢曲线下面积,但不提供最高浓度尖峰。

12. 根据权利要求1所述的组合物,其中,当与单独的苯丙胺比较时,至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合在数量上足够提供治疗

上生物等效的药物代谢曲线下面积,但不提供相当的最高浓度。

13. 用来治疗患有需要刺激患者中枢神经系统的失调或疾病的患者的方法,其包括对患者口服给药药物学上有效量的至少一种结合有鸟氨酸或高精氨酸的苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合。

14. 根据权利要求 13 所述的组合物,其中,至少一种苯丙胺的结合物是 1-鸟氨酸-d-苯丙胺。

15. 根据权利要求 13 所述的组合物,其中,至少一种苯丙胺的结合物是 1-高精氨酸-d-苯丙胺。

16. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述口服给药的步骤包括给予片剂、胶囊、囊片、含片、锭剂、口服粉剂、口服溶液、口服膜剂、口腔薄贴片剂型或口服悬液。

17. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述苯丙胺的结合物是以盐形式给药。

18. 根据权利要求 17 所述的方法,其中,所述盐是甲磺酸盐、盐酸盐、硫酸盐、草酸盐、三氟甲基磺酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、硝酸盐、苯甲酸盐或它们的混合物。

19. 根据权利要求 13 所述的方法,其包括给药包含大约 1mg 到大约 500mg 的至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合的剂型。

20. 根据权利要求 13 所述的方法,其包括给药包含大约 5mg 到大约 250mg 的至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合的剂型。

21. 根据权利要求 13 所述的方法,其包括给药包含大约 10mg 到大约 100mg 的至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合的剂型。

22. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,当与单独的苯丙胺比较时,至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合在数量上提供足够治疗上生物等效的药物代谢曲线下面积,但不提供最高浓度尖峰。

23. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,当与单独的苯丙胺比较时,至少一种苯丙胺的结合物、其盐、其衍生物或它们的组合对提供足够治疗上生物等效的药物代谢曲线下面积,但不提供相当的最高浓度。

24. 根据权利要求 13 所述的方法,其中,所述失调或疾病是注意力缺陷

多动性障碍、注意力缺陷性障碍、肥胖症、嗜眠症、厌食症、抑郁症、焦虑症、失眠症或其它它们的组合。

25. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述失调或疾病是注意力缺陷多动性障碍。

26. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述失调或疾病是注意力缺陷性障碍。

27. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述失调或疾病是肥胖症。

28. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述失调或疾病是厌食症。

29. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述失调或疾病是抑郁症。

30. 根据权利要求 24 所述的方法，其中，所述失调或疾病是嗜眠症。

苯丙胺的非标准氨基酸结合物及其制备和使用的方法

相关申请

本申请要求 2006 年 10 月 11 日提交的、申请号为 60/869,375 的美国临时申请的优先权和权益，所述临时申请在此整体并入。

联邦政府资助的研究或开发

未应用。

缩微胶片/版权参考文献

未应用。

本发明的背景

本发明的技术大体描述了兴奋剂苯丙胺的新的前药/组合物（如 1-苯丙基-2-胺）以及苯丙胺非标准氨基酸结合物、其盐、其另外的衍生物和它们的组合。另外，本发明描述的技术大体还涉及到制备和使用所述新的前药/组合物的方法。

本发明描述的技术在至少一方面集中在前药形式的苯丙胺的慢/持续可控释放组合物，其允许兴奋剂在口服给药的安全治疗窗中，慢/持续/可控的递送到人或动物的血液系统。至少现有技术的一些组合物/配方能减少反弹效应、心血管应激、成瘾/滥用倾向和/或其他与苯丙胺和相似化合物相关的常用兴奋剂的副作用。当被给药时，特别是口服，所述组合物还可能提高了治疗疗效的持续性，使用的容易性、患者的顺应性和/或这些特征的任何组合。

兴奋剂，包括苯丙胺（amphetamine）和其衍生物，提高交感神经系统和/或中枢神经系统（central nervous system, CNS）的活性，并开处方用来治疗一系列的疾病和失调，主要包括例如注意力缺陷多动性障碍（attention deficit hyperactivity disorder, ADHD）、注意力缺陷障碍（attention deficit disorder, ADD）、肥胖症、嗜眠症、厌食症、抑郁症、焦虑症和失眠症。

儿童注意力缺陷多动性障碍（ADHD）多年来一直用兴奋剂来治疗。但是，更近来，对成年人群中的 ADHD 治疗处方数量的增加有时超过儿科的市场的

增长。尽管目前有多种药物用于 ADHD 的治疗，例如哌醋甲酯（商业上可得自如诺华国际 AG（位于瑞士巴塞尔），商标为利他林（Ritalin®））和非兴奋剂阿托莫西汀（atomoxetine）（商业上可得自礼来公司（位于美国印第安纳波利斯）为斯特瑞（Strattera®）），但是苯丙胺是 ADHD 治疗上的先驱。而且，在课堂试验中与苯丙胺的衍生物相比，非兴奋剂在改善受 ADHD 折磨的儿童的行为和注意力中表现出较差的作用。

ADHD 的原始药物治疗局限于兴奋剂速释制剂快速起效（如德斯汀（Dexedrine®），商业上可得自位于英国的史密斯凯琳和弗兰特（Smith Kline and French）的纯右旋苯丙胺硫酸盐），可引发一系列的潜在不可知的副作用，例如包括兴奋剂活性成份治疗作用的快速减弱，引起反弹症状，心血管紧张/紊乱（如心率增加、高血压和心肌病），其他副作用（如失眠症、欣快症、精神病发作），成瘾和滥用。

当药物减弱时，通常在下午或傍晚在大部分 ADHD 儿童中观察到行为恶化（behavior deterioration）（反弹/“崩溃（crashing）”）。反弹的症状包括例如过敏性（irritability）、偏执（crankiness）、比无药物状态下更坏的极度活跃（hyperactivity）、伤心、哭泣和在极少病例中精神病发作。这些症状可能快速消退或者持续几个小时。一些患者可能发生的如此严重的反弹/崩溃，以致必须停止治疗。反弹/崩溃的作用也能引起成瘾的行为，通过引诱患者给药额外剂量的兴奋剂，以试图防止预想的反弹/崩溃的负面结果和副作用。

兴奋剂，如哌醋甲酯和苯丙胺，已显示了去甲肾上腺素能的作用和多巴胺能的作用，其能导致心血管事件，包括例如心率增加、高血压、心悸、心搏过速和在孤立的病例中心肌病、中风、心肌梗死和猝死。因而，目前可利用的兴奋剂让先存的结构性心脏异常或其他严重心脏病征候的患者暴露在甚至更大健康危险中，兴奋剂在这些人群中经常不被使用或被谨慎地使用。但是，值得注意的是，兴奋剂心血管影响，例如在心率和血压方面的影响，依赖于给药的剂量。因此，为了治疗上有益的持续时间，维持最低有效地兴奋剂血液浓度的治疗被认为证明了更低的心血管危险。

苯丙胺和许多其衍生物（如甲基苯丙胺、3,4-亚甲基二氧-甲基苯丙胺/“摇头丸（Ecstasy）”），为了各种目的而被广泛滥用，如异常欣快、延长警惕/觉醒

的时间，或快速减肥等，或者被实际的养成了过量自我给药习惯的 ADHD 患者广泛滥用，以抑制例如焦虑或抑郁的反弹症状的出现。潜在的滥用者期望的作用是来源于对中枢神经系统的刺激，并且促使了苯丙胺的时间窗（Schedule）II 或甚至时间窗 I 的分类（单独的 d-苯丙胺和 l-苯丙胺和任何两者的结合都是时间窗 II），及其在 1970 年监管物质条例（Controlled Substance Act, CSA）通过的某些衍生物。这两个分类是按滥用高倾向性确定的。时间窗 II 的药物有一个被接受的药物用途，但时间窗 I 物质没有遵守所述 CSA。迄今为止，全部苯丙胺产品，包括有缓释制剂的组合物及其前药，有义务包括在药物标签上的黑框警告，以告知患者关于苯丙胺的滥用和依赖的潜在性。

常规领域中已表明苯丙胺大多数副作用是由兴奋剂血液浓度的大的起始尖峰（spike）所引起的，所述兴奋剂很快破坏到低于治疗疗效的水平（通常在 4 到 6 小时内）。因而，右旋苯丙胺（d-苯丙胺）的高药效随后被一系列具有渐增地缓释特性（profile）的新药所调节，所述特性通过更慢地递送苯丙胺到血管中获得，目的创造更安全和更低滥用性的治疗结果和用药法。在血药浓度中产生更小尖峰的方法和技术例如包括混合盐和异构体组合物的使用（即 d-苯丙胺和低药效的 l-苯丙胺的不同盐）；延长/可控/持续释放的制剂（如商业上可得自位于美国宾夕法尼亚州韦恩的西尔公司（Shire U.S. Inc）的阿德利（Adderall X））；以及最近的苯丙胺前药（如商业上可得自希尔公司的维万斯（Vyvanse））。理想的药物治疗选择应当在狭窄的治疗窗中产生兴奋剂血液浓度，以延长持续时间，接下来通过延长减弱时间，目的使心血管紧张和行为恶化最小化，并且还将显示出抗滥用的特征。

除了速释制剂外，还已经开发了更新的缓释制剂，目的是提供治疗的治疗选择，这样单一每日用药的方法比多次每日给药带来了便利。所述制剂还有传递或致使欣快反应的目的。缓释制剂通常由聚合物或聚合物共混物（polymer blend）包被的药物颗粒组成，在相对规定的时间段内，延缓或延长通过胃肠道的有效药物物质吸收。所述制剂经常将治疗药剂/活性成份/药物包埋在亲水的水状胶体的胶凝聚合物基质中（如羟丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素或支链淀粉）。如在人类和动物的胃中所发现的，所述给药的制剂依次在进入酸性介质中变成凝胶，随即缓慢涌出治疗药剂/活性成份/药物。但是，如在人类和

动物的肠中所发现的,所述给药的制剂在碱性介质溶解,同时以不可控的方式更快释放药物。一些制剂,如丙烯酸树脂、丙烯酸胶乳分散剂、邻苯二甲酸醋酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素,通过抗酸性环境和仅在升高 pH 值时以扩散-侵蚀的机制释放出活性成份,或者通过其自身,或者与亲水性聚合物混合,在肠道中提供了改进的缓释。

缓释制剂在提供优于速释片剂的改进和持续的剂型是适度有效的。不过,所述制剂可能遭受治疗药剂不稳定的、无规律的或过早的释放,因为聚合物材料的不足,它们通常也允许采用简单物理方法简易提取活性成份。由于每天单一给药的制剂含有比速释制剂更大量的苯丙胺,所以它们对潜在的滥用者更具吸引力,结果使得药物物质的提取能力成为额外意想不到的特性。至少部分原因也增加药物转移(diversion),特别是通过作为 ADHD 患者并拥有缓释苯丙胺胶囊的学校儿童进行药物销售或交易是明显的。然后这些获得的兴奋剂被没有失调的同学通过咽下高剂量或研碎后吸入药物材料而滥用。

美国专利第 7105486 号(受让人新河制药公司,下文简称“'486 专利”)似乎描述了包含共价连接至苯丙胺的化学部分(即 L-赖氨酸)的化合物、其组合物以及使用它们的方法。依其申述,所述化合物和它们的组合物对减少或阻止滥用和过量使用苯丙胺是有用的。'486 专利还描述使用除了 L-赖氨酸(表 46)外的任何氨基酸的将不会产生与使用 L-赖氨酸-d-苯丙胺(Lys-Amp, Vyvanse™)证实的相同的体内特性。另外,因为赖氨酸是天然且标准的氨基酸,所以新的前药的崩解发生得比预想降低副作用方面更快。因而,来自所述标准氨基酸结合的组合物苯丙胺的快速释放可能引起发现于其他常规兴奋剂治疗的血压和心率的提高。结果,在本领域中还存在对于苯丙胺更安全的剂量形式,以及治疗上有效的并能缓释和持续治疗作用的治疗方法的需要。

发明内容

本发明描述的技术部分地提供了包括至少一种结合有非标准氨基酸的苯丙胺或其盐的组合物,其能减少或消除苯丙胺的药理学活性,直至体内释放完。本发明技术的非标准氨基酸结合物是前药形式的苯丙胺,能在体内通过正常代谢过程转换成其活性形式。尽管不希望束缚于任何专门理论,但是本发明技术的一个或更多非标准氨基酸的结合物被认为比其他苯丙胺缓释形式更安全,其

通过在延长的时间里提供可控血液水平,因而预防了与常规兴奋剂治疗选择相关的反弹作用、心血管紧张和异常欣快。

本发明描述的技术进一步提供了通过口服给药可控治疗递送苯丙胺组合物的方法。随本发明技术的非标准氨基酸结合物口服给药之后,苯丙胺的释放在持续的时间段中能逐渐发生,因而消除了人类或动物患者血流中药物水平的意想不到的升高(例如血液的水平浓度尖峰)。再者,不希望束缚于任何专门理论,还认为在血液水平中的所述尖峰能导致欣快症的药物的“高(high)”和心血管作用,例如提高了血压和心率。另外,在有效地治疗范围内,在比其他常规治疗更长的持续时间内达到了持续血液水平,因而预防了反弹作用。

包含本发明技术的苯丙胺前药的至少一些组合物抵抗了通过肠胃外途径给药的滥用,如在不正当使用期间常被使用的静脉内“注射(shooting)”、鼻内“鼻息”或吸入“吸烟”。因而本发明技术提供了基于治疗方式(treatment modality)和剂型的兴奋剂,用于需要刺激中枢神经系统的某些失调,如:ADHD、ADD、肥胖症、嗜眠症、厌食症、抑郁症、焦虑症和失眠症,并减少或预防滥用的可能。尽管不希望束缚于任何专门的理论,但是与现有的兴奋剂治疗方式和剂型相比,认为用本发明技术的组合物对上述中枢神经系统疾病的治疗引起了滥用容易性实质上地降低。

包含本发明技术的苯丙胺前药的至少一些组合物也能用于治疗兴奋剂(如可卡因和甲基苯丙胺)滥用和成瘾、用于改善战场警惕性和/或用于防止劳累。

在第一个方面,本发明描述的技术提供了包含至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物、其盐、其衍生物或它们的组合的组合物。优选地,所述非标准氨基酸通过C末端共价连接到苯丙胺上。非标准氨基酸的N末端或侧链氨基可能是游离的和未保护的状态,或者以其盐的形式存在。非标准氨基酸部分(moiety)可来源于非标准氨基酸,或是右旋(d-)或左旋(l-)形式的氨基酸,或是外消旋氨基酸,或是它们混合物。

根据一些实施方式使用非标准氨基酸。优选的结合到苯丙胺的非标准氨基酸实例包括,但不限于,鸟氨酸、高精氨酸、硒蛋氨酸、瓜氨酸、肌氨酸、高丝氨酸和高瓜氨酸。本发明技术的至少一些实施方式中更优选的非标准氨基酸是高精氨酸和鸟氨酸。高精氨酸是本发明技术的至少一些实施方式中最优选

的。

本发明技术的组合物当通过注射或鼻内途径给药时,优选没有药理学活性或有实质上降低的药理学活性。但是,它们还有口服的生物可利用性。生物利用率可能是口服给药后共价键水解的结果。水解是有时间依赖性的,因而允许苯丙胺和其他代谢物如 p-羟基苯丙胺和 p-羟基麻黄碱,在延长的时间里以其活性形式变得可利用。在至少一个进一步的实施方式中,在本发明技术的组合物通过肠胃外途径递送时,苯丙胺释放被减少或被消除。

比如在一个实施方式中,在压碎片剂、胶囊或其他口服剂型用来递送治疗成份(如活性成份/药物)之后,本发明技术的组合物还保持着它的有效性和抗滥用性,因为固有的可控释放成份作为组合物而不是制剂的特性。相反,被用来控制苯丙胺释放的常规缓释制剂是取决于压碎后整个苯丙胺含量的直接释放。当注射或鼻吸压碎的片剂的含量时,大剂量的苯丙胺产生上瘾者所寻找的“异常快感(rush)”作用。

在另一方面,本发明描述的技术提供了用来治疗患有需要刺激患者中枢神经系统的失调或疾病的人类患者或动物患者的方法,其包括对患者口服给药的步骤,需要一种制成口服给药制剂的组合物,其包括至少一种本发明技术的苯丙胺的非标准氨基酸结合物,其中,所述患者机体内苯丙胺的血液水平在整个给定的一天中能保持治疗有效的水平,不会导致行为恶化或反弹作用。

在另一方面,本发明描述的技术提供了用来治疗患有需要刺激中枢神经系统的失调或疾病的人类患者或动物患者的方法,其包括对患者口服给药的步骤,需要一种制成口服给药制剂的组合物,其包括至少一种本发明技术的苯丙胺的非标准氨基酸结合物,其中,所述患者机体内苯丙胺的血液水平没有非必要地升高(即血液水平尖峰),因而预防由于升高血压和/或心率的额外的心血管紧张。

在另一方面,本发明描述的技术提供了用来治疗患有需要刺激中枢神经系统的失调或疾病的人类患者或动物患者的方法,其包括对患者口服给药,需要一种制成口服给药制剂的组合物,其包括至少一种本发明技术的苯丙的非标准氨基酸结合物,其中,所述患者机体内苯丙胺的血液水平能保持治疗作用水平,但不引起欣快症的作用(如在苯丙胺滥用中观察到的)。

在另一方面,本发明描述的技术提供了递送苯丙胺的方法,其包括向人类患者或动物患者提供治疗上有效量的至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物,当与游离的苯丙胺相比时,其能提供治疗上生物等效的药物代谢曲线下面积(AUC),但当口服时并不提供引起心率增加、血压提高或药物相关的欣快症的最大浓度($C_{\max}$)。

本发明的其他目的,优点和实施方式在下文中得到描述,并且从本发明的描述和应用中将显现得明显。

附图说明

图1显示了在实施例7中生物学口服的研究中,通过L-高精氨酸-d苯丙胺或L-赖氨酸-d苯丙胺释放的d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线($n=5$)。

图2显示了图1中和表2中描述的研究中赖氨酸-苯丙胺(Lys-Amp)和高精氨酸-苯丙胺(hArg-Amp)二者释放的d-苯丙胺的相对血液水平。

图3和图4显示了图2描述的研究中得到的血液水平的不同。

图5显示了实施例7中对L-高精氨酸-d苯丙胺和L-赖氨酸-d苯丙胺的4个口服研究(每载体 $n=20$)的其他口服研究的平均药物动力学结果。

图6显示了实施例8口服药物动力学研究中通过高精氨酸-苯丙胺(hArg-Amp)或鸟氨酸-苯丙胺(Om-Amp)释放的d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线($n=5$)。

图7显示了实施例9口服药物动力学研究中通过高精氨酸-苯丙胺(hArg-Amp)、鸟氨酸-苯丙胺(Om-Amp)和瓜氨酸-苯丙胺(Cit-Amp)释放d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线($n=5$)。

图8显示了实施例10鼻内的研究中通过高精氨酸-苯丙胺或鸟氨酸-苯丙胺释放的d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线($n=5$)。

图9显示了实施例11鼻内的研究中通过高精氨酸-苯丙胺或鸟氨酸-苯丙胺释放的d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线($n=5$)。

具体实施方式

本发明描述的技术涉及苯丙胺的新的前药/组合物,更具体地涉及苯丙胺的非标准氨基酸结合物、其盐、其衍生物或它们的组合。制备和使用本发明技术的前药/组合物的方法也得到公开。

正如此处所用,“非标准”氨基酸是指不是20种“标准”氨基酸的之一的氨基酸,它们可能得自天然的或合成的来源。“非标准”氨基酸是非必需的,并且不容易掺入到天然来源的蛋白质中。它们是多种代谢途径的代谢物或前体。除了硒蛋氨酸外,没有人类的基因密码子用来形成非标准氨基酸。例如,二氨基酸赖氨酸是标准的、必需的氨基酸,因而排除在本发明描述的技术范围之外。

正如此处所用,“苯丙胺”应当意味着任何的有中枢神经系统刺激活性的拟交感神经苯乙胺衍生物,其包括,但不限于苯丙胺(α -甲基-苯乙胺)、甲基苯丙胺、p-甲氧苯丙胺、亚甲基二羟基苯丙胺、2,5-二甲氧基-4-甲基苯丙胺,2,4,5-三甲氧基苯丙胺,3,3-亚甲基二氧基-甲基苯丙胺和哌醋甲酯。

正如此处所用,“以制造商的使用说明不一致的方式”或相似的表达意味着包括,但不限于,消费比标签上描述更大的量,或比执业医师嘱咐的更大的量,和/或以任何方式(压碎、打碎、融化、析出等)改变给药剂型以致所述组合物可能被注射、吸入或吸烟抽进。

正如此处所用,词语如“缩短”、“减小”、“减少”或“降低”,意味着包括药理学活性至少10%的改变,更大百分比的改变优选偏向于滥用可能性和过量用药可能性的减少。例如,改变也可能比25%、35%、45%、55%、65%、75%、85%、95%、96%、97%、98%、99%或在此的增量更大。

根据一些实施方式,本发明的技术提供了前药形式的苯丙胺。更特别的是,所述苯丙胺前药包括至少一种共价结合或连接于苯丙胺的非标准氨基酸,所述苯丙胺包括拟交感神经苯乙胺衍生物的不同形式或改进的形式。根据本发明所描述的技术,任何非标准氨基酸能被用来生产苯丙胺的氨基酸结合物。这氨基酸可以是氨基酸的右旋(d-)形式或氨基酸的左旋(l-)形式,所述氨基酸的外消旋混合物,或它们的混合物。

在一些实施方式中,非标准氨基酸被用来生产苯丙胺的氨基酸结合物。本发明描述的技术所适合的一组优选非标准氨基酸能用下列通式代表:

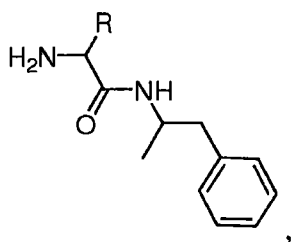


其中,R是非标准氨基酸之一的侧链。在一些优选的实施方式中,R包含鸟氨酸的侧链($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$)或高精氨酸的侧链($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$

$\text{CH}_2\text{NH}-(\text{C}=\text{NH})-\text{NH}_2$)。在一些可选择的实施方式中，R 能包含任何其他非标准氨基酸的侧链。

根据本发明描述的技术，非标准氨基酸连接到苯丙胺上，制备成苯丙胺的非标准氨基酸结合物或其盐。优选地，所述非标准氨基酸通过氨基酸 C 末端共价连接苯丙胺。N 末端或当其存在时，氨基酸侧链的氨基基团可能处于游离的和未保护的状态，或其盐的形式。可选择地，在一些实施方式中，非标准氨基酸能通过 N 末端连接到苯丙胺上。依据本发明描述的技术，苯丙胺的非标准氨基酸结合物的盐能形成并给药至患者的例子包括，但不限于甲磺酸盐 (mesylate)、盐酸盐、硫酸盐、草酸盐、三氟甲基磺酸盐、柠檬酸盐、苹果酸盐、酒石酸盐、磷酸盐、硝酸盐和苯甲酸盐，以及它们的混合物。

本发明技术的一些苯丙胺的优选非标准氨基酸结合物可以通过下面的通式来代表：

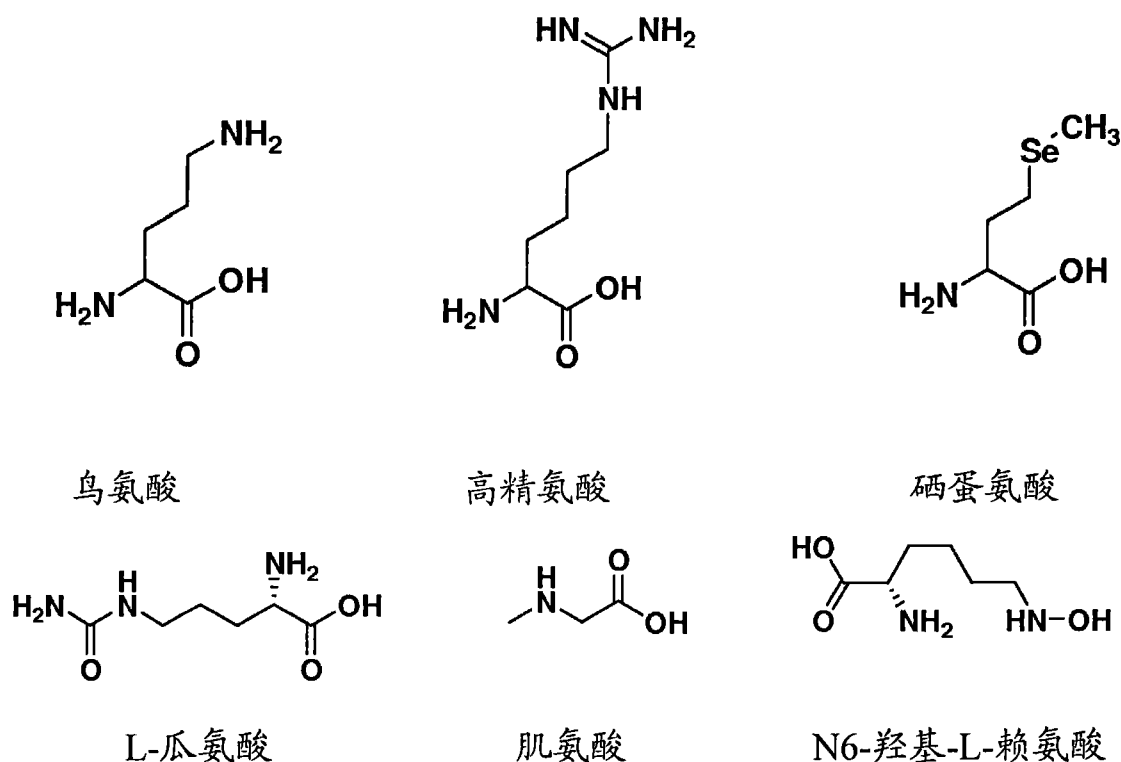


其中 R=任何非标准氨基酸的侧链。更优选的是，R 是高精氨酸或鸟氨酸，因为它们是人类和动物中低毒的特性。

本发明描述的技术仔细考虑的非标准氨基酸例子包括，但不限于：鸟氨酸、高精氨酸、吡咯赖氨酸、羊毛硫氨酸、2-氨基异丁酸、脱氢丙氨酸、B-丙氨酸、高甲硫氨酸、高丝氨酸、2-含氧精氨酸 (2-oxoarginine)、 γ -氨基丁酸 (GABA)、4-氨基丁酸、全部磷酸化的标准氨基酸、全部羟基化的标准氨基酸、全部乙酰化的标准氨基酸、全部琥珀酰化的标准氨基酸、全部甲基化的标准氨基酸、LL-2,6-二氨基庚二酸、6-氨基己酸、L-2-氨基己二酸、6-半醛、2-哌啶酸 (pipecolic acid)、D-苏型-2,4-二氨基戊酸 (D-threo-2,4-diaminopentanoate)、2-氨基-4-氧代戊酸、L-赤型-3,5-二氨基己酸、(S)-5-氨基-3-氧代己酸、N6-羟基-L-赖氨酸、N6-酰基-L-赖氨酸、L-酵母氨酸、5-氨基戊酸、N6-甲基-L-赖氨酸、N6,N6-二甲基-L-赖氨酸、N6,N6,N6-三甲基-L-赖氨酸、3-羟基-N6,N6,N6-三甲基-L-赖氨酸、4-三甲基铵丁酸 (4-trimethylammoniobutanoic acid)、5-羟基-L-赖氨酸、

L-瓜氨酸、2-氧代-4-羟基-5-氨基戊酸 (2-oxo-4-hydroxy-5-aminovalerate)、吡咯-2-羧酸 (pyrrole-2-carboxylate)、L-赤型-4-羟基谷氨酸、反式-4-羟基-L-脯氨酸、4-氧代脯氨酸 (4-oxoproline)、N-甲基甘氨酸 (肌氨酸)、3-亚磺基-L-丙氨酸、O3-乙酰基-L-丝氨酸、硒蛋氨酸、硒半胱氨酸 (selenocysteine)、硒-甲基硒蛋氨酸、硒-甲基硒半胱氨酸、硒胱硫醚、硒半胱氨酸硒酸盐 (selenocysteine selenate) 和胱硫醚。

一些非标准氨基酸的结构例子如下所示：



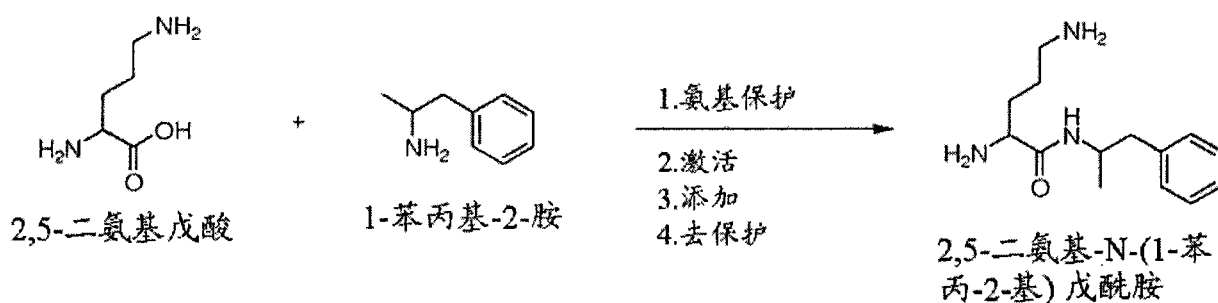
本技术的优选非标准氨基酸包括，但不限于：鸟氨酸、高精氨酸、硒蛋氨酸、瓜氨酸、肌氨酸、高丝氨酸和高瓜氨酸。对于至少一些实施方式，高精氨酸和鸟氨酸是更优选的。高精氨酸是本技术的至少一些实施方式中最优选的。

所述苯丙胺可以是 d-形式、l-形式或外消旋形式，或者可以是它们的混合物。例如，当使用 l-鸟氨酸时 (l-2,5-二氨基戊酸)，其化学上可以结合到 d-苯丙胺或 l-苯丙胺上，产生苯丙胺的新的前药 (如 2,5-二氨基-N(1-苯丙-2-基)戊酰胺 (2,5-diamino-N(1-phenylpropan-2-yl)pentanamide))。

为了使非标准氨基酸与苯丙胺结合，在所述氨基酸与苯丙胺反应之前优选把一个或更多的氨基基团保护起来。氨基基团得到保护的氨基酸能称为氨基保护的氨基酸。在本领域中为保护反应物中氨基基团的试剂和方法是已知

的。本领域技术人员可以反应前保护氨基基团，或者直接使用商业上可供的氨基保护的氨基酸。优选的是，氨基保护的氨基酸中的羧酸基团通过酸激活剂被激活，以有助于氨基保护的氨基酸与苯丙胺反应。关于氨基酸形成肽键反应的一般信息能被找到，如：G.C. Barrett, D.T. Elmare, 氨基酸和肽，第 151-156 页，英国剑桥大学出版社，1998 年第一版；Jones, J., 氨基酸与肽合成，第 25-41 页，英国牛津大学出版社，2002 年第二版 (G.C. Barrett, D.T. Elmare, Amino Acids and Peptides, page 151-156, Cambridge University Press UK (1st edition, 1998); Jones, J., Amino Acid and Peptide Synthesis, pages 25-41, Oxford University Press, UK (2nd edition, 2002))，所述参考文献在此整体并入作为参考。

在本领域中公知的一类酸激活剂是碳二亚胺。碳二亚胺酸激活剂的例子包括，但不限于双环己基碳二亚胺 (DCC)、1-乙烷基-3-(3'-二甲基氨丙基)-碳二亚胺 (EDCI) 和二异丙基碳二亚胺 (DIPCDI)。由氨基保护的氨基酸与苯丙胺反应产生苯丙胺的氨基保护的氨基酸结合物，然后可以用强酸去保护或不保护，以产生苯丙胺的非标准氨基酸结合物相应的最终盐形式。当鸟氨酸被用作非标准氨基酸时，下面方案 1 中表明了总体的合成方案。

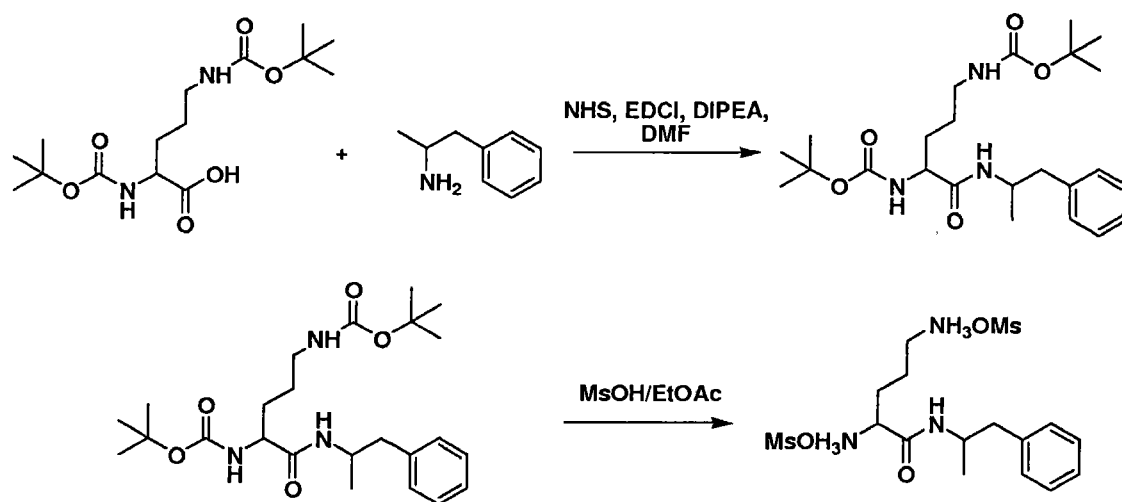


方案 1

根据本发明描述的技术的一些实施方式，d-苯丙胺（右旋苯丙胺）是优选使用的，l-鸟氨酸是优选的非标准氨基酸。依据一些其他的实施方式，d-苯丙胺的前药能与 l-苯丙胺的前药或 l-苯丙胺本身联合使用。

依据一些其他优选的实施方式，鸟氨酸-苯丙胺 (Orn-Amp) 即 l-鸟氨酸-d-苯丙胺的合成，可以采用下面反应方案 2 显示的两步法来完成。第一步是使用 EDCI 将叔丁氧羰-鸟氨酸(叔丁氧羰)-OH (Boc-Orn(Boc)-OH) 和 d-苯丙胺偶联。N-羟基琥珀酰亚胺 (NHS) 能添加进入和用作共同基质 (co-base) 的二异丙基

乙胺 (DIPEA) 形成原位的活化酯。然后所得产物可以经受使用甲基磺酸的去保护, 甲磺酸也形成相应的二甲磺酸盐。



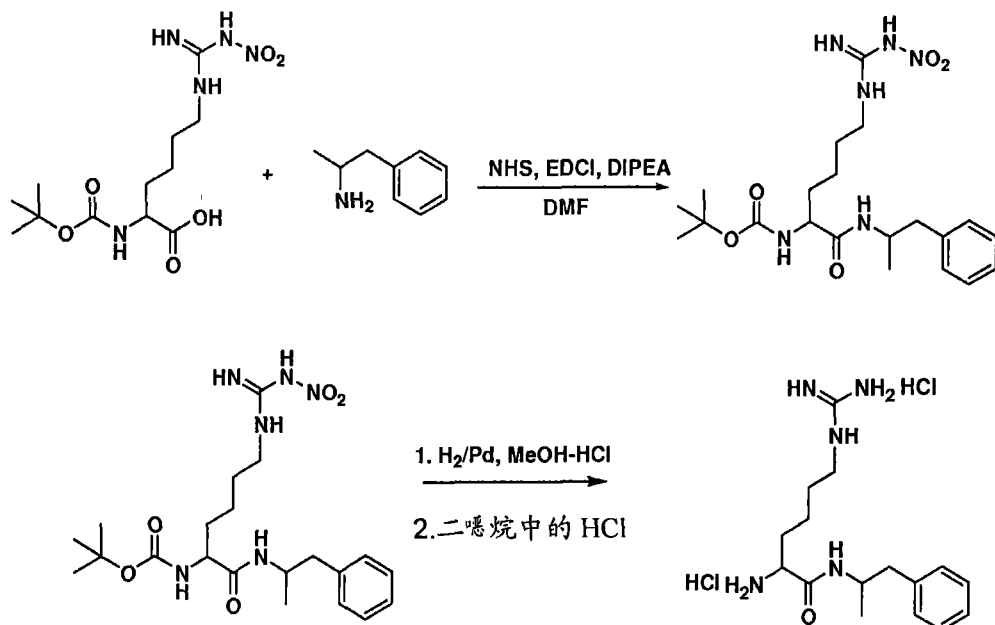
方案 2

除了乙酸乙酯外, 本发明描述的技术中能够使用的其他溶剂的实例包括, 但不限于, 醋酸异丙酯 (IPAC)、丙酮和二氯甲烷 (DCM)。也可以使用不同溶剂的混合物。当需要极性溶剂时, 水、二甲基甲酰胺 (DMF) 或二甲基亚砜 (DMSO) 能够使用。共同基质如叔胺可以或不可以添加到偶联反应中, 适合的共同基质的实施例包括 1-甲基吗啉 (NMM)、三乙胺 (TEA) 等。

关键值得注意的是鸟氨酸-苯丙胺制备与现有技术相比需要另外的实验。已惊奇地发现在起始材料 Boc-Orn(Boc)-OH 的可溶性的重大改变需要使用 DMF, 而不是先前叙述的极性较小的溶剂。另外, 与赖氨酸-苯丙胺 2 盐酸盐 (lys-Amp2HCl) 或赖氨酸-苯丙胺 2 甲磺酸盐 (lys-Amp2MsOH) 相比较, 由于鸟氨酸-苯丙胺 2 甲磺酸盐 (Orn-Amp2MsOH) 的独特溶解性不同, 没有关键的实验方法, 常规技术的步骤就不会产生 Orn-Amp2MsOH。苯丙胺游离碱的形成也是在原位进行的并且没有被分离。活化酯的形成在原位进行在同一反应器中接着加成反应。相当吃惊的是, 对溶解性和反应条件的改变从以前公开的操作上或从总体结构本身上不是显而易见的, 并且是不可预见的和没有想到的, 而导致了本发明描述技术的发现。

依据一些其他优选的实施方式, 1-高精氨酸-d-苯丙胺二盐酸盐 (hArg-Amp) 的合成, 可以采用下面方案 3 显示的三步法来完成。第一步中

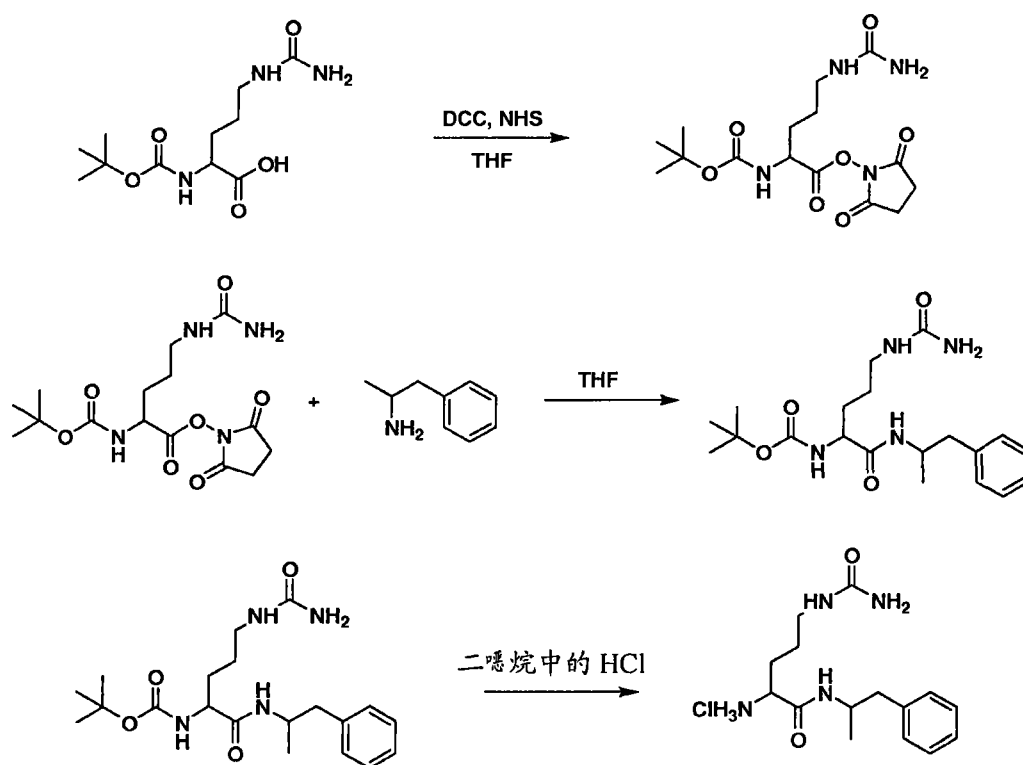
使用 EDCI 将 N 端保护的 hArg (如 Boc-hArg(NO₂)) 和 d-苯丙胺偶联, 加入 NHS 以和用作共同基质 (co-base) 的 DIPEA 形成原位的活化酯。所得产物然后经受在酸性条件下的氢化, 接着用盐酸去保护, 以形成相应的二盐酸盐。



方案 3

hArg-Amp 的制备需要对以前公开的方法和合成进行广泛的调整。第一, Boc-hArg(NO₂)-OH 需要在反应前使用 DMF 以溶解所述物质。第二, 苯丙胺游离碱的形成是在原位进行的并且未被分离。活化酯的形成也在原位进行在同一反应器中接着加成反应。高精氨酸不同于其他标准和非标准氨基酸在于: 其需要去保护的单独的步骤以从侧链上除去硝基基团。没有正确地这样做能导致不希望的产物, 对于本发明中讨论希望的治疗结果, 该产物在体内不会起作用。

在本技术其他一些优选的实施方式中, l-瓜氨酸-d-苯丙胺二盐酸盐 (Cit-Amp) 的合成, 可以象下面反应方案 4 所示一样, 采用的三个总体步骤来合成。第一步涉及到使用 DCC 和 NHS 将 Boc-Cit-OH 活化以形成活化酯, 接下来加入 d-苯丙胺以产生保护的 Boc-Cit-Amp。在二噁烷中用 4N 盐酸去保护得到相应的盐酸盐。



方案 4

本技术的至少一些化合物当通过改变的给药途径递送时，例如通过鼻内或静脉给药，没有药理学活性或者有实质上降低的药理学活性。但是，它们保持着比其他可控释放形式相似的或略低水平的口服生物利用度。生物利用度可以是口服给药后共价键水解的结果。水解作用是时间依赖的，因此允许苯丙胺在一个非常可控的方式中在延长的时间内以活化的形式可利用。因而，本技术的化合物能在延长的时间里释放苯丙胺，并提供治疗生物等效的曲线下面积（AUC），当与其他苯丙胺的可控释放形式比较时（Adderall X 或 Vyvanse），本发明的化合物最大浓度（ $C_{\max}$ ）或相当的 $C_{\max}$ 几乎没有或没有尖峰。不希望束缚于任何专门的理论，被认可的是因为非标准氨基酸被用来生产前药，所述前药经酶的体内崩解以更低的速率发生，例如比当使用标准氨基酸结合苯丙胺时更低的速率发生。这就允许了前药缓慢释放苯丙胺，优选的是仅在体内条件下。

作为本领域普通技术人员会理解，药物产物如果含有同样的活性成份，属于同样的剂型和给药途径，并且在强度或浓度上是同样的，则被认为是具有药物等效性。药物学上等效的药物产物制备成含有在相同剂型中相同数量的活性

成份，并满足相同或药典的（compedial）或其他可应用的标准（强度、质量、纯度和同一性），但是它们可能在特征上有所不同，例如在形状、检测构造（scoring configuration）、释放机制、包装、赋形剂（包括颜色、香料和防腐剂）、有效期和带有某些限制的标志。如果药物产物是药物等效的，并且如果当在标签上指定条件下给患者用药时能预期具有相同的临床疗效和安全特征，那么它们就被认为是治疗等效的。另一方面，术语“生物等效”描述了药物等效或药物可选择的产品，当在相似实验条件时其展现出可比较的生物利用度。

标准氨基酸如赖氨酸不是本发明描述的技术所预期的，因为赖氨酸是全部饮食需要的必需部分，将被预期结合有赖氨酸的前药以更快的速度释放。通过使用非标准氨基酸，苯丙胺的释放速度将被减小，因为苯丙胺的非标准氨基酸结合物对如赖氨酸-苯丙胺结合物的苯丙胺的标准氨基酸结合物的总体消化速率的不同。水解速率的减小将减少心脏副作用的发生率，所述副作用包括更高血压、快速心率和/或与常规苯丙胺治疗相关的其他相应的副作用。

依据本发明描述的技术，本发明描述的技术的前药口服给药后，苯丙胺的释放将在期望的生理状态下发生。优选的是，给药的其他途径（如鼻内或静脉）不会破坏前药到任何相当可观的程度。还优选的是，外在的手段（化学、酶或其他）也不会破坏前药到任何相当可观的程度，通过外在的手段能达到的前药崩解速率优选的比大约 50%更低，可选择地比大约 25%更低，可选择地比大约 20%更低，可选择地比大约 10%更低。

本发明描述的技术通过非标准氨基酸，利用苯丙胺共价修饰以降低能引起行为恶化或反弹作用的可能。相信因为苯丙胺共价修饰形成本技术的非标准氨基酸结合物，并在整个一天里缓慢释放，几乎没有或没有反弹作用能发生，由于活性成份/药物/治疗成份的缓慢连续的释放。

本发明技术描述的化合物、组合物和方法也被认为提供了降低反弹的可能性，降低了滥用或成瘾的可能性和/或改善了苯丙胺的兴奋剂的有关毒性。经限制血液水平尖峰，剂量是保持在临床显著作用所需要的水平上，无需不必要的用其他治疗的给药水平。在血液水平中广泛地抑制了这些尖峰，所述尖峰除了能导致在药物滥用中遇到的异常欣快外，能以如更高血压和快速心率的形式导致心血管毒性。随着全天的治疗，重新给药（re-dosing）的危险也被降低，

从而预防了另外的毒性或药物滥用问题。

本发明技术所描述的苯丙胺前药能用来治疗任何需要刺激中枢神经系统的疾病，这些疾病包括，例如注意力缺陷多动性障碍、注意力缺陷性障碍、肥胖症、嗜眠症、厌食症、抑郁症、焦虑症和失眠症。苯丙胺兴奋剂也证明在治疗兴奋剂（可卡因和甲基苯丙胺）滥用和成瘾方面有用。苯丙胺兴奋剂也被广泛用来提高战场警觉性和抵抗劳累。

因而，根据一些实施方式，本发明描述的技术提供了含有本技术的至少一种苯丙胺前药的苯丙胺组合物。

一个实施方式是能预防苯丙胺给药的行为恶化的组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物。

另一个实施方式是安全递送苯丙胺的组合物，其包括治疗上有效量的至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其中，当与递送未结合的苯丙胺或结合标准氨基酸的苯丙胺相比时，非标准氨基酸部分能降低苯丙胺吸收速率。

本技术的另一个实施方式是能减小苯丙胺的毒性的组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其中，非标准氨基酸部分能在一天的整个过程中释放苯丙胺，提供有限的行为恶化作用。

本技术的另一个实施方式是能减小苯丙胺的毒性的组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其中，非标准氨基酸部分能提供血清释放曲线，其不提高上述苯丙胺的治疗水平，并且不引起血液水平的尖峰。

本技术的另一个实施方式是能减小苯丙胺的生物利用度或预防在患者中毒性释放特征的组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其中，所述苯丙胺的非标准氨基酸的结合物能保持恒定状态的血清释放曲线，与未结合的苯丙胺或结合有标准氨基酸的苯丙胺相比，其能提供治疗上有效的生物利用度，但防止尖峰或升高的血清浓度。

本技术的另一个实施方式是组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其能防止对苯丙胺的最大浓度 $C_{\max}$ 或相当的 $C_{\max}$ 的尖峰。

本技术的另一个实施方式是组合物，其包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，当除了口服外通过其他方法给药，能防止对苯丙胺的最大浓度 $C_{\max}$ 或相当的 $C_{\max}$ 的尖峰，若口服给药，还能提供治疗上的有效生物利用度曲线。

在一个或更多实施方式中,本技术的苯丙胺的非标准氨基酸结合物可以进一步包含聚合物共混物,其包括亲水性聚合物和/或水不溶性聚合物。聚合物可以根据工业标准用来进一步提高本技术的苯丙胺前药的缓释/抗滥用特性,不降低抗滥用作用。例如,组合物可能包括:重量比大约70%到大约100%的本技术苯丙胺前药;大约0.01%到大约10%的亲水性聚合物(如羟丙基甲基纤维素);大约0.01%到大约2.5%的水不溶性聚合物(如丙烯酸树脂);大约0.01%到大约1.5%的添加剂(如硬脂酸镁);重量比大约0.01%到大约1%的着色剂。

在缓释制剂中适宜使用的亲水性聚合物包括一种或多种天然亲水性胶体或部分合成亲水性胶体或完全合成亲水性胶体,如阿拉伯树胶、黄蓍胶、刺槐豆胶、瓜尔豆胶或刺梧桐树胶;修饰的纤维素物质,如甲基纤维素、羟甲基纤维素、羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟乙基纤维素和羧甲基化纤维素;蛋白质类物质,如琼脂、胶质、角叉菜和藻酸盐;以及其他亲水性聚合物,如羧基聚亚甲基、白明胶、酪蛋白、玉米蛋白、膨润土、镁铝硅酸盐、多糖、改良的淀粉衍生物和其他本领域技术人员公知的亲水性聚合物,或所述聚合物的组合。这些亲水性聚合物凝胶将在含水酸性基质中慢慢溶解,从而允许了苯丙胺结合物在胃部从凝胶中扩散出来。当所述凝胶到达肠道时,其在更高pH基质中以控制的数量溶解,从而允许进一步缓释。优选的亲水性聚合物是羟丙基甲基纤维素,如道氏化学公司(Dow Chemical Company)生产的羟丙基甲基纤维素,和已知的甲基纤维素醚,如甲基纤维素E10M。

根据本技术的一个或多个实施方式,其他制剂可能进一步包含药物的添加剂,包括但不限于,润滑剂如硬脂酸镁、硬脂酸钙、硬脂酸锌、粉剂硬脂酸、氢化植物油、滑石、聚乙二醇和矿物油;着色剂,如鲜绿色色淀(Emerald Green Lake)、FD&C红40号、FD&C黄6号、FD&C黄10号或FD&C蓝1号以及其他多种合乎标准的颜料添加剂(参见21美国联邦法规,第74部分(21 CFR, Part 74));粘合剂,如蔗糖、乳糖、明胶、淀粉糊、阿拉伯树胶、黄芪胶、聚乙烯吡啶酮聚乙二醇、支链淀粉和玉米糖浆;助流剂,如胶体二氧化硅和滑石;表面活性剂,如月桂基磺酸钠、磺琥珀辛酯钠、三乙醇胺、聚氧乙烯山梨聚糖

(polyoxyethylene sorbitan)、聚羟亚烃(poloxalkol)和季铵盐;保存剂和稳定剂;赋形剂,如乳糖、甘露醇、葡萄糖、果糖、木糖、半乳糖、蔗糖、麦芽糖、

木糖醇、山梨糖醇、钾、钠和镁的氯化物 (chloride)、钾、钠和镁的硫酸盐以及钾、钠和镁的磷酸盐；和/或任何其他本领域技术人员公知的药物添加剂。在一个优选的实施方式中，本技术的缓释制剂进一步包括硬脂酸镁和鲜绿色色淀。

本技术的苯丙胺组合物包含至少一种本技术的苯丙胺前药，所述组合物能进一步使用赋形剂制备，可以根据药物生产本领域技术人员公知的任何适合的方法进行生产。例如，苯丙胺前药和亲水性聚合物可以在有部分水的混合器中混合以形成湿的颗粒。所述颗粒可以进行干燥以得到苯丙胺前药亲水性聚合物微囊化的颗粒。所得这些颗粒可以研磨、过筛，然后与不同药物添加剂混合，所述药物添加剂例如水不溶性聚合物和/或追加亲水性聚合物。所述制剂然后可以被制成片剂，并可以进一步制成用保护膜 (protective coating) 包膜的膜剂，能在胃液中快速溶解或扩散。

应当注意的是上述添加剂不是本技术的苯丙胺组合物具有体内缓释特性所必需的。本技术的非标准氨基酸结合物对体内氨基键水解是化学上稳定的，防止了口服摄取前损害或除去苯丙胺。再者，通过本技术的非标准氨基酸结合物口服给药，苯丙胺的可控释放是分子固有的特性，与制备无关。放在另一方面，本技术的苯丙胺前药自身能控制在延长的时间段中苯丙胺释放到消化道中，当与速释结合物相比时引起了改善的特征，并且防止了无上述添加剂的加入时的滥用。因而，本技术的前药能容易地生产成不同剂型。在本技术的一个或多个的实施方式中，当口服给药时，不需要进一步缓释添加剂以达到钝化或减小药物动力学曲线（如减少欣快感），且达到苯丙胺释放的治疗有效量。

本发明技术描述的化合物和组合物能被制备成不同剂型，并可以通过任何递送的口服途径以不同剂型给药。一旦给药，前药将在消化条件下释放苯丙胺。对于本领域普通技术人员公知的任何生物学上可接受的剂型，以及它们的组合，是可以预期的。优选剂型的实例包括，不限制于，咀嚼药片、快速溶解药片、泡腾片剂、可复水的粉剂 (reconstitutable powders)、酏剂、液体、溶液、悬液、乳剂、片剂、多层片剂、双层片剂、胶囊、软明胶胶囊、硬明胶胶囊、囊片 (caplet)、锭剂、咀嚼锭剂、珠剂 (beads)、粉剂、粒剂、粉粒、微粉粒、分散粒剂、扁囊剂、口服膜剂（如快速溶解的口腔薄贴片剂型 (thin strip)），

以及它们的组合。优选的剂型包括胶囊、溶液制剂和快速溶解的口服膜剂。

本技术适合口服给药的制剂能作为分立的单元存在，如胶囊、囊片、片剂或口服膜剂。这些口服制剂也能包括含水液体或不含水液体的溶液或悬液。所述制剂可以是乳剂，如水包油性液体乳剂或油包水性乳剂。所述油能通过加入纯化的和无菌的液体到制备好的肠内配方中给药，其然后被置于不能吞咽的患者的喂食管中。

例如若选择了胶囊形式，在胶囊制剂中使用的赋形剂可以分成四个独立的组合：填充剂/粘合剂、崩解剂、润滑剂和载体。优选的胶囊制剂包括重量比大约 50%到大约 90%的填充剂，如多种类型的微晶纤维素；重量比大约 1%到大约 5%的崩解剂，如交联羧甲基纤维素钠；大约 0.5%到大约 2.5%的润滑剂，如镁盐或其他脂肪酸盐。载体也可以是硬明胶胶囊，并优选使用更小尺寸的载体，如#3 或#4 的硬明胶胶囊。

软凝胶或软明胶胶囊可以例如通过在合适的媒介物（通常使用植物油）中分散本技术的制剂以形成高黏性的混合物来制备。这种混合物然后可以采用软凝胶工业熟知的技术和机器，用基于明胶膜剂装入胶囊。

咀嚼药片例如可以通过将设计的赋形剂与本技术的制剂混合制备，以形成相对软的、风味的、针对咀嚼的而不是吞咽的片剂剂型。可以利用常规片剂的机器和操作，其直接压片和成颗粒，即或压片前预压。由于咀嚼剂型在制药工业中是非常普遍使用的剂型，涉及药物固体剂型的生产的个体使用工序和机器上很精通。

例如，膜剂包被的片剂可以通过使用以下技术包被片剂制备成，如转盘式包被方法（air suspension method）或空气悬挂方法（air suspension method）在片剂上沉淀连续膜层。

例如，压制片可以通过赋形剂与本技术的制剂混合制备而成，目的是对分散的品质增加结合的品质。采用工业上已知的方法和机器能对混合物直接压片或成颗粒后压片。然后所得的压制片的给药单位根据市场需要包装，即单位剂量、卷、散装瓶（bulk bottle）、泡罩包装等。

非标准氨基酸优选的一种制剂是快速溶解的口服膜剂或薄片（thin strip）。制备口服膜剂或薄片所需要的方法和其他成份本领域公知。潜在的膜剂形成剂

包括支链淀粉、羟丙基甲基纤维素、羟基丙基纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙烯醇、海藻酸钠、聚乙二醇、黄原胶、黄蓍胶、瓜尔豆胶、阿拉伯树胶、阿拉伯胶、聚丙烯酸、淀粉酶、淀粉、糊精、胶质、角素、壳聚糖 (chitosin)、果聚糖、爱生兰 (elsinan)、胶原蛋白、白明胶、玉米蛋白、谷胶、大豆蛋白分离物、乳清蛋白质分离物、酪蛋白, 以及它们的混合物。

唾液促进剂、增塑剂、冷却剂、表面活性剂、乳化剂、增稠剂、结合剂糖浆、风味剂、着色剂、保护剂或味道掩蔽树脂也能应用在口服膜剂或薄片上。优选的药剂包括支链淀粉、三乙醇胺硬脂酸脂、甲基纤维素、淀粉、三乙酸甘油酯、聚山梨醇酯 80、黄原胶、麦芽糖醇 (maltitol)、山梨糖醇和甘油。

本发明描述的技术也仔细考虑了生物学上可接受的载体的使用, 其可以从广泛的物质中制备得到。此外没有限制, 例如所述物质包括稀释剂、粘合剂和胶粘剂、润滑剂、增塑剂、分散剂、着色剂、填充物质、风味剂、甜味剂以及诸如缓冲液和吸附剂的杂化材料 (miscellaneous material), 以制备专门的药物组合物。

粘合剂可以从广泛的材料中选择出, 如羟丙基甲基纤维素, 乙基纤维素或其他合适纤维素衍生物, 聚乙烯吡啶酮, 丙烯酸和甲基丙烯酸的共聚合物, 药用釉料 (pharmaceutical glaze), 树胶, 乳衍生物, 如乳清、淀粉和衍生物, 以及本领域技术人员公知的其他常规粘合剂。非限制性的溶剂实例是水、乙醇、异丙醇、二氯甲烷或混合物和它们的组合, 非限制的填充物质实例包括糖、乳糖、白明胶、淀粉和二氧化硅。

非限制的优选的增塑剂可以由下面物质所组成的组中选择出: 邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二乙酯、柠檬酸三乙酯、巴豆酸、丙二醇、丁基邻苯二甲酸酯、癸二酸二丁酯、蓖麻油以及它们的混合物。显然地, 增塑剂可以是自然界中疏水性物质和亲水性物质。水不溶性的疏水物质, 如邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二乙酯和蓖麻油可用来延缓诸如维生素 B6 和维生素 C 的水溶性维生素的释放。相反, 当利用水不溶性维生素时, 使用亲水性增塑剂, 帮助溶解微囊化的膜剂, 在其表面上形成通道, 以辅助营养组合物的释放。

应该理解, 除了上述专门提及的成份外, 本技术的制剂可包括其他适宜的药剂, 如风味剂、保护剂和抗氧化剂。所述抗氧化剂是食品上可接受的, 能包

括,例如维生素E、胡萝卜素、二叔丁基羟基甲苯(BHT)或其他本领域技术人员公知的抗氧化剂。

其他可以包括的化合物有,例如,药物上惰性成份,诸如固态和液态稀释剂,如用于片剂或胶囊的乳糖、葡萄糖、蔗糖、纤维素、淀粉或磷酸钙;用于软胶囊的橄榄油或油酸乙酯;以及用于悬液或乳剂的水和植物油;润滑剂,如硅、滑石、硬脂酸、硬脂酸镁或钙和/或聚乙二醇;凝胶剂,如胶质粘土;增稠剂,如黄蓍胶和海藻酸钠;黏合剂,如淀粉、阿拉伯树胶、白明胶、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯吡咯烷酮;分散剂,如淀粉、褐藻酸、藻酸盐或羧甲基淀粉钠(sodium starch glycolate);起泡混合物;染料;甜味剂;湿润剂,如卵磷脂、聚山梨醇酯或十二烷醇硫酸盐;以及其他治疗上可接受的辅助成份,如保湿剂、防腐剂、缓冲液和抗氧化剂,它们为所述制剂已知的添加剂。

为了口服给药,含有稀释剂、分散剂和/或表面活性剂的细粉剂或颗粒可以存在于,如饮剂(draught)中、水中或糖浆中、干燥状态的胶囊或囊剂(sachet)中,非水性的悬液中,其中可以包括悬浮药剂,水中或糖浆的悬液中。理想的或必需地,能包括风味剂、保存剂、悬浮剂、增稠剂或乳化剂。

口服给药的液态分散剂可以是糖浆、乳化剂或悬液。糖浆可以包含作为载体,例如蔗糖或含甘油和/或甘露醇和/或山梨醇的蔗糖。乳化剂或悬液可以含有载体,如天然树胶、琼脂、海藻酸钠、胶质、甲基纤维素、羧甲基纤维素或聚乙烯醇。

成年人类的剂量范围将取决于许多因素,包括年龄、体重和患者状态。本发明技术描述的合适的前药口服剂量可以与苯丙胺治疗中通常发现的剂量等效。苯丙胺盐通常的剂量范围可以从大约1mg到大约100mg,虽然可能在更近时期批准了更高的剂量。使用本技术的前药的分子量,苯丙胺从前药中释放百分比(%释放)和需要的苯丙胺的理想剂型,可从下面的公式中产生:

所需的前药的克数=(剂量/苯丙胺的分子量)(释放%)(前药分子量)

在分立的单位中所提供的片剂、胶囊、口服膜剂和其他制剂形式通常包含每天剂量、或本发明中一种或多种化合物的其合适的分数。例如,单位中可以含有大约1mg到大约500mg的本发明技术描述的一种或多种化合物,可选择地大约5mg到大约250mg,可选择地大约10mg到大约100mg。

本技术的剂型结合本领域普通技术人员公知的任何释放形式也是可能的。这些常规的释放形式包括速释、延长释放、脉冲释放、可变释放、可控释放、定时释放、缓释、延时释放、长效，以及它们的组合。对速释、持续释放、脉冲释放、可变释放、可控释放、定时释放、缓释、延时释放、长效特征和其组合的能力在本领域是已知的。

本技术的组合物可以部分剂量即分剂量给药，24 小时内一次或多次，24 小时内单一剂量，24 小时内双剂量，或者 24 小时内更多双剂量。分级的、双次或其他多次剂量可以在 24 小时内同时给药或不同时间给药。在不同的给药时间上依据互相的或依据各自的成份，剂量可以是不均匀。

同样地，本技术的组合物可以泡罩包装或其他这类药物包装提供。进一步地，本技术的组合物还可以包括或附有标记，允许个人鉴别组合物作为药方治疗的产品。另外地，所述标记可以包括组合物给药的上述专门时间的指示。例如，所述标记可以是时间标记，表明了组合物一天给药的专门时间或一般时间，或者所述标记可以是天数标记，表明了组合物给药一周的天数。泡罩包装或其他组合包装也可以包括第二个药物产品。

可以理解的是，本技术的组合物的药理学活性可以使用本领域已知的标准药物学模型证明。更进一步地，可以理解的是，本技术的组合物能用适宜地聚合物基质或膜合并或装入胶囊中，为特定位置递送，或者能用具有实现特定位置递送功能的特有靶向剂功能化。这些技术和其他药物递送技术，在本领域中是公知的。

在本技术一个或多个的实施方式中，组合物的溶解性和溶解速率能在遇到的不同生理条件下实质性地改变，例如，在肠道中、在粘膜表面上或在血流中。在本技术一个或更多的实施方式中，组合物的溶解性和溶解速率能实质性地降低苯丙胺的生物利用度，特别是降低超过所期望治疗的剂量的生物利用度。在本技术的实施方式中，生物利用度的降低发生在鼻内给药。在另一个实施方式中，生物利用度的降低发生在静脉给药。

对于本技术描述的每一个实施方式，可以实现下面一个或更多的特征：比未结合的苯丙胺和结合了标准氨基酸的苯丙胺，本发明苯丙胺前药的心血管毒性实质性地更低。共价结合的非标准氨基酸部分减少了或消失了行为恶化或反

弹作用的可能性。共价结合的非标准氨基酸部分减少了通过注射滥用的可能性。

本发明描述的技术进一步提供了以能降低苯丙胺滥用的可能性的方式改变和/或递送苯丙胺的方法。本技术的方法提供了通过用非标准氨基酸结合苯丙胺来调整药物给药的不同方式。

一个实施方式提供了防止行为恶化或反弹作用的方法，该方法通过对需要本技术苯丙胺前药组合物的患者给药，所述组合物包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物。

另一个实施方式提供了安全递送苯丙胺的方法，其包含提供治疗上有效量的至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其中当与递送未结合的苯丙胺和结合了标准氨基酸的苯丙胺相比，非标准氨基酸部分能降低苯丙胺吸收的速率。

另一个实施方式提供了减少苯丙胺心血管毒性的方法，其包含提供至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物给患者，其中氨基酸部分在给药的最初几个小时内减小苯丙胺释放速率。

另一个实施方式提供了减少苯丙胺心血管毒性的方法，其包含提供至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物给患者，其中氨基酸部分能提供血清释放曲线，没有增加超过苯丙胺心血管毒性水平。

另一个实施方式提供了减少苯丙胺生物利用度或防止在患者苯丙胺毒性释放特性的方法，其包含提供至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其中与结合有标准氨基酸的苯丙胺相比，结合非标准氨基酸的苯丙胺能维持稳定状态的血清释放曲线，提供治疗上的生物利用度，但防止尖峰形成或防止提高血清浓度。

另一个实施方式提供了防止对苯丙胺的最高浓度（C_{max}）或相当的最高浓度（C_{max}）尖峰的方法，同时仍提供了治疗上有效的生物利用度曲线，其包括对患者给药至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物的步骤。

本技术的另一个实施方式是用于减少或防止苯丙胺滥用的方法，其包含对需要其的患者提供、给药、消费或开药该组合物，其中所述的组合物包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，以致当组合物以一种与制造商说明书不一致的方式被使用时，苯丙胺的药理学活性被降低。

本技术的另一个实施方式是防止苯丙胺或兴奋剂治疗的行为恶化或反弹作用的方法，其包含对需要其的患者提供、给药、消费或开药本发明技术描述的苯丙胺组合物，其中所述的组合物包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物，其能减少苯丙胺或兴奋剂治疗的行为恶化或反弹作用的可能性。

本技术的另一个实施方式是减小或防止苯丙胺的欣快症作用的方法，其包含对需要其的人提供、给药或开药，或消费包括至少一种苯丙胺的非标准氨基酸结合物的组合物，当组合物以一种与制造商说明书不一致的方式被使用时，苯丙胺的药理学活性被降低。

本技术的另一个实施方式是任何在前的方法，其中所用的苯丙胺组合物采用口服给药，以及其中当组合物肠胃外给药时，如鼻内给药时或静脉给药时，苯丙胺前药抵抗苯丙胺从非标准氨基酸部分中释放出来。优选的是，苯丙胺可以从存在于肠道中的非标准氨基酸部分中被释放出来。可选择地，所用的苯丙胺组合物可以是片剂、胶囊、口服膜剂、口服溶剂、口服悬液或其他本文讨论到的口服剂型。

对于所列举方法的一种或更多，所用的本技术组合物可以产生治疗疗效，而无实质性的欣快症。优选的是，当与其他可控释放的苯丙胺组合物相比，本技术的苯丙胺组合物能提供治疗上生物等效的药物代谢曲线下面积（AUC），但不提供导致欣快症的 $C_{\max}$ 或相当的 $C_{\max}$ 。

对于本技术中所列举的一种或多种的方法，下面的特性可以通过将苯丙胺结合到非标准氨基酸而实现。在一种实施方式中，本技术的苯丙胺的非标准氨基酸结合物的心血管毒性或心血管紧张可能比当苯丙胺以未结合状态递送时更低，与其结合到标准氨基酸的化合物或其盐一样。在另一个实施方式中，行为恶化的可能性减少了或消失了。在另一个实施方式中，通过鼻内给药的滥用的可能性减少了或消除了。在另一个实施方式中，通过静脉给药的滥用的可能性减少了或消除了。

本技术的另一个实施方式提供了治疗多种需中枢神经系统刺激的病症或疾病的方法，其包括给药本技术的化合物或组合物，可选择地，进一步通常包括给不同的病患或疾病开活性剂。例如，本发明的一个实施方式包括治疗注意力缺陷多动性障碍（ADHD）的方法，其包含对患者给药至少一种苯丙胺的非

标准氨基酸结合物的组合物。另一种实施方式提供治疗注意力缺陷障碍（ADD）的方法，其包含对患者给药本发明的化合物或组合物。

本发明的另一个实施方式提供治疗嗜眠症的方法，其包含对患者给药本发明技术所描述的化合物或组合物。

本发明描述的技术和它的优点将根据下面的实施例更好的理解，提供的这些实施例描述了本技术的具体的实施方式。申请人不通过提供这些具体的实施例来限制本技术的范围和精髓。本领域技术人员将能够理解，本发明描述的技术全部范围包括说明书后附的权利要求限定的主题，和所述权利要求的任何改变、调整或等效体。

实施例 1：非标准氨基酸结合物（hArg-Amp）和标准氨基酸结合物（Vyvanse™，Lys-Amp）给药后，释放 d-苯丙胺药物动力学参数的对比研究

本技术的非标准氨基酸结合物和从美国韦恩的西尔公司商购的标准氨基酸结合物，Vyvanse™（Lys-Amp），口服给药后 d-苯丙胺药物动力学参数在本实施例中得到研究。在本实施例中使用的非标准氨基酸结合物是 hArg-Amp 的盐酸盐。结果记录在下表中：

表 1

参数	非标准氨基酸 % amp ¹	Vyvanse™ %总 Amp ²
AUC _{0-8h}	94%	100%
AUC _{0-4h}	77%	100%
AUC _{inf} （AUC 微积分）	95%	100%
最大浓度（C _{max} ）	76%	100%
最长时间（T _{max} ）	400%	100%

¹ 相对于 Vyvanse™ 释放的苯丙胺百分比（非标准氨基酸前药中含有的苯丙胺与 Vyvanse™ 中含有的总苯丙胺相比的等摩尔浓度）

² 相对于 50mg Vyvanse™ 剂量的苯丙胺百分比

本研究表明预定技术的前药的 C_{max} 值显著低于 Vyvanse™（d-苯丙胺的标准氨基酸结合物）的 C_{max} 值，这能导致较小的心血管作用（血压、心率）。苯丙胺的快速释放（更高的 C_{max} 值）已经证明显著提高血压和心率。在某些患

者群中这些心血管副作用能是剂量限制的，或能引起兴奋剂治疗的停止。

hArg-Amp 和 d-苯丙胺肠胃外给药后，d-苯丙胺药物动力学参数也得到了研究。所述研究中显示，当 hArg-Amp 通过肠胃外给药（鼻内、静脉）时，苯丙胺释放很少发生（小于 50%），因为在肠道中与其他途径遇到的酶不同。当 Adderall X[®]或苯丙胺其他可控释放制剂被注射或吸入时，苯丙胺药物动力学参数显著改变，个体可以使用这些变化产生欣快感。

实施例 2: Boc-Orn(Boc)-Amp 的制备

Boc-Orn(Boc)-OH (1.5g, 4.518mmol) 溶解于 (15ml) DMF。然后依次加入 EDCI (1.299g, 6.777mmol)、NHS (0.572g, 4.969mmol)、d-苯丙胺 (0.732g, 5.422mmol) 和 DIEA (0.87ml, 4.969mmol)。澄清的反应混合物在室温下搅拌 16 小时 (hr)，用 pH3 的水 (40ml) 将反应混合物淬灭，所得产物使用乙酸乙酯 (EtOAc) 提取 (3 × 70ml)。混合的提取物用 pH3 的水洗涤，水洗涤后用饱和 NaHCO₃ 洗涤。EtOAc 层在无水 Na₂SO₄ 上干燥。除去溶剂后得到 1.82g 的白色固体保护的酰胺。

白色固体通过 ¹H 核磁共振 (CDCl₃) δ 分析。结果显示 1.1-1.2 (m, 3H, Amp α-CH₃)、1.3-1.5 (m, 18H, Boc CH₃)、1.6-1.8 (m, 4H, Orn β, γCH₂)、2.75 (m, 2H, Amp β CH₂)、3.05-3.1 (m, 2H, Orn δ CH₂)、3.2 (m, 1H, Amp α CH)、4.1 (m, 1H, Orn α CH)、7.1-7.4 (m, 5H, Amp Ar-H)。这些核磁共振位移与 Orn-Amp 的结构相一致。

实施例 3: Orn-Amp 的制备

Boc-Orn(Boc)-Amp (1.35g, 3mmol) 溶解于 EtOAc (200ml)，向此轻微混浊溶液中滴入甲磺酸 (MsOH) (0.43, 6.6mmol)。反应混合物变澄清溶液，在室温下搅拌大约 20 小时。除去溶剂，并且残余物在己烷中磨碎。真空下过滤并用己烷洗涤，形成白色固体产物。所得固体在真空炉中干燥 20 小时，得到 0.88g 的 Orn-Amp · 2MsOH (l-鸟氨酸-d-苯丙胺二甲磺酸盐)。

获得的产物通过 ¹H 核磁共振 (DMSO-d₆) δ 检测。结果显示 1.1 (m, 3H, Amp α-CH₃)、1.4-1.6 (m, 4H, Orn β, γ CH₂)、2.35 (s, 6H, CH₃SO₃HCH₃)、2.6-2.8 (m, 4H, Amp β 和 Orn δ)、3.75 (m, 1H, Amp α)、4.05 (m, 1H, Orn α)、7.1-7.3 (m, 5H, Amp Ar-H)、7.6-8.5 (br peaks, 氨基化合物和胺)；

^{13}C 核磁共振 (DMSO- d_6) δ 18.45 (Orn γ)、21.49 (Orn β)、27.30 (Amp β)、37.38 (Amp CH_3)、37.77 (Amp α)、41.20 (Orn δ)、51.54 (Orn α)、125.29 ($p\text{-Ar}$)、127.27 ($m\text{-Ar}$)、129.17 ($o\text{-Ar}$)、137 (Ar)、166.58 (C=O); $M+1=250.7$ 。这些结果与期望的结构相一致。

实施例 4: Boc-hArg(NO₂)-Amp 的制备

Boc-hArg(NO₂)-OH (2.667g, 8mmol) DMF 溶解于 (25ml)。然后依次加入 EDCI (2.30g, 12mmol)、NHS (1.012g, 8.8mmol)、d-苯丙胺 (1.269g, 9.6mmol) 和 DIEA (1.138ml, 8.8mmol)。澄清的反应混合物在室温下搅拌 16 小时, 用 pH3 的水 (150ml) 将反应混合物淬灭, 所得产物用 EtOAc 提取 (3 $\times$ 50ml)。混合的提取物用 pH3 的水洗涤, 接着用饱和 NaCl 洗涤。EtOAc 层在无水 MgSO₄ 上干燥。产物两次从 EtOAc-己烷中重结晶, 得到 2.36g 期望的保护产物。

所述产物通过 ^1H 核磁共振 (DMSO- d_6) δ 分析。结果显示 0.9-1.1 (m, 3H, Amp $\alpha\text{-CH}_3$)、1.1-1.2 (m, 2H, hArg γCH_2)、1.2-1.5 (m, 13H, Boc CH_3 , hArg β , δCH_2)、2.55-2.75 (m, 2H, Amp βCH_2)、3.1 (m, 2H, hArg ϵCH_2)、3.75 (m, 1H, Amp αCH)、3.95 (m, 1H, hArg αCH)、6.65 (m, 1H, hArg 胍基 NH)、7.1-7.3 (m, 5H, Amp Ar-H)、7.6-8.2 (br m, 2H, hArg 胍基 NH 和氨基化合物 NH)、8.5 (br s, 1H, hArg NH-NO₂)。这些结果与预想的结构相一致。

实施例 5: hArg-Amp-2HCl 的制备 (l-高精氨酸-d-苯丙胺二盐酸盐)

Boc-hArg(NO₂)-Amp (1.5g) 溶解于高效液相色谱 (HPLC) 级的 MeOH (120ml), 向此澄清溶液中加入 Pd-C 催化剂 (10%, 奥尔德里奇(Aldrich))。小的搅拌棒放在瓶中, 加入 2-丙醇溶液中的 5-6N 盐酸 (1.5ml) 后, 反应混合物在慢气流的氢气下搅拌过夜。过夜反应之后, 过滤溶液并蒸发溶剂。白色结晶产物真空中干燥, 得到 1.61g 的 Boc-hArg-Amp 中间产物。

1.6g 产物溶解于 80ml HPLC 级的 MeOH, 2-丙醇的中 5-6N 盐酸 (3.2ml) 加入到溶液中。所得反应混合物搅拌过夜, 除去溶剂并用最小量的 MeOH 再次溶解。最终产物用 MTBE 析出, 并在 30 $^{\circ}\text{C}$ 真空下干燥大约 20 小时, 得到 1.12g 的白色粉末。

白色粉末通过 ^1H 核磁共振 (DMSO- d_6) δ 分析。结果显示 0.9-1.1 (m,

3H, Amp CH₃), 1.1-1.2 (m, 2H, hArg γ CH₂), 1.35 (s, 2H, hArg β CH₂), 1.55 (m, 2H, hArg δ CH₂), 2.75 (d, 2H, Amp β CH₂), 3.0 (m, 2H, hArg ε CH₂), 3.75 (m, 1H, Amp α CH), 4.05 (m, 1H, Amp α CH), 7.1-7.2 (m, 5H, Amp Ar-H), 7.2-7.8 (br m, 氨基化合物 NH, HCl), 8.0 (t, 1H, hArg 胍基 NH), 8.2 (br s, 2H, 胍基或氨基化合物 NH), 8.75 (d, 1H, 氨基化合物 NH); ¹³C 核磁共振 (DMSO-d₆) δ 21.08 (Amp CH₃), 21.36 (hArg γ), 28.23 (hArg δ), 32.28 (hArg β), 40.18 (Amp β), 42.19 (hArg ε), 46.88 (Amp α), 52.23 (hArg α), 126.54 (*p*-Ar), 128.52 (*m*-Ar), 129.60 (*o*-Ar), 139.34 (Ar), 157.61 (C=O), 167.95 (胍基 C); M+1=306。这些结果与期望的结构相一致。

实施例 6: Cit- Amp.HCl 的制备 (l-瓜氨酸-d-苯丙胺盐酸)

Boc-Cit-OH (0.500g, 1.82mmol) 溶解于无水 THF。向溶液中加入 NHS (0.209g, 1.82mmol) 接着加入 DCC (0.376g, 1.82mmol)。所得浆体在环境温度下搅拌过夜。在单独的瓶中, d-苯丙胺硫酸盐 (0.306g, 0.83mmol) 用重悬于 THF (10ml), 并加入 NMM (0.34ml, 3.64mmol)。活化酯直接过滤到苯丙胺悬液中, 所得悬液搅拌过夜。所述反应用 5%NaHCO₃ 和 IPAC 淬灭 45 分钟。然后除去有机溶剂。水层然后用 IPAC 抽提三次, 混合的有机物用 5%醋酸、5% NaHCO₃ 和 5% NaCl 洗涤。有机层然后在 NaSO₄ 上干燥并除去溶剂。粗产物使用 IPAC/庚烷中重结晶, 得到 200mg 的白色固体。

10ml 二噁烷中 4N 盐酸加入到 200mg (0.200g) Boc-Cit-Amp 中。所得混合物在室温搅拌 6 小时, 并除去溶剂。

实施例 7: Lys-Amp 和 hArg-Amp 对比生物学研究

雄性斯普拉-道来大鼠 (Sprague-Dawley rat) 空腹 (fasted) 过夜并用口服灌胃法给药 l-高精氨酸-d-苯丙胺 (hArg-Amp) 或 l-赖氨酸-d-苯丙胺 (VyvanseTM, Lys-Amp)。水随意提供。以相当于 d-苯丙胺的 1.5mg/kg 游离碱计算剂量。d-苯丙胺血浆浓度使用酶联免疫吸附测定 (ELISA, 美国肯塔基州列克星敦勒根公司 (Neogen Corp. Lexington, KY)) 检测。

由 l-高精氨酸-d-苯丙胺或 l-赖氨酸-d-苯丙胺释放的平均血浆浓度曲线 (n=5) 在图 1 中显示。研究的药物动力学 (PK) 参数在表 2 中列出。

表 2 hArg-Amp 和 Lys-Amp 的药物动力学性质

载体	% AUC	T _{max}	C _{max}	% T _{max}	% C _{max}
Lys-Amp	100%	3h	44ng/ml	100%	100%
hArg-Amp	99%	4h	44ng/ml	133%	100%

与标准氨基酸（Lys-Amp）相比较，对于非标准氨基酸（hArg-Amp）药物动力学（PK）研究清楚地证明了在 T_{max} 中位移。这种位移可能因为与标准氨基酸连接的苯丙胺相比，非标准氨基酸连接的苯丙胺的酰胺键（amide bond）的酶水解速率降低。

图 2-4 代表了检查图 1 和表 2 中反映的数据的不同方式。正如下面讨论的一样，这些图突出了在最初几个小时中 hArg-Amp 对 Lys-Amp 的不同点。

图 2 指示了从赖氨酸-苯丙胺和高精氨酸-苯丙胺释放的 d-苯丙胺的相对血液水平。图上表示相当的血液水平直到后来的时间点都没有发生，血液水平没有出现尖峰或没有比 Lys-Amp 更大的 C_{max}。从 hArg-Amp 释放的 d-苯丙胺的量是逐渐的，并且在研究期间维持比 Lys-Amp 更为稳定的浓度。相反，释放苯丙胺的 Lys-Amp 血液水平在 3 小时“形成尖峰”，消失的比从 hArg-Amp 获得的血液水平更快。

图 3 和图 4 显示了图 2 描述的研究中得到的血液水平的不同。正如显示的一样，两种结合物（hArg-Amp 和 hArg-Amp）的起始血液水平是非常不同的，hArg-Amp 以更为缓慢增长的速率释放苯丙胺。在兴奋剂治疗起作用的更关键的持续期间，血液水平中的这些不同变得很小。更重要的是，所述不同在后来时间点变得更大，表明与 lys-Amp 相比较时，hArg-Amp 保持着更为一致的苯丙胺剂量。hArg-Amp 释放的更长持续时间将表明行为恶化发生的相当低的几率了。

其他口服研究采用相似的方式进行，下面表 3 中给予总结。4 个口服研究（n=每化合物 20 个）的平均药物动力学结果在图 5 中得到记录。

表 3. 4 个口服研究（n=每化合物 20 个）的平均结果

载体	% AUC	T _{max}	% T _{max}	% C _{max}	% AUC _{0-4h}
Lys-Amp	100%	1h	100%	100%	100%
hArg-Amp	94%	4h	400%	76%	77%

实施例 8: hArg-Amp 和 Orn-Amp 生物学研究

为了比较不同的非标准氨基酸中 d-苯丙胺释放的量,在另外的口服药物动力学研究中 l-鸟氨酸-d-苯丙胺 (Orn-Amp) 代替在实施例 7 中的 Lys-Amp 给药。hArg-Amp 或 Orn-Amp 释放的 d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线在图 6 中得到显示 (n=5)。表 4 中列出了这个研究的药物动力学参数。

表 4. hArg-Amp 和 Orn-Amp 的药物动力学性质

载体	% AUC	T _{max}	C _{max}	% T _{max}	% C _{max}
hArg -Amp	100%	4h	32ng/ml	100%	100%
Orn-Amp	78%	1h	27ng/ml	25%	84%

实施例 9: Lys-Amp、hArg-Amp、Orn-Amp 和 Cit-Amp 的比较生物学研究

为了比较不同非标准氨基酸中 d-苯丙胺释放的量,在另外的口服药物动力学研究中, l-鸟氨酸-d-苯丙胺 (Orn-Amp)、hArg-Amp 和 l-瓜氨酸-d-苯丙胺 (Cit-Amp) 与 Lys-Amp 给药。hArg-Amp、Orn-Amp 和 Cit-Amp 释放的 d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线在图 7 中得到显示 (n=5)。表 5 中列出了这个研究的药物动力学参数。

苯丙胺的 3 种非标准氨基酸结合物的直接对比 (Cit、Orn 和 hArg) 证明了位移或改变标准氨基酸的药物动力学特性的重大能力。研究的全部非标准氨基酸释放大于 50% 的量的苯丙胺。鸟氨酸和高精氨酸都表明了远低于赖氨酸的 C_{max} 水平, 高精氨酸和瓜氨酸与赖氨酸-苯丙胺对比, 显著地位移了 T_{max}。当结合到非标准氨基酸上时, 苯丙胺的药物动力学特性的这些变化代表着临床上重大改变, 是赖氨酸-苯丙胺和其他标准氨基酸未描述的或未证明的。

表 5: Lys-Amp、hArg-Amp、Orn-Amp 和 Cit-Amp 的口服特性研究

载体	% AUC	T _{max}	C _{max}	% T _{max}	% C _{max}
Lys-Amp	100%	1h	59ng/ml	100%	100%
hArg -Amp	68%	2h	27 ng/ml	200%	46%
Orn-Amp	52%	1h	32 ng/ml	100%	54%
Cit-Amp	95%	15h	129ng/ml	25%	219%

实施例 10: Amp、hArg-Amp 和 Orn-Amp 鼻内研究

雄性 SD 鼠空腹过夜并用 hArg-Amp、Orn-Amp 或 d-Amp 鼻内给药。剂量

是以相当于 1.5mg/kg 的 d-苯丙胺的游离碱当量计算。d-苯丙胺血浆浓度使用 ELISA 检测。hArg-Amp 或 Orn-Amp 释放的 d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线在图 8 中得到显示(n=5)。表 6 中列出了这个研究的药物动力学参数。在 hArg-Amp 或 Orn-Amp 中均未观察到显著释放 (小于 25%)。

表 6. d-Amp、hArg-Amp 和 Orn-Amp 的鼻内特性

载体	% AUC	T _{max}	C _{max}	% T _{max}	% C _{max}
d-Amp	100%	15m	53 ng/ml	100%	100%
hArg -Amp	23%	2h	9ng/ml	1600%	17%
Orn-Amp	14%	2h	10ng/ml	1600%	19%

实施例 11: Amp、hArg-Amp 和 Orn-Amp 的静脉研究

雄性 SD 鼠空腹过夜并用 hArg-Amp、Orn-Amp 或 d-Amp 静脉给药。剂量是以相当于 1.5mg/kg 的 d-苯丙胺的游离碱当量计算。d-苯丙胺血浆浓度使用 ELISA 检测。hArg-Amp 或 Orn-Amp 释放的 d-苯丙胺的平均血浆浓度曲线在图 9 中得到显示(n=5)。表 7 中列出了这个研究的药物动力学参数。在 hArg-Amp 或 Orn-Amp 中均未观察到显著释放(小于 35%)。像在鼻内研究一样,hArg-Amp 中释放的 d-苯丙胺中起始尖峰快速消失, Orn-Amp 在 2 小时点上有略微的升高。

表 7. d-Amp、hArg-Amp 和 Orn-Amp 的静脉特性

载体	% AUC	T _{max}	C _{max}	% T _{max}	% C _{max}
d-Amp	100%	15m	396 ng/ml	100%	100%
hArg -Amp	41%	15m	135ng/ml	1600%	34%
Orn-Amp	10%	15m	26ng/ml	1600%	7%

实施例 7-11 中研究结果明显地表明, 通过使用非标准氨基酸相对标准氨基酸, 在口服药物动力学特性中有意想不到的改变。通过改变非标准氨基酸结合的苯丙胺, 所述结合物能位移 T_{max} (更早或更晚), 调整曲线形状, 降低 C_{max} 和提高 C_{max}。另外, hArg-Amp 的 T_{max} 位移在许多心血管副作用中可能是临床上关键的, 毒性与 T_{max} 和 C_{max} 相关。结果证实了通过使用非标准氨基酸在 T_{max} 的位移, 更低 C_{max} 发生, 却没有重大改变 AUC。此外, hArg-Amp 对 Lys-Amp 的吸收斜率表现出更为渐增, 因而导致了更低的开始, 能进一步缓解副作用。

本技术的苯丙胺结合物，hArg-Amp 证明了通过使用非标准氨基酸在 $T_{\max}$ 位移的发生，同时还保持着 AUC 和潜在的临床作用。通过使用非标准氨基酸，我们能证实 hArg-Amp 和 Orn-Amp 都显示了经鼻内和静脉途径的少量释放，而还保持着相似的 AUC。

本发明描述的技术全面地描述，清楚、简洁和正确术语能使任何本领域技术人员实施该技术。可以理解到之前描述的优选发明的实施方式和与附加的权利要求中详尽地解释的一样，不背离本发明的精髓或范围，在此可能做出的调整。

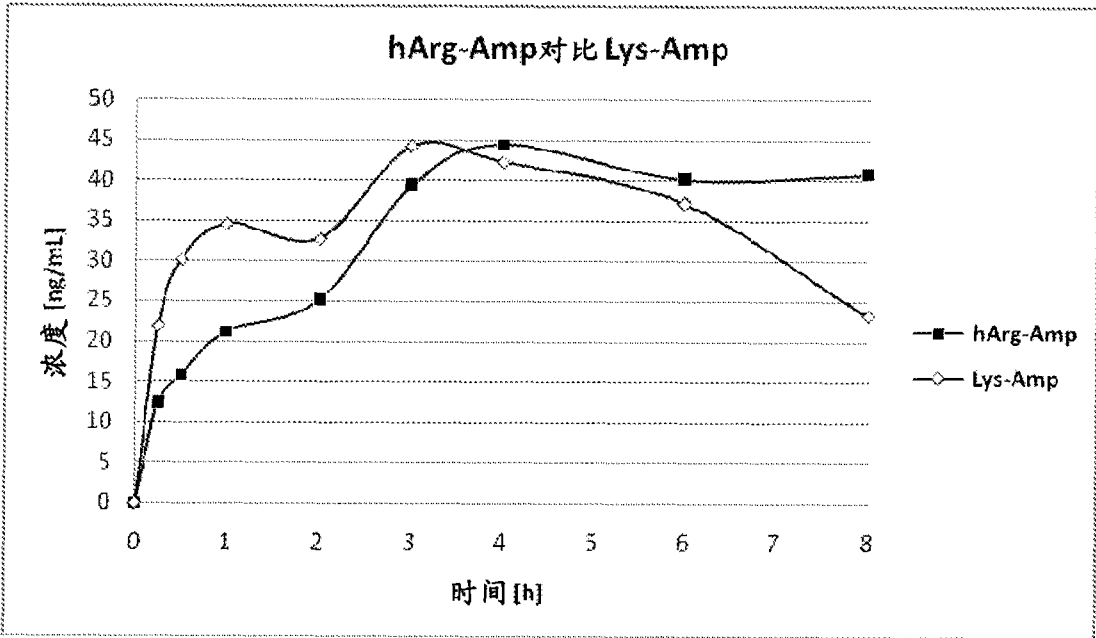


图 1

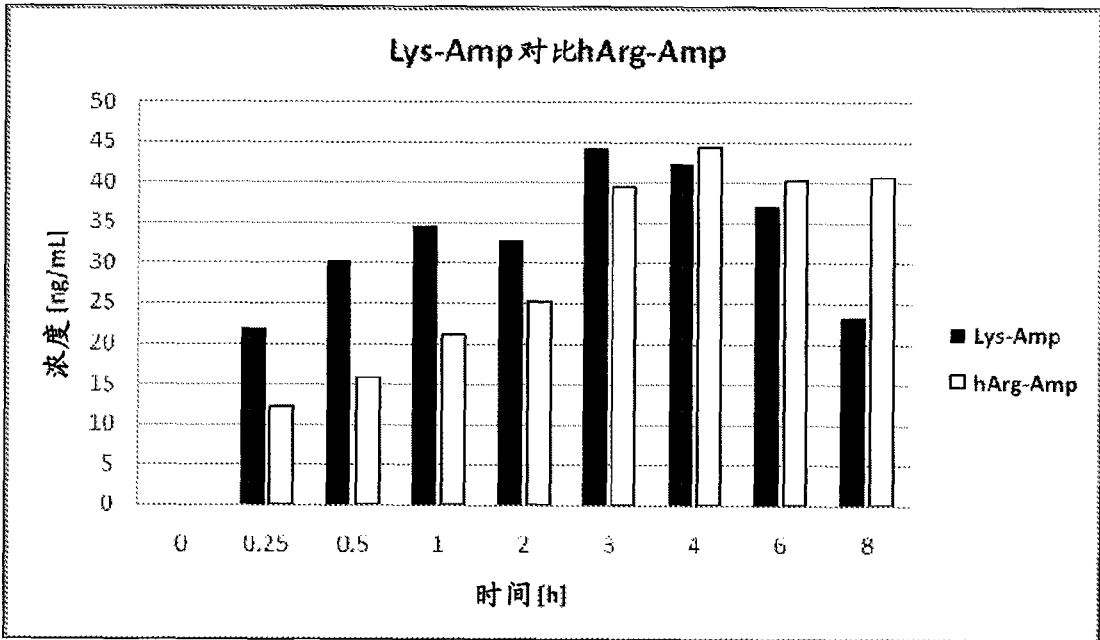


图 2

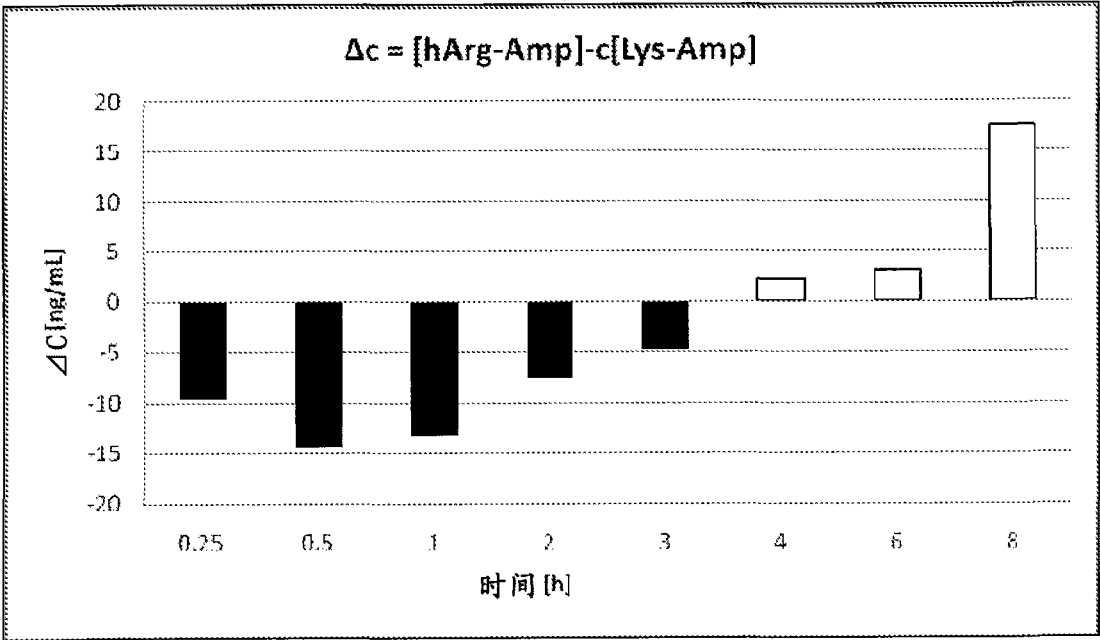


图 3

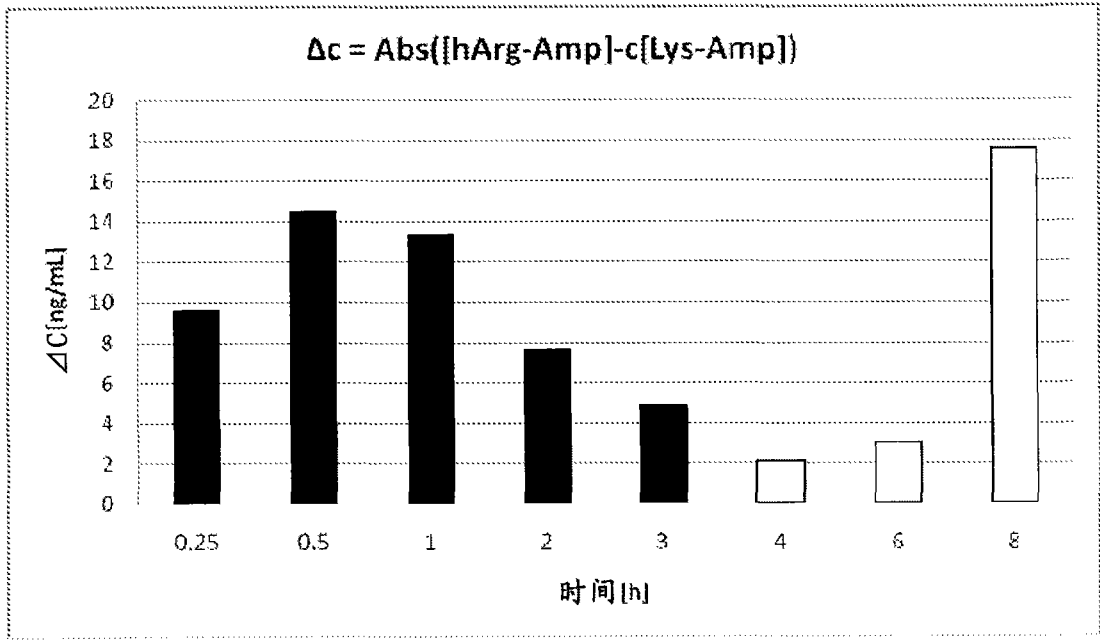


图 4

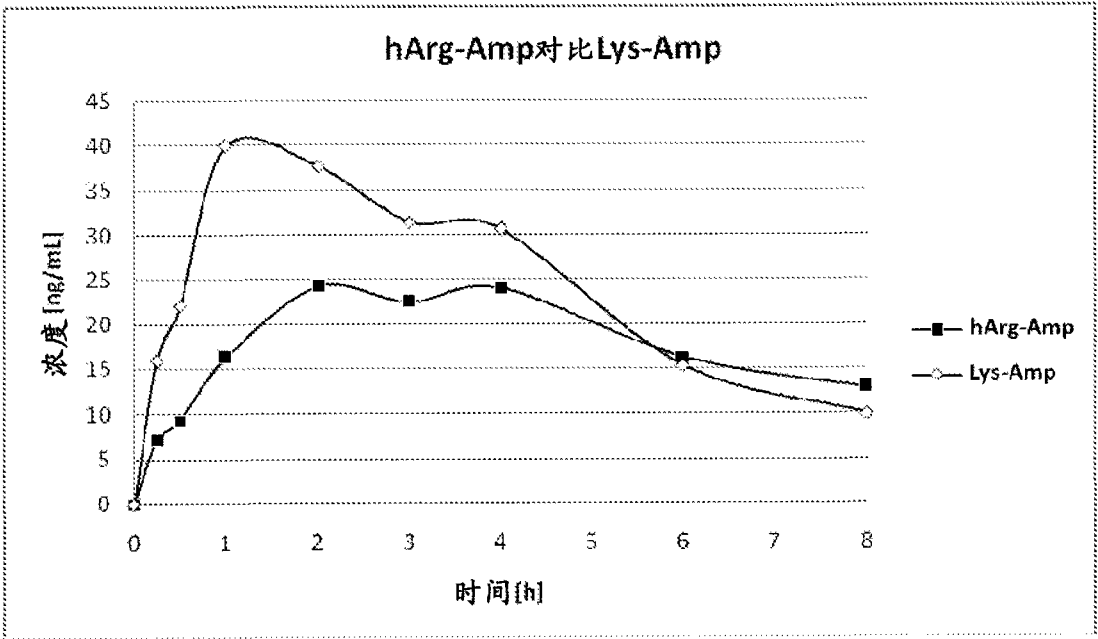


图 5

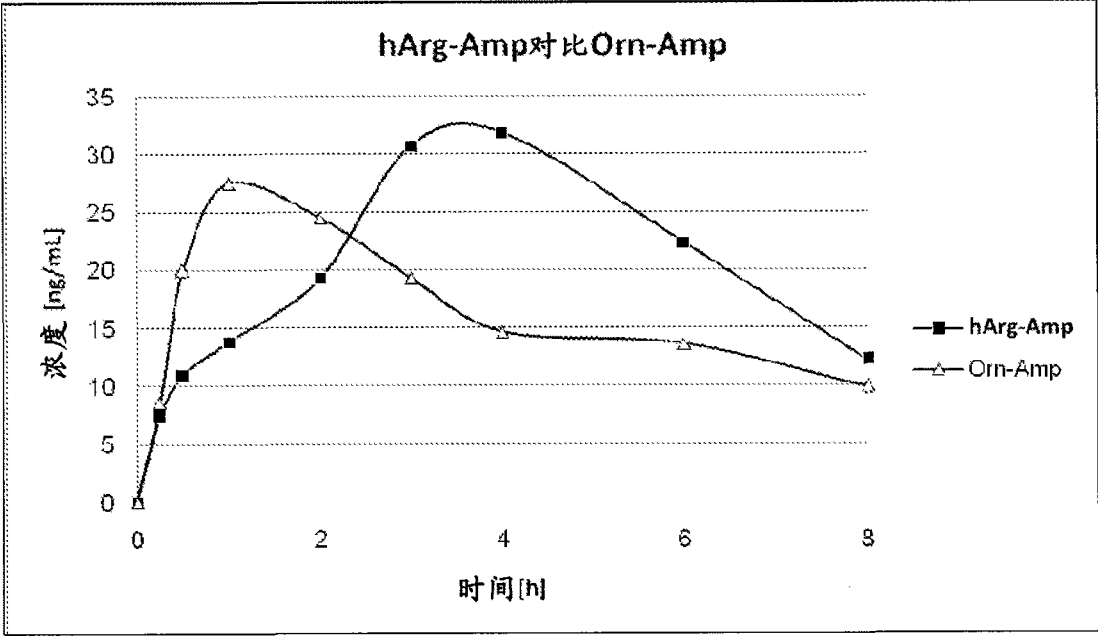


图 6

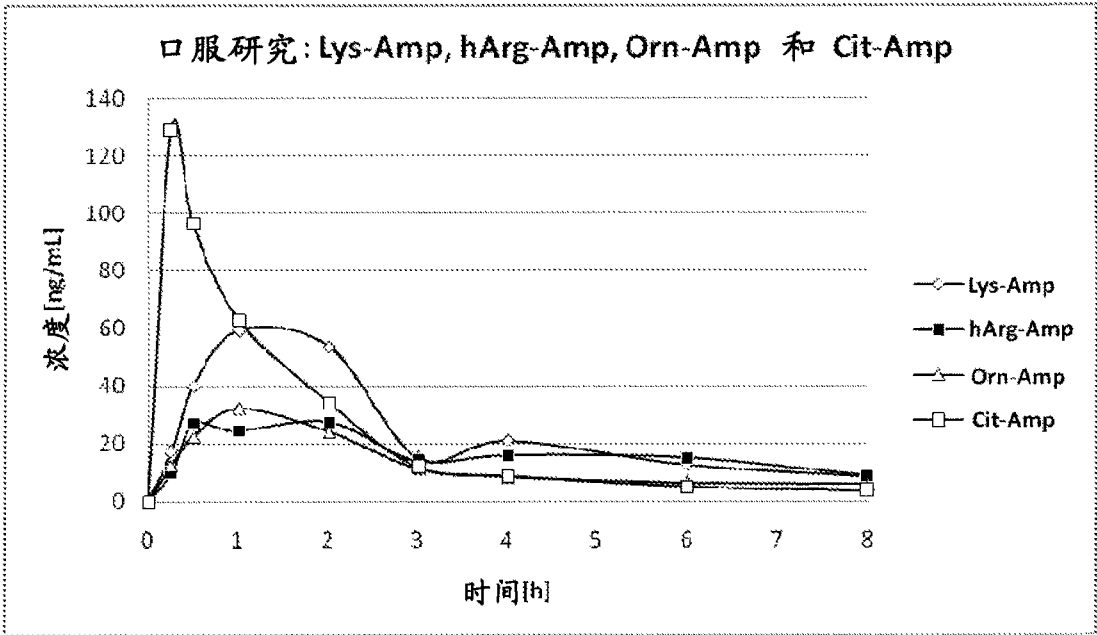


图 7

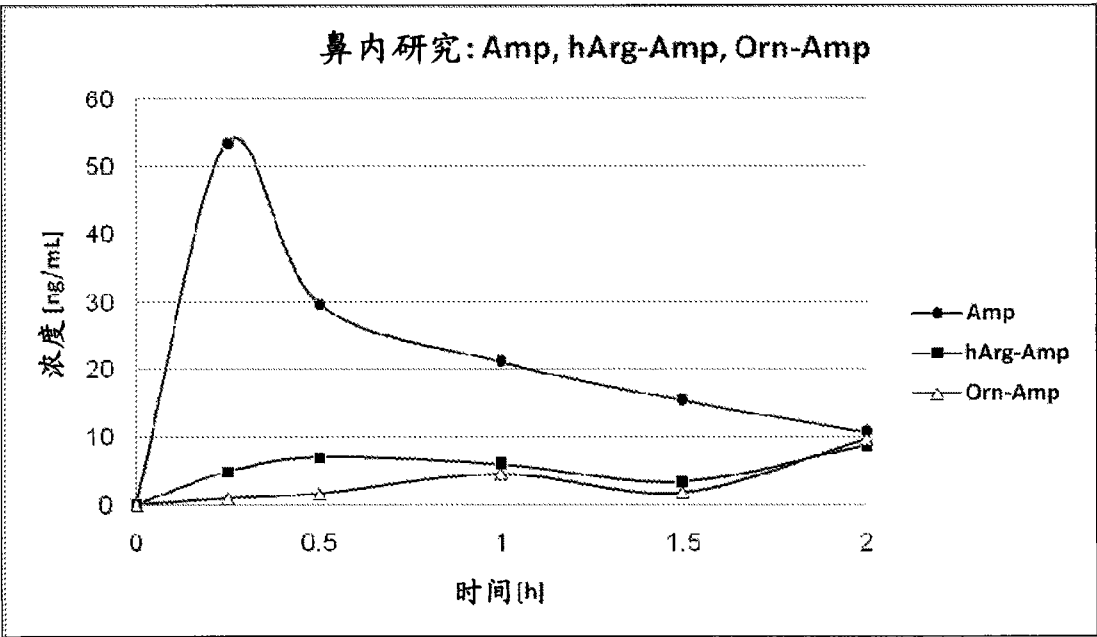


图 8

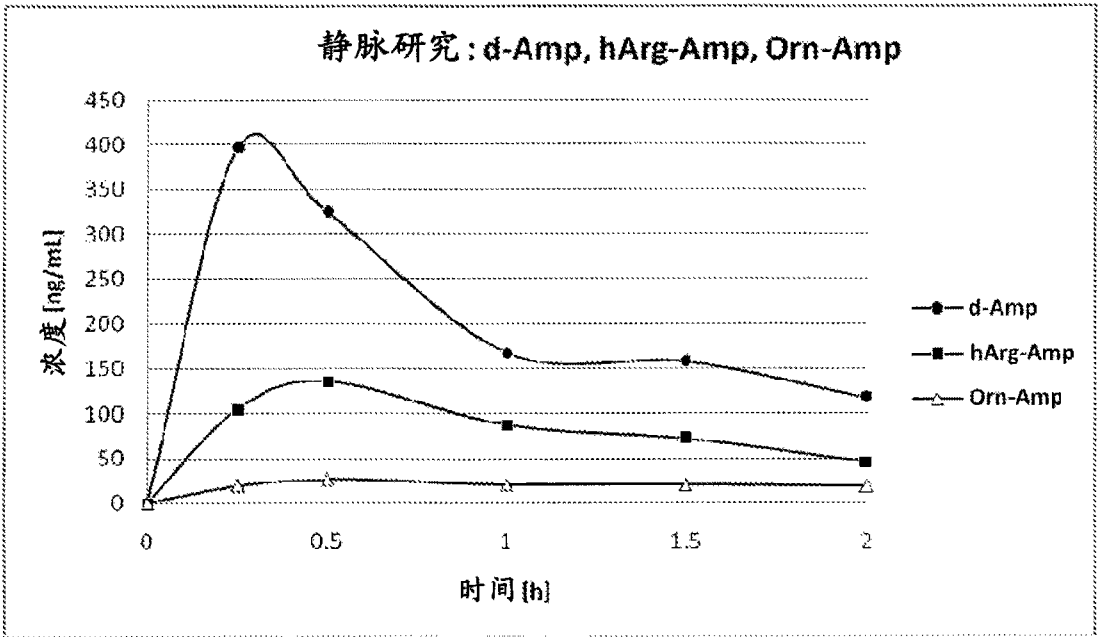


图 9