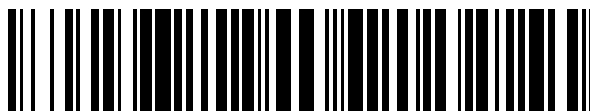


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 380 622**

51 Int. Cl.:

A61K 38/00 (2006.01)

A61K 47/50 (2007.01)

A61P 25/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.06.2004 PCT/US2004/017204**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.01.2005 WO05000334**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2004 E 04753925 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **21.02.2018 EP 1644019**

54 Título: **Compuestos de anfetamina resistentes al abuso**

30 Prioridad:

29.05.2003 US 473929 P
05.05.2004 US 567801 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente modificada:
30.05.2018

73 Titular/es:

SHIRE LLC (100.0%)
9200 BROOKFIELD COURT
FLORENCE, KY 41042, US

72 Inventor/es:

MICKLE, TRAVIS;
KRISHNAN, SUMA;
BISHOP, BARNEY;
LAUDERBACK, CHRISTOPHER;
MONCRIEF, JAMES, SCOTT;
OBERLENDER, ROB;
PICCARIELLO, THOMAS;
VERBICKY, CHRISTOPHER A y
PAUL, BERNHARD J

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 380 622 T5

DESCRIPCIÓN

Compuestos de anfetamina resistentes al abuso

Antecedentes de la invención

(i) Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a compuestos, a composiciones y a métodos para la administración y uso que comprenden anfetamina unida covalentemente a un resto químico, siendo el resto químico L-lisina.

La invención se refiere a compuestos constituidos por anfetamina unida covalentemente a un resto químico en una forma que reduce o elimina la actividad farmacológica de la anfetamina hasta su liberación. Los conjugados son estables en ensayos que estimulan los procedimientos que posiblemente son utilizados por los químicos ilegítimos en su intento por liberar la anfetamina. La invención además proporciona composiciones para utilizar en la administración terapéutica de composiciones de anfetamina por administración oral. Además, la liberación de la anfetamina después de la administración oral se produce gradualmente durante un período de tiempo extendido eliminando de ese modo el refuerzo de los niveles farmacológicos. Cuando se ingiere en dosis por encima de la prescripción prevista, la biodisponibilidad de la anfetamina, incluyendo los niveles máximos y la cantidad total del fármaco absorbido, se reduce sustancialmente. Esto disminuye el potencial de abuso de la anfetamina que a menudo acarrea el uso de dosis extremas (1 g o más por día). Las composiciones también son resistentes al abuso por las vías de administración parenteral, tal como la "inyección" intravenosa, la "aspiración" intranasal o "fumar" por inhalación, que a menudo se emplean en el uso ilegal. La invención proporciona de este modo un tratamiento basado en estimulantes para ciertos trastornos, tales como el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) que comúnmente se trata con anfetamina. El tratamiento del ADHD con las composiciones de la invención da como resultado una propensión al abuso sustancialmente disminuida en comparación con los tratamientos con estimulantes existentes.

(ii) Antecedentes de la invención

La invención está dirigida a compuestos conjugados de anfetamina, a composiciones y a métodos de fabricación y uso de los mismos. En particular, la invención está dirigida a una formulación de liberación sostenida/anti-abuso que mantiene su efectividad terapéutica cuando se administra por vía oral. La invención además se refiere a formulaciones que reducen o disminuyen el efecto eufórico manteniendo al mismo tiempo las concentraciones sanguíneas terapéuticamente efectivas después de la administración oral.

La anfetamina se prescribe para el tratamiento de diversos trastornos, incluyendo trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), obesidad y narcolepsia. La anfetamina y metanfetamina estimulan el sistema nervioso central y se han utilizado medicinalmente para tratar ADHD, narcolepsia y obesidad. Debido a sus efectos estimulantes, a menudo se abusa de la anfetamina y sus derivados (por ejemplo, análogos de anfetamina). Similarmente, también a menudo se abusa de la p-metoxianfetamina, metilendioxianfetamina, 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina, 2,4,5-trimetoxianfetamina y 3,4-metilendioximetanfetamina.

En niños con trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD), se han utilizado potentes estimulantes del SNC durante varias décadas como tratamiento farmacológico administrados como único fármaco o como adyuvantes de la terapia de comportamiento. Si bien el metilfenidato (Ritalin) ha sido el estimulante más frecuentemente prescrito, el prototipo de la clase, la anfetamina (alfa-metilfenetilamina) se ha utilizado desde el principio y cada vez más en los últimos años. (Bradley C, Bowen M, "Amphetamine (Benzedrine) therapy of children's behavior disorders." American Journal of Orthopsychiatry 11: 92) (1941).

El potencial de abuso de las anfetaminas es una desventaja principal para su uso. Este alto potencial de abuso ha ganado el status de Esquema II de conformidad con la Ley de Sustancias Controladas (CSA). La clasificación Esquema II está reservada para aquellos fármacos que tienen uso médico aceptado pero tienen el mayor potencial de abuso. El potencial de abuso de la anfetamina se ha conocido por muchos años y la FDA exige la siguiente advertencia en recuadro negro en el prospecto de los productos:

50 LAS ANFETAMINAS TIENEN UN ALTO POTENCIAL DE ABUSO. LA ADMINISTRACIÓN DE ANFETAMINAS DURANTE PERÍODOS DE TIEMPO PROLONGADOS PUEDE LLEVAR A LA DEPENDENCIA FARMACOLÓGICA Y DEBE EVITARSE. DEBE PRESTARSE PARTICULAR ATENCIÓN A LA POSIBILIDAD DE QUE LOS SUJETOS OBTENGAN ANFETAMINAS PARA USO NO TERAPÉUTICO O DISTRIBUCIÓN A OTROS, Y LOS FÁRMACOS DEBEN SER PRESCRITOS O DISPENSADOS CON MODERACIÓN.

Además, desarrollos recientes en el abuso de productos farmacológicos de prescripción aumentan en forma creciente la preocupación acerca del abuso de la anfetamina prescrita para el ADHD. De manera similar al OxyContin, una formulación de liberación sostenida de un potente analgésico narcótico, Adderall XR® representa un producto con una incrementada propensión al abuso con respecto a los comprimidos de dosis única. La fuente de esto se refiere a la mayor concentración de anfetamina en cada comprimido y el potencial de liberación de la cantidad completa del ingrediente farmacéutico activo al triturarlo. Por ello, como ocurre con OxyContin, puede ser

posible que los abusadores de sustancias obtengan una alta dosis del producto farmacéutico con rápida aparición aspirando el polvo o disolviéndolo en agua e inyectándolo. (Cone, E. J., R. V. Fant, et al., "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; discussion 67) (2003).

Se ha observado recientemente que "53 por ciento de los niños que no toman medicación para ADHD sabían de estudiantes con el trastorno que regalan o venden sus medicamentos. Y el 34 por ciento de aquellos que están siendo tratados por el trastorno reconocieron que se les habían acercado para venderlos o comercializarlos." (Dartmouth-Hitchcock, 2003) "Understanding ADHD Stimulant Abuse." <http://12.42.224.168/healthyliving/familyhome/jan03familyhomestimulantabuse.htm>). Además, se informó que los estudiantes en una escuela de preparatoria obtuvieron Dexedrina y Adderall para deglutir comprimidos enteros o triturarlos y aspirarlos. (Dartmouth-Hitchcock (2003).

De acuerdo con la Administración para el Control de Fármacos (DEA, 2003):

Se puede abusar del metilfenidato y la anfetamina por vía oral o los comprimidos pueden ser triturados y aspirados o disueltos en agua e inyectados. El patrón de abuso se caracteriza por el escalamiento en la dosis, episodios frecuentes de uso en exceso seguidos de depresión severa y un deseo de sometimiento para continuar con el uso de estos fármacos a pesar de las consecuencias médicas y sociales adversas graves.

Hacer que este estimulante potente sea resistente al abuso, particularmente por vías parenterales tal como aspiración o inyección, proporcionaría considerable valor a esta medicación de prescripción de otra manera beneficiosa y efectiva. (DEA (2003). "Stimulant Abuse By School Age Children: A Guide for School Officials." http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/brochures/stimulant/stimulant_abuse.htm).

Típicamente, las formulaciones de liberación sostenida contienen partículas de fármaco mezcladas con o cubiertas con un material polimérico, o mezcla de materiales, que son resistentes a la degradación o desintegración en el estómago y/o en el intestino durante un período de tiempo seleccionado. La liberación del fármaco puede producirse por sangrado, erosión, ruptura, difusión o acciones similares dependiendo de la naturaleza del material polimérico o mezcla polimérica utilizada. Además, estas formulaciones están sujetas a degradación siguiendo protocolos relativamente simples que permiten el abuso del ingrediente activo.

Convencionalmente, los fabricantes farmacéuticos han utilizado polímeros gelificantes que son hidrocoloides hidrofílicos tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o Pululano para formular comprimidos o cápsulas de liberación sostenida. Estos polímeros primero forman un gel cuando se exponen a un medio acuoso de bajo pH dispersando lentamente de ese modo el medicamento activo que está contenido dentro de la matriz polimérica. Cuando el gel ingresa a un medio de pH más alto tal como el que se encuentra en los intestinos, sin embargo, se disuelve dando como resultado una liberación del fármaco menos controlada. Para proporcionar mejores propiedades de liberación sostenida en medios de pH más alto, algunos fabricantes farmacéuticos utilizan polímeros que se disuelven solamente en pHs más altos, tales como resinas acrílicas, dispersiones de látex acrílico, acetato ftalato de celulosa, y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, solos o en combinación con polímeros hidrofílicos.

Estas formulaciones se preparan mediante la combinación del medicamento con un polvo finamente dividido del polímero hidrofílico, o los polímeros hidrofílicos e insolubles en agua. Estos ingredientes se mezclan y se granulan con agua o un disolvente orgánico y la granulación se seca. La granulación seca después habitualmente se mezcla con diversos aditivos farmacéuticos y se comprime formando comprimidos.

Aunque estos tipos de formulaciones se han utilizado exitosamente para fabricar formas de dosificación que demuestran propiedades de liberación sostenida, estas formulaciones están sujetas a diversas deficiencias incluyendo liberación irregular y están sujetas al abuso.

El documento WO 03/072046 trata acerca de la provisión de sustancias controladas que son resistentes al abuso proporcionando sustancias de liberación controlada químicamente modificadas que son por sí mismas inactivas y resistentes a la absorción y son liberadas únicamente en condiciones seleccionadas, tales como por ejemplo en las condiciones ácidas del estómago y/o la actividad enzimática presente en el tracto gastrointestinal o en el suero sanguíneo. En particular, el documento WO 03/072046 proporciona una composición farmacéutica que comprende una sustancia controlada unida covalentemente a un aminoácido o péptido de una manera tal que hace que la sustancia controlada sea farmacológicamente activa. La dextroanfetamina se cita como una sustancia controlada que puede utilizarse de esta manera pero no se anticipa la L-lisina-d-anfetamina. De los derivados de anfetamina que se describen, ninguno proporciona un método para administrar la dosificación de anfetamina que previene la euforia según se describe en la presente memoria.

Existe la necesidad de una forma de dosificación de anfetamina resistente al abuso que sea terapéuticamente efectiva. Además existe la necesidad de una forma de dosificación de anfetamina que proporcione liberación sostenida y efecto terapéutico sostenido.

Sumario de la invención

La invención proporciona L-lisina-d-anfetamina que es una unión covalente de la anfetamina a un resto químico. El resto químico se convierte en su forma activa en el cuerpo mediante procesos metabólicos normales. El resto químico es un aminoácido, que es la L-lisina. La invención también proporciona mesilato de L-lisina=d-anfetamina e hidrocloreto de L-lisina-d-anfetamina. La invención también proporciona una composición farmacéutica en forma de dosificación oral que comprende un compuesto seleccionado entre L-lisina-d-anfetamina y mesilato de L-lisina-d-anfetamina; y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables. El alcance de la invención está limitado por las reivindicaciones anexas.

El resto químico está unido en forma covalente directamente a la anfetamina.

El resto químico es un aminoácido unido a la anfetamina a través del extremo N-terminal, el extremo C-terminal o la cadena lateral del aminoácido.

La unión covalente de un resto químico a la anfetamina puede reducir su actividad farmacológica cuando se administra a través de inyección o por vía intranasal. Las composiciones de la invención, sin embargo, proporcionan anfetamina unida covalentemente a un resto químico que sigue estando oralmente disponible. La biodisponibilidad es el resultado de la hidrólisis del enlace covalente después de la administración oral. La hidrólisis depende del tiempo, permitiendo de ese modo que la anfetamina se vuelva disponible en su forma activa durante un período de tiempo extendido. En una realización, la composición proporciona biodisponibilidad oral que se asemeja a la farmacocinética observada para formulaciones de liberación prolongada. En otra realización, la liberación de la anfetamina se reduce o elimina cuando se administra por vías parenterales.

En una realización, las composiciones mantienen su efectividad y la resistencia al abuso después de triturar el comprimido, cápsula u otra forma de dosificación oral. Por el contrario, las formulaciones de liberación prolongada convencionales utilizadas para controlar la liberación de anfetamina a través de la incorporación en matrices están sujetas a la liberación de hasta el contenido completo de anfetamina inmediatamente después de la trituración. Cuando el contenido del comprimido triturado es inyectado o aspirado, la gran dosis de anfetamina produce el efecto "rush" buscado por los adictos.

La anfetamina se une a un L-aminoácido para la digestión a través de las proteasas. El compuesto de anfetamina es L-lisina-d-anfetamina o mesilato de L-lisina-d-anfetamina o hidrocloreto de L-lisina-d-anfetamina según se reivindica.

También se divulga un vehículo y anfetamina que están unidos entre sí pero en cambio sin modificación en la estructura. Esta realización también puede describirse como el vehículo que tiene un grupo carboxilo libre y/o amino terminal y/o de cadena lateral distintos de la ubicación de unión para la anfetamina. La invención proporciona un método para administrar la dosis de anfetamina que previene la euforia, que comprende administrar a un paciente que lo necesita una composición formulada para la dosificación oral que comprende anfetamina unida covalentemente a un resto químico en el que dichos niveles sanguíneos de anfetamina mantienen un nivel terapéuticamente efectivo pero no da como resultado un efecto eufórico.

En otra realización, la unión covalente de un resto químico sustancialmente reduce el potencial de sobredosis reduciendo la toxicidad de la anfetamina en dosis por encima de las consideradas terapéuticas, manteniendo al mismo tiempo su actividad farmacéutica dentro de un intervalo de dosis normal. La unión covalente del resto químico puede reducir o eliminar la actividad farmacológica de la anfetamina. Por ello, restaurar la actividad requiere la liberación de la anfetamina del resto químico. En dosis superiores puede alcanzarse la saturación completa o parcial de los procesos responsables de la liberación de anfetamina reduciendo o eliminando de ese modo la liberación de niveles perjudiciales de la anfetamina activa. Por ejemplo, los aspectos de la actividad farmacológica, liberación, saturación se describen adicionalmente en las figuras.

En otra realización de la invención, la unión covalente de un resto químico sustancialmente reduce el potencial de sobredosis mediante la reducción de la tasa o cantidad global de absorción de la anfetamina cuando se administra en dosis por encima de las consideradas terapéuticas.

En otra realización de la invención, la unión covalente de un resto químico sustancialmente reduce el potencial de sobredosis mediante el incremento de la tasa o cantidad global de depuración de la anfetamina cuando se administra en dosis por encima de las consideradas terapéuticas..

Otra realización proporciona el compuesto reivindicado para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre del trastorno de hiperactividad por déficit de atención, narcolepsia u obesidad que comprende proporcionar, administrar, prescribir, etc. las composiciones de la invención.

También se divulga un método para administrar anfetamina, que comprende proporcionar a un paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de anfetamina unida covalentemente a un resto químico que proporciona un AUC terapéuticamente bioequivalente en comparación con la anfetamina sola pero no proporciona una C_{max} que dé como resultado euforia cuando se toma por vía oral.

Otros objetos, ventajas y realizaciones de la invención se describen más abajo y serán evidentes a partir de la descripción y práctica de la invención.

Breve descripción de los dibujos

- Fig. 1. Síntesis de conjugados aminoácido-anfetamina.
- 5 Fig. 2. Síntesis del conjugado lisina-anfetamina.
- Fig. 3. Síntesis del conjugado serina-anfetamina. (Referencia)
- Fig. 4. Síntesis del conjugado fenilalanina-anfetamina. (Referencia)
- Fig. 5. Síntesis del conjugado triglicina-anfetamina. (Referencia)
- 10 Fig. 6. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina de animales individuales a los que se administró d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina por vía oral.
- Fig. 7. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración oral de sulfato de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina (1,5 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- Fig. 8. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración oral de sulfato de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- 15 Fig. 9. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración oral de sulfato de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina (6 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- Fig. 10. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina 30 minutos después de la dosis para el escalamiento de dosis de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (análisis ELISA).
- 20 Fig. 11. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (60 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- Fig. 12. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración intranasal de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- Fig. 13. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,5 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- 25 Fig. 14. Concentraciones plasmáticas de niveles de d-anfetamina después de la administración oral de cápsulas de Dexadrine Spansule, cápsulas trituradas de Dexadrine Spansule, o L-lisina-d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis ELISA).
- 30 Figs. 15A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina en ng/ml (Fig. 15A), y en μ M (Fig. 15B), después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,5 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).
- Figs. 16A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina en ng/ml (Fig. 16A), y en μ M (Fig. 16B), después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).
- 35 Figs. 17A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina en ng/ml (Fig. 17A), y en μ M (Fig. 17B), después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (6 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).
- Figs. 18A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina in ng/ml (Fig. 18A), y en μ M (Fig. 18B), después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (12 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).
- 40 Figs. 19A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina en ng/ml (Fig. 19A), y en μ M (Fig. 19B), después de la administración oral de sulfato de d-anfetamina (60 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS). (referencia)
- Fig. 20. Biodisponibilidad comparativa (C_{max}) de L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina en proporción a las dosis de escalamiento humanas equivalentes en ratas (mg/kg de d-anfetamina base).
- 45 Fig. 21. Biodisponibilidad comparativa (AUC_{inf}) de L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina en proporción a las dosis de escalamiento humanas en ratas (mg/kg de d-anfetamina base).
- Fig. 22. Biodisponibilidad comparativa (AUC_{inf}) de L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina en proporción a las dosis de

escalamiento humanas equivalentes en ratas (mg/kg de d-anfetamina base).

Fig. 23. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración intranasal de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).

5 Fig. 24. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina en ng/ml (Fig. 24A), y en μ M (Fig. 24B), después de la administración intranasal de L-lisina-d-anfetamina y sulfato de d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).

FIG. 25. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,5 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).

10 Fig. 26A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina en ng/ml (Fig. 26A), y en μ M (Fig. 26B), después de la administración intranasal de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas (análisis LC/MS/MS).

Figs. 27. Perfil de tiempo de concentración plasmática media de L-lisina-d-anfetamina después de la infusión intravenosa de 30 minutos (2 mg/kg) o la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (2 mg/kg) en perros beagle macho conscientes (n=3).

15 Fig. 28 Perfil de tiempo de concentración plasmática de d-anfetamina después de la infusión intravenosa de 30 minutos o la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (2 mg/kg) en perros beagle macho conscientes (n=3).

Figs. 29A-B. Perfil de tiempo de concentración plasmática media de los niveles de L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina en ng/ml (Fig. 29A), y en μ M (Fig. 29B), después de la infusión intravenosa de 30 minutos (2 mg/kg) en perros beagle macho conscientes (n=3).

20 Figs. 30A-B. Perfil de tiempo de concentración plasmática media de los niveles de L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina en ng/ml (Fig. 30A), y en μ M (Fig. 30B), después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (2 mg/kg) en perros beagle macho conscientes (n=3).

25 Figs. 31A-B. Perfil de tiempo de concentración plasmática individual de L-lisina-d-anfetamina después de la administración intravenosa (Fig. 31A) o la administración oral (Fig. 31B) de L-lisina-d-anfetamina en perros beagle macho conscientes. La formulación oral utilizada comprende la solución y 0,2 mg/ml en agua.

Figs. 32A-B. Perfil de tiempo de concentración plasmática individual de d-anfetamina después de la administración intravenosa (Fig. 32A) o la administración oral (Fig. 32B) de L-lisina-d-anfetamina en perros beagle macho conscientes.

30 Fig. 33. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,8 mg/kg de d-anfetamina base) a perros hembras.

Fig. 34. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,8 mg/kg d-anfetamina base) a perros hembra.

Fig. 35. Presión sanguínea media después de la inyección en bolo intravenosa de cantidades crecientes de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina en perros macho y hembra.

35 Fig. 36. Presión sanguínea del ventrículo izquierdo después de la inyección en bolo intravenosa de cantidades crecientes de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina en perros macho y hembra.

Fig. 37. Actividad locomotora de ratas después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina (en el transcurso de 5 horas).

40 Fig. 38. Actividad locomotora de ratas después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina (en el transcurso de 12 horas).

Fig. 39. Actividad locomotriz de ratas después de la administración intranasal de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina (en el transcurso de 1 hora).

Fig. 40. Actividad locomotora de ratas después de la administración intranasal (con carboximetilcelulosa) de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina (en el transcurso de 2 horas).

45 Fig. 41. Actividad locomotora de ratas después de la administración intravenosa de L-lisina-d-anfetamina o d-anfetamina (en el transcurso de 3 horas).

Fig. 42. Biodisponibilidad intranasal de conjugados de anfetamina, aminoácido, di- y tripéptido resistentes al abuso (análisis ELISA).

Fig. 43. Biodisponibilidad oral de conjugados de anfetamina con aminoácido, di- y tripéptido resistentes al abuso

(análisis ELISA).

Fig. 44. Biodisponibilidad intravenosa de un conjugado de anfetamina y tri-péptido resistente al abuso (análisis ELISA).

5 Fig. 45. Biodisponibilidad intranasal de un conjugado de anfetamina y aminoácido resistente al abuso (análisis ELISA).

Fig. 46. Biodisponibilidad oral de un conjugado de anfetamina y aminoácido resistente al abuso (análisis ELISA).

Fig. 47. Biodisponibilidad intravenosa de conjugados de anfetamina con aminoácido, di- y tri-péptido resistentes al abuso (análisis ELISA).

10 Fig. 48. Biodisponibilidad intranasal de un conjugado de anfetamina con amino tri-péptido resistente al abuso (análisis ELISA).

Fig. 49. Biodisponibilidad intranasal de conjugados de anfetamina con aminoácido, di- y tri-péptido resistentes al abuso (análisis ELISA).

Fig. 50. Biodisponibilidad intranasal de un conjugado de anfetamina y di-péptido que contiene isómeros de aminoácidos D y L resistente al abuso (análisis ELISA).

15 Figs. 51A-B. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina en ng/ml para los niveles séricos (Fig. 51A), y en ng/g para el tejido cerebral (Fig. 51B), después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (5 mg/kg de d-anfetamina base) a ratas. Se midieron las concentraciones de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina en suero y tejido cerebral mediante LC/MS/MS (compuesto indicado entre paréntesis).

20 Figs. 52A-B. Niveles plasmáticos de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina (52A, ng/ml; 52B, μ M) durante un período de 72 horas después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (25 mg de mesilato de L-lisina-d-anfetamina que contenía 7,37 mg de d-anfetamina base) a seres humanos (análisis LC/MS/MS).

Figs. 53A-B. Niveles plasmáticos de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina (53A, ng/ml; 53B, μ M) durante un período de 72 horas después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (25 mg de mesilato de L-lisina-d-anfetamina que contenía 22,1 mg de d-anfetamina base) a seres humanos (análisis LC/MS/MS).

25 Figs. 54A-B. Niveles plasmáticos de d-anfetamina (54A, 0-12 horas; 54B, 0-72 horas) después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (75 mg de mesilato de L-lisina-d-anfetamina que contenía 22,1 mg de d-anfetamina base) o Adderall XR® (35 mg que contenían 21,9 mg de anfetamina base) a seres humanos (análisis LC/MS/MS).

30 Figs. 55A-B. Niveles plasmáticos de d-anfetamina (55A, 0-12 horas; 55B, 0-72 horas) después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (75 mg de mesilato de L-lisina-d-anfetamina que contenía 22,1 mg de d-anfetamina base) o Dexadrine Spansule® (30 mg que contenían 22,1 mg de anfetamina base) a seres humanos (análisis LC/MS/MS).

Descripción detallada de la invención

35 De conformidad con la presente invención y según se utiliza en la presente memoria, los siguientes términos se definen con los siguientes significados, a menos que se establezca explícitamente lo contrario. Para métodos adicionales de unión de anfetamina a vehículos, véase la solicitud número U.S. 10/156.527 y/o PCT/US03/05524 y/o PCT/US03/05525.

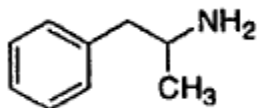
40 La invención utiliza una modificación covalente de anfetamina para reducir su potencial de provocar sobredosis o abuso. La anfetamina se modifica covalentemente de una manera que reduce su actividad farmacológica, en comparación con la anfetamina no modificada, en dosis por encima de las consideradas terapéuticas. Cuando se administra en dosis inferiores, tales como las previstas para la terapia, la anfetamina modificada covalentemente retiene la actividad farmacológica similar a la de la anfetamina no modificada. La modificación covalente de la anfetamina puede comprender la unión de un resto químico a través de procedimientos químicos convencionales.

45 Los compuestos y composiciones de la invención proporcionan un reducido potencial de sobredosis, reducido potencial de abuso o adicción, y/o características mejoradas de la anfetamina con respecto a altas toxicidades o perfiles de liberación subóptimos. Sin querer limitarnos a la teoría de más abajo, creemos que la protección de sobredosis proviene de un mecanismo de regulación natural en el sitio de hidrólisis que limita la liberación de la anfetamina activa del profármaco en cantidades mayores que las terapéuticamente prescritas. Por ello, la resistencia al abuso se proporciona limitando la disponibilidad "rush" o "elevada" de la anfetamina activa liberada por el profármaco y limitando la efectividad de vías de administración alternativas. Además, se cree que el propio profármaco no cruza la barrera hematoencefálica y de ese modo está sustancialmente ausente del sistema nervioso central.

Una "composición" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere ampliamente a cualquier composición que

- 5 contiene el(los) conjugado(s) de molécula descritos. La composición puede comprender una formulación seca, una solución acuosa, o una composición estéril. Las composiciones que comprenden las moléculas descritas en la presente memoria pueden conservarse en forma liofilizada y pueden asociarse a un agente estabilizante tal como un carbohidrato. En uso, la composición puede desplegarse en una solución acuosa que contiene sales, por ejemplo NaCl, detergentes, por ejemplo dodecil sulfato de sodio (SDS), y otros componentes.

"Anfetamina" significará el derivado de fenetilamina simpatomimética que tiene una actividad estimulante sobre el sistema nervioso central, que tiene la estructura que se muestra a continuación:



Anfetamina

- 10 Se describen otras realizaciones en conformidad con las siguientes abreviaturas.
- Lys-Anf = L-lisina-*d*-anfetamina, Lys-Amph, Lisina-Anfetamina, KAMP, K-anfetamina, o (1-metil-2-feniletíl)-amida del ácido 2,6-diaminohexanoico
- Además, pueden utilizarse las siguientes abreviaturas en toda la patente.
- BOC = t-butiloxicarbonilo
- 15 CMC = carboximetilcelulosa
- DIPEA = di-isopropil etil amina
- pf = punto de fusión
- RMN = resonancia magnética nuclear
- OSu = éster de hidroxisuccinimido
- 20 "En forma inconsistente con las instrucciones del fabricante" incluye cantidades de consumo mayores que las cantidades descritas en la etiqueta o instruidas por un médico autorizado, y/o alterar por cualquier medio (por ejemplo trituración, rotura, fusión, separación, etc.) la formulación de dosificación de manera tal que la composición pueda ser inyectada, inhalada o fumada.
- 25 El uso de las frases tales como "disminución", "reducción", "disminuido" o "reducido" incluye al menos un cambio del 10% en la actividad farmacológica, siendo preferentes los cambios de mayor porcentaje para la reducción en el potencial de abuso y potencial de sobredosis. Por ejemplo, el cambio también puede ser mayor que el 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, o incrementos de los mismos.
- En particular, la anfetamina es dextroanfetamina.
- 30 La anfetamina se une a sitios específicos para producir diversos efectos (Hoebel, *et al.*, 1989). Por ello, la unión de ciertos restos químicos puede disminuir o prevenir la unión a estos sitios biológicos diana. Además, la modificación covalente puede prevenir la actividad estimulante evitando que el fármaco cruce la barrera hematoencefálica. Preferentemente, la absorción de la composición en el cerebro se previene o se reduce sustancialmente y/o se retarda cuando se administra por vías distintas de la administración oral.
- 35 Podría esperarse que el resto químico afecte la liberación retardada en el tracto gastrointestinal y prevenir la rápida aparición de la actividad deseada, particularmente cuando se administra por vías parenterales. (Hoebel, B. G., L. Hernandez, et al., "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).
- Para cada una de las realizaciones citadas, el aminoácido es el aminoácido lisina natural de la serie (L-).
- 40 Otra realización de la invención es una composición para usar en la prevención de sobredosis que comprende anfetamina que ha sido unida covalentemente a un resto químico.
- Otra realización de la invención es una composición para administrar en forma segura la anfetamina que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de dicha anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico en el que dicho resto químico reduce el índice de absorción de la anfetamina en comparación con la administración de anfetamina no unida.
- 45 Otra realización de la invención es una composición para usar en la reducción de la toxicidad de la anfetamina que

comprende anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico en el que dicho resto químico aumenta el índice de depuración cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico de dicha anfetamina.

- 5 Otra realización de la invención es una composición para usar en la reducción de la toxicidad de la anfetamina que comprende anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico en el que dicho resto químico proporciona una curva de liberación sérica que no aumenta el nivel de toxicidad anterior de la anfetamina cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico de la anfetamina.

- 10 Otra realización de la invención es una composición para reducir la biodisponibilidad de la anfetamina que comprende anfetamina unida covalentemente a un resto químico en el que dicha anfetamina unida mantiene una curva de liberación sérica en estado estable que proporciona una biodisponibilidad terapéuticamente efectiva pero previene el refuerzo o el incremento en las concentraciones séricas sanguíneas en comparación con la anfetamina no unida cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico de la anfetamina.

- 15 Otra realización de la invención es una composición para prevenir un refuerzo de C_{max} para la anfetamina cuando se toma por un medio distinto de la vía oral proporcionando no obstante al mismo tiempo una curva de biodisponibilidad terapéuticamente efectiva si se toma por vía oral que comprende una anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico.

- 20 Otra realización de la invención es una composición para usar en la prevención de un perfil de liberación tóxico en un paciente que comprende anfetamina unida covalentemente a un resto químico en el que dicha anfetamina unida mantiene una curva de liberación sérica en estado estable que proporciona una biodisponibilidad terapéuticamente efectiva pero previene el refuerzo o aumento en las concentraciones séricas sanguíneas en comparación con la anfetamina no unida.

Otra realización de la invención es un compuesto de la Fórmula I:



- 25 en el que A es dextroanfetamina según se define en la presente memoria; X es L-lisina según se define en la presente memoria y n es entre 1 y 50; y Z es otro resto químico diferente de X que actúa como adyuvante y m es 0.

- 30 Las realizaciones de la invención proporcionan composiciones de anfetamina que permiten que la anfetamina sea terapéuticamente efectiva cuando se administra en la dosificación apropiada pero reduce el índice de absorción o grado de biodisponibilidad de la anfetamina cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico de la anfetamina. Las realizaciones de la invención también proporcionan composiciones de anfetamina en las que el resto químico unido covalentemente aumenta el índice de depuración de la anfetamina cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico de la anfetamina.

- 35 En otra realización, las composiciones de anfetamina tienen sustancialmente menor toxicidad en comparación con la anfetamina no unida. En otra realización, las composiciones de anfetamina reducen o eliminan la posibilidad de sobredosis mediante la administración oral. En otra realización, las composiciones de anfetamina reducen o eliminan la posibilidad de sobredosis mediante la administración intranasal. En otra realización, las composiciones de anfetamina reducen o eliminan la posibilidad de sobredosis por inyección. En otra realización, las composiciones de anfetamina reducen o eliminan la posibilidad de sobredosis por inhalación.

- 40 En otra realización, los conjugados de anfetamina de la invención también pueden comprender una mezcla polimérica que comprende un polímero hidrofílico y/o un polímero soluble en agua. Los polímeros pueden utilizarse de conformidad con los estándares de la industria para potenciar adicionalmente las propiedades de liberación sostenida/resistencia al abuso del conjugado de anfetamina sin reducir la resistencia al abuso. Por ejemplo, una composición puede incluir: aproximadamente 70% a aproximadamente 100% de conjugado de anfetamina en peso, de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 10% de un polímero hidrofílico (por ejemplo hidroxipropilmetilcelulosa), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 2,5% de un polímero insoluble en agua (por ejemplo resina acrílica), de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1,5% de aditivo (por ejemplo estearato de magnesio), y de aproximadamente 0,01% a aproximadamente 1% de colorante en peso.

- 50 Los polímeros hidrofílicos apropiados para usar en las formulaciones de liberación sostenida incluyen una o más gomas hidrofílicas, parcialmente o totalmente sintéticas, naturales tales como acacia, goma tragacanto, goma de algarrobo, goma guar o goma caraya, sustancias celulósicas modificadas tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa; sustancias proteínáceas tales como agar, pectina, carragenano y alginatos; y otros polímeros hidrofílicos tales como carboxipolimetileno, gelatina, caseína, zeína, bentonita, silicato de aluminio y magnesio, polisacáridos, derivados de almidón modificado, y otros polímeros hidrofílicos conocidos por aquellos con experiencia en la técnica, o una combinación de tales polímeros. Estos polímeros hidrofílicos se gelifican y se disuelven lentamente en medios ácidos acuosos permitiendo de ese modo que el conjugado de anfetamina difunda desde el gel en el estómago.

Cuando el gel llega a los intestinos se disuelve en cantidades controladas en el medio de pH más alto para permitir la liberación sostenida adicional. Los polímeros hidrofílicos preferentes son hidroxipropilmetilcelulosas tales como las fraccionadas por The Dow Chemical Company y conocidas como éteres Methocel, tales como Methocel E10M.

Otras formulaciones también pueden comprender aditivos farmacéuticos, incluyendo, sin limitación, lubricantes tales como estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de zinc, ácido esteárico en polvo, aceites vegetales hidrogenados, talco, polietilenglicol y aceite mineral; colorantes tales como Emerald Green Lake, FD&C Rojo No. 40, FD&C Amarillo No. 6, D&C Amarillo No. 10, o FD&C Azul No. 1 y otros diversos aditivos colorantes certificados (Véase 21 CFR, Parte 74); aglutinantes tales como sacarosa, lactosa, gelatina, pasta de almidón, acacia, tragacanto, povidona, polietilenglicol, Pululano y jarabe de maíz; deslizantes tales como dióxido de sílice coloidal y talco; agentes tensioactivos tales como lauril sulfato de sodio, dioctil sulfosuccinato de sodio, trietanolamina, polioxietileno sorbitano, poloxalkol y sales de amonio cuaternario; conservantes y estabilizantes; excipientes tales como lactosa, manitol, glucosa, fructosa, xilosa, galactosa, sacarosa, maltosa, xilitol, sorbitol, las sales cloruro, sulfato y fosfato de potasio, sodio y magnesio; y/o cualquier otro aditivo farmacéutico conocido por aquellos con experiencia en la técnica. En una realización preferente, una formulación de liberación sostenida también comprende estearato de magnesio y Emerald Green Lake.

Un conjugado de anfetamina, que además se formula con excipientes, puede fabricarse de conformidad con cualquier método apropiado conocido por aquellos con experiencia en la técnica de la fabricación farmacéutica. Por ejemplo, el conjugado de anfetamina y un polímero hidrofílico puede mezclarse en una mezcladora con una alícuota de agua para formar una granulación húmeda. La granulación puede secarse para obtener gránulos encapsulados de polímero hidrofílico del conjugado de anfetamina. La granulación resultante puede molerse, tamizarse, después mezclarse con diversos aditivos farmacéuticos tales como polímeros insolubles en agua y/o polímeros hidrofílicos adicionales. La formulación después puede comprimirse y además puede recubrirse con una cubierta pelicular con un recubrimiento protector que se disuelva o disperse rápidamente en los jugos gástricos.

Sin embargo, debe observarse que el conjugado de anfetamina controla la liberación de anfetamina en el tracto digestivo durante un período de tiempo extendido dando como resultado un perfil mejorado en comparación con combinaciones de liberación inmediata y la prevención del abuso sin la adición de los aditivos anteriores. En una realización preferente, no se requiere ningún otro aditivo de liberación sostenida para lograr una curva farmacocinética roma o reducida (por ejemplo, efecto eufórico reducido) logrando al mismo tiempo cantidades terapéuticamente efectivas de liberación de anfetamina cuando se ingiere por vía oral.

Los compuestos de la invención pueden administrarse mediante una variedad de formas de dosificación. Está contemplada cualquier forma de dosificación biológicamente aceptable conocida por las personas con experiencia común en la técnica, y combinaciones de las mismas. Los ejemplos de formas de dosificación preferentes incluyen, sin límite, comprimidos masticables, comprimidos de rápida disolución, comprimidos efervescentes, polvos de reconstitución, elixires, líquidos, soluciones, suspensiones, emulsiones, comprimidos, comprimidos de múltiples capas, comprimidos de dos capas, cápsulas, cápsulas de gelatina blanda, cápsulas de gelatina dura, comprimidos ovalados, pastillas, pastillas masticables, perlas, polvos, gránulos, partículas, micropartículas, gránulos dispersables, cachets y combinaciones de los mismos.

El medio más efectivo para la administración de los compuestos de la invención resistentes al abuso es por vía oral, para permitir la máxima liberación de la anfetamina, y proporcionar efectividad terapéutica y/o liberación sostenida manteniendo al mismo tiempo la resistencia al abuso. Cuando se administra por vía oral, la anfetamina es liberada a la circulación, preferentemente durante un período de tiempo extendido en comparación con la anfetamina sola.

Las formulaciones de la invención apropiadas para la administración oral pueden presentarse como unidades discretas, tales como cápsulas, comprimidos ovalados o comprimidos. Estas formulaciones orales también pueden comprender una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso. La formulación puede ser una emulsión, tal como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Los aceites pueden administrarse mediante la adición de líquidos esterilizados y purificados a una fórmula entérica preparada, que después se coloca en el tubo de alimentación de un paciente que es incapaz de deglutir.

Las cápsulas de gelatina blanda o gel blanda pueden prepararse, por ejemplo, mediante la dispersión de la formulación en un vehículo apropiado (comúnmente se utilizan aceites vegetales) para formar una mezcla de elevada viscosidad. Esta mezcla después se encapsula con una película a base de gelatina utilizando tecnología y maquinaria conocida por aquellos vinculados a la industria de gel blanda. Las unidades industriales así formadas después se secan hasta peso constante.

Los comprimidos masticables, por ejemplo, pueden prepararse mediante el mezclado de formulaciones con excipientes diseñados para formar una forma de dosificación de comprimido, saborizado, relativamente blando destinada para ser masticada en vez de deglutida. Puede utilizarse maquinaria y procedimientos de comprimidos convencionales, es decir tanto de compresión directa como de granulación, es decir, o golpe, antes de la compresión. Aquellos individuos involucrados en la producción de formas de dosificación farmacéuticas sólidas están familiarizados con los procesos y la maquinaria utilizados ya que la forma de dosificación masticable es una forma de dosificación muy común en la industria farmacéutica.

Los comprimidos con cubierta pelicular, por ejemplo, pueden prepararse mediante el recubrimiento de comprimidos utilizando técnicas tales como métodos de recubrimiento en crisol rotatorio o métodos de suspensión en aire para depositar una capa de película contigua en un comprimido.

5 Los comprimidos compactos, por ejemplo, pueden prepararse mediante el mezclado de la formulación con excipientes previstos para añadir cualidades de unión a las cualidades de desintegración. La mezcla se comprime directamente o se granula y después se comprime utilizando métodos y maquinaria conocidos por aquellos vinculados a la industria. Las unidades de dosificación de comprimido compacto resultantes después se envasan de conformidad con la demanda del mercado, es decir, dosis unitaria, rollos, frascos a granel, envases de tipo blister, etc.

10 La invención también contempla el uso de vehículos biológicamente aceptables que pueden prepararse a partir de una amplia gama de materiales. Sin estar limitados a los mismos, dichos materiales incluyen diluyentes, aglutinantes y adhesivos, lubricantes, plastificantes, disgregantes, colorantes, sustancias de relleno, saborizantes, edulcorantes y materiales varios tales como tampones y agentes adsorbentes para preparar una composición medicamentosa particular.

15 Los aglutinantes pueden seleccionarse de una amplia gama de materiales tales como hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa u otros derivados de celulosa apropiados, povidona, copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, capa transparente farmacéutica, gomas, derivados lácteos, tales como suero, almidones y derivados, así como otros aglutinantes convencionales conocidos por las personas expertas en la técnica. Son disolventes no restrictivos ilustrativos agua, etanol, alcohol isopropílico, cloruro de metileno o mezclas y combinaciones de los mismos. Las sustancias de relleno no restrictivas ilustrativas incluyen azúcar, lactosa, gelatina, almidón y dióxido de silicio.

20 Los plastificantes preferentes pueden seleccionarse del grupo que consiste en ftalato de dietilo, sebacato de dietilo, citrato de trietilo, ácido crotonico, propilenglicol, ftalato de butilo, sebacato de dibutilo, aceite de castor y mezcla de los mismos, sin límites. Tal como es evidente, los plastificantes pueden ser hidrofóbicos así como hidrofílicos por naturaleza. Las sustancias hidrofóbicas insolubles en agua, tales como ftalato de dietilo, sebacato de dietilo y aceite de castor, son utilizadas para retardar la liberación de vitaminas solubles en agua, tales como vitamina B6 y vitamina C. En oposición, los plastificantes hidrofílicos son utilizados cuando se emplean vitaminas insolubles en agua que ayudan en la disolución de la película encapsulada, haciendo canales en la superficie, que ayudan en la liberación de la composición nutricional.

30 Debe entenderse que además de los ingredientes particularmente mencionados más arriba, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes apropiados tales como agentes saborizantes, conservantes y antioxidantes. Dichos antioxidantes serían aceptables para alimentos y podrían incluir vitamina E, caroteno, BHT u otros antioxidantes conocidos por aquellos con experiencia en la técnica.

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

40 Para la administración oral, pueden estar presentes polvos finos o gránulos que contienen agentes diluyentes, dispersantes y/o tensioactivos, en una poción, en agua o un jarabe, en cápsulas o sachés en estado seco, en una suspensión no acuosa en la que pueden incluirse agentes de suspensión, en una suspensión en agua o un jarabe. Cuando se desee o sea necesario, pueden incluirse agentes saborizantes, conservantes, de suspensión, espesantes o emulsionantes.

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

50 El intervalo de dosis para seres humanos adultos dependerá de un número de factores incluyendo la edad, peso y afección del paciente. Los comprimidos y otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas contienen convenientemente una dosis diaria, o una fracción apropiada de la misma, de uno o más de los compuestos de la invención. Por ejemplo, las unidades pueden contener de 5 mg a 500 mg, pero más habitualmente de 10 mg a 250 mg, de uno o más de los compuestos de la invención.

También es posible que la forma de dosificación combine cualquiera de las formas de liberación conocidas por las personas con experiencia común en la técnica. Estas incluyen liberación inmediata, liberación prolongada, liberación

por pulsos, liberación variable, liberación controlada, liberación temporal, liberación sostenida, liberación retardada y de larga acción, y combinaciones de las mismas. La capacidad de obtener características de liberación inmediata, liberación prolongada, liberación por pulsos, liberación variable, liberación controlada, liberación temporal, liberación sostenida, liberación retardada y de larga acción y combinaciones de las mismas es conocida en la técnica.

- 5 Las composiciones de la invención pueden administrarse en una dosis parcial, es decir, dosis fraccionarias, una o más veces durante un período de tiempo de 24 horas, una dosis única durante un período de tiempo de 24 horas, una dosis doble durante un período de tiempo de 24 horas, o más de una dosis doble durante un período de tiempo de 24 horas. Las dosis fraccionarias, dobles u otras dosis múltiples pueden ingerirse simultáneamente o en diferentes horarios durante un período de tiempo de 24 horas. Las dosis pueden ser dosis desiguales una respecto de otra o con respecto a los componentes individuales en diferentes horarios de administración.

- 10 De la misma manera, las composiciones de la invención pueden proporcionarse en un envase de tipo blister u otro envase farmacéutico. Además, las composiciones del presente objeto inventivo también pueden incluir o estar acompañadas de indicios que permitan que los individuos identifiquen las composiciones como productos para un tratamiento prescrito. Los indicios pueden incluir adicionalmente una indicación de los períodos de tiempo especificados más arriba para la administración de las composiciones. Por ejemplo, los indicios pueden ser indicios de horarios que indican una hora específica o general del día para la administración de la composición, o los indicios pueden ser un indicio de día que indica un día de la semana para la administración de la composición. El envase de tipo blister u otro envase de combinación también pueden incluir un segundo producto farmacéutico.

- 15 Se apreciará que puede demostrarse la actividad farmacológica de las composiciones de la invención utilizando modelos farmacológicos estándar que son conocidos en la técnica. Además, se apreciará que las composiciones inventivas pueden incorporarse o encapsularse en una matriz polimérica apropiada o membrana para la administración específica al sitio, o puede funcionalizarse con agentes de direccionamiento específico capaces de efectuar la administración específica al sitio. Estas técnicas, así como otras técnicas de administración de fármacos, son bien conocidas en la técnica.

- 20 En otra realización de la invención, la solubilidad y el índice de disolución de la composición se modifican sustancialmente en las condiciones fisiológicas halladas en el intestino, en superficies de mucosas, o en el torrente sanguíneo. En otra realización la solubilidad y el índice de disolución sustancialmente reducen la biodisponibilidad de la anfetamina, particularmente en dosis por encima de las previstas para la terapia. En otra realización la reducción en la biodisponibilidad se produce con la administración intranasal. En otra realización, la reducción en la biodisponibilidad se produce con la administración intravenosa.

- 25 Para cada una de las realizaciones descritas, puede realizarse una o más de las siguientes características: La toxicidad del conjugado de anfetamina es sustancialmente inferior a la de la anfetamina no unida. El resto químico unido covalentemente reduce o elimina la posibilidad de sobredosis por administración oral. El resto químico unido covalentemente reduce o elimina la posibilidad de sobredosis o abuso por administración intranasal. El resto químico unido covalentemente reduce o elimina la posibilidad de sobredosis o abuso por inyección.

- 30 La invención además proporciona métodos para alterar las anfetaminas en una forma que reduce su potencial de abuso. La invención proporciona diversos modos de regular la dosificación farmacéutica a través de la unión covalente de la anfetamina a diferentes restos químicos. Una realización proporciona un método para prevenir sobredosis que comprende administrar a un individuo anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico.

- 35 La invención puede utilizarse en un método para administrar en forma segura anfetamina, que comprende proporcionar una cantidad terapéuticamente efectiva de una anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico, en la que el resto químico reduce el índice de absorción de la anfetamina en comparación con la administración de la anfetamina no unida.

- 40 La invención puede utilizarse en un método para reducir la toxicidad de la anfetamina, que comprende proporcionar a un paciente anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico, en la que el resto químico aumenta el índice de depuración de la anfetamina farmacológicamente activa (es decir, anfetamina liberada) cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico de la anfetamina.

- 45 La invención puede utilizarse en un método para reducir la toxicidad de la anfetamina, que comprende proporcionar a un paciente anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico, en la que el resto químico proporciona una curva de liberación sérica que no se incrementa por encima del nivel de toxicidad de la anfetamina cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico para la anfetamina no unida.

- 50 La invención puede utilizarse en un método para reducir la biodisponibilidad de la anfetamina, que comprende proporcionar anfetamina unida covalentemente a un resto químico, en el que la anfetamina unida mantiene una curva de liberación sérica en estado estable que proporciona una biodisponibilidad terapéuticamente efectiva pero previene el refuerzo o incremento en las concentraciones séricas sanguíneas en comparación con la anfetamina no unida cuando se administra en dosis que exceden las que se encuentran dentro del intervalo terapéutico para la

anfetamina no unida.

La invención puede utilizarse en un método para prevenir un refuerzo de C_{\max} para anfetamina proporcionando no obstante al mismo tiempo una curva de biodisponibilidad terapéuticamente efectiva que comprende proporcionar anfetamina que se ha unido covalentemente a un resto químico.

- 5 En otra realización, la invención proporciona curvas de biodisponibilidad similares a las de las Figuras 6-55.

La invención puede utilizarse en un método para prevenir un perfil de liberación tóxico en un paciente, que comprende administrar a un paciente anfetamina unida covalentemente a un resto químico, en el que dicha anfetamina unida mantiene una curva de liberación sérica en estado estable que proporciona una biodisponibilidad terapéuticamente efectiva pero previene el refuerzo o incremento en las concentraciones séricas sanguíneas en comparación con la anfetamina no unida, particularmente cuando se ingiere en dosis por encima de las cantidades prescritas.

La invención puede utilizarse en un método para reducir o prevenir el abuso de anfetamina, que comprende proporcionar, administrar o prescribir dicha composición a un ser humano que necesita la misma, en la que dicha composición comprende un resto químico unido covalentemente a la anfetamina, de manera tal que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce cuando la composición es utilizada en forma inconsistente con las instrucciones del fabricante.

La invención puede utilizarse en un método para reducir o prevenir el abuso de la anfetamina, que comprende consumir un conjugado de anfetamina de la invención, en el que dicho conjugado comprende un resto químico unido covalentemente a la anfetamina de manera tal que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce sustancialmente cuando la composición es utilizada en forma inconsistente con las instrucciones del fabricante.

La invención puede utilizarse en un método para prevenir la sobredosis de anfetamina, que comprende proporcionar, administrar o prescribir una composición de anfetamina de la invención a un ser humano que necesita la misma, en la que dicha composición comprende un resto químico unido covalentemente a la anfetamina en una forma que reduce el potencial de sobredosis de la anfetamina.

La invención puede utilizarse en un método para prevenir la sobredosis de anfetamina, que comprende consumir una composición de anfetamina de la invención, en la que dicha composición comprende un resto químico unido covalentemente a la anfetamina en una forma que reduce el potencial de sobredosis de la anfetamina.

La invención puede utilizarse en un método para reducir o prevenir el efecto eufórico de la anfetamina, que comprende proporcionar, administrar o prescribir a un ser humano que lo necesita una composición que comprende un resto químico unido covalentemente a la anfetamina, de manera tal que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce cuando la composición es utilizada en forma inconsistente con las instrucciones del fabricante.

La invención puede utilizarse en un método para reducir o prevenir el efecto eufórico de la anfetamina, que comprende consumir dicha composición que comprende un resto químico unido covalentemente a la anfetamina, de manera tal que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce cuando la composición es utilizada en forma inconsistente con las instrucciones del fabricante.

Otra realización de la invención es aquella en la que dicha composición de anfetamina se adapta para la administración oral, y en la que dicha anfetamina es resistente a la liberación de dicho resto químico cuando la composición se administra por vía parenteral, tal como por vía intranasal o intravenosa. Preferentemente, dicha anfetamina puede ser liberada de dicho resto químico en presencia de ácido y/o enzimas presentes en el estómago, tracto intestinal, suero sanguíneo. Opcionalmente, dicha composición puede estar en forma de comprimido, cápsula, solución oral, suspensión oral u otra forma de dosificación oral tratada en la presente memoria.

También se divulga que la unión covalente puede comprender un enlace éster o carbonato.

La composición puede producir un efecto terapéutico sin euforia sustancial. Preferentemente, dicha composición de anfetamina proporciona una AUC terapéuticamente bioequivalente en comparación con la anfetamina sola pero proporciona una C_{\max} que da como resultado euforia.

La invención puede utilizarse en un método para reducir o prevenir el abuso de la anfetamina, que comprende administrar por vía oral una composición de anfetamina de la invención a un ser humano que la necesita, en la que dicha composición comprende un aminoácido o péptido (por ejemplo, lisina) unido covalentemente a la anfetamina de manera tal que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce cuando la composición es utilizada en forma inconsistente con las instrucciones del fabricante.

La invención también puede utilizarse en un método para prevenir la sobredosis de una anfetamina que comprende administrar por vía oral una composición de anfetamina a un ser humano que la necesita, en la que dicha composición comprende un aminoácido o péptido (por ejemplo, lisina) unido covalentemente a la anfetamina en una forma que reduce el potencial de la anfetamina de generar sobredosis.

La invención puede utilizarse en un método para reducir o prevenir el efecto eufórico de la anfetamina, que comprende administrar por vía oral una composición de anfetamina a un ser humano que la necesita, en la que dicha composición comprende un aminoácido o péptido (por ejemplo, lisina) unido covalentemente a la anfetamina de manera tal que la actividad farmacológica de la anfetamina se reduce cuando la composición es utilizada en forma inconsistente con las instrucciones del fabricante.

Las siguientes propiedades pueden lograrse a través de la unión de la anfetamina al resto químico. En una realización, la toxicidad del compuesto puede ser inferior a la de la anfetamina cuando la anfetamina es administrada en su estado no unido o como una sal de la misma. En otra realización, la posibilidad de sobredosis por administración oral se reduce o elimina. En otra realización, la posibilidad de sobredosis por administración intranasal se reduce o elimina. En otra realización, la posibilidad de sobredosis por administración con inyección se reduce o elimina.

La invención puede utilizarse para tratar diversas enfermedades o afecciones mediante la administración de compuestos o composiciones de la invención que además comprenden agentes activos comúnmente prescritos para la respectiva enfermedad o afección en los que una anfetamina está unida covalentemente a un resto químico. Por ejemplo, la invención puede utilizarse en un método para tratar el trastorno de hiperactividad por déficit de atención (ADHD) mediante la administración a un paciente de anfetamina unida covalentemente a un resto químico. La invención también puede utilizarse en un método para tratar el trastorno por déficit de atención (ADD) que comprende administrar a un paciente los compuestos o composiciones de la invención: anfetamina unida covalentemente a un resto químico.

La invención también puede utilizarse en un método para tratar la narcolepsia que comprende administrar a un paciente compuestos o composiciones de la invención.

A fin de facilitar un entendimiento más completo de la invención, a continuación se proporcionan Ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo 1. Síntesis general de conjugados de aminoácido-anfetamina.

Los conjugados de aminoácidos se sintetizaron mediante el método general descrito en las Figs. 1-5.

Ejemplo 2. Síntesis de L-lisina-d-anfetamina.

La L-lisina-d-anfetamina se sintetizó (véase la Fig. 2) mediante el siguiente método:

a. Acoplamiento

Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
d-anfetamina base libre	135,2	4,75 g	35,13	1
Boc-Lys(Boc)-OSu	443,5	15,58 g	35,13	1
Di-iPr-Et-Amina	129	906 mg	7,03	0,2, d=0,74, 1,22 ml
1,4-Dioxano	-	100 ml	-	-

A una solución de Boc-Lys(Boc)-OSu (15,58 g, 35,13 mmol) en dioxano (100 ml) bajo atmósfera inerte se añadió d-anfetamina base libre (4,75 g, 35,13 mmol) y DIPEA (0,9 g, 1,22 ml, 7,03 mmol). Se dejó agitar la mezcla resultante a temperatura ambiente durante toda la noche. El disolvente y la base en exceso después se eliminaron utilizando evaporación a presión reducida. El producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se cargó en una columna flash (7 cm de ancho, rellena hasta 24 cm con sílice) y se eluyó con acetato de etilo. El producto se aisló; el disolvente se redujo por evaporación rotativa y la amida protegida purificada se secó con alto vacío para obtener un sólido blanco.

¹H RMN (DMSO-d₆) δ 1,02-1,1 (m, 2H, γ-CH₂ de Lys), δ 1,04 (d, 3H, α-CH₃ de Anf), δ 1,22-1,43 (m, 4H, Lys-β y δ-CH₂), δ 1,37 (18H, Boc, 6x CH₃), δ 2,60-2,72 (2H, CH₂ de Anf), δ 3,75-3,83, (m, 1H, α-H de Lys) δ 3,9-4,1 (m, 1H, α-H de Anf), δ 6,54-6,61 (d, 1H, NH de amida), δ 6,7-6,77 (m, 1H, NH de amida), δ 7,12-7,29 (m, 5H, ArH), δ 7,65-7,71 (m, 1, NH de amida); pf = 86-88°C.

b. Desprotección

Reactivos	PM	Peso	mmoles	Equivalentes molares
4M HCl en dioxano	4 mmol/ml	50 ml	200	6,25
Boc-Lys(Boc)-Anf	463,6	14,84 g	32	1
1,4-Dioxano	-	50 ml	-	-

La amida protegida se disolvió en 50 ml de dioxano anhidro y se agitó mientras se añadían 50 ml (200 mmol) de HCl 4M/Dioxano y se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. Los disolventes después se redujeron por evaporación rotativa para producir un aceite viscoso. La adición de 100 ml de MeOH seguido por evaporación rotativa dio como resultado un material sólido de color dorado que posteriormente se secó conservándolo a temperatura ambiente con alto vacío. ¹H RMN (DMSO-d₆) δ 0,86-1,16 (m, 2H, γ-CH₂ de Lys), δ 1,1 (d, 3H, α-CH₃ de Anf), δ 1,40-1,56 (m, 4H, Lys-β y β-CH₂), δ 2,54-2,78 (m, 2H, CH₂ de Anf, 2H, ε-CH₂ de Lys), 3,63-3,74 (m, 1H, α-H de Lys), δ 4,00-4,08 (m, 1H, α-H de Anf), δ 7,12-7,31 (m, 5H, ArH de Anf), δ 8,13-8,33 (d, 3H, amino de Lys) δ 8,70-8,78 (d, 1H, NH de amida); pf = 120-122°C.

Ejemplo 3. Síntesis de Ser-Anf. (Referencia)

- 10 Ser-Anf se sintetizó mediante un método similar (véase la Fig. 3) con excepción de que el aminoácido utilizado como material inicial fue Boc-Ser(O-tBu)-OSu y la desprotección se realizó utilizando una solución de ácido trifluoroacético en vez de HCl.

Ejemplo 4. Síntesis de Phe-Anf. (Referencia)

- 15 Phe-Anf se sintetizó mediante un método similar (véase la Fig. 4) con excepción de que el aminoácido utilizado como material inicial fue Boc-Phe-OSu.

Ejemplo 5. Síntesis de Gly₃-Anf. (Referencia)

Gly₃-Anf se sintetizó mediante un método similar (véase la Fig. 5) con excepción de que el aminoácido utilizado como material inicial fue Boc-GGG-OSu.

Ejemplo 6. Farmacocinética de L-lisina-d-anfetamina en comparación con sulfato de d-anfetamina (Análisis ELISA)

- 20 Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley, se sometieron a ayuno durante toda la noche y se les dosificó L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina mediante cebadura oral. En todos los estudios, las dosis contenían una cantidad equivalente de d-anfetamina base. Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina se midieron mediante ELISA (Anfetamina Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). El ensayo es específico para d-anfetamina produciéndose sólo reactividad mínima (0,6%) del metabolito principal de d-anfetamina (para-hidroxi-d-anfetamina). También se determinó que la L-lisina-d-anfetamina era esencialmente no reactiva en ELISA (<1%).

- 30 Las curvas de concentración plasmática media (n=4) de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina se muestran en la Fig. 6. Se observó liberación prolongada en los cuatro animales dosificados con L-lisina-d-anfetamina y C_{max} se redujo sustancialmente en comparación con los animales dosificados con sulfato de d-anfetamina. Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina de animales individuales para d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina se muestran en la Tabla 1. Las concentraciones plasmáticas medias de d-anfetamina se muestran en la Tabla 2. La concentración máxima para L-lisina-d-anfetamina fue similar a la de d-anfetamina. Los parámetros farmacocinéticos para la administración oral de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina se resumen en la Tabla 3.

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina de animales individuales a los que se administró por vía oral d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina (3 mg/kg de d-anfetamina base)

Tiempo (horas)	d-anfetamina (ng/ml)				L-lisina-d-anfetamina (ng/ml)			
	Rata #1	Rata #2	Rata #3	Rata #4	Rata #1	Rata #2	Rata #3	Rata #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

Tabla 2. Concentraciones plasmáticas medias de d-anfetamina después de la administración oral de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina

Horas	Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina (ng/ml)					
	d-anfetamina			L-lisina-d-anfetamina		
	Media	+/- SD	CV	Media	+/- SD	CV

Horas	Concentraciones plasmáticas de d-anfetamina (ng/ml)					
	d-anfetamina			L-lisina-d-anfetamina		
	Media	+/- SD	CV	Media	+/- 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

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina después de la administración oral de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina.

Fármaco	AUC (0-8 h) ng/ml h	Anfetamina porcentual	C_{max} (ng/ml)	Anfetamina porcentual	Máximo promedio (ng/ml)	Anfetamina porcentual
Anfetamina	341 +/- 35	100	111 +/- 27	100	129	100
Lys-Anf	333 +/- 66	98	61 +/- 13	55	64	50

El Ejemplo 6 ilustra que cuando la lisina se conjuga con el agente activo anfetamina, los niveles máximos de anfetamina se reducen mientras que se mantiene la biodisponibilidad aproximadamente igual a la anfetamina. La biodisponibilidad de la anfetamina liberada de L-lisina-d-anfetamina es similar a la del sulfato de anfetamina en la dosis equivalente; de ese modo la L-lisina-d-anfetamina mantiene su valor terapéutico. La liberación gradual de la anfetamina de la L-lisina-d-anfetamina y la reducción en los niveles máximos reducen la posibilidad de sobredosis.

Ejemplo 7: Biodisponibilidad oral de L- lisina-d-anfetamina en diversas dosis que se aproximan a un intervalo de dosis humanas terapéuticas

Las curvas de concentración plasmática media (n=4) de d-anfetamina vs. L-lisina-d-anfetamina se muestran para ratas a las que se les administró por vía oral 1,5, 3 y 6 mg/kg en las Figs. 7, 8 y 9, respectivamente. Se observó liberación prolongada en las tres dosis para los animales dosificados con L-lisina-d-anfetamina. Las concentraciones plasmáticas medias para 1,5, 3 y 6 mg/kg se muestran en las Tablas 4, 5 y 6, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos para la administración oral de d-anfetamina vs. L-lisina-d-anfetamina en las diversas dosis se resumen en la Tabla 7.

Tabla 4. Concentraciones plasmáticas medias de d-anfetamina vs. L-lisina-d-anfetamina después de la administración oral (1,5 mg/kg)

Horas	Concentraciones plasmáticas de anfetamina (ng/ml)					
	d-anfetamina			L-lisina-d-anfetamina		
	Media	+/- SD	CV	Media	+/- 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
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

Tabla 5. Concentraciones plasmáticas medias de d-anfetamina vs. L-lisina-d-anfetamina después de la administración oral (3 mg/kg)

Horas	Concentraciones plasmáticas de anfetamina (ng/ml)					
	d-anfetamina			L-lisina-d-anfetamina		
	Media	+/- SD	CV	Media	+/- 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

Tabla 6. Concentraciones plasmáticas medias de d-anfetamina vs. L-lisina-d-anfetamina después de la administración oral (6 mg/kg).

Horas	Concentraciones plasmáticas de anfetamina (ng/ml)					
	d-anfetamina			L-lisina-d-anfetamina		
	Media	+/- SD	CV	Media	+/- 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

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina después de la administración oral de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina

Parámetro	1,5 mg/kg		3 mg/kg		6 mg/kg	
	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina
AUC (ng/ml h)	481	538	587	614	807	1005
Porcentaje	100	112	100	105	100	125
C_{max} (ng/ml)	133	93	587	614	807	1005
Porcentaje	100	70	100	105	100	125
T_{max} (horas)	0.938	3.5	1	1.56	0.563	2.625
Porcentaje	100	373	100	156	100	466

Ejemplo 8: Biodisponibilidad oral de L- lisina-*d*-anfetamina en diversas dosis que se aproximan a un intervalo de dosis humanas terapéuticas en comparación con una dosis suprafarmacológica

Se proporcionó agua según demanda a ratas Sprague-Dawley, se sometieron a ayuno durante toda la noche y se les dosificó por cebadura oral 1,5, 3, 6, 12 y 60 mg/kg de sulfato de anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina que contenía las cantidades equivalentes de *d*-anfetamina. Las concentraciones de *d*-anfetamina se midieron por ELISA.

Se ha demostrado que cuando la lisina se conjuga con el agente activo *d*-anfetamina los niveles de *d*-anfetamina 30 minutos después de la administración se reducen en aproximadamente 50% en un intervalo de dosis de 1,5 a 12 mg/kg. Sin embargo, cuando se proporcionó una dosis suprafarmacológica (60 mg/kg), los niveles de *d*-anfetamina de L-lisina-*d*-anfetamina solamente alcanzaron 8% de los observados para el sulfato de *d*-anfetamina (Tablas 8 y 9, Fig. 10). La reducción sustancial en la biodisponibilidad oral en una dosis elevada reduce enormemente el potencial de abuso de L-lisina-*d*-anfetamina.

Tabla 8. Niveles de *d*-anfetamina vs. dosificación 0,5 h después de la dosificación con sulfato de *d*-anfetamina.

Dosis mg/kg	1,5	3	6	12	60
ng/ml 0,5 h	109 +/- 59	196 +/- 72	294 +/- 202	344 +/- 126	3239 +/- 73
Porcentaje	100	100	100	100	100

Tabla 9. Niveles de *d*-anfetamina vs. dosificación 0,5 h después de la dosificación con L-lisina-*d*-anfetamina.

Dosis mg/kg	1,5	3	6	12	60
ng/ml 0,5 h	45 +/- 10	86 +/- 26	129 +/- 46	172 +/- 113	266 +/- 18
Porcentaje	41	44	44	50	8

Ejemplo 9: Biodisponibilidad oral reducida de L-lisina-*d*-anfetamina con una dosis alta

Un estudio de PK oral adicional ilustrado en la Fig. 11 muestra los niveles sanguíneos de *d*-anfetamina de una dosis de 60 mg/kg en un período de tiempo de 8 horas. En el caso de la *d*-anfetamina, los niveles sanguíneos alcanzaron rápidamente un nivel muy alto y 8 de 12 animales murieron o fueron sacrificados debido a los síntomas agudos de toxicidad. Los niveles sanguíneos (Tablas 10-11) de los animales a los que se les administró L-lisina-*d*-anfetamina, por otra parte, no alcanzaron el máximo hasta 5 horas después y alcanzaron solamente una fracción de los niveles de los animales que recibieron anfetamina (nota: no pudieron determinarse datos válidos pasadas 3 horas para *d*-anfetamina debido a la muerte y sacrificio de los animales).

Tabla 10. Concentraciones plasmáticas medias de *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración oral de una Dosis Alta (60 mg/kg).

Horas	Concentraciones plasmáticas de anfetamina (ng/ml)					
	<i>d</i> -anfetamina			L-lisina- <i>d</i> -anfetamina		
	Media	+/- SD	CV	Media	+/- 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

Tabla 11. Parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina vs. L-lisina-d-anfetamina

Fármaco	AUC en ng/ml h	Porcentaje de d-anfetamina	C_{max} (ng/ml)	Porcentaje de d-anfetamina	Máximo promedio (ng/ml)	Porcentaje de d-anfetamina
d-anfetamina	8,130	100	3623	100	2973	100
L-lisina-d-anfetamina	3,143	39	582	16	565	19

Ejemplo 10. Biodisponibilidad oral de d-anfetamina después de la administración de una formulación de liberación prolongada (intacta o triturada) o L-lisina-d-anfetamina

Se administraron dosis de una formulación de liberación prolongada de sulfato de d-anfetamina (cápsulas de Dexadrine Spansule) por vía oral a ratas como cápsulas intactas o como cápsulas trituradas y se compararon con una dosis de L-lisina-d-anfetamina que contenía una cantidad equivalente de d-anfetamina base (Fig. 14). Las cápsulas trituradas mostraron un incremento en la C_{max} y AUC_{inf} de 84 y 13 por ciento, respectivamente, en comparación con las cápsulas intactas (Tablas 12-13). Por el contrario, la C_{max} y AUC_{inf} de d-anfetamina después de la administración de L-lisina-d-anfetamina fueron similares a las de la cápsula intacta, lo que ilustra que esa liberación prolongada es inherente al compuesto mismo y no puede ser circunvenida por simple manipulación.

Tabla 12. Concentraciones en el tiempo de d-anfetamina después de la administración oral de Cápsulas de Dexadrine Spansule de liberación prolongada o Cápsulas de Dexadrine Spansule de liberación prolongada trituradas o L-lisina-d-anfetamina en dosis que contenían 3 mg/kg de d-anfetamina Base.

Horas	Concentración Plasmática (ng/ml)		
	Cápsula de Spansule intacta	Cápsula de Spansule triturada	L-lisina-d-anfetamina
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
5	46	39	66
8	34	12	38

Tabla 13. Concentraciones en el tiempo de d-anfetamina después de la administración oral de Cápsulas de Dexadrine Spansule de liberación prolongada o Cápsulas de Dexadrine Spansule de liberación prolongada trituradas o L-lisina-d-anfetamina en dosis que contenían 3 mg/kg de d-anfetamina Base.

Parámetro	Cápsula Spansule intacta	Cápsula Spansule triturada	L-lisina-d-anfetamina
AUC_{0-8h} (ng.h/ml)	399	449	434
Porcentaje	100	113	109
C_{max} (ng/ml)	80	147	76
Porcentaje	100	184	95
T_{max} (horas)	1	1	3
Porcentaje	100	100	300

El Ejemplo 10 ilustra la ventaja de la invención respecto de formulaciones de liberación controlada convencionales de d-anfetamina.

Ejemplo 11: Disminución de la biodisponibilidad intranasal de L-lisina-d-anfetamina vs. anfetamina

Se dosificaron ratas macho Sprague-Dawley por administración intranasal con 3 mg/kg de sulfato de anfetamina o hidrocloreuro de L-lisina-d-anfetamina que contenían cantidades equivalentes de d-anfetamina. La L-lisina-d-anfetamina no liberó ninguna cantidad significativa de d-anfetamina a la circulación por administración IN. Las curvas

de concentración plasmática media (n=4) de anfetamina de vs. L-lisina-*d*-anfetamina se muestran en la Fig. 12. Los parámetros farmacocinéticos para la administración IN de L-lisina-*d*-anfetamina se resumen en la Tabla 14.

Tabla 14. Parámetros farmacocinéticos de Anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina por administración IN.

Fármaco	AUC (0-1,5 h) ng/ml h	Porcentaje de d-anfetamina	C _{max} (ng/ml)	Porcentaje de d-anfetamina
Anfetamina	727	100	1,377	100
L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	4	0,5	7	0,5

El Ejemplo 11 ilustra que cuando la lisina se conjuga con el agente activo *d*-anfetamina, la biodisponibilidad por la vía intranasal se reduce sustancialmente disminuyendo de ese modo la capacidad de abuso del fármaco por esta vía.

Ejemplo 12: Biodisponibilidad intravenosa de anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina

Se dosificaron ratas macho Sprague-Dawley por inyección intravenosa en la vena de la cola con 1,5 mg/kg de *d*-anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina que contenía la cantidad equivalente de anfetamina. Como se observara con la dosificación IN, el conjugado no liberó una cantidad significativa de *d*-anfetamina. Las curvas de concentración plasmática media (n=4) de anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina se muestran en la Fig. 13. Los parámetros farmacocinéticos para la administración IV de L-lisina-*d*-anfetamina se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos de *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina por administración IV.

Fármaco	AUC (0-1,5 h) en ng/ml h	% de anfetamina	C _{max} (ng/ml)	% de anfetamina
Anfetamina	190	100	169	100
K-anfetamina	6	3	5	3

El Ejemplo 12 ilustra que cuando la lisina se conjuga con el agente activo anfetamina, la biodisponibilidad de anfetamina por la vía intravenosa se reduce sustancialmente, disminuyendo de ese modo la capacidad de abuso del fármaco por esta vía.

Ejemplo 13. Biodisponibilidad oral de L-lisina-*d*-anfetamina en comparación con *d*-anfetamina en dosis de escalamiento.

Tal como se muestra en las Figs. 15-19, la fracción de L-lisina-*d*-anfetamina intacta absorbida después de la administración oral en ratas aumentó en forma no lineal en proporción a las dosis de escalamiento de 1,5 a 12 mg/kg (*d*-anfetamina base). La fracción absorbida en 1,5 mg/kg fue solamente 2,6 por ciento mientras que aumentó hasta 24,6 por ciento en 12 mg/kg. La fracción absorbida cayó a 9,3 por ciento en la dosis alta de 60 mg/kg. El T_{max} varió de 0,25 a 3 horas y las concentraciones máximas se produjeron más temprano que para *d*-anfetamina en ratas dosificadas con L-lisina-*d*-anfetamina. La L-lisina-*d*-anfetamina se depuró más rápidamente que la *d*-anfetamina con concentraciones casi indetectables a las 8 horas con la dosis más baja.

El T_{max} para la *d*-anfetamina proveniente de L-lisina-*d*-anfetamina varió de 1,5 a 5 horas en comparación con 0,5 a 1,5 después de la administración de sulfato de *d*-anfetamina. La diferencia en tiempo para alcanzar la concentración máxima fue mayor en las dosis más altas. La C_{max} de la *d*-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-*d*-anfetamina se redujo en aproximadamente la mitad en comparación con la C_{max} después de la administración de sulfato de *d*-anfetamina a las dosis de 1,5 a 6 mg/kg, aproximándose a las dosis equivalentes humanas (HEDs) en el intervalo terapéutico (HED de sulfato de *d*-anfetamina; 19,9 a 39,9 mg). Las HEDs se definen como la dosis equivalente para una persona de 60 kg de acuerdo con la superficie corporal del modelo animal. El factor de ajuste para ratas es 6,2. La HED para una dosis de rata de 1,5 mg/kg de *d*-anfetamina, por ejemplo, es equivalente a $1,5/6,2 \times 60 = 14,52$ de *d*-anfetamina base, que es equivalente a $14,52/7,284 = 19,9$ mg de sulfato de *d*-anfetamina, cuando se ajusta para el contenido de sal.

Para dosis por encima de las HEDs en el intervalo terapéutico diana (12 y 60 mg/kg; HED de sulfato de *d*-anfetamina 79,8 y 399 mg), la C_{max} se redujo en 73 y 84 por ciento, respectivamente, en comparación con el sulfato de *d*-anfetamina. Las AUCs de la *d*-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-*d*-anfetamina fueron similares a las del sulfato de *d*-anfetamina en dosis inferiores. Como se observó con la C_{max}, sin embargo, las AUCs para la *d*-anfetamina proveniente de L-lisina-*d*-anfetamina se redujeron sustancialmente en comparación con las del sulfato de *d*-anfetamina en las dosis superiores con una reducción del 76% en AUC_{inf} para la dosis más alta (60 mg/kg; HED de 399 mg de sulfato de *d*-anfetamina).

En síntesis, la biodisponibilidad oral de la *d*-anfetamina proveniente de L-lisina-*d*-anfetamina disminuyó en algún

grado en las dosis superiores en ratas. Sin embargo, las farmacocinéticas con respecto a las dosis fueron casi lineales para la L-lisina-d-anfetamina para las dosis de 1,5 a 60 mg/kg (HED de sulfato de d-anfetamina; 19,9 a 797,2 mg) variando la fracción absorbida de 52 a 81 por ciento (extrapolada a partir de la dosis de 1,5 mg/kg). La farmacocinética del sulfato de d-anfetamina también fue casi lineal en las dosis inferiores de 1,5 a 6 mg/kg (HED; 19,9 a 79,7) variando la fracción absorbida de 62 a 84. En oposición a la L-lisina-d-anfetamina, sin embargo, los parámetros se incrementaron en forma desproporcionada en las dosis superiores para el sulfato de d-anfetamina calculándose la fracción absorbida en 101 y 223 por ciento (extrapolada a partir de la dosis de 1,5 mg/kg), respectivamente, para las dosis suprafarmacológicas de 12 y 60 mg/kg (HED de sulfato de d-anfetamina; 159,4 y 797,2 mg).

Los resultados sugieren que la capacidad de depuración de la d-anfetamina cuando se administra como sal sulfato se satura en las dosis más altas mientras que la hidrólisis gradual de la L-lisina-d-anfetamina impide la saturación de eliminación de d-anfetamina en las dosis más altas. La diferencia en la proporcionalidad de la dosis respecto de la biodisponibilidad (C_{max} y AUC) para la d-anfetamina y la L-lisina-d-anfetamina se ilustra en las Figs. 20-22. Las propiedades farmacocinéticas de la L-lisina-d-anfetamina en comparación con d-anfetamina en las dosis más altas reduce la capacidad de escalamiento de dosis. Esto mejora la seguridad y reduce la propensión de abuso de L-lisina-d-anfetamina como un método de administración de d-anfetamina para el tratamiento de ADHD u otras afecciones indicadas.

Ejemplo 14. Biodisponibilidad intranasal de L-lisina-d-anfetamina en comparación con d-anfetamina.

Tal como se muestra en las Figs. 23-24, la biodisponibilidad de d-anfetamina después de la administración intranasal en bolo de L-lisina-d-anfetamina fue aproximadamente 5 por ciento de la de las dosis equivalentes de sulfato de d-anfetamina con valores de AUC_{inf} de 56 y 1032, respectivamente. La C_{max} de d-anfetamina después de la administración de L-lisina-d-anfetamina por la vía intranasal también fue aproximadamente 5 por ciento de la de la cantidad equivalente de sulfato de d-anfetamina con valores de 78,6 ng/ml y 1962,9 ng/ml, respectivamente. Como ocurre con la administración intravenosa, el T_{max} de la concentración de la d-anfetamina se retardó sustancialmente para la L-lisina-d-anfetamina (60 minutos) en comparación con el T_{max} del sulfato de d-anfetamina (5 minutos), reflejando nuevamente la hidrólisis gradual de la L-lisina-d-anfetamina. Una alta concentración de L-lisina-d-anfetamina intacta se detectó después de la dosificación intranasal, sugiriendo que la gran reducción en la biodisponibilidad de d-anfetamina se debió a la hidrólisis mínima de la L-lisina-d-anfetamina cuando se administra por esta vía. Parece que solamente pueden administrarse cantidades mínimas de d-anfetamina por administración intranasal de L-lisina-d-anfetamina.

Ejemplo 15. Biodisponibilidad intravenosa de L-lisina-d-anfetamina en comparación con d-anfetamina.

Tal como se muestra en las Figs. 25-26, la biodisponibilidad de la d-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de L-lisina-d-anfetamina fue aproximadamente la mitad de la de la dosis equivalente de sulfato de d-anfetamina con valores de AUC_{inf} de 237,8 y 420,2, respectivamente. La C_{max} de la d-anfetamina después de la administración de L-lisina-d-anfetamina fue sólo aproximadamente un cuarto de la de la cantidad equivalente de d-anfetamina con valores de 99,5 y 420,2, respectivamente. El T_{max} de la concentración de d-anfetamina se retrasó sustancialmente para la L-lisina- d-anfetamina (30 minutos) en comparación con el T_{max} del sulfato de d-anfetamina (5 minutos), reflejando la hidrólisis gradual de la L-lisina-d-anfetamina. En conclusión, la biodisponibilidad de d-anfetamina por la vía intravenosa se reduce sustancialmente y se retrasa cuando se administra como L-lisina-d-anfetamina. Además, la biodisponibilidad es menor que la obtenida por administración oral de la dosis equivalente de L-lisina-d-anfetamina.

Resumen de los datos de biodisponibilidad en ratas por LC/MS/MS

Las siguientes tablas resumen los datos de biodisponibilidad recolectados en los experimentos tratados en los ejemplos 13-15. Las Tablas 15-17 resumen los parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina después de la administración oral, intranasal o intravenosa en bolo de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina.

Tabla 15. Parámetros farmacocinéticos de α -anfetamina después de la administración oral de L-lisina- α -anfetamina o α -anfetamina en dosis de escalamiento

Vía	Fármaco	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC(0-8) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)	F (%)	AUC/Dosis (ng.h.kg/ml/mg)	C _{max} /dosis ng.kg/ml/mg
Oral	L-lisina- α -anfetamina	1,5	59,6	3	308	331	61	220,7	39,7
Oral	α -anfetamina	1,5	142,2	0,5	446	461	84	307,3	94,8
Oral	L-lisina- α -anfetamina	3	126,9	1,5	721	784	72	261,3	42,3
Oral	α -anfetamina	3	217,2	1,5	885	921	84	307,0	72,4
Oral	L-lisina- α -anfetamina	6	310,8	3	1.680	1.797	82	299,5	51,8
Oral	α -anfetamina	6	815,3	0,25	1.319	1.362	62	227,0	135,9
Oral	L-lisina- α -anfetamina	12	412,6	5	2.426	2.701	62	225,1	34,4
Oral	α -anfetamina	12	1.533,1	0,25	4.252	4.428	101	369,0	127,8
Oral	L-lisina- α -anfetamina	60	2.164,3	5	9995,1	11.478	52	191,3	36,1
Oral	α -anfetamina	60	13.735	1	32.323	48.707	223	811,8	228,9

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos de *d*-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de L-lisina-*d*-anfetamina

Vía	Fármaco	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC(0-24) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)
IV	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	1,5	99,5	0,5	237,8	237,9
IV	<i>d</i> -anfetamina	1,5	420,2	0,083	546,7	546,9

Tabla 17. Parámetros farmacocinéticos de *d*-anfetamina después de la administración intranasal de L-lisina-*d*-anfetamina.

Vía	Fármaco	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC(0-1) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)
IN	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	10,16	78,6	1	56	91
IN	<i>d</i> -anfetamina	4,12	1962,9	0,083	1032	7291

- 5 Las Tablas 18-20 resumen los parámetros farmacocinéticos de L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración oral, intravenosa en bolo, o intranasal de L-lisina-*d*-anfetamina.

Tabla 18. Parámetros farmacocinéticos de L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-*d*-anfetamina en dosis de escalamiento.

Dosis	Fármaco	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (ng/ml)	AUC(0-8) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)	F (%)
Oral	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	1,5	36,5	0,25	59,4	60	2,6
Oral	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	3	135,4	1,5	329,7	332,1	7,2
Oral	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	6	676,8	0,25	1156,8	1170,8	12,8
Oral	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	12	855,9	1	4238,6	4510,4	24,6
Oral	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	60	1870,3	3	8234,3	8499,9	9,3

10

Tabla 19. Parámetros farmacocinéticos de L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de L-lisina-*d*-anfetamina.

Vía	Fármaco	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC(0-24) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)
IV	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	1,5	4513,1	0,083	2.282	2,293

Tabla 20. Parámetros farmacocinéticos de L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración intranasal de L- lisina-*d*-anfetamina

Vía	Fármaco	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (h)	AUC(0-24) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)
IN	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	3	3345,1	0,25	2.580	9.139

Las Tablas 21 y 22 resumen la biodisponibilidad porcentual de la *d*-anfetamina después de la administración oral, intranasal o intravenosa de L-lisina-*d*-anfetamina en comparación con sulfato de *d*-anfetamina.

- 15 Tabla 21. Biodisponibilidad porcentual (AUC inf) de *d*-anfetamina después de la administración de L-lisina-*d*-anfetamina por diversas vías en comparación con la biodisponibilidad después de la administración de sulfato de *d*-anfetamina

Dosis (mg/kg) <i>d</i> -anfetamina base	1,5	3	6	12	60
HED	19,9	39,9	79,7	159,4	797,2
Oral	72	85	132	61	24
IV	43	NA	NA	NA	NA
IN	NA	1	NA	NA	NA

Tabla 22. Biodisponibilidad porcentual (C_{max}) de *d*-anfetamina después de la administración de L-lisina-*d*-anfetamina por diversas vías en comparación con la biodisponibilidad después de la administración de sulfato de *d*-anfetamina.

Dosis (mg/kg) <i>d</i> -anfetamina base	1,5	3	6	12	60
HED	19,9	39,9	79,7	159,4	797,2
Oral	42	58	38	27	16
IV	24	NA	NA	NA	NA
IN	NA	4	NA	NA	NA

Las Tablas 23-28 resumen las concentraciones en el transcurso del tiempo de *d*-anfetamina y L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración oral, intranasal o intravenosa de *d*-anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina.

- 5 Tabla 23. Concentraciones en el transcurso del tiempo de *d*-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de L-lisina-*d*-anfetamina o sulfato de *d*-anfetamina en dosis que contenían 1,5 mg/kg de *d*-anfetamina base.

Tiempo (horas)	Concentración (ng/ml)	
	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	sulfato de <i>d</i> -anfetamina
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

Tabla 24. Concentraciones en el transcurso del tiempo de L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración intravenosa en bolo de lisina-*d*-anfetamina en una dosis que contenía 1,5 mg/kg de *d*-anfetamina base.

Tiempo (horas)	Concentración (ng/ml)
	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina
0	0
0,083	4513,1
0,5	1038,7
1,5	131,4
3	19,3
5	17,9
8	8,7
24	11,5

- 10 Tabla 25. Concentraciones en el transcurso del tiempo de *d*-anfetamina después de la administración oral de L-lisina-*d*-anfetamina en diversas dosis (mg/kg de *d*-anfetamina base).

Tiempo (horas)	Concentración (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

Tiempo (horas)	Concentración (ng/ml)				
	1,5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	12 mg/kg	60 mg/kg
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

Tabla 26. Concentraciones en el transcurso del tiempo de *d*-anfetamina después de la administración oral de sulfato de *d*-anfetamina en diversas dosis (mg/kg de *d*-anfetamina base).

Tiempo (horas)	Concentración (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

Tabla 27. Concentraciones en el transcurso del tiempo de *d*-anfetamina después de la administración intranasal de L-lisina-*d*-anfetamina o sulfato de *d*-anfetamina en dosis que contenían 3 mg/kg de *d*-anfetamina base.

Tiempo (horas)	Concentración (ng/ml)	
	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	sulfato de <i>d</i> -anfetamina
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

Tabla 28. Concentraciones en el transcurso del tiempo de L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración intranasal de L-lisina-*d*-anfetamina en una dosis que contenía 3 mg/kg de *d*-anfetamina base.

Tiempo (h)	Concentración (ng/ml) L-lisina- <i>d</i> -anfetamina
0	0
0,083	3345,1
0,25	3369,7
0,5	2985,8
1	1359,3

Ejemplo 19. Análisis LC/MS/MS de la biodisponibilidad en perros

Diseño Experimental del Ejemplo:

Este fue un estudio cruzado de dos tratamientos, no aleatorizados. Todos los animales se mantuvieron en su dieta normal y se sometieron a ayuno durante toda la noche previo a la administración de cada dosis. La dosis de L-lisina-d-anfetamina se basó en el peso corporal medido en la mañana de cada día de dosificación. La dosis real administrada se basó en el peso de la jeringa antes y después de la dosificación. Se obtuvieron muestras sanguíneas seriadas de cada animal por venipunción directa de una vena yugular utilizando tubos de vacutainer que contenían heparina sódica como anticoagulante. Las muestras plasmáticas obtenidas se conservaron congeladas hasta el envío a Quest Pharmaceutical Services, Inc. (Newark, DE). El análisis farmacocinético de los resultados del ensayo plasmático fue realizado por Calvert. Los animales fueron tratados de la siguiente manera:

# de perro/Sexo	Vía de administración	Tratamiento	Concentración de Dosis (mg/ml)	Volumen de Dosis (ml/kg)	Nivel de Dosis (mg/kg)
3M	PO	1	0,2	10	2
3M	IV	2	1	2	2

Las unidades mg en la concentración de dosis y nivel de dosis se refieren a la forma de base libre del artículo de ensayo.

Administración del Artículo de ensayo:

Oral: El artículo de ensayo se administró a cada animal a través de una cebadura oral única. El Día 1, los animales recibieron la dosis oral por cebadura utilizando un tubo esofágico unido a una jeringa. Los tubos de dosificación se enjuagaron con aproximadamente 20 ml de agua corriente para asegurar que se administrara la solución de dosificación requerida.

Intravenosa: El día 8, los animales recibieron L-lisina-d-anfetamina como infusión intravenosa única de 30 minutos en una vena cefálica.

Recolección de muestras:

Formulaciones de dosificación: Tras la administración, la formulación de dosificación restante se guardó y se conservó congelada.

Sangre: Se recolectaron muestras sanguíneas seriadas (2 ml) utilizando tubos de venipunción que contenían heparina sódica. Se tomaron muestras sanguíneas a las 0, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, y 72 horas posteriores a la dosificación oral. Se recolectaron muestras sanguíneas a las 0, 0,167, 0,33, 0,49 (previo a la finalización de la infusión), 0,583, 0,667, 0,75, 1, 2, 3, 4, 8, 12, y 23 horas posteriores al comienzo de la infusión intravenosa. Las muestras sanguíneas recolectadas se enfriaron inmediatamente.

Plasma: Se obtuvieron muestras de plasma mediante centrifugación de las muestras sanguíneas. Se transfirieron muestras plasmáticas por duplicado (aproximadamente 0,2 ml cada una) a viales de plástico preetiquetados y se conservaron congelados a aproximadamente -70°C.

Análisis de muestras:

Se analizaron las muestras de plasma para determinar L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina utilizando un método validado de LC-MS/MS con un LLOQ de 1 ng/ml para ambos analitos.

Se utilizó Microsoft Excel (Versión 6, Microsoft Corp., Redmond, WA) para el cálculo de la concentración plasmática media y graficar los datos de concentración plasmática-tiempo. El análisis farmacocinético (no compartimental) se realizó utilizando el programa de software WinNonlin® (Versión 4.1, Pharsight, Inc. Mountain View, CA). La concentración máxima, C_{max} , y el tiempo hasta la C_{max} , T_{max} , fueron valores observados. El área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) se determinó utilizando reglas del trapecio lineales-logarítmicas. La constante de velocidad terminal aparente (λ_z) se obtuvo utilizando regresión lineal de cuadrados mínimos con inspección visual de los datos para determinar el número apropiado de puntos (mínimo de 3 puntos de datos) para calcular λ_z . $AUC_{(0-inf)}$ se calculó como la suma de $AUC_{(0-t)}$ y C_{pred}/λ_z , donde C_{pred} era la concentración prevista al momento de la última concentración cuantificable. La depuración plasmática (CL/F) se determinó como la relación Dosis/ $AUC_{(0-inf)}$. El tiempo de residencia medio (MRT) se calculó como la relación $AUMC_{(0-inf)}/AUC_{(0-inf)}$, en la que $AUMC_{(0-inf)}$ era el área bajo la curva de primer momento desde tiempo cero a infinito. El volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) se estimó como $CL \cdot MRT$. La vida media se calculó como $\ln 2/\lambda_z$. La biodisponibilidad oral (F) se calculó como la relación entre $AUC_{(0-inf)}$ después de la dosificación oral y $AUC_{(0-inf)}$ después de la dosificación intravenosa. Los estadísticos descriptivos (media y desviación estándar) de los parámetros farmacocinéticos se calcularon utilizando Microsoft Excel.

Los objetivos de este estudio fueron caracterizar la farmacocinética de L-lisina-*d*-anfetamina y *d*-anfetamina después de la administración de L-lisina-*d*-anfetamina en perros beagle machos. Tal como se muestra en la Fig. 27, en un diseño cruzado, se administró L-lisina-*d*-anfetamina a 3 perros beagle machos por vía oral (2 mg/kg) y por vía intravenosa (2 mg/kg, infusión de 30 minutos). Se recolectaron muestras sanguíneas hasta 24 y 72 horas después de la aplicación de las dosis intravenosa y oral, respectivamente. Se analizaron las muestras plasmáticas utilizando un análisis de LC-MS/MS que proporcionó un LLOQ de 1 ng/ml para ambos analitos.

Los perfiles medios de concentración plasmática-tiempo de L-lisina-*d*-anfetamina y *d*-anfetamina después de la dosis intravenosa u oral de L-lisina-*d*-anfetamina se presentan en las Figs. 29 y 30, respectivamente. Los perfiles comparativos de L-lisina-*d*-anfetamina respecto de *d*-anfetamina después de ambas vías se describen en las Figs. 27-28. Los gráficos individuales se describen en las Figs. 31-32. Los parámetros farmacodinámicos se resumen en las Tablas 29-37.

Después de la infusión intravenosa de 30 minutos de L-lisina-*d*-anfetamina, la concentración plasmática alcanzó un máximo al final de la infusión. La concentración de L-lisina-*d*-anfetamina posterior a la infusión se redujo muy rápidamente de una manera biexponencial, y cayó debajo del límite cuantificable (1 ng/ml) aproximadamente 8 horas después de la dosis. Los resultados del análisis farmacocinético no compartimental indican que la L-lisina-*d*-anfetamina es un compuesto de alta depuración con un volumen moderado de distribución (V_{ss}) que se aproxima al agua corporal total (0,7 L/kg). El valor de depuración media fue 2087 ml/h•kg (34,8 ml/min•kg) y fue similar al flujo sanguíneo hepático en el perro (40ml/min•kg). En consecuencia, la L-lisina-*d*-anfetamina es un compuesto de extracción hepática moderada a elevada con primeros efectos de pasaje significativos (incluyendo la conversión en *d*-anfetamina) después de la administración oral.

La L-lisina-*d*-anfetamina se absorbió rápidamente después de la administración oral con T_{max} a las 0,5 horas en los tres perros. La biodisponibilidad oral absoluta media fue 33%. Debido a que se esperan primeros efectos de pasaje significativos para la L-lisina-*d*-anfetamina, un 33% de biodisponibilidad sugiere que la L-lisina-*d*-anfetamina es muy bien absorbida en el perro. La vida media terminal aparente fue 0,39 horas, indicando la rápida eliminación, según se observó tras la administración intravenosa.

Los perfiles de concentración plasmática-tiempo de la *d*-anfetamina después de la administración oral o intravenosa de L-lisina-*d*-anfetamina fueron muy similares, con los valores de C_{max} , T_{max} y AUC para ambas vías esencialmente iguales. En una dosis oral de 2 mg/kg de L-lisina-*d*-anfetamina, la C_{max} media de *d*-anfetamina fue 104,3 ng/ml. La vida media de la *d*-anfetamina fue 3,1 a 3,5 horas, mucho más larga en comparación con la L-lisina-*d*-anfetamina.

En este estudio, la L-lisina-*d*-anfetamina fue infundida durante un período de tiempo de 30 minutos. Debido a la rápida depuración de la L-lisina-*d*-anfetamina, es posible que la biodisponibilidad de la *d*-anfetamina proveniente de la L-lisina-*d*-anfetamina se redujera si se administrara una dosis similar por inyección de bolo intravenoso. Aun cuando se administró como infusión, la biodisponibilidad de la *d*-anfetamina proveniente de la L-lisina-*d*-anfetamina no excedió la de una dosis similar administrada por vía oral y el tiempo hasta la concentración máxima se retrasó sustancialmente. Estos datos también respaldan la idea de que la L-lisina-*d*-anfetamina produce una reducción en la propensión al abuso de la *d*-anfetamina por inyección intravenosa.

Tabla 29. Parámetros farmacocinéticos de L-lisina-*d*-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración oral o intravenosa de L-lisina-*d*-anfetamina (1 mg/kg de *d*-anfetamina base).

Vía	Dosis (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)	
Oral	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 : mediana (intervalo)									

Tabla 30. Parámetros farmacocinéticos de la *d*-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración oral o intravenosa de L-lisina-*d*-anfetamina (1 mg/kg de *d*-anfetamina base).

Vía	Dosis (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)

Vía	Dosis (mg/kg)	C _{max} (ng/ml)	T _{max} ^a (h)	AUC(inf) (ng•h/ml)	t _{1/2} (h)
Oral	2	104,3	2,0	728,0	3,48
	(0,00)	(21,8)	(2-2)	(204,9)	(0,4)
^a : mediana (intervalo)					

Tabla 31. Farmacocinética de la L-lisina-d-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración intravenosa de L-lisina-d-anfetamina (1 mg/kg de d-anfetamina base).

Vía de dosificación: infusión iv de 30 minutos			Dosis: 2 mg/kg/h (forma libre)					
ID del Perro	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
Media	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
^a : mediana (intervalo); ^b : no determinado								
Las abreviaturas de los parámetros farmacocinéticos son las siguientes: C _{max} , concentración plasmática máxima observada; AUC(0-t), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde 0 hasta el último punto de medición; AUC (0-inf), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo; T _{1/2} : vida media terminal aparente; CL, depuración después de la administración iv; MRT, tiempo de residencia medio; V _{ss} , volumen de distribución en estado estable.								

Tabla 32. Parámetros farmacocinéticos de la L-lisina-d-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (1 mg/kg de d-anfetamina base).

Vía de dosificación: Oral			Dosis: 2 mg/kg (forma libre)					
ID del Perro	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
Media	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 : mediana (intervalo)								
Las abreviaturas de los parámetros farmacocinéticos son las siguientes: C _{max} , concentración plasmática máxima observada; T _{max} : tiempo cuando se observa la C _{max} ; AUC(0-t), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde 0 hasta el último punto de medición; AUC (0-inf), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo; T _{1/2} : vida media terminal aparente; CL/F, depuración oral; MRT, tiempo de residencia medio; F, biodisponibilidad.								

Tabla 33. Farmacocinética de la L-lisina-d-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración intravenosa de L-lisina-d-anfetamina (1 mg/kg de d-anfetamina base).

Vía de dosificación: infusión iv de 30 minutos (forma libre)			Dosis: 2 mg/kg de L-lisina-d-anfetamina		
ID del Perro	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
Media	113,2	1,00	659,4	672,5	3,14
SD	3,2	0,67-2,0	97	85,7	0,4
^a : mediana (intervalo); Las abreviaturas de los parámetros farmacocinéticos son las siguientes: C _{max} , concentración plasmática máxima observada; T _{max} : tiempo cuando se observa la C _{max} ; AUC(0-t), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde 0 hasta el último punto de medición; AUC (0-inf), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo; t _{1/2} : vida media terminal aparente; CL/F, depuración oral; MRT, tiempo de residencia medio; F, biodisponibilidad.					

Tabla 34. Farmacocinética de la L-lisina-d-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina (1 mg/kg de d-anfetamina base).

Vía de Dosificación: Oral			Dosis: 2 mg/kg de L-lisina-d-anfetamina (forma libre)		
ID del Perro	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
Media	104,3	2,0	706,2	728,0	3,48
SD	21,8	2,0-2,0	222,1	204,9	0,4
^a : mediana (intervalo); Las abreviaturas de los parámetros farmacocinéticos son las siguientes: C _{max} , concentración plasmática máxima observada; T _{max} : tiempo cuando se observa la C _{max} ; AUC(0-t), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo desde 0 hasta el último punto de medición; AUC (0-inf), área total bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo; t _{1/2} : vida media terminal aparente; CL/F, depuración oral; MRT, tiempo de residencia medio; F, biodisponibilidad.					

Tabla 35. Farmacocinética de la d-anfetamina en perros Beagle macho después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,8 mg/kg de d-anfetamina base).

Tiempo (horas)	Concentración plasmática media		Desviación estándar (SD)		Coeficiente de variación (CV)	
	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina
0	0	0	0	0	0	0
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

Tabla 36. Farmacocinética de la d-anfetamina en perros Beagle hembra después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,8 mg/kg de d-anfetamina base)

Tiempo (horas)	Concentración plasmática media		Desviación estándar (SD)		Coeficiente de variación (CV)	
	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina
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

Tabla 37. Parámetros farmacocinéticos de la d-anfetamina en perros Beagle macho y hembra después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina (1,8 mg/kg de d-anfetamina base).

Parámetro	Machos		Hembras	
	Compuesto		Compuesto	
	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina	d-anfetamina	L-lisina-d-anfetamina
AUC _{inf}	3088,9	2382,2	2664,5	2569,9
Porcentaje	100	77	100	96
C _{max}	431,4	291,8	308,8	273,5
Porcentaje	100	67	100	89
T _{max} (horas)	1	2	1	2
Porcentaje	100	200	100	200

Ejemplo 20. Efectos cardiovasculares retrasados de la L-lisina-d-anfetamina en comparación con d-anfetamina después de la infusión intravenosa.

- 5 La presión sanguínea (BP) sistólica y diastólica son incrementadas por la d-anfetamina aun en dosis terapéuticas. Debido a que se espera que la L-lisina-d-anfetamina libere d-anfetamina (aunque lentamente) como resultado del metabolismo sistémico, se realizó un estudio preliminar utilizando dosis equimolares de d-anfetamina o L-lisina-d-anfetamina en 4 perros (2 machos y 2 hembras). Los resultados sugieren que el profármaco amida está inactivo y
- 10 que la liberación lenta de algo de d-anfetamina se produce, comenzando 20 minutos después de la primera dosis. Con respecto a la d-anfetamina, sin embargo, los efectos son menos fuertes. Por ejemplo, la presión sanguínea media se grafica en la Fig. 35. En forma coherente con datos previamente publicados (Kohli y Goldberg, 1982), se observó que pequeñas dosis de d-anfetamina tenían efectos rápidos sobre la presión sanguínea. La dosis más pequeña (0,202 mg/kg, equimolar a 0,5 mg/kg de L-lisina-d-anfetamina) produjo una duplicación aguda de la BP media seguido por una lenta recuperación durante 30 minutos.
- 15 En cambio, la L-lisina-d-anfetamina produjo muy poco cambio en la BP media hasta aproximadamente 30 minutos después de la inyección. En ese momento, la presión aumentó en aproximadamente 20-50%. La liberación continua de d-anfetamina es probablemente responsable del incremento lento y estable en la presión sanguínea durante el curso restante del experimento. Con inyecciones posteriores, se observa que la d-anfetamina repite su efecto en una forma no dependiente de la dosis. Es decir, el incremento de 10 veces en la dosis desde la primera inyección
- 20 produjo un incremento hasta la misma presión máxima. Esto puede reflejar el estado de los niveles de catecolamina en las terminales nerviosas con la estimulación sucesiva de inyecciones en bolo de d-anfetamina. Obsérvese que el incremento en la presión sanguínea media observado después de las dosis sucesivas de L-lisina-d-anfetamina (Fig. 35) produce un efecto más gradual y menos intenso. Se observaron resultados similares para la presión del ventrículo izquierdo (Fig. 36). Estos resultados también justifican la reducción significativa en la biodisponibilidad de
- 25 d-anfetamina por vía intravenosa cuando se administra como L-lisina-d-anfetamina. Como resultado, se elimina la aparición rápida del efecto farmacológico de d-anfetamina que es buscado por las personas que se inyectan el fármaco.

Tabla 38. Efectos de la L-lisina-d-anfetamina sobre los Parámetros cardiovasculares en los valores medios de perro anestesiado (n=2)

TRATAMIENTO	Tiempo	SAP	% de cambio	DAP	% de cambio	MAP	% de cambio	LVP	% de cambio
Solución salina al 0,9%	0	81	0	48	0	61	0	87	0
1 ml/kg	30	87	7	54	11	67	10	87	0
L-lisina-d-anfetamina	0	84	0	51	0	64	0	86	0
0,5 mg/kg	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

TRATAMIENTO	Tiempo	SAP	% de cambio	DAP	% de cambio	MAP	% de cambio	LVP	% de cambio
L-lisina- α -anfetamina	0	105	0	55	0	74	0	108	0
1,0 mg/kg	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-lisina- α -anfetamina	0	132	0	71	0	95	0	144	0
5,0 mg/kg	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 - presión arterial sistólica (mmHg) MAP - presión arterial media (mmHg) DAP - presión arterial diastólica (mmHg) LVP - presión del ventrículo izquierdo (mmHg) % de cambio- cambio porcentual desde el Tiempo 0 respectivo.									

Tabla 39. Efectos de la d-anfetamina sobre los parámetros cardiovasculares en los valores medios de perro anestesiado (n=2)

TRATAMIENTO	Tiempo	SAP	% de cambio	DAP	% de cambio	MAP	% de cambio	LVP	% de cambio
solución salina al 0,9%	0	110	0	67	0	84	0	105	0
1 ml/kg	30	108	-2	65	-3	82	-2	101	-3
α -anfetamina	0	111	0	67	0	84	0	104	0
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
α -anfetamina	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
α -anfetamina	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 - presión arterial sistólica (mmHg) MAP - presión arterial media (mmHg) DAP - presión arterial diastólica (mmHg) LVP - presión del ventrículo izquierdo (mmHg) % de cambio- cambio porcentual desde el Tiempo 0 respectivo.									

Ejemplo 21. Respuesta farmacodinámica (Locomotora) a la anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina por administración oral

Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley, se sometieron a ayuno durante toda la noche y se dosificaron por cebadura oral con 6 mg/kg de anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina que contenía la cantidad equivalente de *d*-anfetamina. Se registró la actividad locomotora horizontal (HLA) durante el ciclo de luz utilizando cámaras de actividad de fotocelda (San Diego Instruments). Se registraron los recuentos totales cada 12 minutos durante la duración del ensayo. Se monitorearon las ratas en tres experimentos separados durante 5, 8 y 12 horas, respectivamente. Los recuentos de tiempo vs. HLA para *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina se muestran en las Figs. 37-38. En cada experimento el tiempo hasta la actividad máxima se retrasó y el efecto farmacodinámico fue evidente durante un período de tiempo prolongado para la L-lisina-*d*-anfetamina en comparación con *d*-anfetamina. Los recuentos de actividad total para HLA de ratas dosificadas con Lys-Amp se incrementaron (11-41%) por encima de los inducidos por *d*-anfetamina en los tres experimentos (Tablas 40 y 41).

Tabla 40. Actividad locomotora de ratas a las que se administró por vía oral *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina (5 Horas)

Material de ensayo	Recuentos de actividad total	Recuentos de actividad total por encima de la evaluación basal	Máximo de actividad (Recuentos por 0,2 h)	Tiempo de máximo (Recuentos por 0,2 h)	Tiempo del último recuento por encima de 200 por 0,2 h
Vehículo	4689	4174	80	1,4	-
L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	6417	5902	318	1,8	5h
<i>d</i> -anfetamina	515	0	291	0,6	2,6h

Tabla 41. Actividad locomotora de ratas a las que se administró por vía oral anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina (12 Horas)

Material de ensayo	Recuentos de actividad total	Recuentos de actividad total por encima de la evaluación basal	Máximo de actividad (Recuentos por 0,2 h)	Tiempo de máximo (recuentos por 0,2 h)	Tiempo del último recuento por encima de 100 por 0,2 h
Vehículo	936	0	81	7,2	-
L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	8423	7487	256	1,8	8,6 h
<i>d</i> -anfetamina	6622	5686	223	0,6	6,4 h

Ejemplo 22. Respuesta farmacodinámica a la anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina por administración intranasal

Se dosificaron ratas machos Sprague-Dawley por administración intranasal con 1,0 mg/kg de anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina que contenía la cantidad equivalente de *d*-anfetamina. En un segundo conjunto de animales dosificados en forma similar, se añadió carboximetilcelulosa (CMC) a las soluciones farmacológicas a una concentración de 62,6 mg/ml (aproximadamente 2 veces mayor que la concentración de L-lisina-*d*-anfetamina y 5 veces mayor que el contenido de *d*-anfetamina). Las mezclas farmacológicas de CMC se suspendieron completamente antes de que se administrara cada dosis. La actividad locomotora se monitoreó utilizando el procedimiento descrito en la sección titulada ejemplo 7. Tal como se muestra en las Figs. 39-40, la actividad vs. tiempo (1 hora o 2 horas) se muestra para anfetamina/CMC vs. L-lisina-*d*-anfetamina y se comparó con la de la anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina/CMC. Según se observa en la Fig. 39, la adición de CMC a la L-lisina-*d*-anfetamina redujo la respuesta a la actividad de las ratas dosificadas IN a niveles similares al control de agua/CMC, mientras que no se observó efecto alguno sobre la actividad de la anfetamina por adición de CMC. El incremento en la actividad respecto de la evaluación basal de L-lisina-*d*-anfetamina con CMC fue solo del 9% en comparación con el 34% para Lys-Amp sin CMC cuando se comparó con la actividad observada para los animales dosificados con *d*-anfetamina (Tabla 42). La CMC no tuvo efecto observable sobre la actividad de la *d*-anfetamina inducida por la administración IN.

Tabla 42. Actividad locomotora de la *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina Intranasal con y sin CMC

Fármaco	n	Recuentos de actividad total (1h)	Recuentos de actividad total por encima de la evaluación basal	Porcentaje de <i>d</i> -anfetamina
<i>d</i> -anfetamina	3	858	686	100
<i>d</i> -anfetamina CMC	3	829	657	100
L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	4	408	237	35
L-lisina- <i>d</i> -anfetamina CMC	4	232	60	9
Agua	1	172	0	0
Agua-CMC	1	172	0	0

Ejemplo 23. Respuesta farmacodinámica a la anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina por administración intravenosa (IV)

Se dosificaron ratas machos Sprague-Dawley por administración intravenosa con 1,0 mg/kg de *d*-anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina que contenía la cantidad equivalente de anfetamina. La actividad vs. tiempo (3 horas) se muestra para *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina (Fig. 41). La actividad inducida por la L-lisina-*d*-anfetamina se redujo sustancialmente y el tiempo hasta la actividad máxima se retrasó. La actividad expresada como recuentos de actividad total durante un período de tiempo de tres horas se muestra en la Fig. 41. En incremento en la actividad respecto de la evaluación basal de L-lisina-*d*-anfetamina fue del 34% para la L-lisina-*d*-anfetamina en comparación con la actividad observada para los animales dosificados con *d*-anfetamina (Tabla 43).

Tabla 43. Recuentos de actividad total de *d*-anfetamina vs. L-lisina-*d*-anfetamina después de la administración intravenosa (IV)

Fármaco	n	Recuentos de actividad total 3h	Por encima de la evaluación basal	Porcentaje de <i>d</i> -anfetamina
<i>d</i> -anfetamina	3	1659	1355	100
L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	4	767	463	34
agua	1	304	0	0

Ejemplo 24: Reducción en la toxicidad de la L-lisina-*d*-anfetamina administrada por vía oral

Se administró a tres ratas macho y tres ratas hembra Sprague Dawley una única administración oral de L-lisina-*d*-anfetamina a razón de 0,1, 1,0, 10, 60, 100 o 1000 mg/kg (Tabla 44). Cada animal se observó para determinar signos de toxicidad y muerte los Días 1-7 (siendo el Día 1 el día de la dosis) y una rata/sexo/grupo fue sometida a necropsia tras la muerte (programada o no programada).

Tabla 44. Diagrama de dosificación por administración oral de L-lisina-*d*-anfetamina. Pruebas de Toxicidad.

Grupos	Número de animales		Artículo de ensayo	Dosis (mg/kg)	Concentraciones (mg/ml)
	M	F			
1	3	3	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	0,1	0,01
2	3	3	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	1,0	0,1
3	3	3	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	10	1,0
4	3	3	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	60	6,0
5	3	3	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	100	10
6	3	3	L-lisina- <i>d</i> -anfetamina	1000	100

Las observaciones claves de este estudio incluyen:

- Ninguno de los animales de los Grupos 1-3 mostraron signo observable alguno a lo largo del estudio.
- Todos los animales de los Grupos 4-6 exhibieron un incremento en la actividad motora dentro de las dos horas posteriores a la dosis y que duró hasta el Día 2.
- 5 • Se encontró muerta una rata hembra dosificada con 1000 mg/kg el Día 2. La necropsia reveló cromodacriorrea, cromorrinorrea, estómago distendido (gas), glándulas suprarrenales agrandadas e intestinos edematosos y distendidos.
- Un total de 4 ratas tuvieron lesiones de piel de grados variables de severidad el Día 3.
- 10 • Se practicó eutanasia a una rata macho dosificada con 1000 mg/kg el Día 3 debido a lesiones abiertas de piel en el cuello ventral.
- Todos los animales restantes parecieron normales desde el Día 4 hasta el Día 7.

Se observaron los animales para determinar signos de toxicidad 1, 2 y 4 horas después de la dosis, y se registraron las observaciones una vez por día durante 7 días después de la dosificación y junto a la jaula. Los animales que se encontraron muertos o los moribundos sacrificados fueron sometidos a necropsia y desechados. Un total de un animal/sexo/grupo fue sometido a necropsia con la muerte programada o no programada.

Las observaciones junto a la jaula y los hallazgos de la necropsia en bruto se resumen en la Tabla 5. Los datos no son suficientes para establecer una dosis letal, sin embargo el estudio indica que la dosis oral letal de L-lisina-d-anfetamina está por encima de los 1000 mg/kg, debido a que solamente se produjo una muerte en el grupo de seis animales. Aunque se practicó la eutanasia de un segundo animal en este grupo de dosis el Día 3, la misma se realizó por razones humanitarias y se tuvo la sensación de que este animal se hubiera recuperado completamente. Las observaciones sugirieron estrés inducido por el fármaco en los Grupos 4-6 que es característico de la toxicidad de la anfetamina (NTP, 1990; NIOSH REGISTRY NUMBER: SI1750000; Goodman et. al., 1985). Ningún animal mostró ningún signo anormal en los Días 4-7, lo que sugirió la completa recuperación en cada nivel de tratamiento.

Se cree que la falta de datos para respaldar una dosis letal establecida se debe al efecto protector putativo de conjugar la anfetamina con lisina. La L-lisina-*d*-anfetamina intacta ha demostrado ser inactiva, pero se vuelve activa con el metabolismo en la forma no conjugada (*d*-anfetamina). Así, a dosis elevadas, la saturación del metabolismo de la L-lisina-*d*-anfetamina a la forma no conjugada puede explicar la falta de toxicidad observada, que se esperaba para dosis mayores que 100 mg/kg, lo que es consistente con el sulfato de *d*-anfetamina (NTP, 1990). La tasa de formación de *d*-anfetamina y el grado de formación de la anfetamina pueden atribuirse a la toxicidad reducida. Alternativamente, la absorción oral de L-lisina-d-anfetamina también puede saturarse en dichas concentraciones altas, lo que puede sugerir baja toxicidad debido a la biodisponibilidad limitada de la L-lisina-d-anfetamina.

Ejemplo 25: Evaluación *in vitro* de la actividad farmacodinámica de la L-lisina-d-anfetamina.

Se anticipó que la acilación de la anfetamina, como en los conjugados de aminoácidos tratados aquí, reduciría significativamente la actividad estimulante del fármaco progenitor. Por ejemplo, Marvola (1976) mostró que la N-acetilación de la anfetamina eliminó completamente los efectos crecientes de la actividad locomotora en ratones. Para confirmar que el conjugado no estaba actuando directamente como un estimulante, ensayamos (Novascreen, Hanover, MD) la unión específica de Lys-Amp (10^{-9} a 10^{-5} M) a la dopamina recombinante humana y los sitios de unión de transporte de norepinefrina utilizando ensayos de unión de radioligandos estándar. Los resultados (véase la Tabla 45) indican que Lys-Amp no se unió a estos sitios. No parece posible que el conjugado retenga la actividad estimulante en vistas de estos resultados. (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).

Tabla 45. Resultados de los experimentos de unión del radioligando con L-lisina-d-anfetamina

Ensayo	Radioligando	Compuesto de Referencia	Ki (M) para el Compuesto de Referencia.	Actividad*
Transportador de NE	[3H]-Nisoxetina	Desipramina	$4,1 \times 10^{-9}$	No
Transportador de DA	[3H]-WIN35428	GBR-12909	$7,7 \times 10^{-9}$	No
*No se define ninguna actividad que produzca la inhibición de entre -20% y 20% de la unión al radioligando (Novascreen).				

Ejemplo 26: Evaluación in vitro de "Ensayos de cocina" para liberar anfetamina.

Se anticipó que los químicos ilegales realizarían intentos por tratar el compuesto con diversos métodos químicos y físicos fácilmente accesibles por medio de los cuales liberar anfetamina libre del conjugado. Una preparación resistente al abuso tendría la característica adicional de no liberar d-anfetamina cuando se expone a agua, ácido (vinagre), base (polvo de hornear y bicarbonato de sodio), y calor. En varios ensayos con L-lisina-d-anfetamina y GGG-Amp, no se detectó anfetamina después de los siguientes tratamientos:

	Vinagre	Agua corriente	Polvo de hornear	Bicarbonato de sodio
L-lisina-d-anfetamina	0%	0%	0%	0%
Gly ₃ -Amp	0%	0%	0%	0%

Las muestras se calentaron hasta ebullición durante 20-60 minutos en cada ensayo.

Ejemplo 27. Biodisponibilidad de diversos compuestos aminoácido-anfetamina administrados por las vías oral, intranasal e intravenosa.

- 10 *Administración oral.* Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley, se sometieron a ayuno durante toda la noche, y se dosificaron por cebadura oral con anfetamina o conjugados aminoácido-anfetamina que contenían la cantidad equivalente de anfetamina.

Administración intranasal. Se dosificaron ratas macho Sprague-Dawley por administración intranasal con 1,8 mg/kg de anfetamina o lisina-anfetamina que contenía la cantidad equivalente de anfetamina.

- 15 El desempeño relativo *in vivo* de diversos compuestos aminoácido-anfetamina se muestra en las Figs. 42-50 y se resume en la Tabla 46. La biodisponibilidad intranasal de anfetamina de Ser-Amp se redujo en alguna medida respecto de la anfetamina libre. Sin embargo, este compuesto no era bioequivalente con la anfetamina por la vía de administración oral. La Fenilalanina era bioequivalente con la anfetamina por la vía de administración oral, sin embargo se observó poca o ninguna reducción en la biodisponibilidad por las vías de administración parenterales.
- 20 Gly₃-Amp tuvo una biodisponibilidad casi igual (90%) por la vía oral acompañada por una reducción en la C_{max} (74%). Además, Gly₃-Amp mostró una reducción en la biodisponibilidad con respecto a la anfetamina por las vías intranasal e intravenosa.

Tabla 46. Biodisponibilidad porcentual de los compuestos aminoácido-anfetamina administrados por las vías oral, intranasal o intravenosa (todas las referencias excepto L-lisina-d-anfetamina).

Fármaco	Oral		Intranasal		Intravenosa	
	Porcentaje de AUC	Porcentaje de C_{max}	Porcentaje de AUC	Porcentaje de C_{max}	Porcentaje de AUC	Porcentaje de C_{max}
Anfetamina	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
Gulonato-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
dK /K-Amp	16	7	2	2	NA	NA
LE-Amp	40	28	6	6	NA	NA

Fármaco	Oral		Intranasal		Intravenosa	
	Porcentaje de AUC	Porcentaje de C_{max}	Porcentaje de AUC	Porcentaje de C_{max}	Porcentaje de AUC	Porcentaje de C_{max}
H-Amp	16	21	22	42	NA	NA

Ejemplo 28. Reducción en la C_{max} oral de conjugados de d-anfetamina.

Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley, se sometieron a ayuno durante toda la noche y se dosificaron por cebadura oral con conjugado de anfetamina o sulfato de d-anfetamina. Todas las dosis contenían cantidades equivalentes de d-anfetamina base. Las concentraciones plasmática de d-anfetamina se midieron mediante ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). El ensayo es específico para d-anfetamina produciéndose solo mínima reactividad (0,6%) del metabolito principal de la d-anfetamina (para-hidroxid-anfetamina). Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina se midieron por LC/MS/MS cuando se indica en los ejemplos.

Ejemplo 29. Reducción en la biodisponibilidad intranasal (AUC y C_{max}) de conjugados de d-anfetamina.

Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley y se administraron dosis colocando 0,02 ml de agua que contenía el conjugado de anfetamina o sulfato de d-anfetamina en las fosas nasales. Todas las dosis contenían cantidades equivalentes de d-anfetamina base. Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina se midieron mediante ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). El ensayo es específico para d-anfetamina produciéndose solo mínima reactividad (0,6%) del metabolito principal de la d-anfetamina (para-hidroxid-anfetamina). Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina se midieron por LC/MS/MS cuando se indica en los ejemplos.

Ejemplo 30. Reducción en la biodisponibilidad intravenosa (AUC y C_{max}) de conjugados de d-anfetamina.

Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley y se administraron dosis por inyección intravenosa en la vena de la cola de 0,1 ml de agua que contenía el conjugado de anfetamina o sulfato de d-anfetamina. Todas las dosis contenían cantidades equivalentes de d-anfetamina base. Las concentraciones plasmática de d-anfetamina se midieron mediante ELISA (Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). El ensayo es específico para d-anfetamina produciéndose solo mínima reactividad (0,6%) del metabolito principal de la d-anfetamina (para-hidroxid-anfetamina). Las concentraciones plasmáticas de d-anfetamina y L-lisina-d-anfetamina se midieron por LC/MS/MS cuando se indica en los ejemplos.

Ejemplo 31. Unión de anfetamina a una variedad de restos químicos

Los ejemplos anteriores demuestran el uso de un conjugado de anfetamina a un resto químico, tal como un aminoácido, que es útil en la reducción del potencial de sobredosis manteniendo al mismo tiempo su valor terapéutico. La efectividad de la unión de la anfetamina a un resto químico se demostró a través de la unión de la anfetamina a lisina (K); sin embargo, los ejemplos anteriores solo pretenden ser ilustrativos. La unión de la anfetamina a cualquier variedad de restos químicos (es decir péptidos, glicopéptidos, carbohidratos, nucleósidos o vitaminas) se describe a continuación a través de procedimientos similares utilizando los siguientes materiales de partida ilustrativos.

Ejemplos de Anfetamina sintética (referencia)

Síntesis de Gly₂-Amp

Gly₂-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-Gly-Gly-OSu.

Síntesis de Glu₂-Phe-Amp

Glu₂-Phe-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-OSu y el conjugado farmacológico inicial fue Phe-Amp (véase la síntesis de Phe-Amp).

Síntesis de His-Amp

His-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-His(Trt)-OSu.

Síntesis de Lys-Gly-Amp

Lys-Gly-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-Lys(Boc)-OSu y el conjugado farmacológico inicial fue Gly-Amp (véase la síntesis de Gly-Amp).

Síntesis de Lys-Glu-Amp

Lys-Glu-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-Lys (Boc)-OSu y el conjugado farmacológico inicial fue Glu-Amp.

Síntesis de Glu-Amp

- 5 Glu-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-Glu(OtBu)-OSu.

Síntesis de (d)-Lys-(l)-Lys-Amp

(d)-Lys-(l)-Lys-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el aminoácido utilizado como material de partida fue Boc-(d)-Lys(Boc)-(l)-Lys(Boc)-OSu.

10 Síntesis de Ácido gulónico-Amp

Gul-Amp se sintetizó mediante un método similar con excepción de que el carbohidrato utilizado como material de partida fue ácido gulónico-OSu.

Ejemplo 32. Falta de detección de L-lisina-d-anfetamina en el tejido cerebral después de la administración oral.

- 15 Se proporcionó agua según demanda a ratas macho Sprague-Dawley, se sometieron a ayuno durante toda la noche y se dosificaron por cebadura oral con L-lisina-d-anfetamina o sulfato de d-anfetamina. Todas las dosis contenían cantidades equivalentes de *d*-anfetamina base. Tal como se muestra en las Figs. 51A-B, se detectaron niveles similares de *d*-anfetamina en suero así como en el tejido cerebral después de la administración de sulfato de *d*-anfetamina o L-lisina-*d*-anfetamina. El conjugado L- lisina-*d*-anfetamina, sin embargo, estaba presente en cantidades apreciables en suero pero no se detectó en el tejido cerebral, lo que indica que el conjugado no cruza la barrera hematoencefálica para acceder al sitio de acción del sistema nervioso central.
- 20

Ejemplo 33. Evaluación farmacocinética clínica y biodisponibilidad oral de L-lisina-d-anfetamina en comparación con los productos de liberación prolongada de anfetamina Adderall XR® y Dexadrine Spansule® utilizados en el tratamiento de ADHD

- 25 Tabla 47. Grupos de tratamiento y dosificación para la evaluación farmacocinética clínica de L-lisina-d-anfetamina en comparación con Adderall XR® o Dexadrine Spansule®

Fármaco	Grupo de Tratamiento	Número de sujetos	Dosis	Dosis (mg)	Dosis (anfetamina base)
L-lisina-d-anfetamina	A	10	1 cápsula x 25 mg	25	7,37
L-lisina-d-anfetamina	B	10	3 cápsulas x 25 mg	75	22,1
Dexadrine Spansule®	c	10	3 cápsulas x 10 mg	30	22,1
Adderall XR®	D	10	1 cápsula x 30 mg más 1 cápsula x 5 mg	35	21,9

- 30 Se realizó una evaluación clínica de la farmacocinética y biodisponibilidad oral de L-lisina-*d*-anfetamina en seres humanos. Se administró L-lisina-d-anfetamina por vía oral en dosis que se aproximan al extremo inferior (25 mg) y superior (75 mg) del intervalo terapéutico en base al contenido de d-anfetamina base de las dosis. Además, las dosis más altas se compararon con las dosis de Adderall XR® (Shire) o Dexadrine Spansule® (GlaxoSmithKline) que contenían anfetamina base equivalente a la de las dosis superiores de L-lisina-d-anfetamina. Los grupos de tratamiento y las dosis se resumen en la Tabla 47. Todos los niveles por debajo del límite cuantificable (blq < 0,5 ng/ml) fueron tratados como cero a los fines del análisis farmacocinético.

- 35 Las concentraciones de d-anfetamina y del conjugado intacto de L-lisina-d-anfetamina después de la administración de L-lisina-d-anfetamina en la dosis baja y alta para cada sujeto individual así como los parámetros farmacocinéticos se presentan en las Tablas 48-51. Las concentraciones de d-anfetamina después de la administración de Adderall XR® o Dexadrine Spansule® para cada sujeto individual así como los parámetros farmacocinéticos se presentan en las Tablas 52 and 53, respectivamente. Las curvas de concentración-tiempo que muestran el conjugado intacto de L-lisina-d-anfetamina y d-anfetamina (ng/ml, Figuras 52A y 53A y μ M, Figuras 52B y 53B) se presentan en las Figuras 52 y 53. Se observó la liberación prolongada de d-anfetamina de la L-lisina-*d*-anfetamina para ambas dosis y los parámetros farmacocinéticos (C_{max} y AUC) fueron proporcionales a la dosis cuando se compararon los resultados de dosis inferior y superior (Tabla 43, 50 y 54; Figuras 52 y 53). No se observaron niveles significativos de d-anfetamina
- 40

hasta una hora después de la administración. Solo se detectaron pequeñas cantidades (1,6 y 2,0 por ciento de la absorción de fármaco total, respectivamente, para las dosis de 25 y 75 mg; AUC_{inf} – base molar) del conjugado intacto de L-lisina-d-anfetamina, alcanzándose niveles máximos en aproximadamente una hora, Tabla 49 y 51). La pequeña cantidad del conjugado intacto absorbida fue rápida y completamente eliminada, no hallándose ninguna concentración detectable presente a las cinco horas aun para la dosis más alta.

En un diseño cruzado (sujetos idénticos recibieron dosis de Adderall XR® después de un período de lavaje de 7 días), la dosis más alta de L-lisina-d-anfetamina se comparó con una dosis equivalente de Adderall XR®. Adderall XR® es un tratamiento de liberación prolongada una vez por día para ADHD que contiene una mezcla de sales de d-anfetamina y l-anfetamina (cantidades iguales de sulfato de d-anfetamina, sulfato de d-/l-anfetamina, sacarato de d-anfetamina, y aspartato de d-/l-anfetamina). Una dosis equivalente de Dexadrine Spansule® de liberación prolongada (contiene formulación de liberación prolongada de sulfato de d-anfetamina) también se incluyó en el estudio. Según lo observado en los estudios farmacocinéticos en ratas, la administración oral de L-lisina-d-anfetamina dio como resultado curvas de concentración-tiempo de d-anfetamina similares a las de Adderall XR® y Dexadrine Spansule® (Figuras 54 y 55). La biodisponibilidad (AUC_{inf}) de la d-anfetamina después de la administración de L-lisina-d-anfetamina fue aproximadamente equivalente a ambos productos de anfetamina de liberación prolongada (Tabla 54). En el transcurso de doce horas, típicamente el tiempo necesario para el tratamiento de ADHD efectivo una vez por día, la biodisponibilidad para L-lisina-d-anfetamina fue aproximadamente equivalente a la de Adderall XR® (niveles de d-anfetamina más l-anfetamina) y veinte por ciento más alta que la de Dexadrine Spansule®. En base a los resultados de este estudio clínico, la L-lisina-d-anfetamina sería un tratamiento efectivo de una vez por día para ADHD. Además, la L-lisina-d-anfetamina produjo farmacocinética similar en seres humanos y modelos animales, a saber, retraso en la liberación de d-anfetamina que da como resultado una cinética de liberación prolongada. En base a estas observaciones, la L-lisina-d-anfetamina también tendría propiedades de resistencia al abuso en seres humanos.

Tabla 48. Concentraciones y parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina de sujetos individuales después de la administración oral de una dosis de 25 mg de L-lisina- α -anfetamina a seres humanos.

Tiempo en Horas	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	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
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
Parámetro	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	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

Tiempo en Horas	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	SD	CV%
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} (horas)	4	3	2	3	4	4	4	2	2	3	3,1	0,876	28,2
T _{1/2} (horas)	10,32	11,18	8,36	11,18	8,16	11,22	9,68	10,43	9,06	7,22	9,68	1,43	14,7

Tabla 49. Concentraciones y parámetros farmacocinéticos del conjugado intacto de L-lisina-D-anfetamina de sujetos individuales después de la administración oral de una dosis de 25 mg de L-lisina-D-anfetamina a seres humanos.

Tiempo en Horas	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	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
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
Parámetro	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	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

Tiempo en Horas	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	SD	CV%
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} (horas)	1	1	1	1	1	1,5	1	1	1	1	1,05	0,16	15,1
$T_{1/2}$ (horas)	0,47	0,34	0,38	0,47	0,44	-	0,32	-	0,38	0,55	0,419	0,077	18,5

Tabla 50. Concentraciones y parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina de sujetos individuales después de la administración oral de una dosis de 75 mg de L-lisina- α -anfetamina a seres humanos.

Tiempo en Horas	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	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
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
Parámetro	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	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

Tiempo en Horas	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	SD	CV%
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} (horas)	4	4	2	5	5	4	5	3	3	4	3,9	1,0	25,5
T _{1/2} (horas)	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

Tabla 51. Concentraciones y parámetros farmacocinéticos del conjugado intacto de L-lisina-D-anfetamina de sujetos individuales después de la administración oral de una dosis de 75 mg de L-lisina-D-anfetamina a seres humanos.

Tiempo en Horas	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	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
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
Parámetro	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	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

Tiempo en Horas	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	SD	CV%
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} (horas)	1	1	1	1	1,5	1	1	1	1	1	1,05	0,16	15,1
$T_{1/2}$ (horas)	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

Tabla 52. Concentraciones y parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina de sujetos individuales después de la administración oral de una dosis de 35 mg de Adderall XR® (equivalente a una dosis de 75 mg de L-lisina- α -anfetamina en base al contenido de anfetamina base) a seres humanos.

Tiempo en Horas	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	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
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
Parámetro	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	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

Tiempo en Horas	Sujeto 101	Sujeto 104	Sujeto 106	Sujeto 108	Sujeto 109	Sujeto 111	Sujeto 114	Sujeto 115	Sujeto 118	Sujeto 119	Media	SD	CV%
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} (horas)	3	5	5	5	5	4	6	12	6	6	5,70	2,41	42,2
T _{1/2} (horas)	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

Tabla 53. Concentraciones y parámetros farmacocinéticos de d-anfetamina de sujetos individuales después de la administración oral de una dosis de 30 mg de Dexadrine Spansule® (equivalente a una dosis de 75 mg de L-lisina- α -anfetamina en base al contenido de anfetamina base) a seres humanos.

Tiempo en Horas	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	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
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
Parámetro	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	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

Tiempo en Horas	Sujeto 102	Sujeto 103	Sujeto 105	Sujeto 107	Sujeto 110	Sujeto 112	Sujeto 113	Sujeto 116	Sujeto 117	Sujeto 120	Media	SD	CV%
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} (horas)	7	6	5	4	5	5	8	5	8	5	5,80	1,40	24,1
T _{1/2} (horas)	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

Tabla 54. Parámetros farmacocinéticos de anfetamina después de la administración oral de L-lisina-d-anfetamina, Adderall XR® o Dexadrine Spansule®.

Parámetro	Fármaco							
	L-lisina-d-anfetamina 25 mg	Porcentaje ¹	L-lisina-d-anfetamina 75 mg	Porcentaje ¹	Adderall XR®	Porcentaje ¹	Dexadrine Spansule®	Porcentaje ¹
AUC _{0-12h} (ng.h/ml)	205,4	33,6	611,5	100	637,5	104	474,9	78
AUC _{last} (ng.h/ml)	396,7	31,5	1237	100	1401,1	113	1193	96
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} (horas)	3,1	79,5	3,9	100	5,7	146	5,8	149
T _{1/2} (horas)	9,68	94	10,3	100	10,22	99	11,1	108
¹ Porcentaje relativo a la dosis de 75 mg de L-lisina-d-anfetamina								

REIVINDICACIONES

1. L-lisina-d-anfetamina.
2. Mesilato de L-lisina-d-anfetamina
3. Hidrocloruro de L-lisina-d-anfetamina
- 5 4. Una composición farmacéutica en forma de dosificación oral que comprende un compuesto seleccionado de:
L-lisina-d-anfetamina; y
Mesilato de L-lisina-d-anfetamina;
y uno o más aditivos farmacéuticamente aceptables.
- 10 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho compuesto proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de anfetamina sin proporcionar una euforia sustancial.
6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que la composición farmacéutica es un comprimido, una cápsula, un comprimido ovalado, una solución oral o una suspensión oral.
- 15 7. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho compuesto está presente en una cantidad suficiente para proporcionar un área bajo la curva (AUC) terapéuticamente bioequivalente de anfetamina en comparación con la anfetamina sola, pero en una cantidad insuficiente para proporcionar una C_{max} que produzca euforia.
- 20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, donde dicho compuesto está presente en una cantidad suficiente para mantener una curva de liberación sérica de anfetamina en estado estable que proporciona una biodisponibilidad terapéuticamente efectiva de anfetamina pero previene el refuerzo o incremento en las concentraciones séricas sanguíneas como ocurre con la anfetamina sola.
9. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho compuesto está presente en una cantidad de 5 a 500 mg.
10. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que dicho compuesto está presente en una cantidad de 10 a 250 mg.
- 25 11. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en el tratamiento del ADHD en un sujeto.
12. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que el sujeto es un adulto.
13. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en el tratamiento de la narcolepsia.
14. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en el tratamiento de la obesidad.
- 30 15. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 para utilizar en el tratamiento del ADD.
16. La anfetamina en forma de L-lisina-d-anfetamina o una sal de mesilato o hidrocloruro de la misma para utilizar en la reducción del abuso de anfetaminas o sales de las mismas, en un sujeto que la necesita.
- 35 17. La L-lisina-d-anfetamina o una sal de mesilato o hidrocloruro de la misma para proporcionar una anfetamina en una curva de liberación sérica en estado estable sin reforzar las concentraciones séricas sanguíneas, en la que dicha anfetamina es L-lisina-d-anfetamina o una sal de mesilato o hidrocloruro de la misma y en la que dicha anfetamina mantiene una curva de liberación sérica en estado estable que proporciona biodisponibilidad terapéuticamente efectiva de la anfetamina, pero previene el refuerzo de las concentraciones séricas sanguíneas de la anfetamina en comparación con la administración al sujeto de la misma cantidad de anfetamina en forma de D-anfetamina.

40

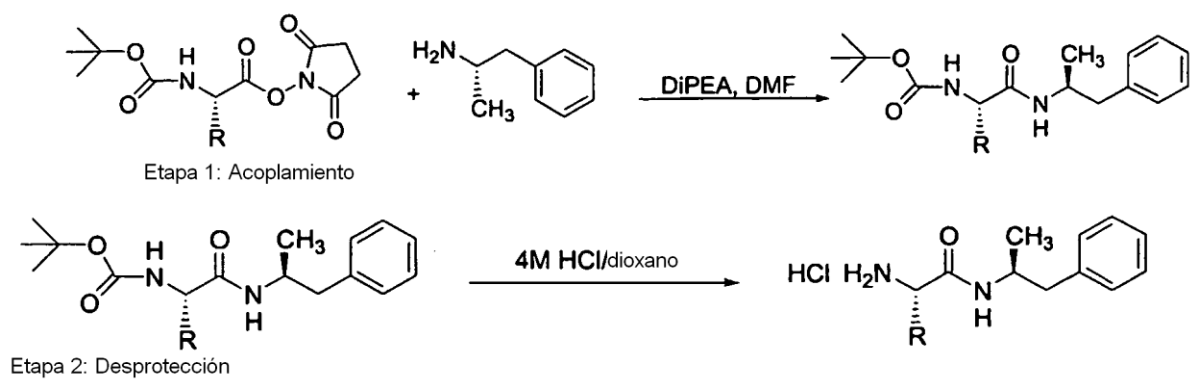


Figura 1

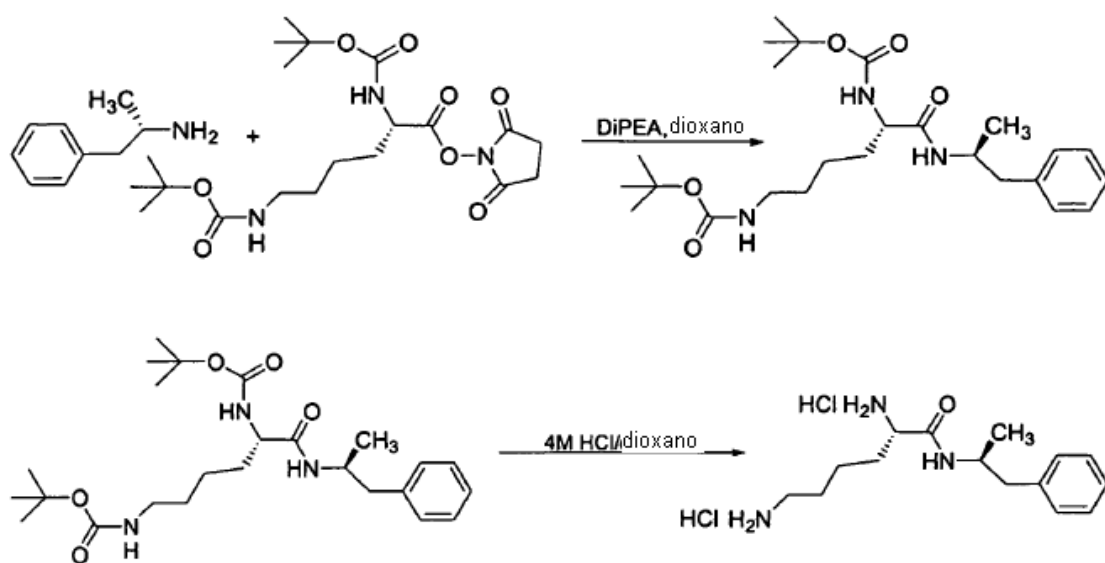


Figura 2

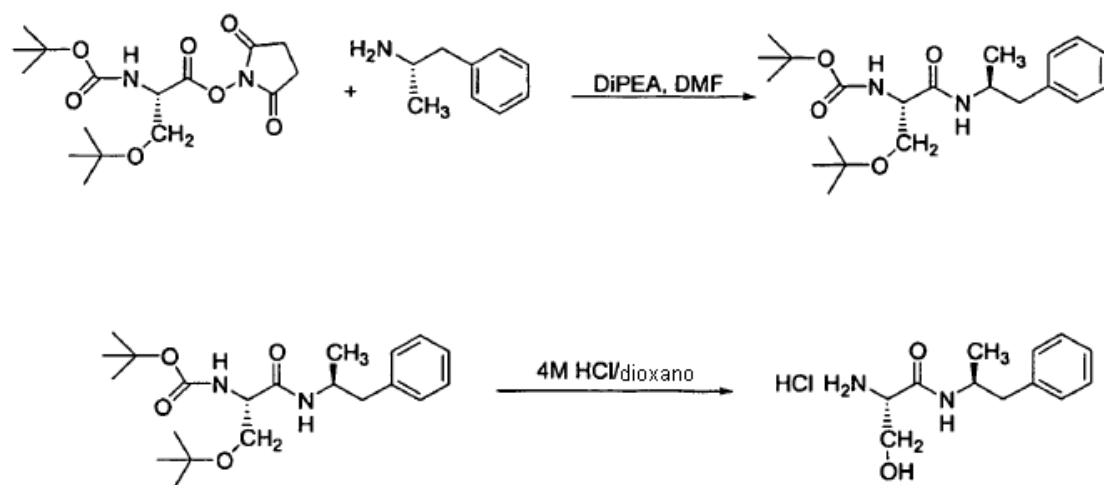


Figura 3

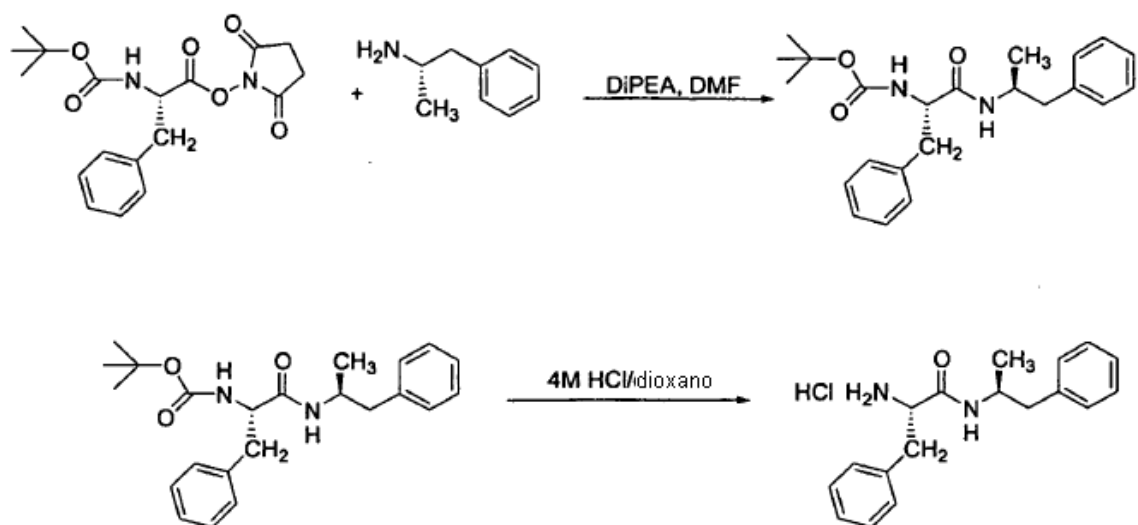


Figura 4

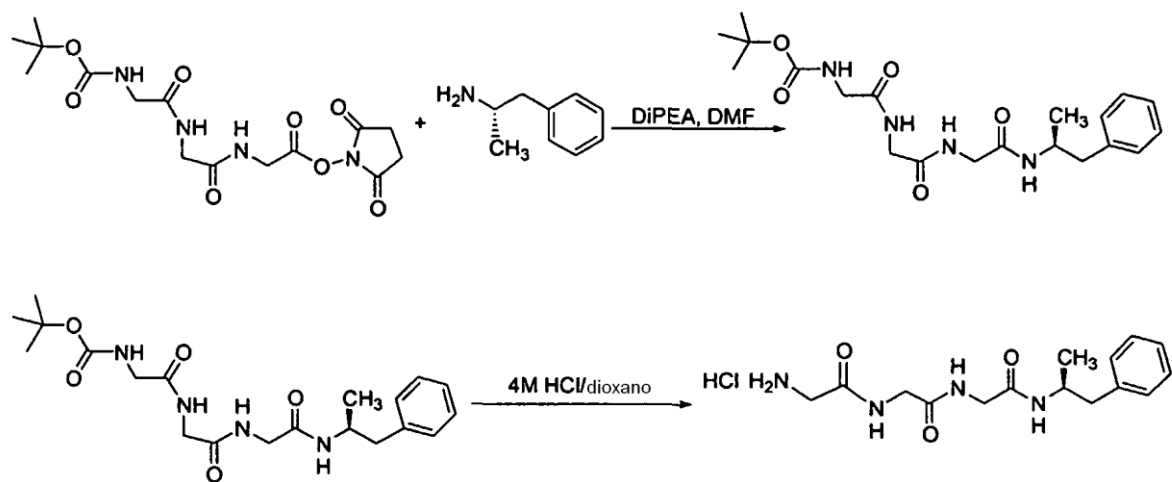


Figura 5

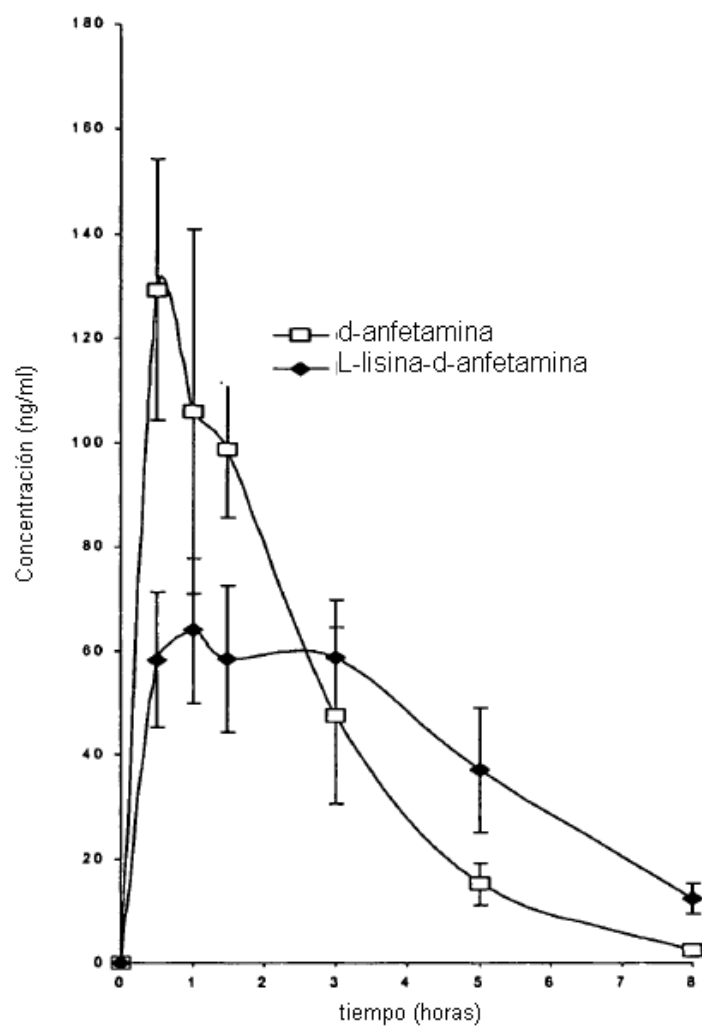


Figura 6

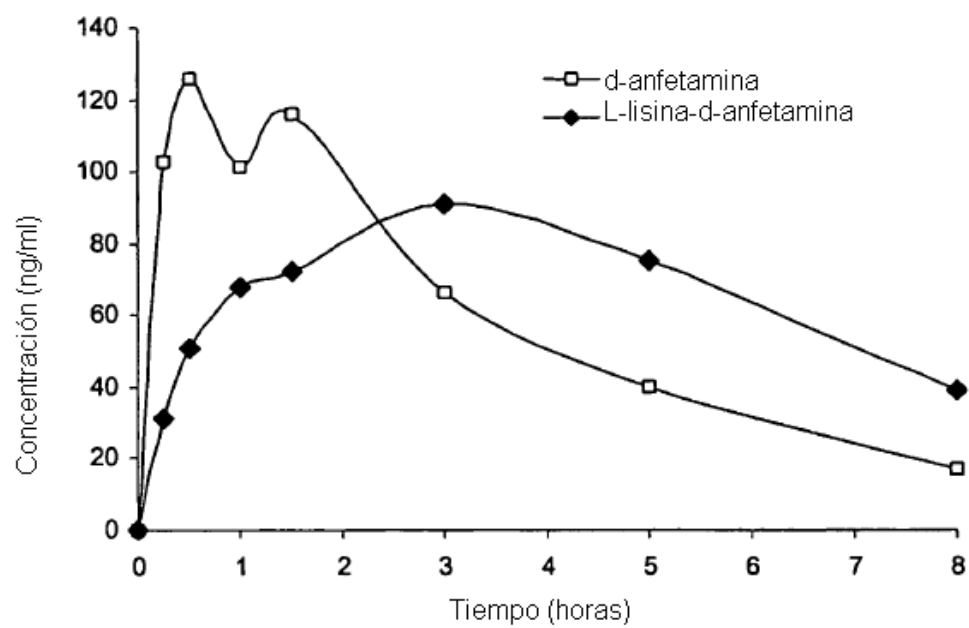


Figura 7

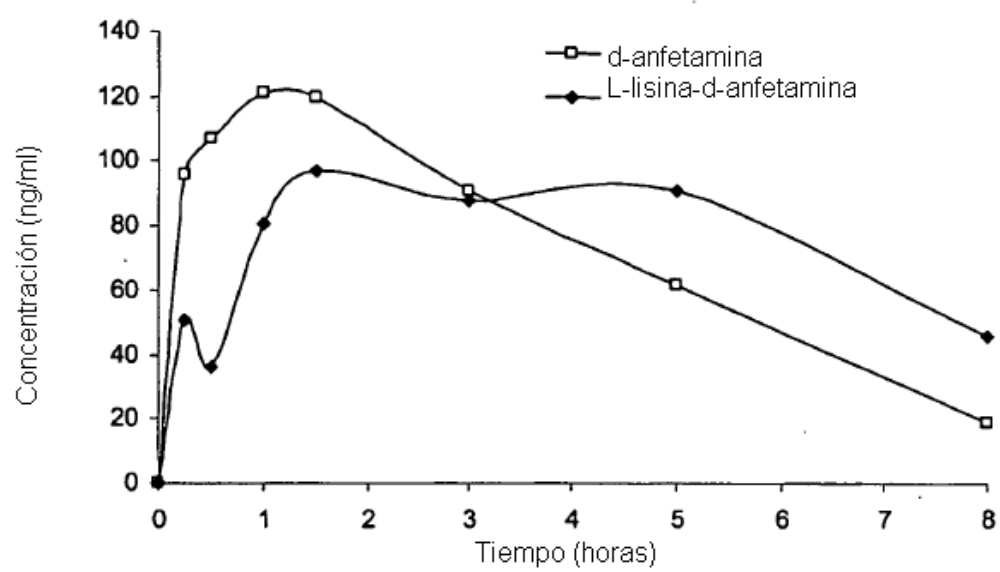


Figura 8

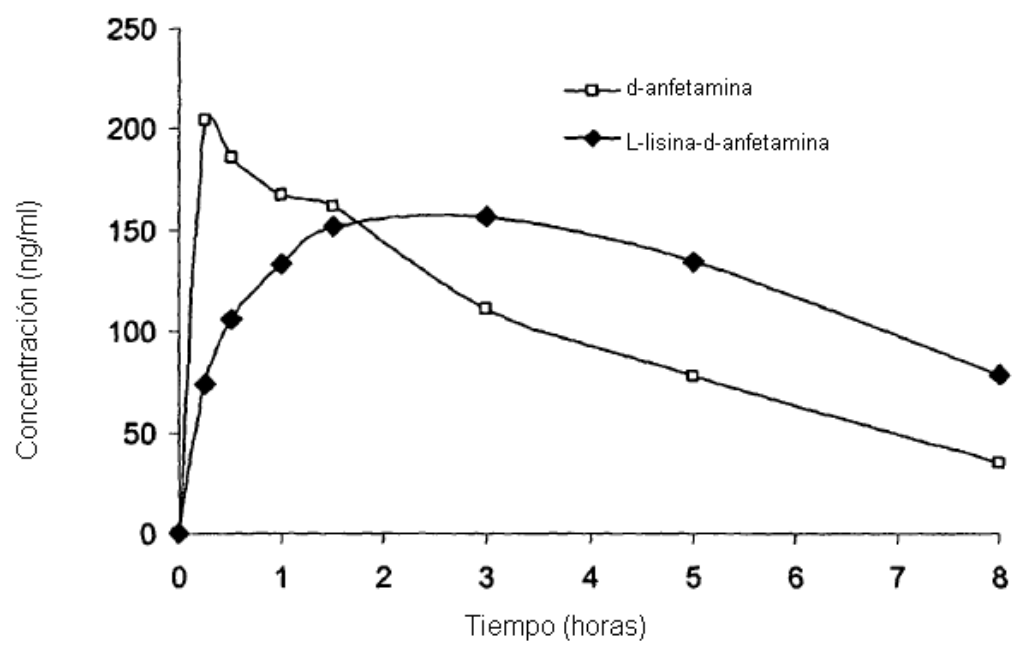


Figura 9

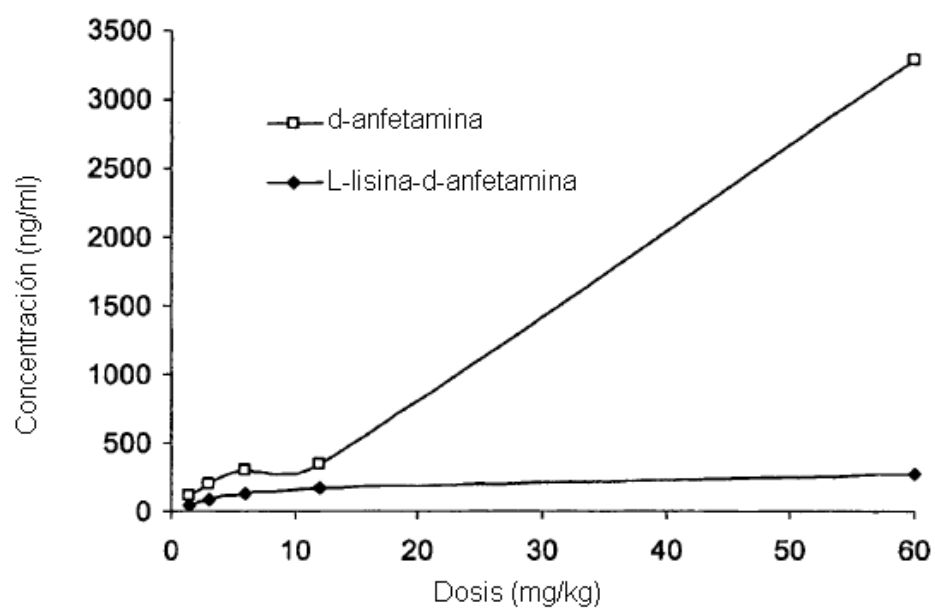


Figura 10

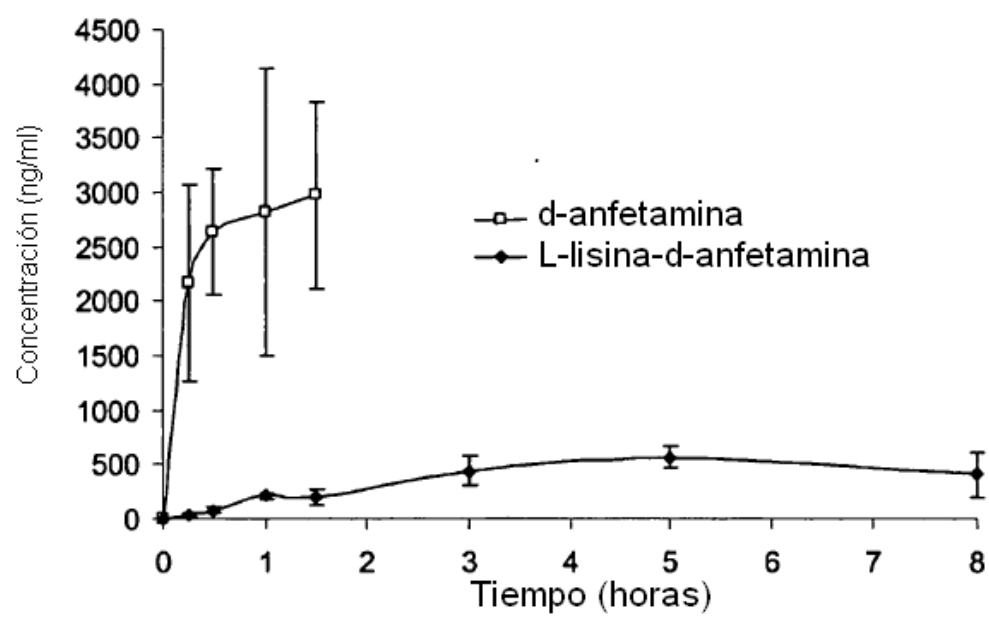


Figura 11

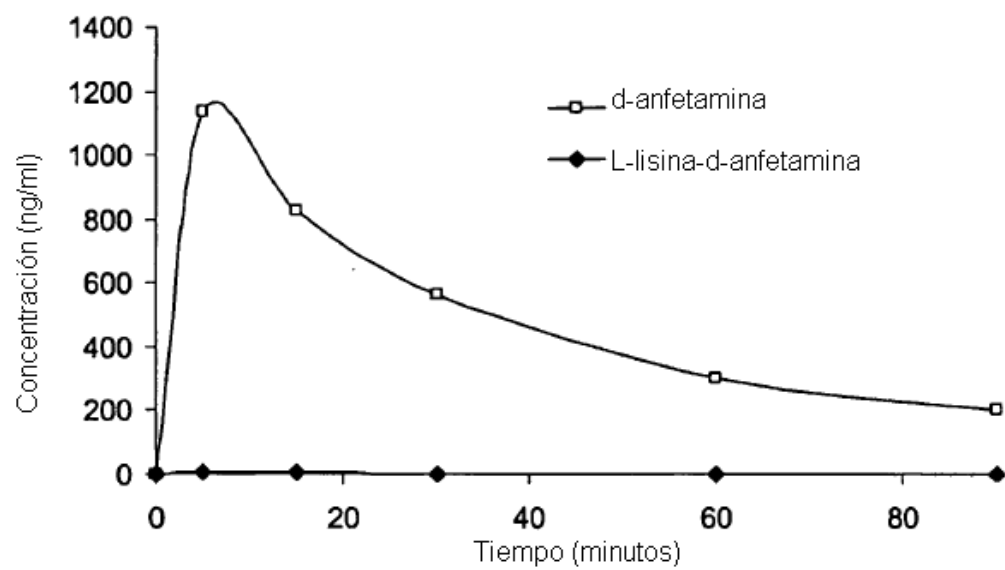


Figura 12

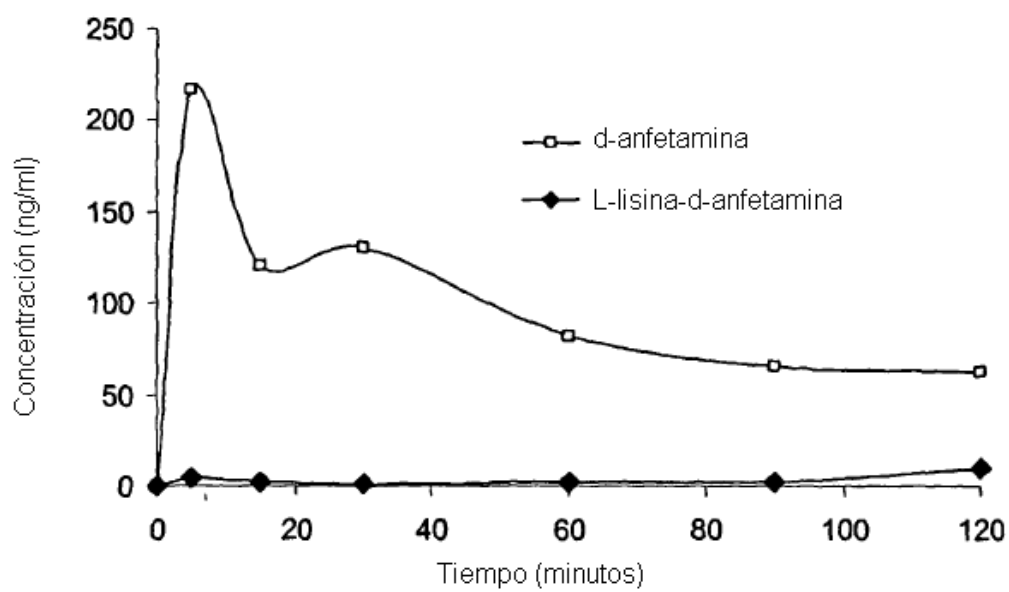


Figura 13

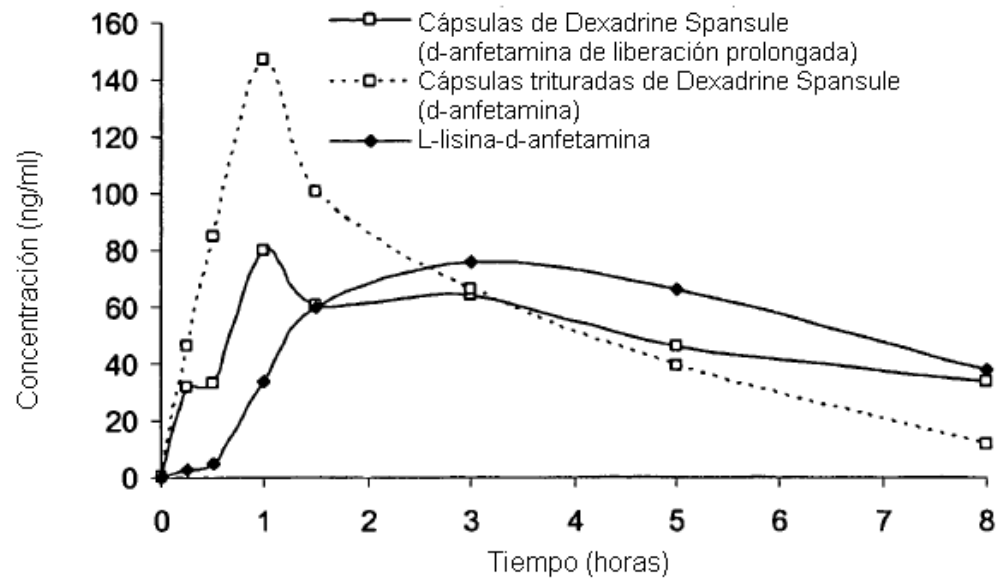


Figura 14

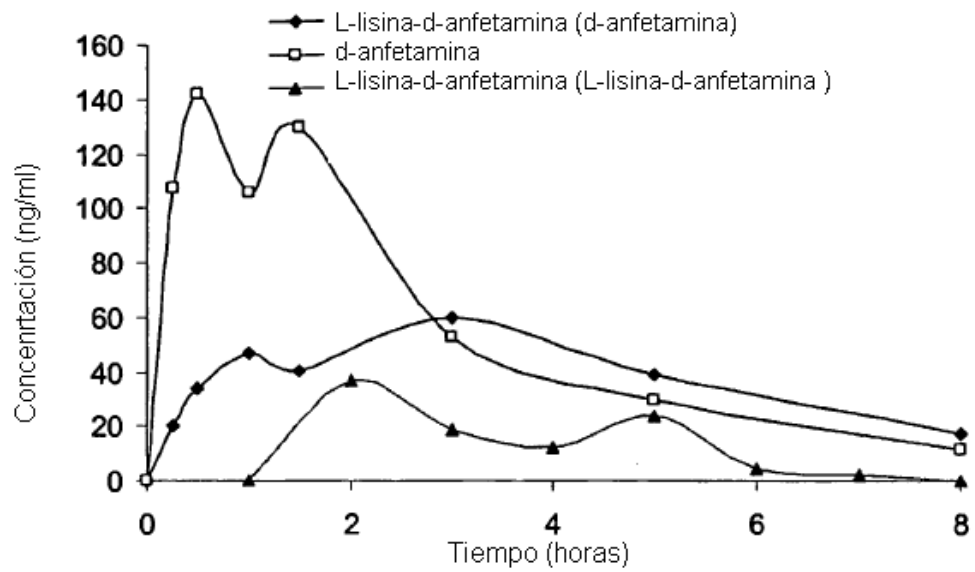


Figura 15A

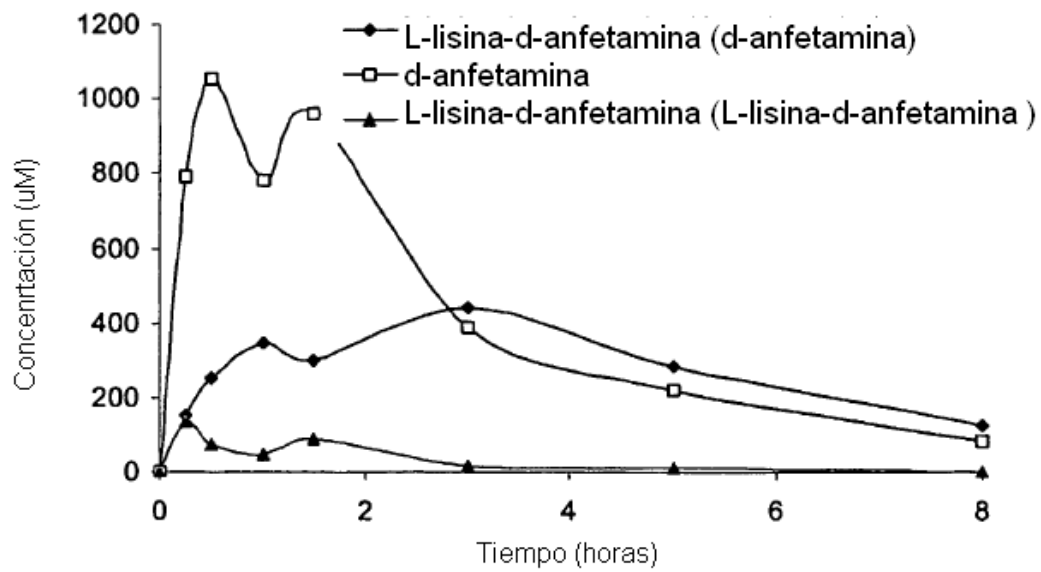


Figura 15B

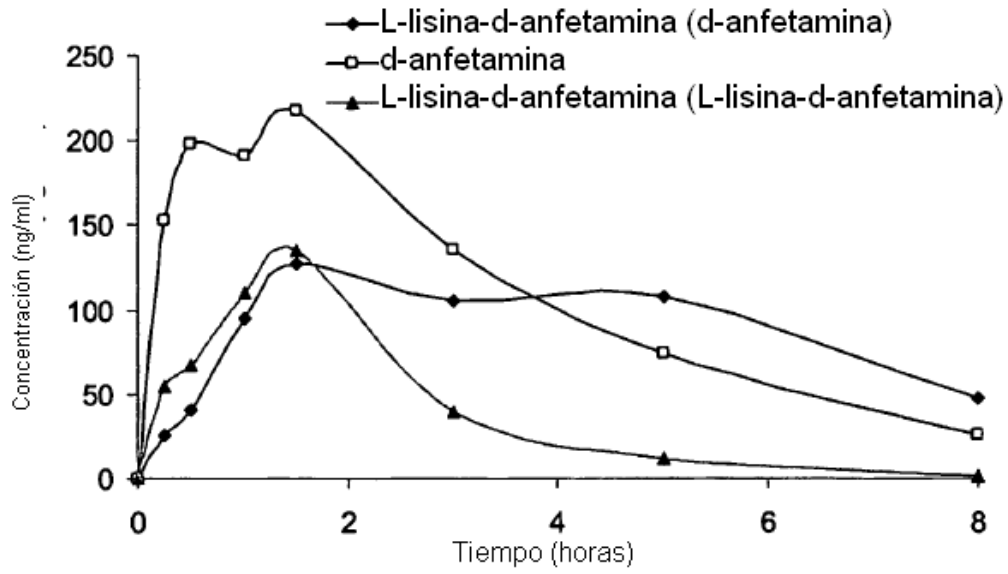


Figura 16 A

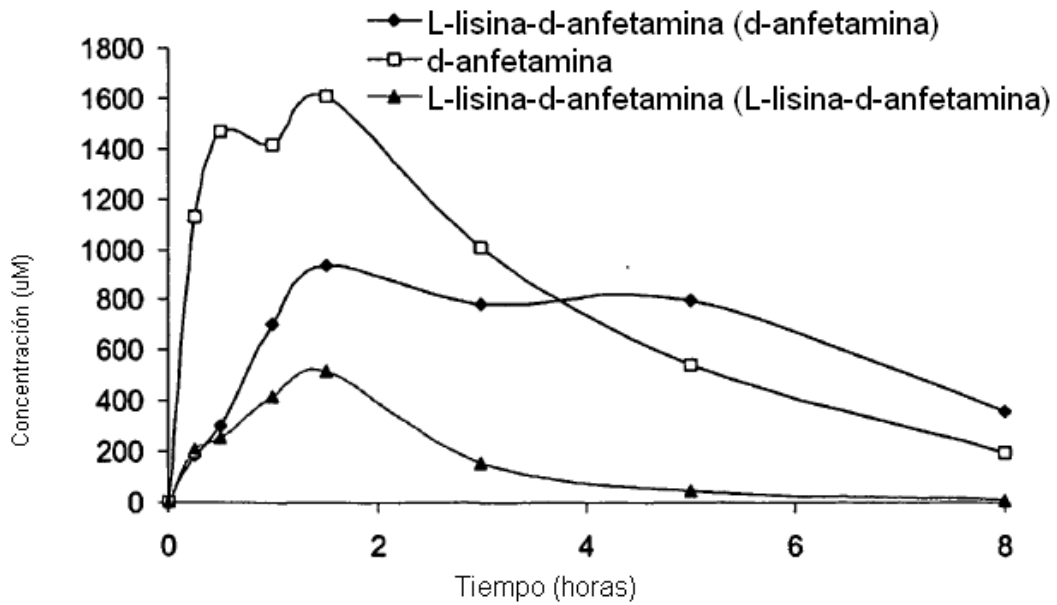


Figura 16 B

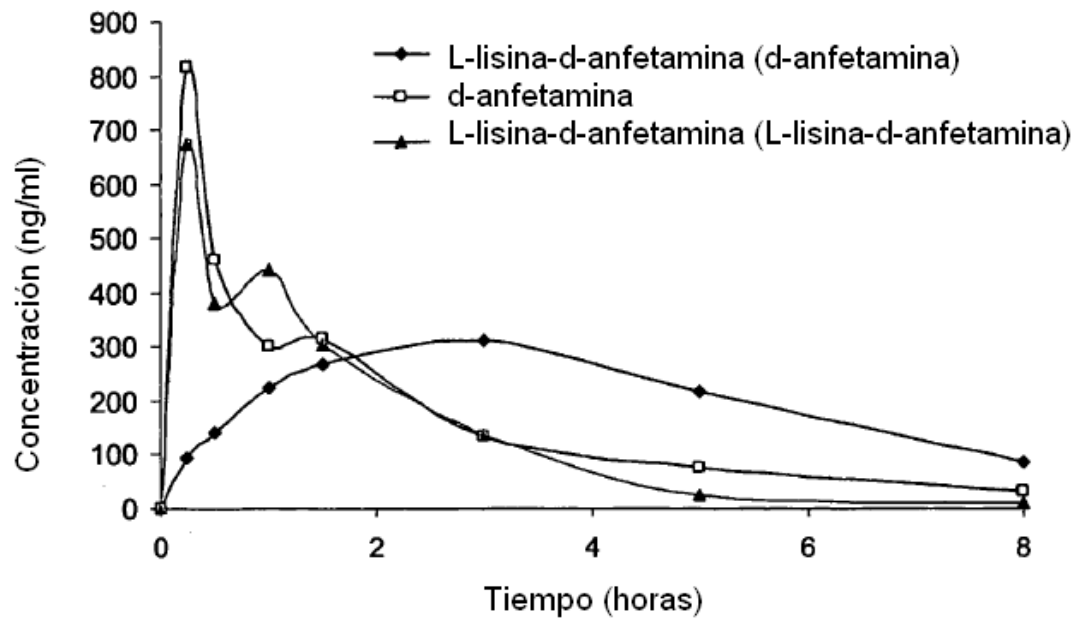


Figura 17A

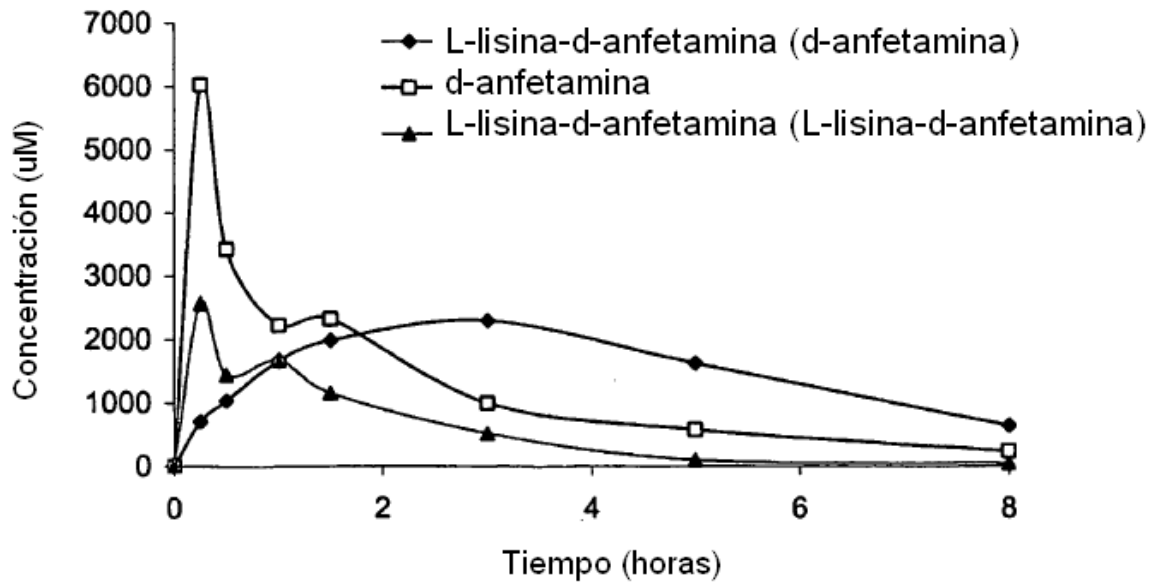


Figura 17B

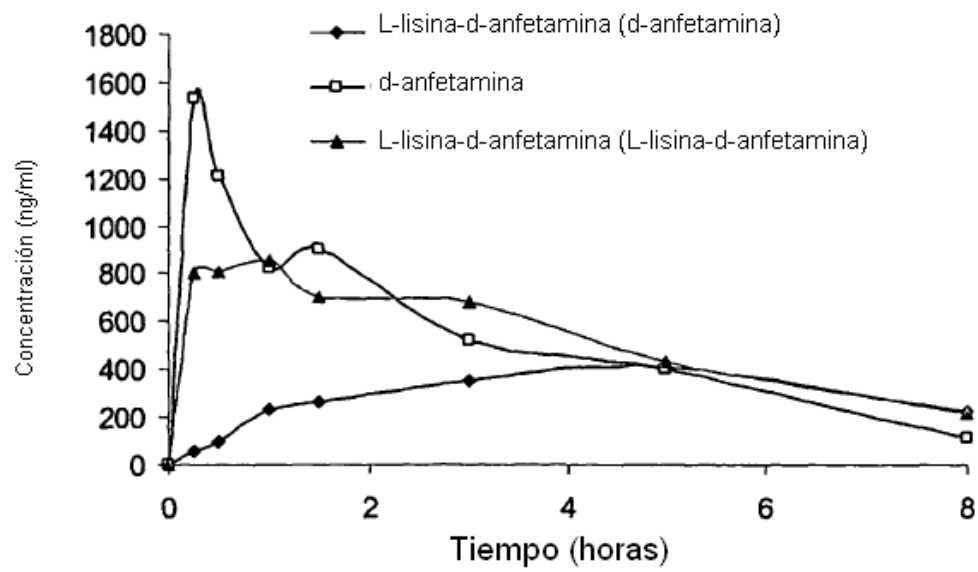


Figura 18A

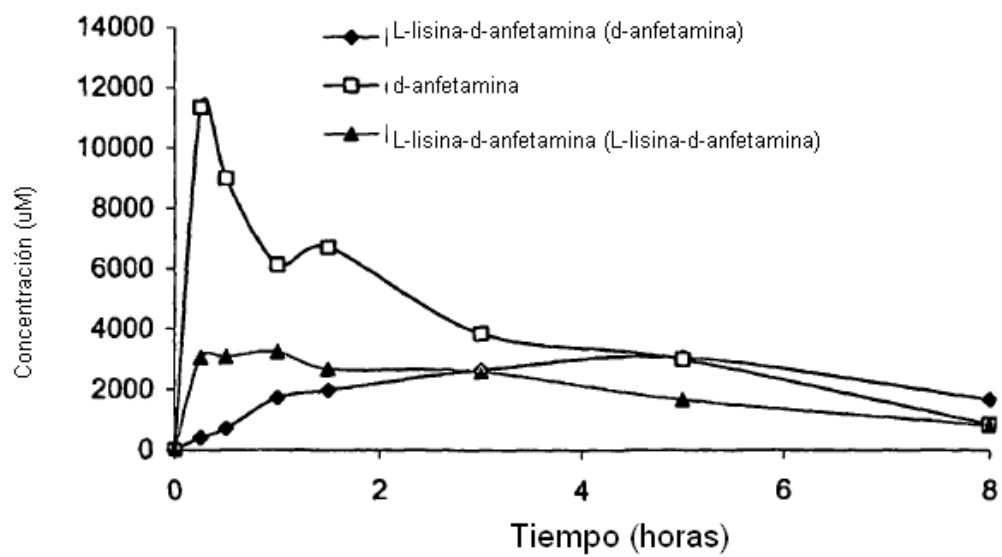


Figura 18B

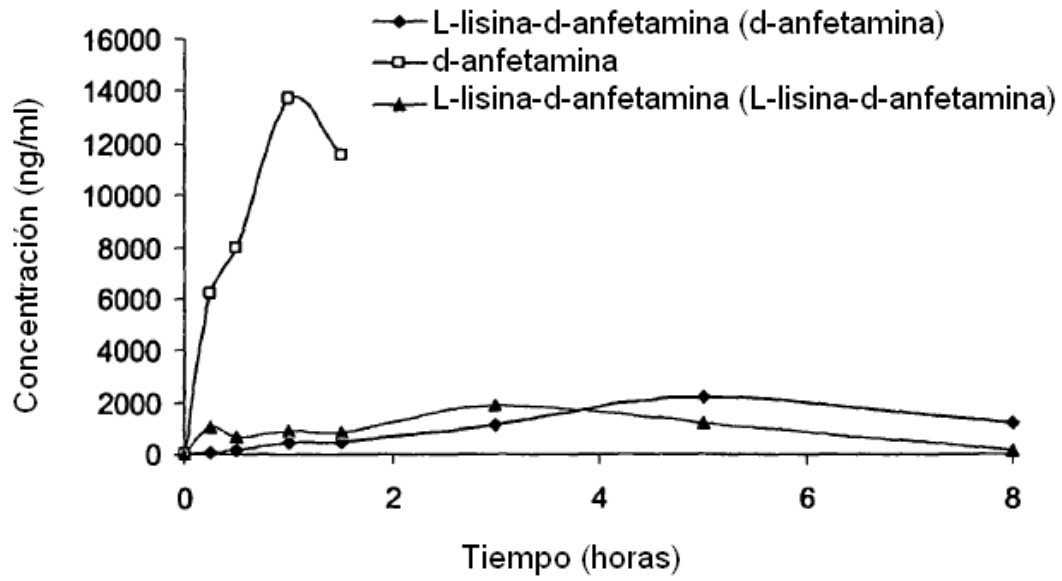


Figura 19A

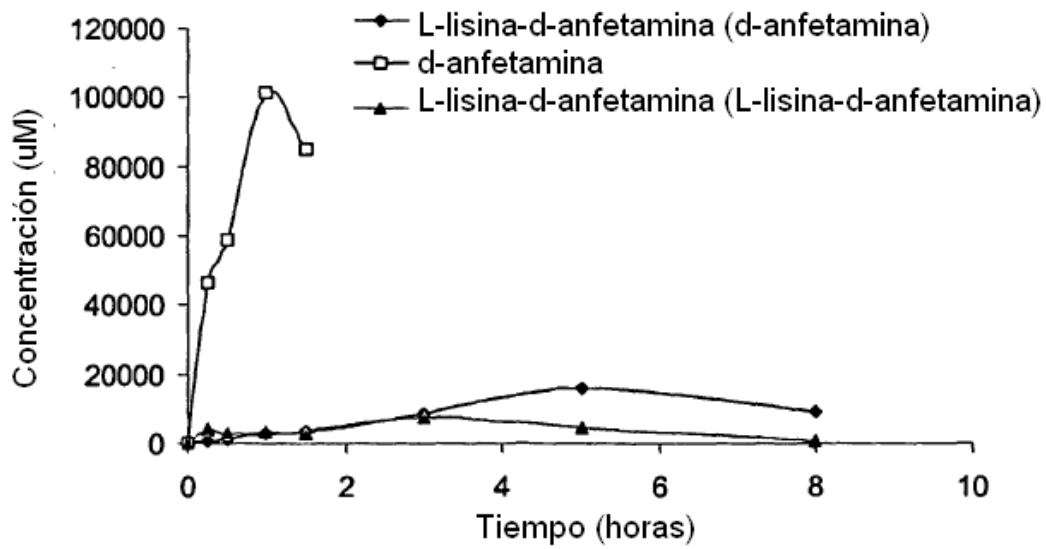


Figura 19B

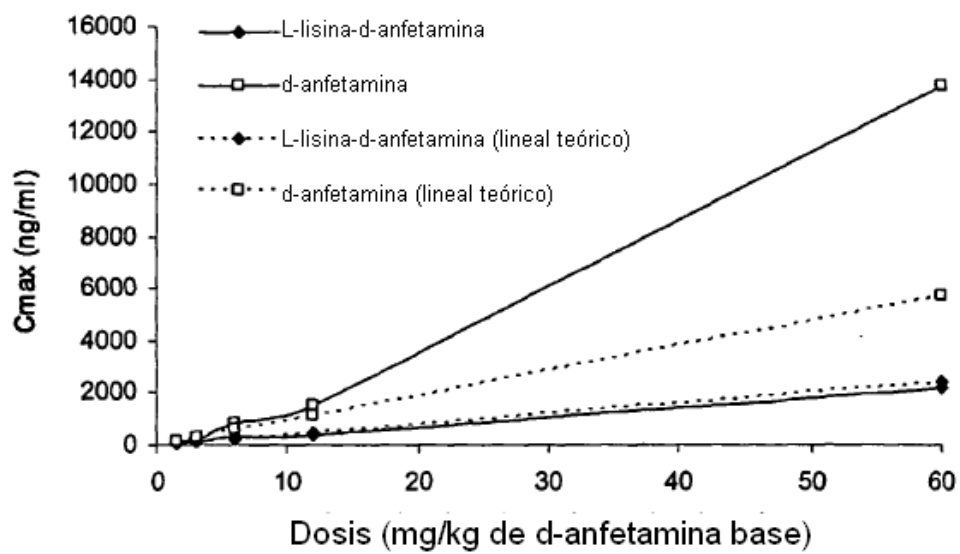


Figura 20

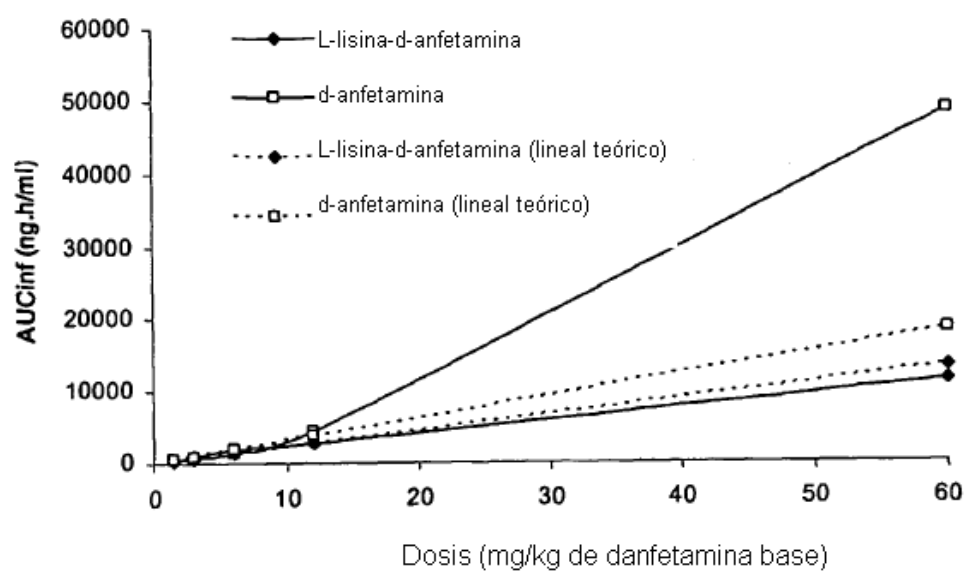


Figura 21

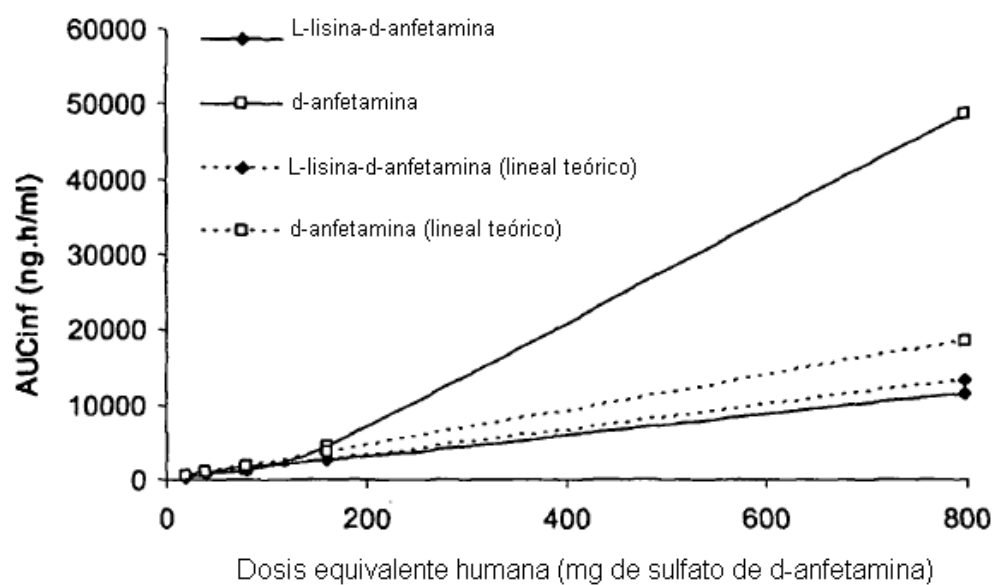


Figura 22

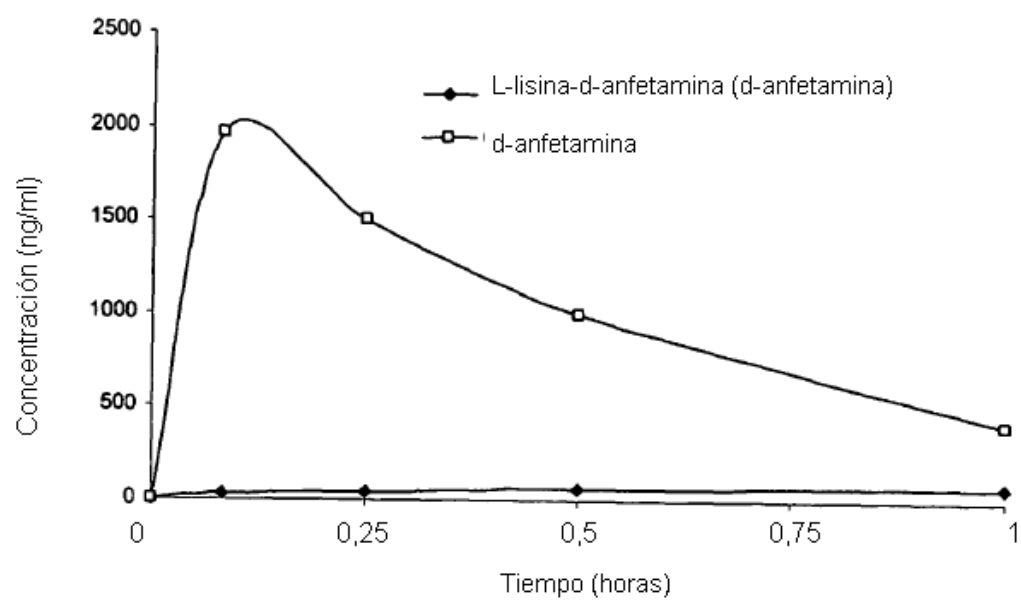


Figura 23

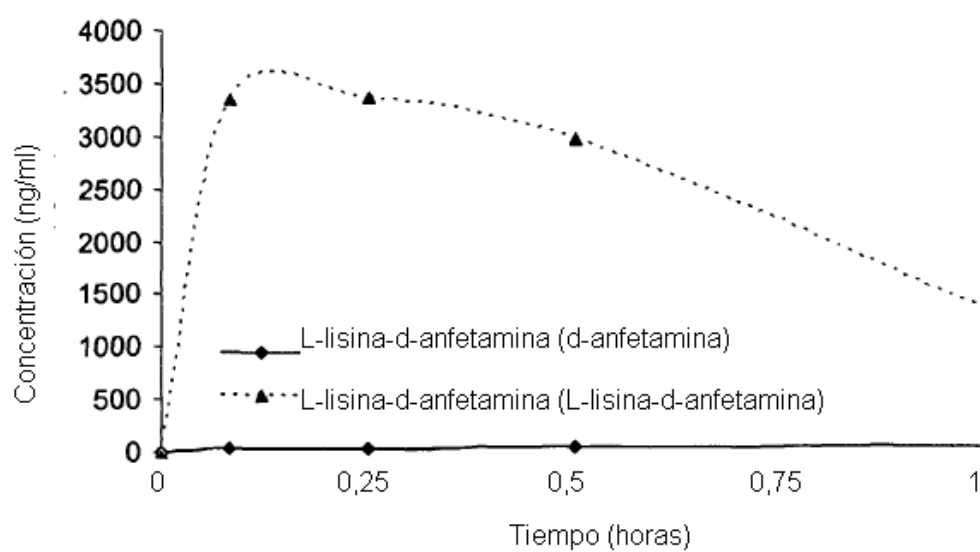


Figura 24A

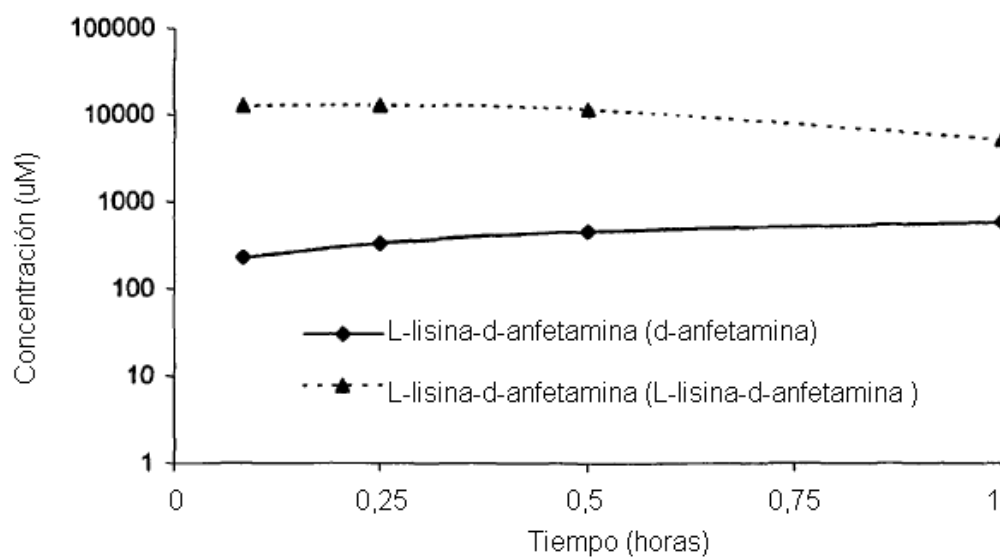


Figura 24B

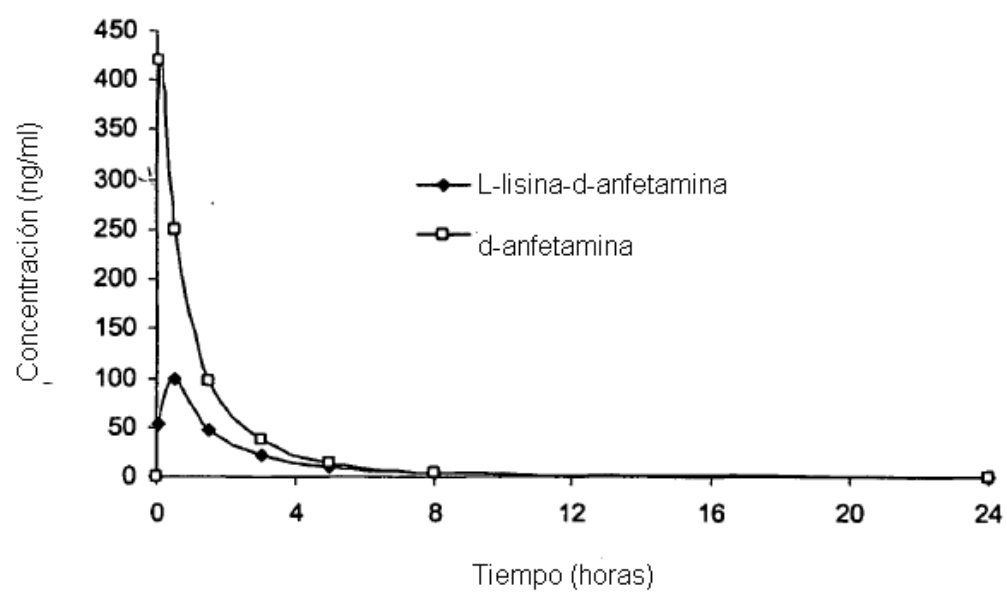


Figura 25

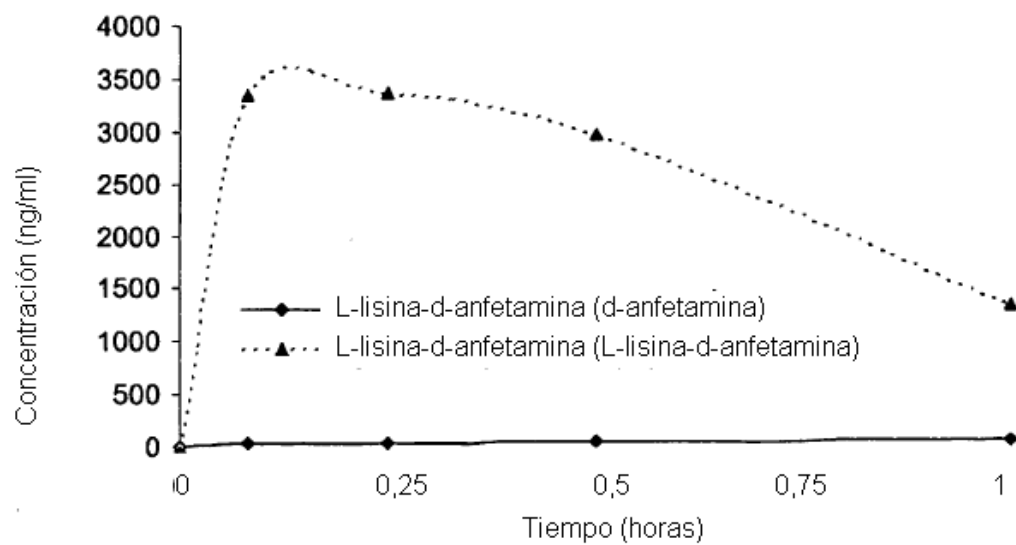


Figura 26A

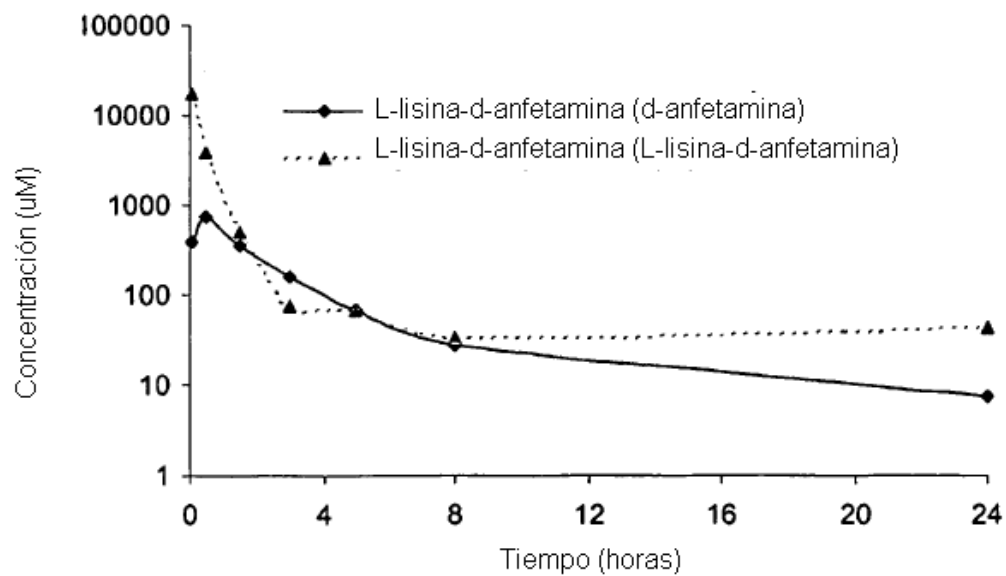


Figura 26B

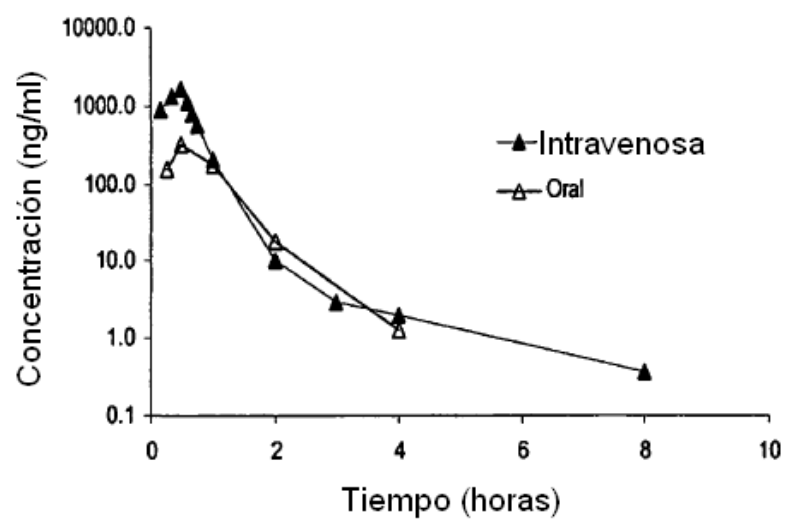


Figura 27

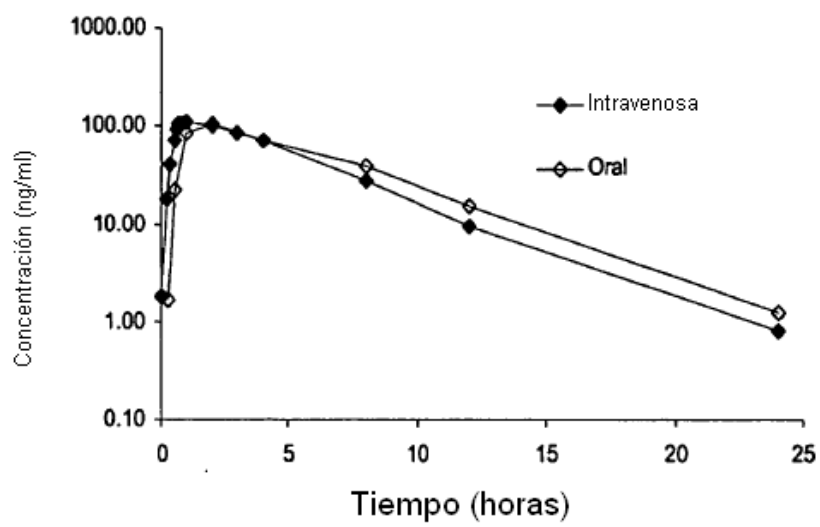


Figura 28

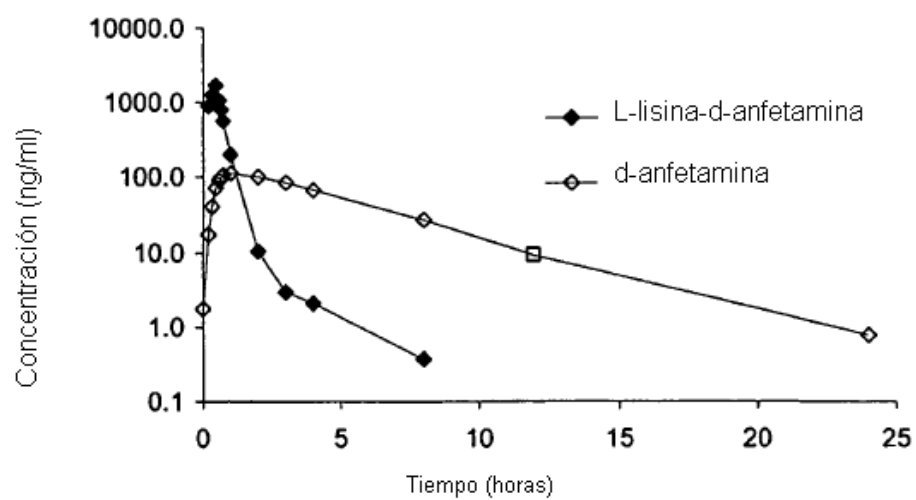


Figura 29A

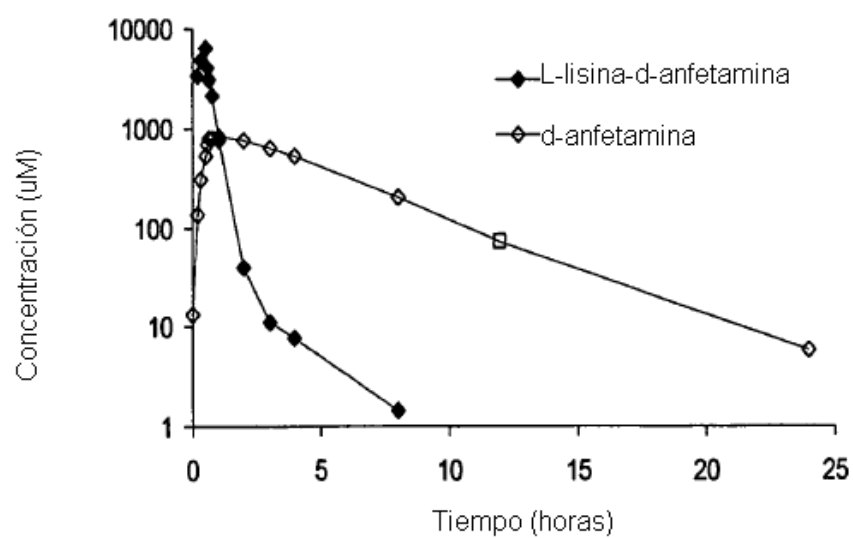


Figura 29B

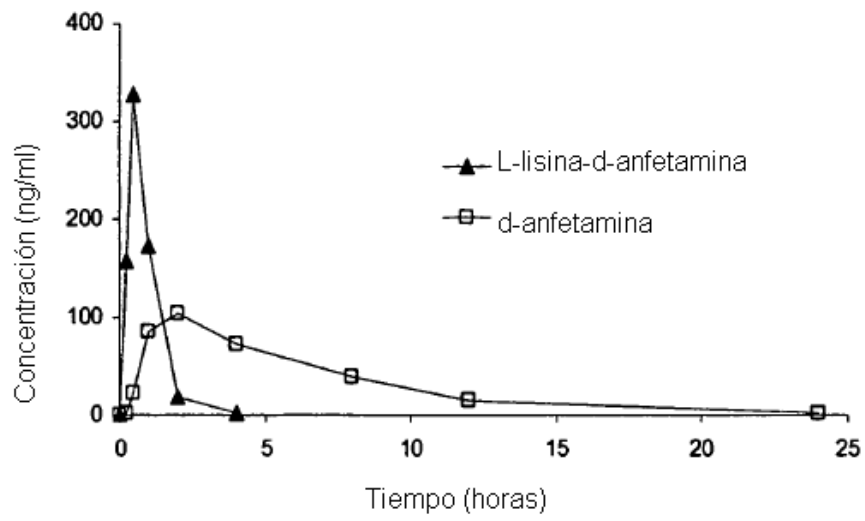


Figura 30A

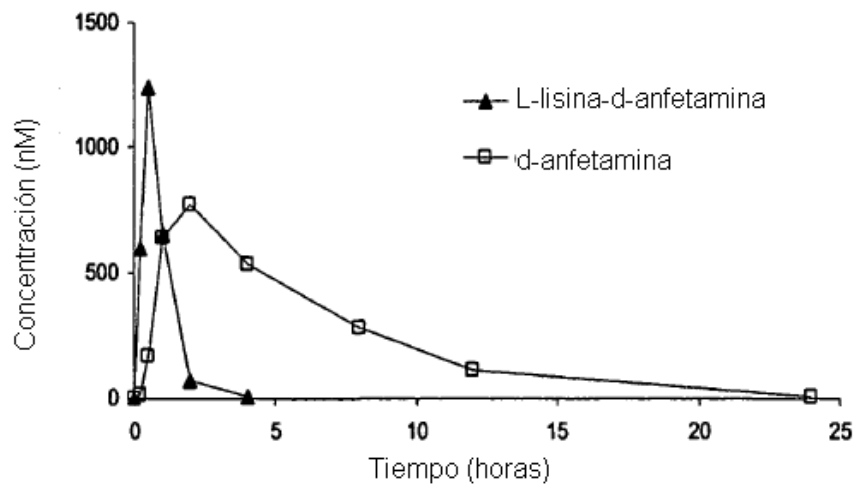


Figura 30B

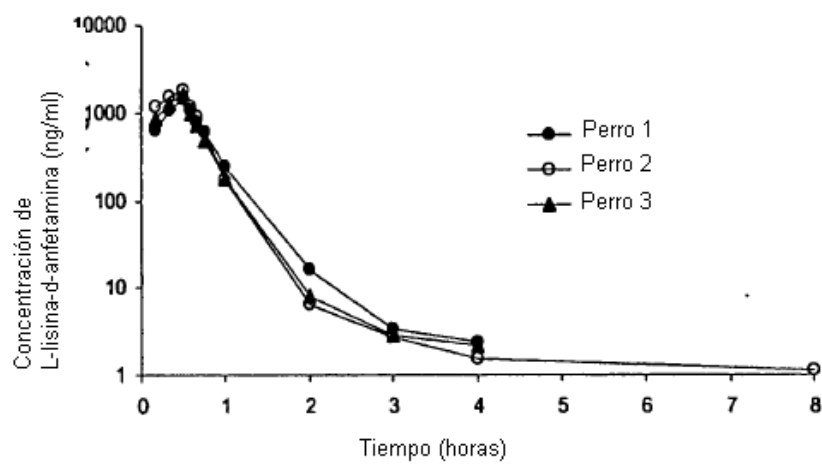


Figura 31A

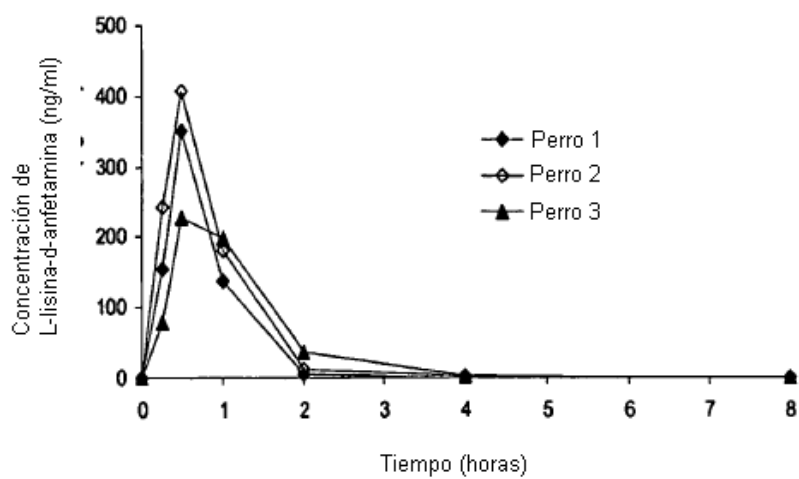


Figura 31B

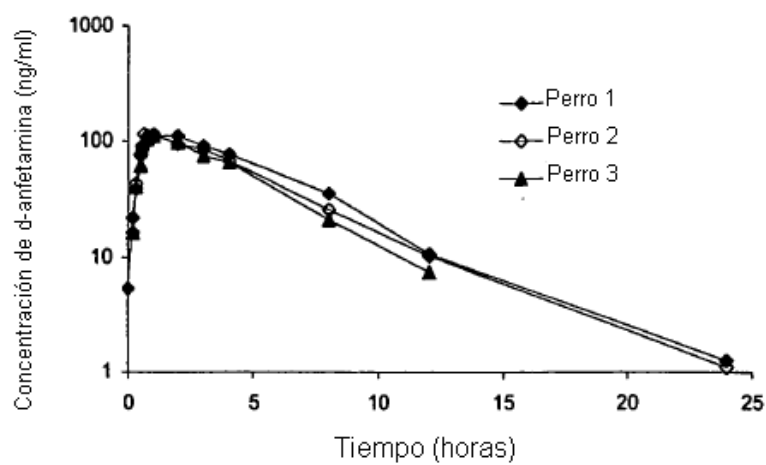


Figura 32A

Formulación oral: Solución, 0,2 mg/ml en agua

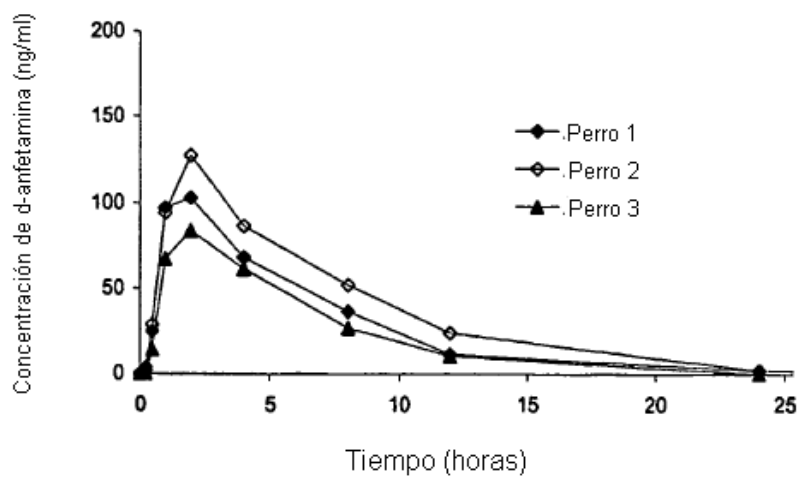


Figura 32B

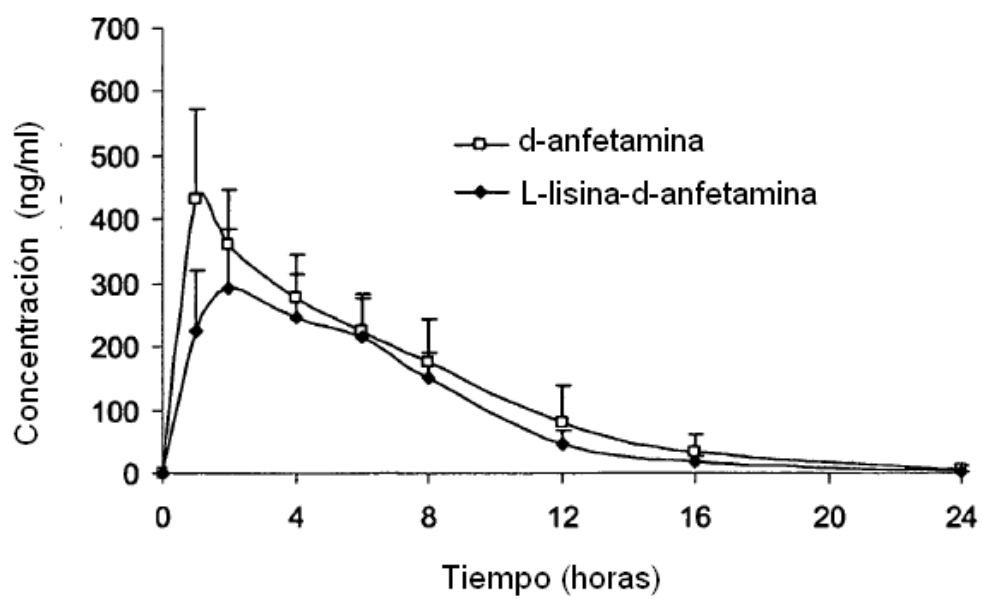


Figura 33

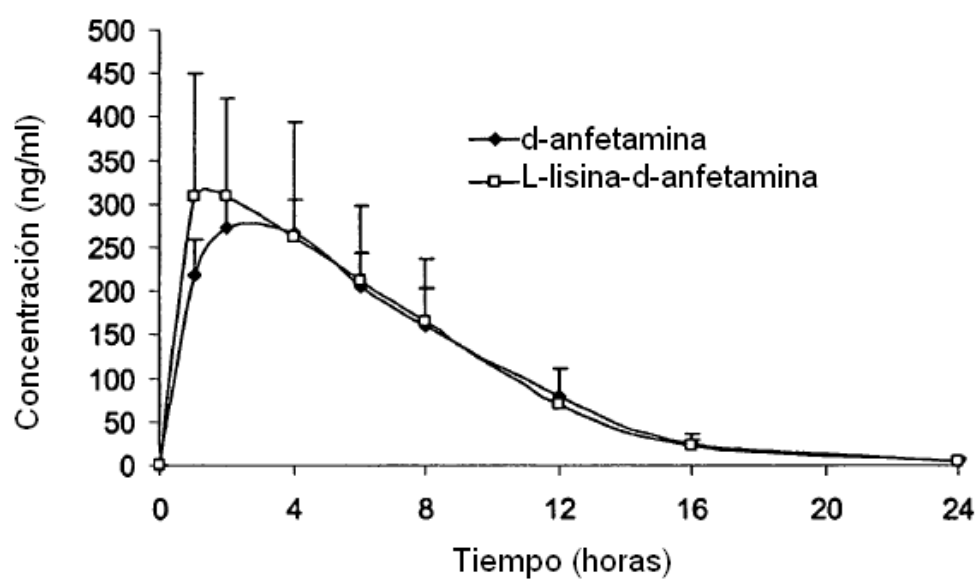


Figura 34

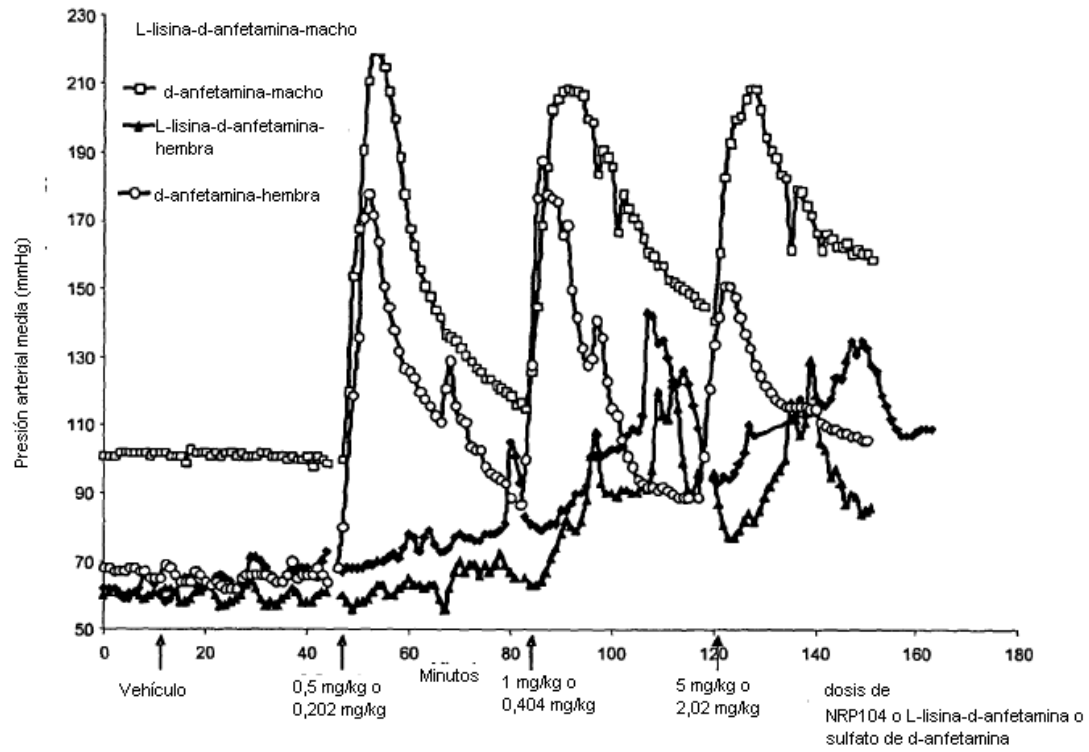


Figura 35

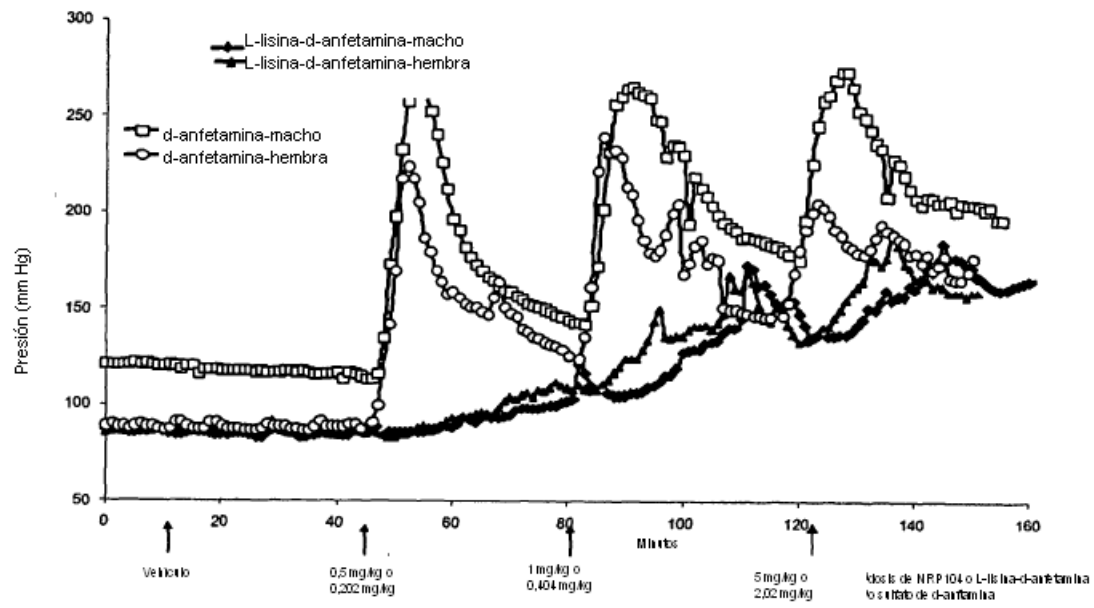


Figura 36

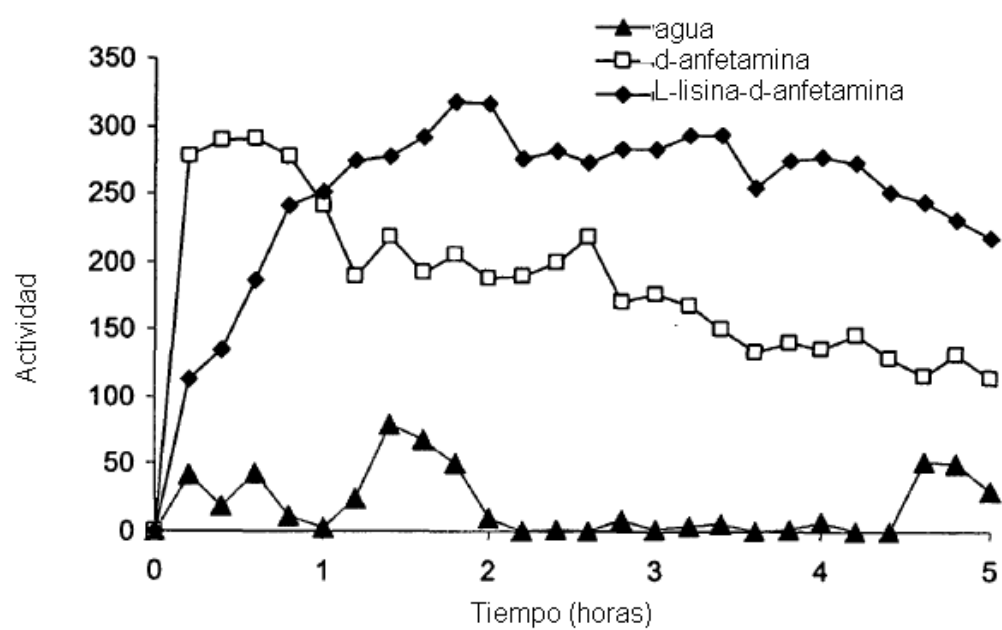


Figura 37

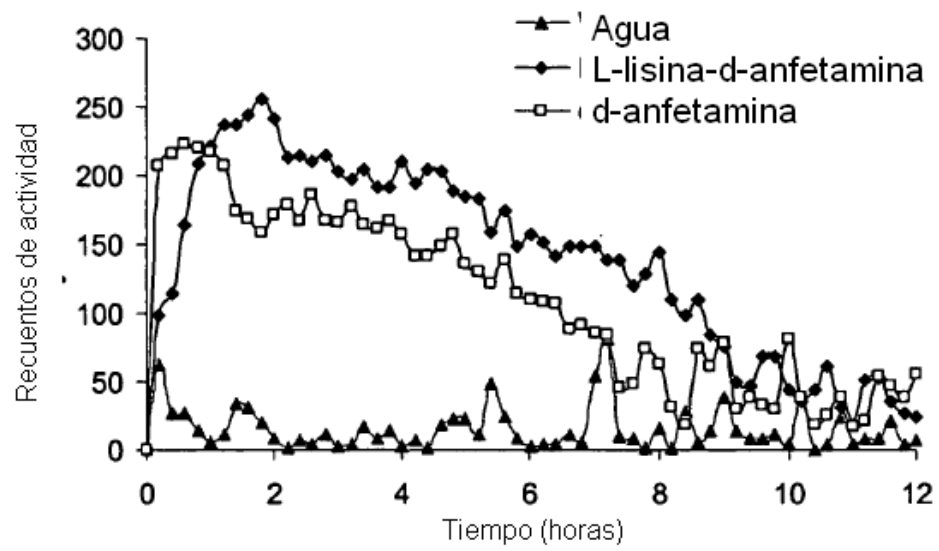


Figura 38

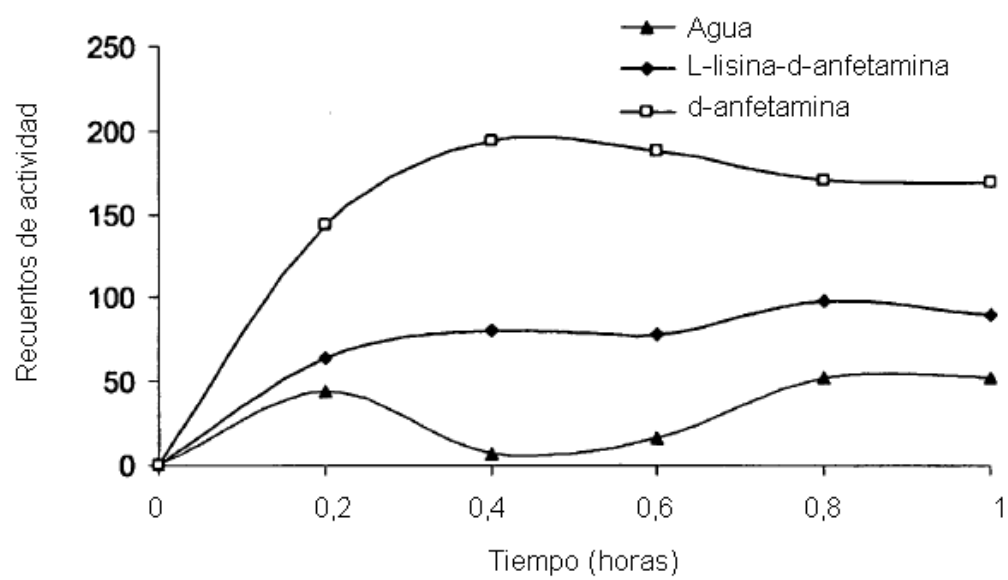


Figura 39

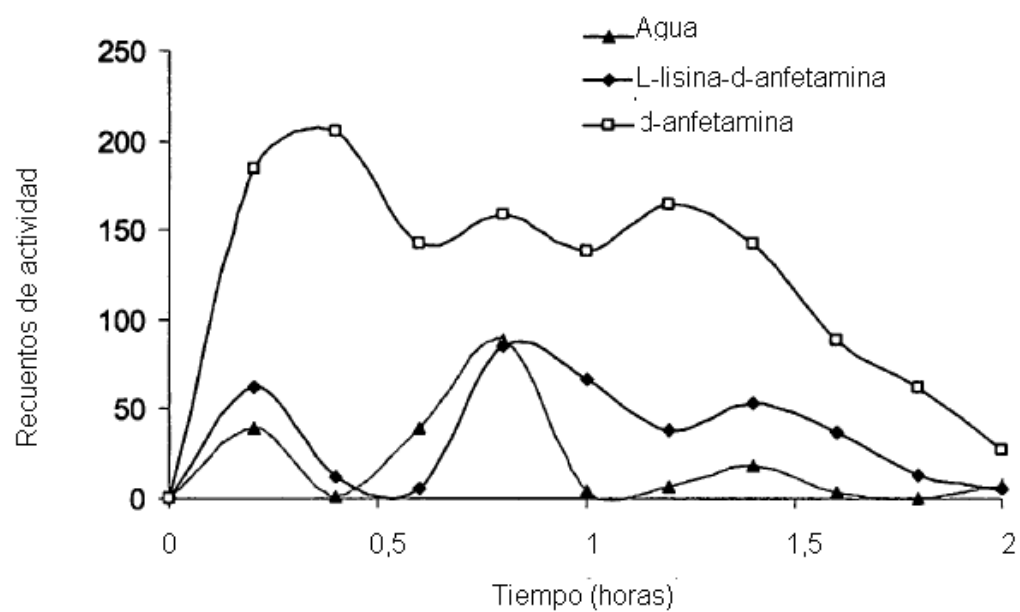


Figura 40

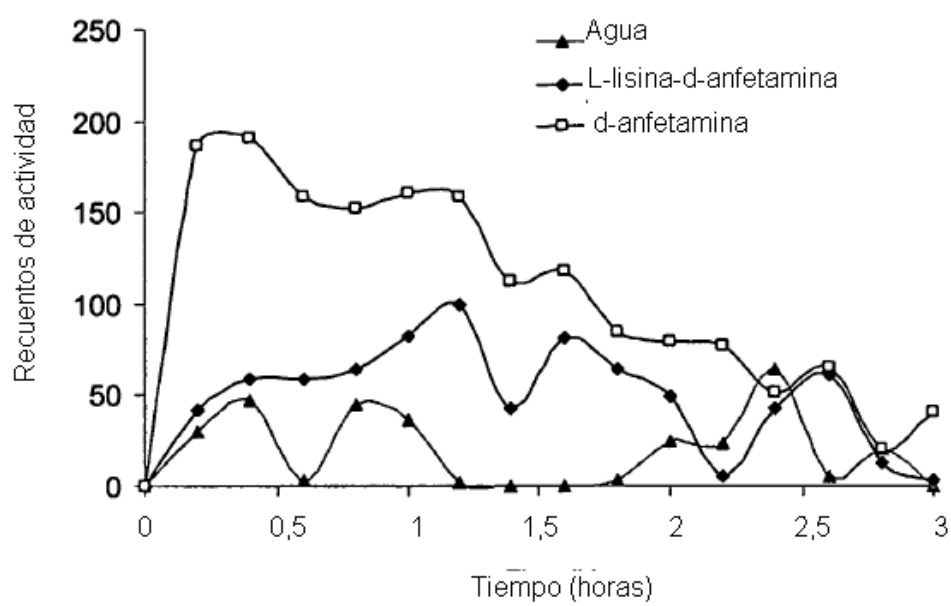


Figura 41

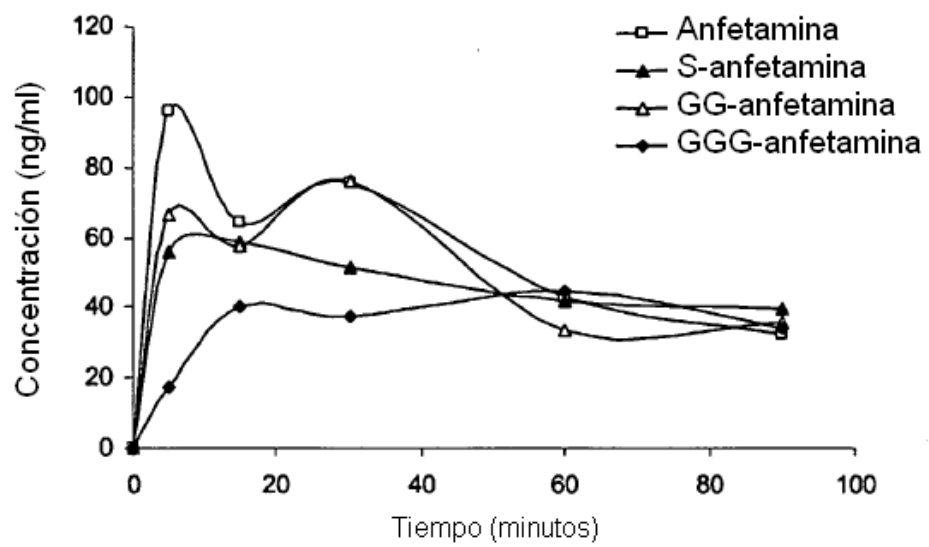


Figura 42

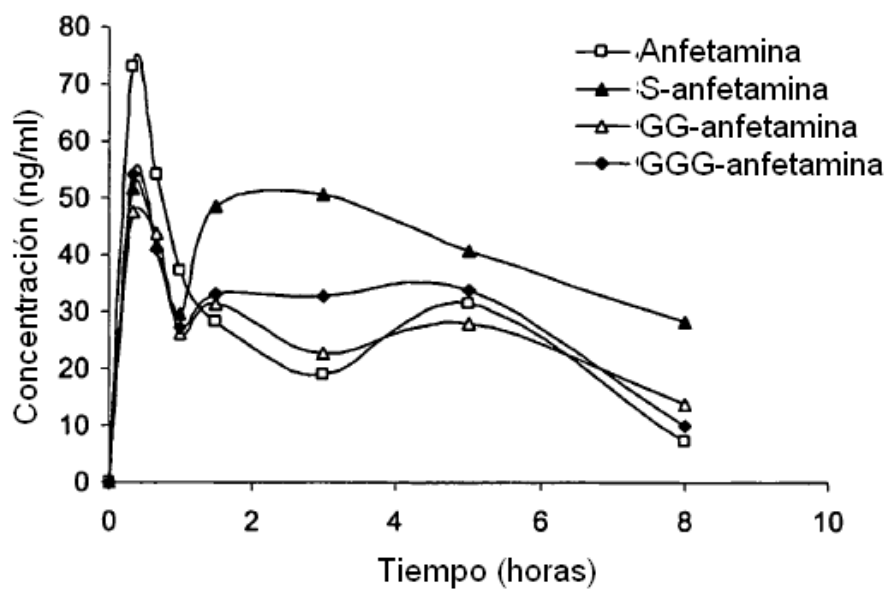


Figura 43

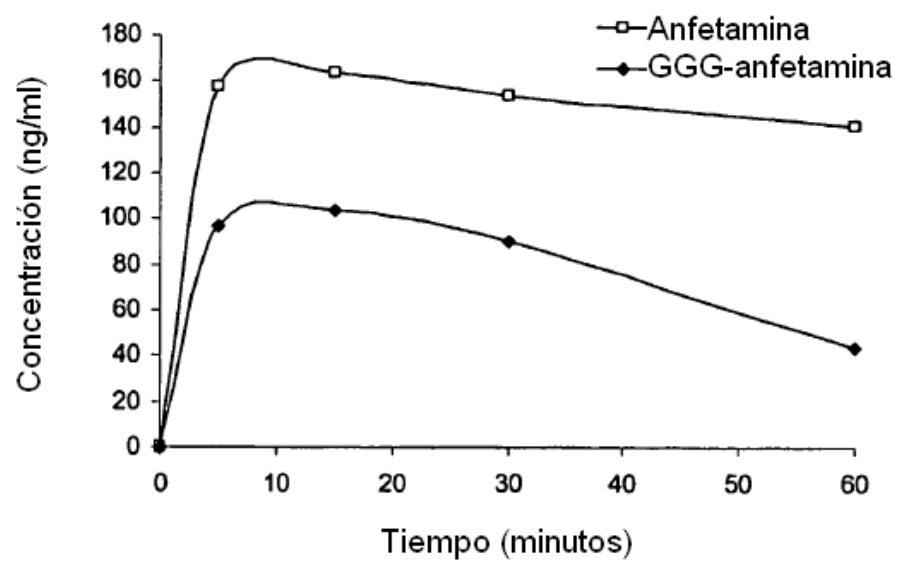


Figura 44

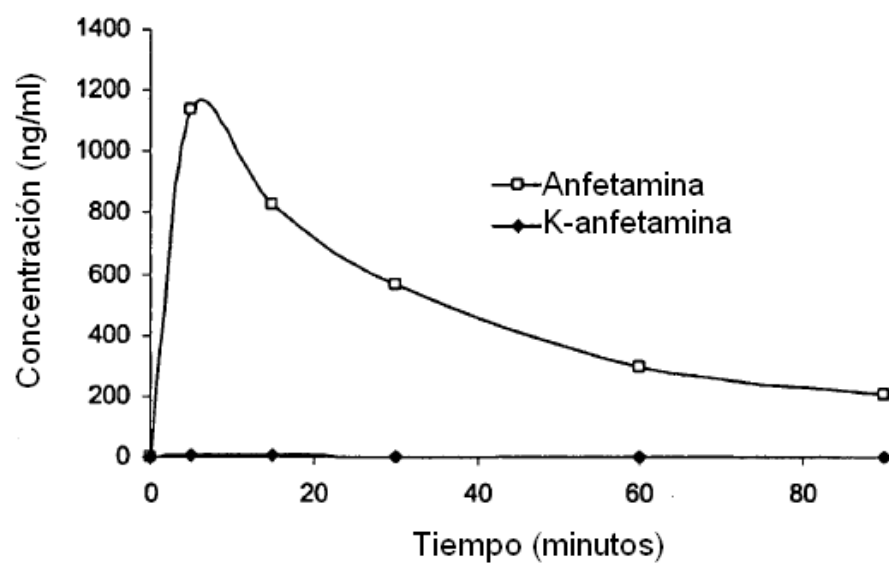


Figura 45

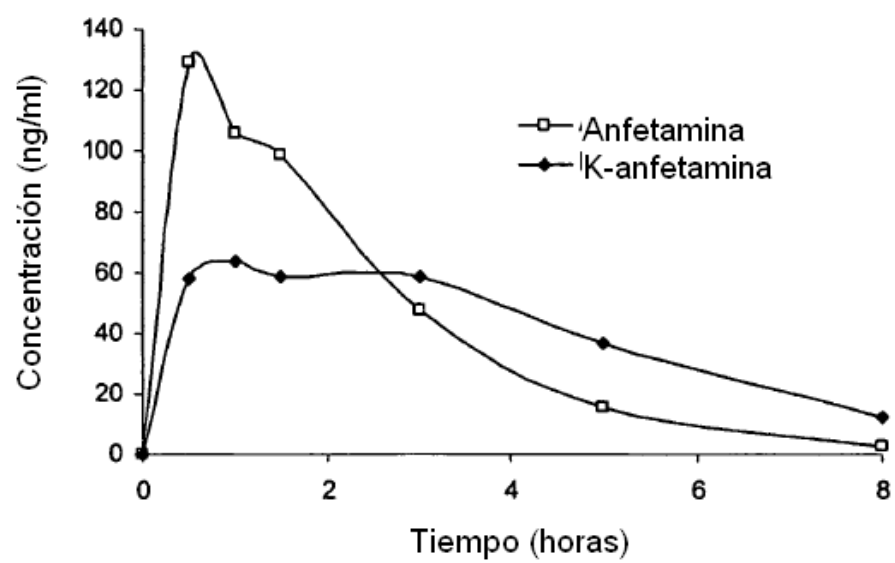


Figura 46

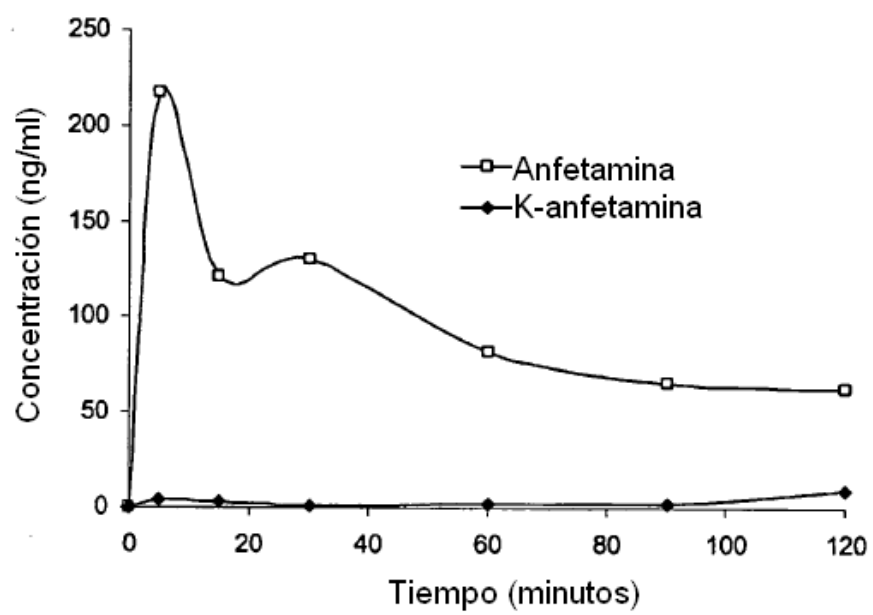


Figura 47

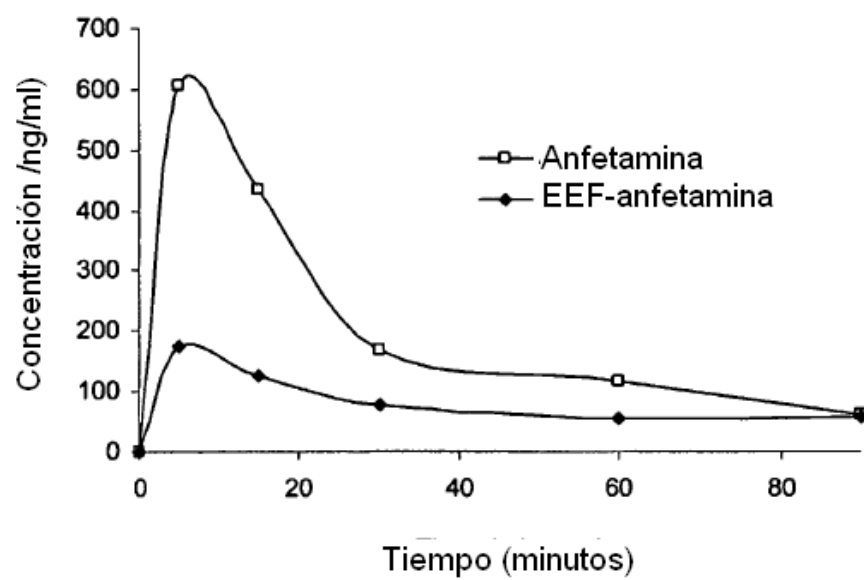


Figura 48

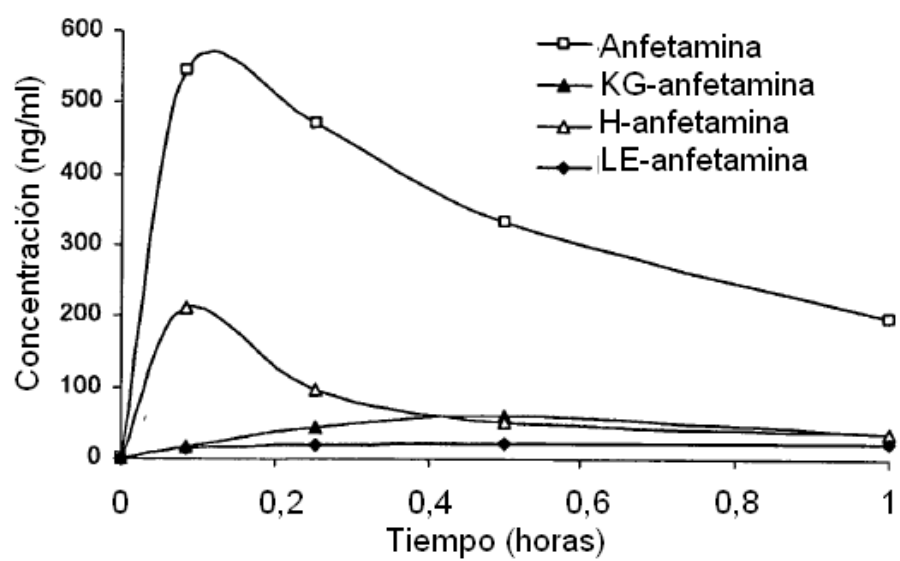


Figura 49

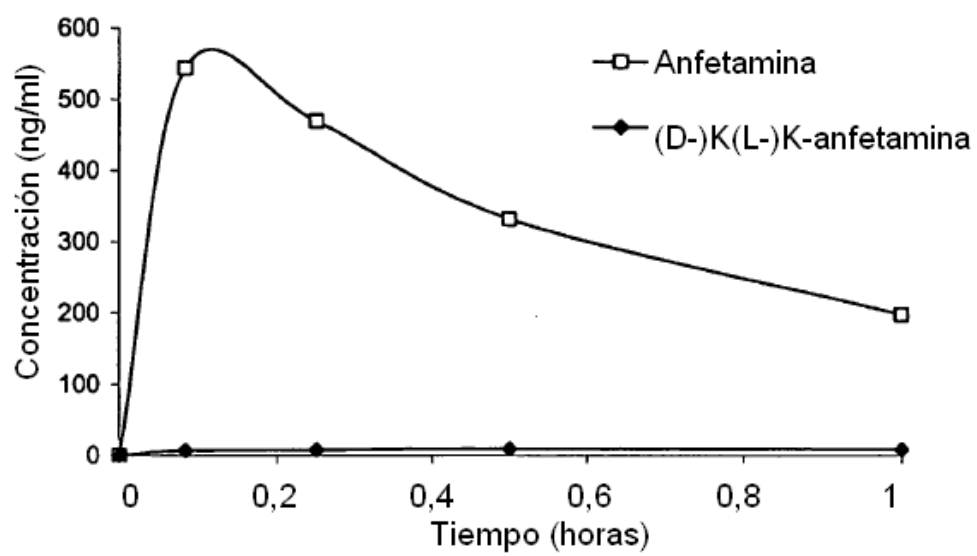


Figura 50

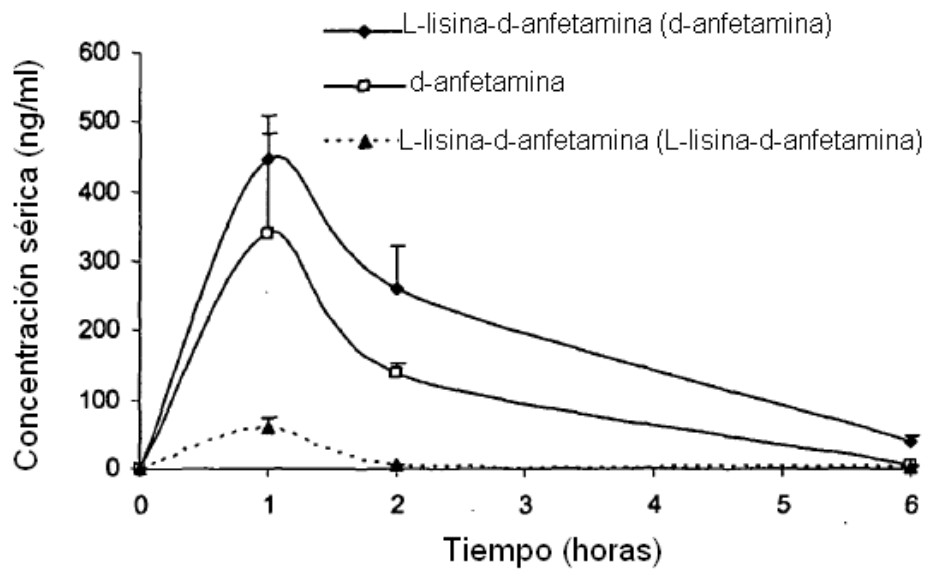


Figura 51A

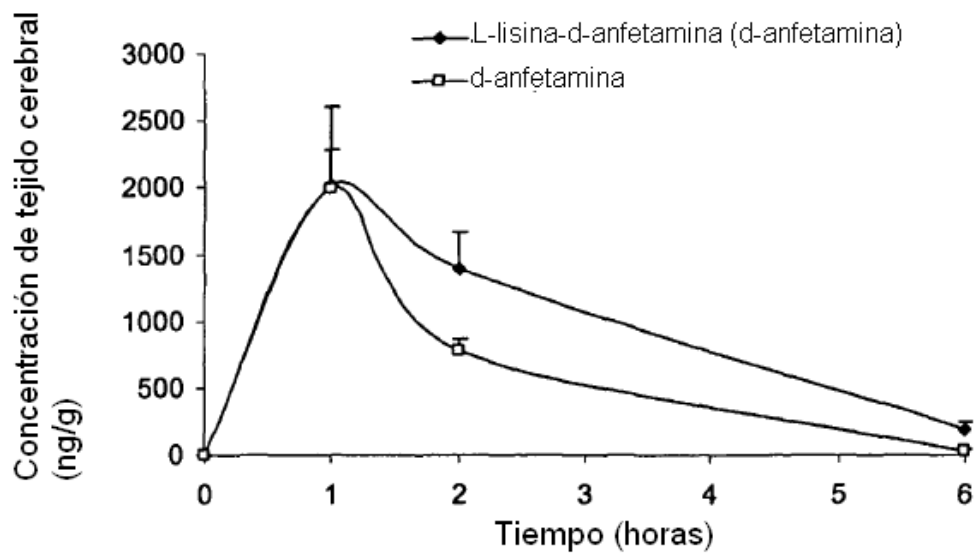


Figura 51B

Figura 52A

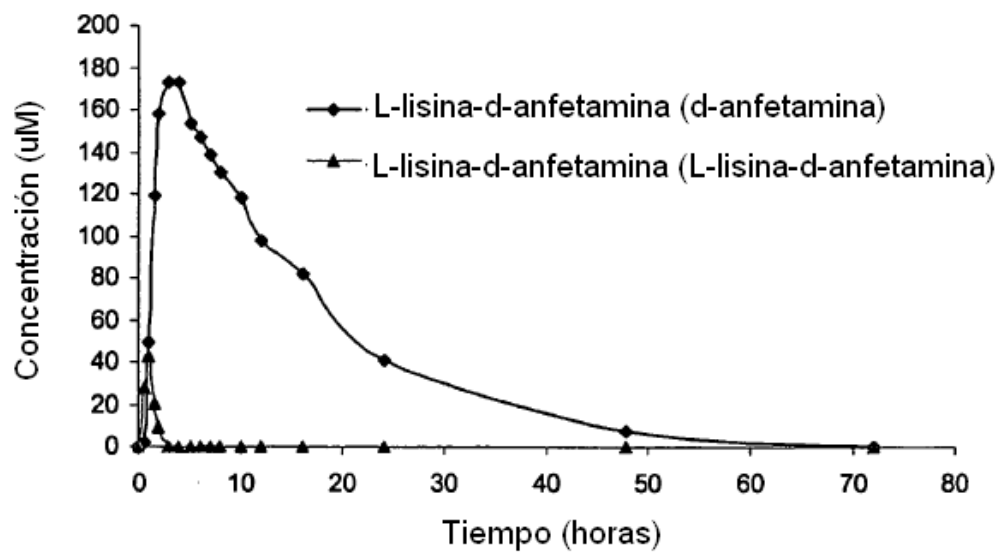
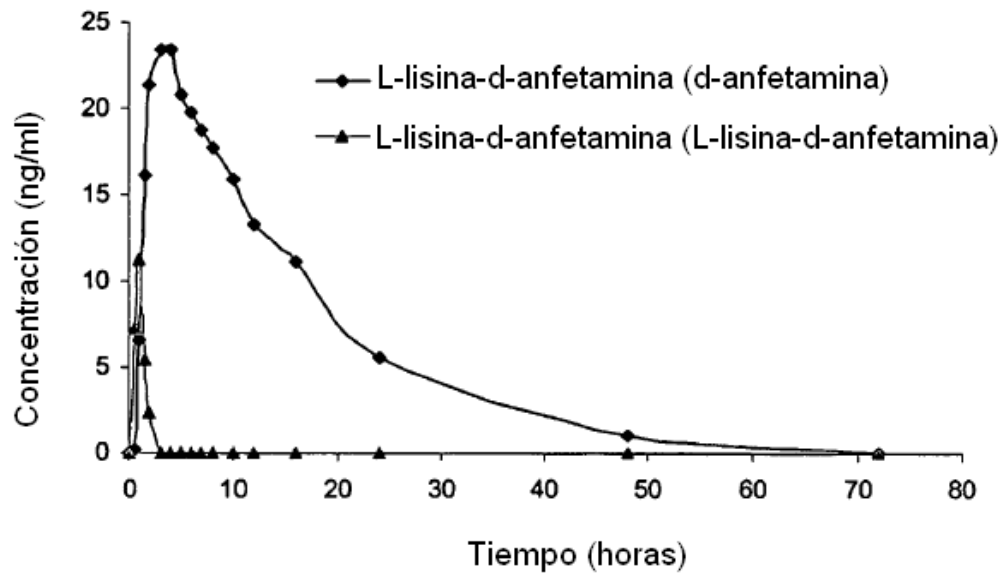


Figura 52B

Figura 53A

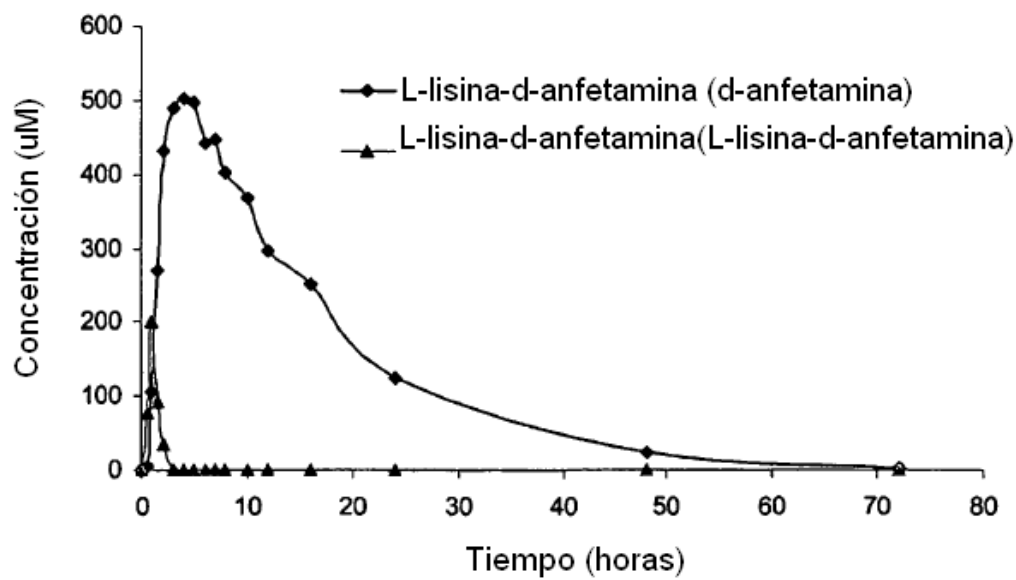
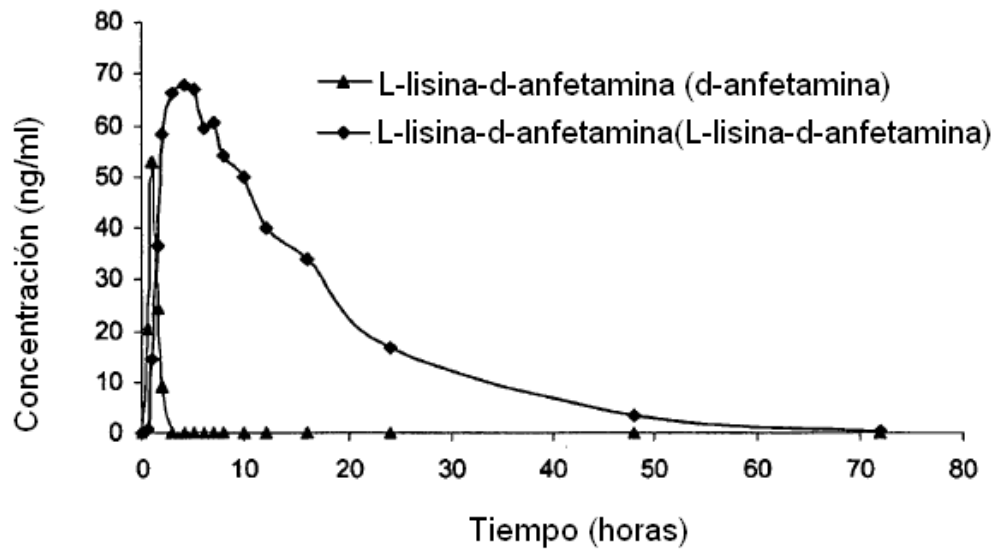


Figura 53B

Figura 54A

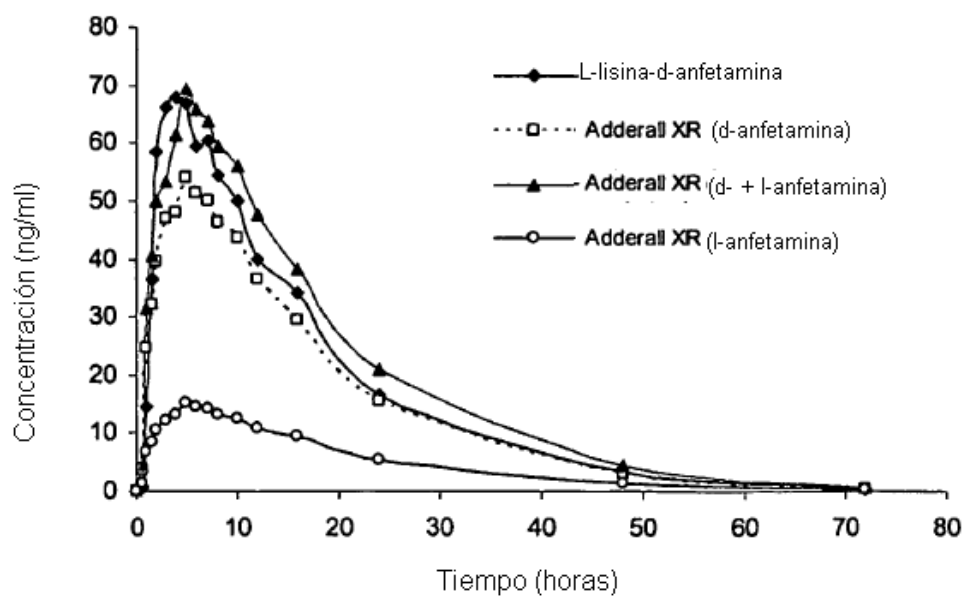
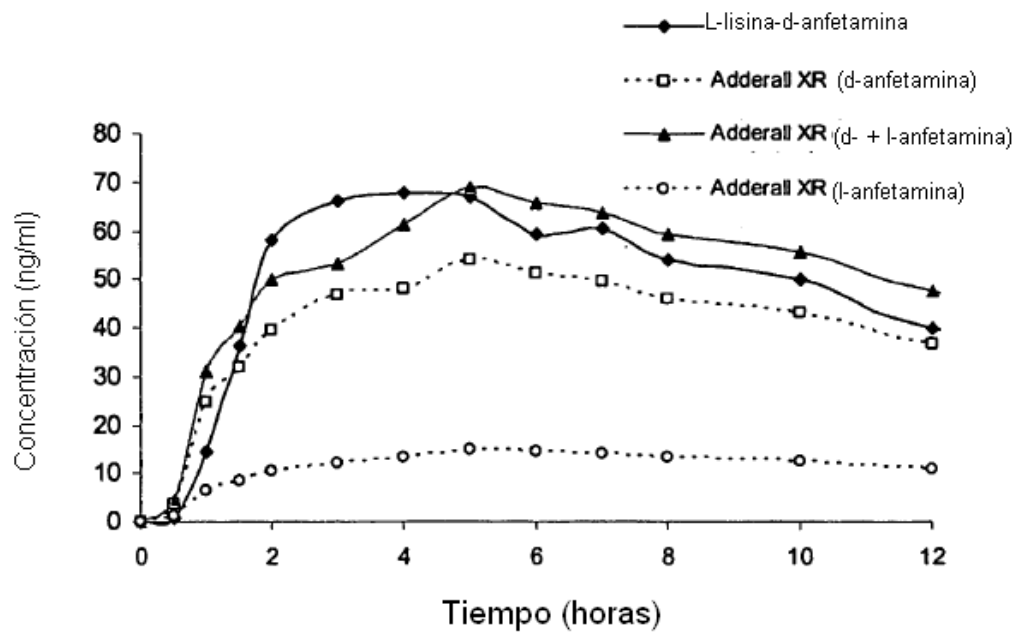


Figura 54B

Figura 55A

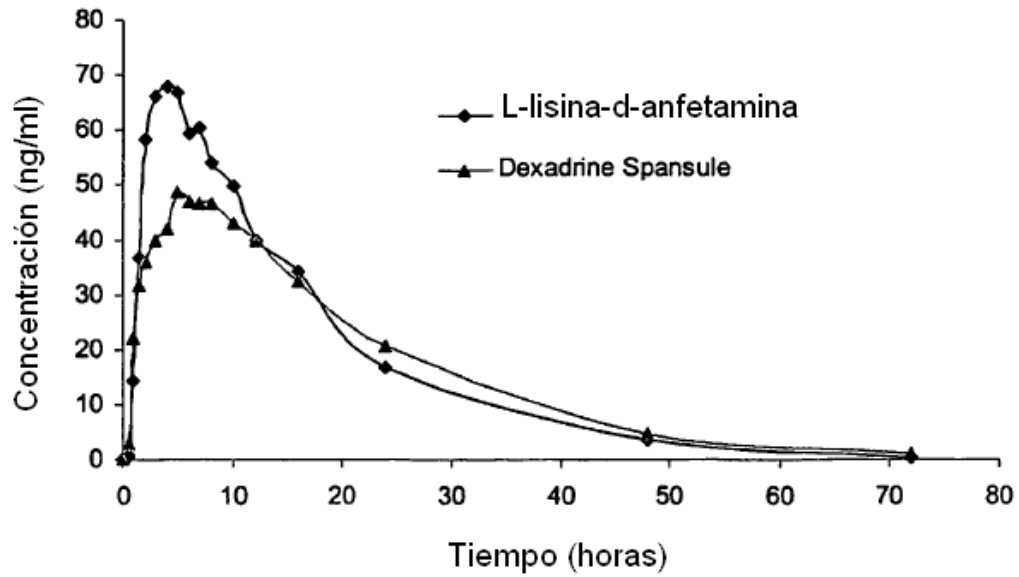
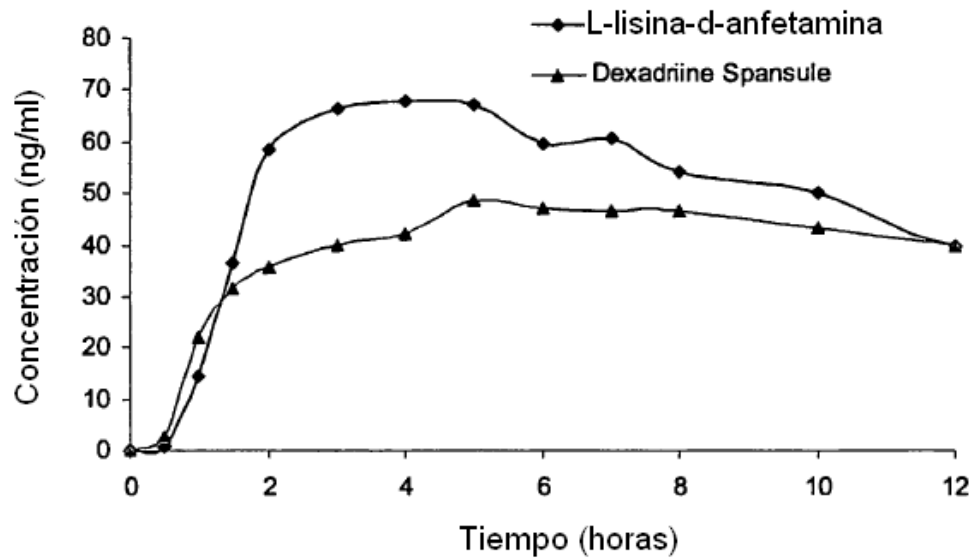


Figura 55B