



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년08월03일  
(11) 등록번호 10-1170840  
(24) 등록일자 2012년07월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 38/00 (2006.01) C07K 4/00 (2006.01)  
C07K 7/00 (2006.01) C07K 14/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2005-7022852  
(22) 출원일자(국제) 2004년06월01일  
심사청구일자 2009년06월01일  
(85) 번역문제출일자 2005년11월29일  
(65) 공개번호 10-2006-0073538  
(43) 공개일자 2006년06월28일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2004/017204  
(87) 국제공개번호 WO 2005/000334  
국제공개일자 2005년01월06일  
(30) 우선권주장  
60/473,929 2003년05월29일 미국(US)  
60/567,801 2004년05월05일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
US4297346 A\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
샤이어 엘엘씨  
미합중국 첼터키 41042 플로렌스 부룩필드 코트 9200  
(72) 발명자  
미클, 트래비스  
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 아파트먼트 비 엔더블유 쿠퍼크로프트 런 13700  
크리쉬난, 수마  
미국 24060 버지니아주 블랙스버그 드래퍼 로드 1210  
(74) 대리인  
김영, 장수길  
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 45 항

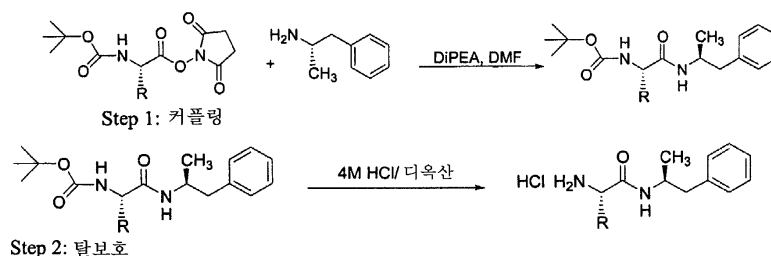
심사관 : 최승희

(54) 발명의 명칭 **남용 방지성 암페타민 화합물**

(57) 요약

본 발명은 암페타민에 공유 부착된 화학 잔기를 포함하는 화합물, 조성물 및 이들의 사용 방법에 관한 것이다. 이들 화합물 및 조성물은 암페타민의 남용 및 과잉투여를 감소 또는 예방하는데 유용하다. 이들 화합물 및 조성물은 특정 질병들, 예를 들어 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), ADD, 기면증 및 비만증의 남용-방지성 대체 치료법을 제공하는데 있어서 특정 용도를 갖는다. 암페타민의 경구 생체이용률은 치료학상 유용한 투여량에서 유지된다. 더 많은 투여량에서, 생체이용률은 실질적으로 감소되어 경구 남용 가능성의 감소 방법이 제공된다. 또한, 본 발명의 화합물 및 조성물은 비경구 경로, 예를 들어 정맥내 또는 비강내 투여에 의한 암페타민의 생체이용률을 감소시킴으로써, 이들의 남용 가능성을 추가로 제한한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

**비숍, 바니**

미국 22003 버지니아주 아난데일 플레밍 드라이브  
5003

**로더백, 크리스토퍼**

미국 24060 버지니아주 블랙스버그 브러쉬 마운틴  
로드 465

**몬크리프, 제임스, 스캇**

미국 24073 버지니아주 크리스티안스버그 찰스 스  
트리트 615

**오벌렌더, 랍**

미국 24060 버지니아주 블랙스버그 엘런데일 코트  
914

**폴, 버나드 제이.**

미국 02476 매사추세츠주 알링턴 시더 애비뉴 172

**피카리엘로, 토머스**

미국 24060-2534 버지니아주 블랙스버그 머피 스트  
리트 203

**버비키, 크리스토퍼 에이.**

미국 12025 뉴욕주 브로델빈 릿지 로드 992

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, L-리신-d-암페타민인 화합물.

### 청구항 3

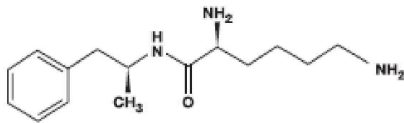
제1항에 있어서, L-리신-d-암페타민 메실레이트인 화합물.

### 청구항 4

제1항에 있어서, L-리신-d-암페타민 염산염인 화합물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민이



으로 정의되는 것인 화합물.

### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 주의력 결핍 과다활동장애 (ADHD)의 치료를 위한 제약 조성물.

### 청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 기면증의 치료를 위한 제약 조성물.

### 청구항 8

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 비만증의 치료를 위한 제약 조성물.

### 청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항의 화합물 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 주의력 결핍 질환 (ADD)의 치료를 위한 제약 조성물.

### 청구항 10

L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD)의 치료를 위한 제약 조성물.

### 청구항 11

제10항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 메실레이트인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

### 청구항 12

제10항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 염산염인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

### 청구항 13

L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 기면증의 치료를 위한 제약 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 메실레이트인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

#### 청구항 15

제13항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 염산염인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

#### 청구항 16

L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 비만증의 치료를 위한 제약 조성물.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 메실레이트인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 염산염인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

#### 청구항 19

L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는, 주의력결핍 질환 (ADD)의 치료를 위한 제약 조성물.

#### 청구항 20

제19항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 메실레이트인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

#### 청구항 21

제19항에 있어서, L-리신-d-암페타민의 염이 L-리신-d-암페타민 염산염인 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

#### 청구항 22

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 암페타민을 필요로 하는 환자의 치료를 위한 약리학적 유효량을 제공하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 23

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 투여 후 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로부터 활성물질로서 암페타민의 방출을 제공하는 제약 조성물.

#### 청구항 24

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 암페타민의 치료 유효량을 제공하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 암페타민 단독과 비교할 때 감소된 암페타민  $C_{max}$ 를 제공하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 26

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 정제, 캡슐, 캐플릿, 경구 용액 또는 경구 현탁액인 제약 조성물.

#### 청구항 27

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 암페타민 단독과 비교할 때 암페타민의 치료학상 생물학적 등가의 곡선 하의 면적 (AUC)을 제공하기에는 충분하지만, 다행증을 일으키는  $C_{max}$ 를 제공하기에는 불충분한 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 28

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 암페타민 단독과 비교할 때 암페타민의 치료적으로 유효한 생체이용률을 제공하나 혈중 혈청 농도의 스파이크나 증가는 방지하는 정상-상태 혈청 방출 곡선을 유지하기에 충분한 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 29

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 25 내지 75 mg의 양으로 포함하고, 암페타민 7.37 내지 22.1 mg의 암페타민 염기 양을 가지며, 상기 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에게 경구 투여 시 암페타민의  $205.4 \pm 42.5$  내지  $611.5 \pm 104.5$ 의 평균  $AUC_{0-12h}$  (ng.h/mL),  $396.7 \pm 84.8$  내지  $1237.0 \pm 194.0$ 의 평균  $AUC_{last}$  (ng.h/mL),  $415.0 \pm 80.1$  내지  $1259.5 \pm 191.3$ 의 평균  $AUC_{inf}$  (ng.h/mL),  $25.0 \pm 5.6$  내지  $74.0 \pm 12.9$ 의 평균  $C_{max}$  (ng/mL),  $3.1 \pm 0.876$  내지  $3.9 \pm 1.0$ 의 평균  $T_{max}$  (시간), 및  $9.68 \pm 1.43$  내지  $10.3 \pm 1.7$ 의 평균  $T_{1/2}$  (시간)을 제공하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 30

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 25 내지 75 mg의 양으로 포함하고, 암페타민 7.37 내지 22.1 mg의 암페타민 염기 양을 가지며, 상기 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에게 경구 투여 시 암페타민의  $205.4 \pm 42.5$  내지  $611.5 \pm 104.5$ 의 평균  $AUC_{0-12h}$  (ng.h/mL),  $396.7 \pm 84.8$  내지  $1237.0 \pm 194.0$ 의 평균  $AUC_{last}$  (ng.h/mL),  $415.0 \pm 80.1$  내지  $1259.5 \pm 191.3$ 의 평균  $AUC_{inf}$  (ng.h/mL),  $25.0 \pm 5.6$  내지  $74.0 \pm 12.9$ 의 평균  $C_{max}$  (ng/mL),  $3.1 \pm 0.876$  내지  $3.9 \pm 1.0$ 의 평균  $T_{max}$  (시간), 및  $9.68 \pm 1.43$  내지  $10.3 \pm 1.7$ 의 평균  $T_{1/2}$  (시간)으로 이루어진 군으로부터 선택된 1개 이상의 특성을 제공하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 31

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 25 내지 75 mg의 양으로 포함하고, 암페타민 7.37 내지 22.1 mg의 암페타민 염기 양을 가지며, 상기 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에게 경구 투여 시 암페타민의  $205.4 \pm 42.5$  내지  $611.5 \pm 104.5$ 의 평균  $AUC_{0-12h}$  (ng.h/mL),  $396.7 \pm 84.8$  내지  $1237.0 \pm 194.0$ 의 평균  $AUC_{last}$  (ng.h/mL),  $415.0 \pm 80.1$  내지  $1259.5 \pm 191.3$ 의 평균  $AUC_{inf}$  (ng.h/mL),  $25.0 \pm 5.6$  내지  $74.0 \pm 12.9$ 의 평균  $C_{max}$  (ng/mL),  $3.1 \pm 0.876$  내지  $3.9 \pm 1.0$ 의 평균  $T_{max}$  (시간), 및  $9.68 \pm 1.43$  내지  $10.3 \pm 1.7$ 의 평균  $T_{1/2}$  (시간)으로 이루어진 군으로부터 선택된 2개 이상의 특성을 제공하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 32

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 25 내지 75 mg의 양으로 포함하고, 암페타민 7.37 내지 22.1 mg의 암페타민 염기 양을 가지며, 상기 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에게 경구 투여 시 암페타민의  $205.4 \pm 42.5$  내지  $611.5 \pm 104.5$ 의 평균  $AUC_{0-12h}$  (ng.h/mL),  $396.7 \pm 84.8$  내지  $1237.0 \pm 194.0$ 의 평균  $AUC_{last}$  (ng.h/mL),  $415.0 \pm 80.1$  내지  $1259.5 \pm 191.3$ 의 평균  $AUC_{inf}$  (ng.h/mL),  $25.0 \pm 5.6$  내지  $74.0 \pm 12.9$ 의 평균  $C_{max}$  (ng/mL),  $3.1 \pm 0.876$  내지  $3.9 \pm 1.0$ 의 평균  $T_{max}$  (시간), 및  $9.68 \pm 1.43$  내지  $10.3 \pm 1.7$ 의 평균  $T_{1/2}$  (시간)으로 이루어진 군으로부터 선택된 3개 이상의 특성을 제공하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 33

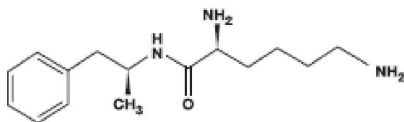
제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 25 내지 75 mg의 양으로 포함하고, 암페타민 7.37 내지 22.1 mg의 암페타민 염기 양을 가지며, 상기 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에게 경구 투여 시 암페타민의  $205.4 \pm 42.5$  내지  $611.5 \pm 104.5$ 의 평균  $AUC_{0-12\text{ h}}$  (ng.h/mL),  $396.7 \pm 84.8$  내지  $1237.0 \pm 194.0$ 의 평균  $AUC_{\text{last}}$  (ng.h/mL),  $415.0 \pm 80.1$  내지  $1259.5 \pm 191.3$ 의 평균  $AUC_{\text{inf}}$  (ng.h/mL),  $25.0 \pm 5.6$  내지  $74.0 \pm 12.9$ 의 평균  $C_{\text{max}}$  (ng/mL),  $3.1 \pm 0.876$  내지  $3.9 \pm 1.0$ 의 평균  $T_{\text{max}}$  (시간), 및  $9.68 \pm 1.43$  내지  $10.3 \pm 1.7$ 의 평균  $T_{1/2}$  (시간)으로 이루어진 군으로부터 선택된 4개 이상의 특성을 제공하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 34

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 25 내지 75 mg의 양으로 포함하고, 암페타민 7.37 내지 22.1 mg의 암페타민 염기 양을 가지며, 상기 L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 인간 대상체에게 경구 투여 시 암페타민의  $205.4 \pm 42.5$  내지  $611.5 \pm 104.5$ 의 평균  $AUC_{0-12\text{ h}}$  (ng.h/mL),  $396.7 \pm 84.8$  내지  $1237.0 \pm 194.0$ 의 평균  $AUC_{\text{last}}$  (ng.h/mL),  $415.0 \pm 80.1$  내지  $1259.5 \pm 191.3$ 의 평균  $AUC_{\text{inf}}$  (ng.h/mL),  $25.0 \pm 5.6$  내지  $74.0 \pm 12.9$ 의 평균  $C_{\text{max}}$  (ng/mL),  $3.1 \pm 0.876$  내지  $3.9 \pm 1.0$ 의 평균  $T_{\text{max}}$  (시간), 및  $9.68 \pm 1.43$  내지  $10.3 \pm 1.7$ 의 평균  $T_{1/2}$  (시간)으로 이루어진 군으로부터 선택된 5개 이상의 특성을 제공하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 35

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민이



으로 정의되는 것인 제약 조성물.

### 청구항 36

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 5 내지 500 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 37

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 10 내지 250 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 38

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 20 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 39

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 30 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 40

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 40 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

### 청구항 41

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 50 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 42

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 60 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 43

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, L-리신-d-암페타민 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이 70 mg의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 44

제10항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 약제학적으로 허용가능한 첨가제가 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 마그네슘 스테아레이트 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 46

삭제

#### 청구항 47

삭제

#### 청구항 48

삭제

#### 청구항 49

삭제

#### 청구항 50

삭제

#### 청구항 51

삭제

#### 청구항 52

삭제

#### 청구항 53

삭제

#### 청구항 54

삭제

#### 청구항 55

삭제

#### 청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

## 명세서

### 기술분야

[0001] 상호 참조 관련 출원

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. 119(e)에 근거해서 2003년 5월 29일에 출원된 미국 가출원 60/473,929와 2004년 5월 5일에 출원된 가출원 60/567,801의 우선권 이익을 주장한다. 이들의 모든 내용은 본 명세서에 참고로 인용한다.

[0003] 기술 분야

[0004] 본 발명은 암페타민 화합물, 조성물, 그리고 화학 잔기에 공유 부착된 암페타민을 포함하는 전달 방법 및 사용에 관한 것이다.

[0005] 본 발명은 암페타민이 방출될 때까지 암페타민의 약리 활성을 감소시키거나 없애도록 화학 잔기에 공유 부착된 암페타민으로 구성된 화합물에 관한 것이다. 그 컨쥬게이트 화합물은 불법 화학자가 암페타민의 방출을 시도하기 위해 사용되는 방법과 유사한 방법을 모형화한 시험에서 안정적이다. 본 발명은 또한 암페타민 조성물을 경구적으로 전달하는 치료적 전달법을 제공한다. 또한, 경구 투여 후 암페타민의 방출은 장시간에 걸쳐 일어나기



때문에 약물 농도의 급격한 상승을 억제한다. 처방된 투여량보다 더 많이 복용하면 최고 수준과 총흡수량을 포함하여 암페타민의 생체이용률은 상당히 감소한다. 이것은 종종 극한 투여량(1 g 이상/일)의 사용을 수반하는 암페타민의 남용 가능성을 감소시킨다. 이 조성물은 또한 비경구적 투여 경로를 통한 남용, 예를 들면 불법적인 용도에서 종종 사용되는 정맥 투여인 "슈팅", 비강내 투여인 "비흡입", 또는 흡입 투여인 "스모킹"을 방지한다. 따라서 본 발명은 종종 암페타민으로 치료되는 주의력결핍 과다활동장애(ADHD)와 같은 장애를 자극제에 기초해 치료하는 방법을 제공한다. ADHD를 본 발명의 조성물로 치료하면 현재의 자극제 치료에 비해 남용의 가능성을 상당히 감소시킨다.

## 배경 기술

- [0006] 본 발명은 암페타민 컨주게이트 화합물, 조성물 및 그 제조 방법 및 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 경구적으로 투여했을 때 치료 효과를 유지하는, 남용 방지/서방성 제형(sustained release formulation)에 관한 것이다. 본 발명은 또한 경구 투여 후 치료적으로 효과적인 혈액 농도를 유지하면서 다행감 효과를 줄이거나 감소시키는 제형에 관한 것이다.
- [0007] 암페타민은 다양한 장애, 예를 들면 주의력결핍 과다활동장애 (ADHD), 비만증 및 기면증을 치료하기 위해 처방된다. 암페타민 및 메트암페타민은 중추신경계를 자극하고, ADHD, 기면증 및 비만증을 약물적으로 치료하기 위해 사용되어 왔다. 암페타민 및 그 유도체(예를 들면, 암페타민 유사체)는 그 자극 효과 때문에 종종 남용되었다. 비슷하게, p-메톡시암페타민, 메틸렌디옥시아메타민, 2,5-디메톡시-4-메틸암페타민, 2,4,5-트리메톡시아메타민 및 3,4-메틸렌디옥시메트암페타민도 종종 남용되었다.
- [0008] 주의력결핍 과다활동장애(ADHD)가 있는 아이들에 있어서, 잠재적 CNS 자극제는 단독으로 또는 행동 치료에 대한 보조제의 형태로 약물 치료제로서 수십년 동안 사용되어 왔다. 메틸페니데이트(리탈린)이 가장 많이 처방된 자극제이지만, 이 종의 원시형인 암페타민 (알파-메틸 페네틸아민)은 함께 사용되어 왔고 최근에는 사용이 증가하고 있다(문헌[Bradley C, Bowen M, "Amphetamine(Benzedrine) therapy of children's behavior disorders. "American Journal of Orthopsychiatry 11: 92) (1941)] 참조).
- [0009] 남용 가능성은 암페타민을 사용하는데 있어서 가장 큰 결점이다. 남용의 가능성이 높음으로 인해 암페타민은 통제물질법(CSA)에 의한 목록 II의 지위를 얻었다. 목록 II 부류는 의약으로서의 사용은 인정되지만 남용의 가능성이 매우 높은 약물에 관한 것이다. 암페타민의 남용 가능성은 수년에 걸쳐 알려졌다, FDA는 제품의 포장지에 다음과 같은 경고 문구를 사용하도록 요구한다.
- [0010] "암페타민은 남용의 가능성이 매우 높다. 장기간 암페타민을 투여하면 약물 의존성을 유발하므로 반드시 피해야 한다. 암페타민을 비치료적 용도에 사용하기 위해 얻는 것 그리고 타인에게 분배하는 것에는 매우 큰 주의가 필요로 하고, 이 약물은 엄격하게 처방 또는 조제하여야 한다."
- [0011] 또한, 최근 처방약 제품의 남용이 진행됨에 따라 ADHD를 위해 처방된 암페타민의 남용 가능성이 높아졌다. 잠재적 마약 진통제의 서방성 제형인 옥시코돈과 유사하게, 아더랄 XR(등록상표)은 단일 투여량 정제에 비해 남용 가능성이 높은 제품이다. 그 이유는 각 정제에 있는 암페타민의 농도가 더 높고 분쇄되었을 때 활성 제약 성분 모두가 방출될 가능성이 높기 때문이다. 따라서 옥시코돈과 마찬가지로 약물 남용자가 분말을 코로 흡입하거나 물에 용해시켜 주사함으로써 재빨리 높은 투여량의 약물을 얻을 가능성이 있다(문헌[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)] 참고).
- [0012] 최근, "ADHD를 위한 약을 복용하지 않은 53%의 아이들이, 그들의 약을 쥐버리거나 팔아버리는 ADHD 장애를 겪고 있는 학생들을 알고 있다. 그리고 이 장애를 치료받고 있는 23%가 그들에게 약을 팔거나 거래하자고 접근해온다는 사실을 인식하고 있다."는 사실이 알려졌다(Dartmouth-Hitchcock, 2003) "Understanding ADHD Stimulant Abuse." <http://12.42.224.168/healthyliving/familyhome/jan03familyhomestimulantabuse.htm>). 또한, 한 예비 학교에 다니는 학생들은 텍세드린과 아더랄을 얻어 정제 전체를 삼키거나 분쇄하여 코로 흡입한다는 것이 보고되었다(Dartmouth-Hitchcock (2003)).
- [0013] 마약단속국(DEA, 2003)에 의하면,
- [0014] 메틸페니데이트 및 암페타민은 경구적으로 남용될 수 있거나 또는 정제는 분쇄하여 코로 흡입되거나 또는 물에 녹여 주사될 수 있다. 남용의 패턴은 투여량의 단계적 상승, 사용 후 심각한 우울증의 빈도 증가, 심각한 의학

적 그리고 사회적 결과에도 불구하고 이들 약물을 계속 사용하고자 하는 강렬한 욕구로 특징지을 수 있다. 특히 코를 통한 흡입 또는 주사와 같은 비경구적 경로를 통함으로써 이러한 잠재적 자극제를 남용하는 것을 억제하는 것은, 효과적이고 유용한 이 다른 처방약에 상당한 가치를 부여한다(DEA (2003). "Stimulant Abuse By School Age Children: A Guide for School Officials." [http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/brochures/stimulant/stimulant\\_abuse.htm](http://www.deadiversion.usdoj.gov/pubs/brochures/stimulant/stimulant_abuse.htm)).

- [0015] 일반적으로, 서방성 제형은 중합체 물질 또는 중합체 물질의 블렌드와 혼합되거나 중합체 물질 또는 중합체 물질의 블렌드로 덮힌 약 입자를 포함한다. 이것은 위 및(또는) 장에서 소정의 시간 동안 잘 분해되거나 분해되지 않는다. 사용한 중합체 물질 또는 중합체 블렌드의 성질에 따라 약은 리칭, 부식, 과열, 확산 또는 이와 유사한 거동에 의해 방출되기 시작할 수 있다. 또한, 이러한 제형은 활성 성분의 남용을 가능하게 하는 비교적 간단한 조작에 의해 쉽게 파괴된다.
- [0016] 일반적으로, 제약업자는 서방성 정제 또는 캡슐을 만들기 위해 친수성 하이드로콜로이드 겔화 중합체(예를 들면, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스 또는 폴롤란)을 사용하여 왔다. 이들 중합체는 낮은 pH의 수성 환경에 노출되면 먼저 겔을 형성하여 중합체 매트릭스 내에 있는 활성 약물을 천천히 확산시킨다. 그러나 이 겔이 더 높은 pH 환경(예를 들면 장에서 발견되는 환경)에 들어가게 되면, 겔은 녹아서 통제된 약물의 방출을 할 수 없게 된다. 높은 pH 환경에서 더 좋은 서방성 특성을 부여하기 위해, 몇몇 제약업자는 높은 pH에서만 녹는 중합체(예를 들면, 아크릴 수지, 아크릴 라텍스 현탁액, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트)를 단독으로 또는 친수성 중합체와 함께 사용한다.
- [0017] 이러한 제형은 친수성 중합체, 또는 친수성이면서 수불용성인 중합체의 미세하게 분배된 분말을 약물과 조합하여 만든다. 이러한 성분은 물 또는 유기 용매와 함께 과립화하고 과립은 건조시킨다. 건조된 과립은 일반적으로 다양한 제약 첨가제와 더 혼합한 후 정제로 압착한다.
- [0018] 이러한 유형의 제형은 서방성 특성을 나타내는 투여형을 만들기 위해 성공적으로 사용되어 왔지만, 균일하지 않은 방출과 남용 등과 같은 몇가지 단점을 안고 있다.
- [0019] 남용을 방지할 수 있는 제약적으로 유효한 암페타민 투여형이 필요하다. 또한 서방성 및 지속적 치료 효과를 제공하는 암페타민 투여형이 필요하다.
- [0020] 발명의 요약
- [0021] 본 발명은 다양한 화학 잔기에 대한 암페타민 및 그 유도체 또는 유사체의 공유 부착을 제공한다. 화학 잔기는 프로드럭형을 만들 수 있는 것이면 어떠한 물질(예를 들면, 일반적인 대사 과정에 의해 신체 내에서 활성형으로 전환되는 분자)도 포함할 수 있다. 화학 잔기는 예를 들면 아미노산, 펩티드, 글리코펩티드, 탄수화물, 뉴클레오시드, 또는 비타민을 포함할 수 있다.
- [0022] 화학 잔기는 링커를 통해 직접 또는 간접적으로 암페타민에 공유 부착된다. 부착 위치는 일반적으로 암페타민 상에 있는 활성 작용기에 의해 결정된다.
- [0023] 본 발명의 한 형태에서, 화학 잔기는 본 명세서에 정의된 캐리어(carrier) 펩티드이다. 캐리어 펩티드는 캐리어의 N-말단, C-말단, 또는 단일 아미노산 또는 긴 사슬 서열(예를 들면, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드)의 일부일 수 있는 아미노산의 측쇄를 통해 암페타민에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 캐리어 펩티드는(i) 아미노산, (ii) 디펩티드, (iii) 트리펩티드, (iv) 올리고펩티드, 또는 (v) 폴리펩티드이다. 캐리어 펩티드는 또한 (i) 천연 발생 아미노산의 단일중합체, (ii) 2 이상의 천연 발생 아미노산의 이중중합체, (iii) 합성 아미노산의 단일중합체, (iv) 2 이상의 합성 아미노산의 이중중합체, 또는 (v) 1 이상의 천연 발생 아미노산과 1 이상의 합성 아미노산의 이중중합체일 수 있다. 캐리어 및(또는) 컨쥬게이트의 또 다른 형태는 캐리어/컨쥬게이트가 부착되지 않는 부분이 자유로운 상태 또는 보호되지 않은 상태일 수 있다. 바람직하게는, 알킬 측쇄를 갖는 합성 아미노산은 C<sub>1</sub>-C<sub>17</sub> 길이를 갖는 알킬에서 선택되고, 더 바람직하게는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 길이를 갖는 알킬에서 선택된다.
- [0024] 화학 잔기가 암페타민에 공유 부착되면 주사로 또는 비강내로 투여되었을 때 약리 활성을 낮출 수 있다. 그러나 본 발명의 조성물은 경구 생체이용률을 유지하는, 화학 잔기에 공유 부착된 암페타민을 제공한다. 생체이용률은 경구 투여 후 공유 결합의 가수분해 결과이다. 가수분해는 시간에 의존하고, 따라서 암페타민은 상당한 시간에 걸쳐 활성이 된다. 한 실시양태에서, 상기 조성물은 서방성 제형에서 관찰되는 약동력학과 유사한 경구 생체이용률을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 비경구 경로를 통해 전달되면 암페타민의 방출은 감소되거나 없어

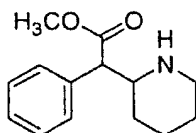
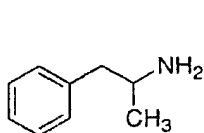
진다.

- [0025] 한 실시양태에서, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 또는 다른 경구 투여형을 분쇄하여도 효능 및 남용 방지성을 유지한다. 반면, 매트릭스로 혼입시킴으로써 암페타민의 방출을 조절하기 위해 사용되었던 종래의 서방형 제형은 분쇄된 후 곧바로 전체 암페타민 함량을 방출하기 쉽다. 분쇄된 정제의 내용물을 주사하거나 코로 흡입하면, 많은 양의 암페타민이 중독자들이 추구하는 "러쉬" 효과를 일으킨다.
- [0026] 한 실시양태에서, 암페타민은 천연 발생 아미노산 또는 합성 아미노산인 단일 아미노산에 부착된다. 다른 실시양태에서, 암페타민은 디펩티드 또는 트리펩티드에 부착된다. 이때, 디펩티드 또는 트리펩티드는 천연 발생 아미노산과 합성 아미노산의 임의의 조합일 수 있다. 다른 실시양태에서, 아미노산은 프로테아제에 의한 분해를 위해 L-아미노산에서 선택된다.
- [0027] 다른 실시양태에서, 폴리펩티드 또는 아미노산에 대한 암페타민의 측쇄 부착은 글루탐산, 아스파르트산, 세린, 리신, 시스테인, 트레오닌, 아스파라긴, 아르기닌, 티로신, 및 글루타민의 단일중합체 또는 이중중합체로부터 선택된다. 펩티드의 예는 Lys, Ser, Phe, Gly-Gly-Gly, Leu-Ser, Leu-Glu, Glu와 Leu의 단일중합체, 및 (Glu)<sub>n</sub>-Leu-Ser의 이중중합체를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 조성물은 Lys-Amp, Ser-Amp, Phe-Amp, 및 Gly-Gly-Gly-Amp로부터 선택된다.
- [0028] 다른 실시양태에서, 본 발명은 서로 결합되어 있지만 그 구조는 변화가 없는 캐리어와 암페타민을 제공한다. 이 실시양태는 또한 암페타민을 위한 부착 위치 이외의 곳에서 자유 카르복시 및(또는) 아민 말단 및(또는) 측쇄 기를 갖는 캐리어로 설명될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 단일 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드인 캐리어는 천연 발생 아미노산만 포함한다.
- [0029] 본 발명의 다른 실시양태는 다행증(euphoria)을 예방하는 암페타민 투여량을 전달하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 화학 잔기에 공유 부착된 암페타민을 포함하는 경구 투여용 조성물을 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 여기서, 암페타민의 혈액 농도는 치료에 효과적인 수준을 유지하지만 다행감 효과를 유발하지는 않는다.
- [0030] 다른 실시양태에서, 화학 잔기의 공유 부착은 치료에 효과적이라고 생각되는 투여량보다 큰 투여량에서는 암페타민의 독성을 감소시키고 반면 보통 투여량 범위에서는 약리 활성을 유지시킴으로써 과잉투여의 가능성을 감소시킨다. 화학 잔기의 공유 부착은 암페타민의 약리 활성을 감소시키거나 없앨 수 있다. 따라서 활성을 복원하기 위해서는 암페타민을 화학 잔기로부터 분리할 필요가 있다. 높은 투여량에서는 암페타민 방출에 관한 과정이 부분적으로 또는 완전히 포화되어 유해한 수준의 활성 암페타민이 방출되는 것을 감소시키거나 없앤다. 예를 들면, 약리 활성, 방출, 포화의 양상은 도 1-55에 더 자세히 나타내었다.
- [0031] 본 발명의 다른 실시양태에서, 화학 잔기의 공유 부착은 치료에 효과적이라고 생각되는 투여량을 초과하는 투여량이 주어졌을 때 암페타민의 흡수 속도 또는 총흡수량을 감소시킴으로써 과잉투여의 가능성을 상당히 감소시킨다.
- [0032] 본 발명의 다른 실시양태에서, 화학 잔기의 공유 부착은 치료에 효과적이라고 생각되는 투여량을 초과하는 투여량이 주어졌을 때 암페타민의 제거 속도 또는 총제거량을 증가시킴으로써 과잉투여의 가능성을 상당히 감소시킨다.
- [0033] 본 발명의 다른 실시양태는 본 발명의 조성물을 제공하고, 투여하고, 처방하는 것 등을 포함하는, 주의력결핍 과다활동장애, 기면증 또는 비만증을 앓고 있는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0034] 본 발명의 다른 실시양태는 암페타민 단독과 비교했을 때 치료학상 생물학적 등가의 AUC를 제공하지만 경구 섭취하였을 때 다행증을 일으킬 수 있는 C<sub>max</sub>는 제공하지 않는, 화학 잔기에 공유 부착된 암페타민을 치료 유효량으로 환자에게 공급하는 것을 포함하는, 암페타민의 전달 방법을 제공한다.
- [0035] 본 발명의 다른 목적, 장점 및 실시양태는 아래에 설명되어 있고, 본 명세서 및 본 발명의 실시로부터 자명할 것이다.

### 발명의 상세한 설명

- [0091] 본 발명에 따라, 그리고 여기에 사용된 바와 같이, 명백하게 달리 지적된 경우를 제외하고는, 하기 용어는 하기 의미로 정의된다. 암페타민을 캐리어에 부착시키는 부가의 방법에 대해, 각각이 그 전체가 여기에 참조로 포함된 출원 번호 U.S. 10/156,527, 및(또는) PCT/US03/05524 및(또는) PCT/US03/05525를 참고하라.

- [0092] 본 발명은 과잉투여 또는 남용을 일으키는 암페타민의 잠재력을 감소시키기 위해 암페타민의 공유결합 변형을 이용한다. 암페타민은 치료적으로 여겨지는 것 이상의 투여량에서 비변형 암페타민에 비해 그의 약리학적 활성을 감소시키는 방식으로 공유결합 변형된다. 치료를 위한 것과 같이, 보다 낮은 투여량으로 제공될 경우, 공유결합 변형 암페타민은 비변형 암페타민과 유사한 약리학적 활성을 보유했다. 암페타민의 공유결합 변형은 통상의 화학을 통한 임의의 화학 잔기의 부착을 포함할 수 있다.
- [0093] 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법은 감소된 과잉투여 가능성, 감소된 남용 또는 중독 가능성을 제공하고(하거나) 높은 독성 또는 차선 방출 프로파일에 관한 암페타민의 특성을 개선한다. 하기 이론에 제한되기를 바라지 않지만, 우리는 과잉투여 방지가 치료학적으로 처방된 양보다 많은 양에서 프로드럭으로부터 활성 암페타민의 방출을 제한하는 가수분해 자리에서의 자연 게이트 기전에 유래하는 것으로 생각한다. 따라서, 프로드럭에 의해 방출된 활성 암페타민으로부터 이용가능한 "러쉬(rush)" 또는 "하이(high)"를 제한하고, 대안적 투여 경로의 효능을 제한함으로써 남용 방지성이 제공된다. 나아가, 프로드럭 자체는 혈액 뇌관문을 횡단하지 못하므로, 중추신경계에 실질적으로 존재하지 않는다고 생각된다.
- [0094] 본원 전체에 걸쳐, "펩티드"의 사용은 단일 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드 또는 캐리어 펩티드를 포함하는 것을 의미한다. 올리고펩티드는 2 내지 70 개의 아미노산을 포함하는 것을 의미한다. 나아가, 때때로, 활성제 컨쥬게이트에 대한 구체적 실시태양을 예시하기 위해 본 발명은 아미노산, 디펩티드, 트리펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드 또는 캐리어 펩티드에 부착된 활성제인 것으로 기재된다. 상기 컨쥬게이트 및 기타 바람직한 실시태양의 바람직한 길이는 여기에 기재된다.
- [0095] 본원 전체에 걸쳐, "화학 잔기"의 사용은 적어도 아미노산(들), 펩티드(들), 글리코펩티드(들), 탄수화물(들), 지질(들), 뉴클레오시드(들) 또는 비타민(들)을 포함하는 것을 의미한다.
- [0096] 탄수화물은 당, 전분, 셀룰로오스, 및 관련 화합물, 예를 들어  $(CH_2O)_n$  (여기서  $n$ 은 2보다 큰 정수임) 또는  $C_n(H_2O)_{n-1}$  (여기서  $n$ 은 5보다 큼)을 포함한다. 더 구체적인 예는 과당, 포도당, 젖당, 맥아당, 자당, 글리세르알데히드, 디히드록시아세톤, 에리트로스, 리보오스, 리불로오스, 크실룰로오스, 갈락토오스, 만노오스, 세도헥스룰로오스, 뉴라민산, 텍스트린 및 글리코젠을 포함한다.
- [0097] 당단백질은 단백질에 공유 결합된 탄수화물 (또는 글리칸)이다. 상기 탄수화물은 단당류, 다당류, 올리고당류, 다당류 또는 이들의 유도체(예, 설폰- 또는 포스포-치환된 것) 형태일 수 있다.
- [0098] 글리코펩티드는 L- 및(또는) D-아미노산으로 구성된 올리고펩티드에 결합된 탄수화물이다. 당-아미노산은 임의의 종류의 공유 결합에 의해 단일 아미노산에 부착된 당류이다. 글리코실-아미노산은 글리코실 연결 (O-, N- 또는 S-)에 의해 아미노산에 결합된 당류로 구성된 화합물이다.
- [0099] 여기에 사용된 "조성물"은 기재된 분자 컨쥬게이트(들)을 함유하는 임의의 조성물을 포괄한다. 이 조성물은 건조 제형, 수성 용액 또는 살균 조성물을 포함할 수 있다. 여기에 기재된 분자를 포함하는 조성물은 동결 건조 형태로 저장될 수 있고, 탄수화물과 같은 안정제와 조합될 수 있다. 사용시, 이 조성물은 염(예, NaCl), 계면활성제(예, 나트륨 도데실 술포레이트(SDS)) 및 기타 성분을 함유하는 수성 용액에서 전개될 수 있다.
- [0100] "암페타민"은 암페타민, 메트암페타민, p-메톡시암페타민, 메틸렌디옥시암페타민, 2,5-디메톡시-4-메틸암페타민, 2,4,5-트리메톡시암페타민 및 3,4-메틸렌디옥시메트암페타민과 같이(이에 제한되지 않음), 중추 신경계 자극 활성을 갖는 교감신경 흥분작용 펜에틸아민 중 임의의 것을 의미한다.



[0101]

[0102]

암페타민 메틸페니데이트

[0103]

다른 실시태양은 하기 약어에 따라 기재된다.

[0104]

Lys-Amp = L-리신-d-암페타민, Lys-Amph, 리신-암페타민,

[0105]

KAMP, K-암페타민, 또는 2,6-디아미노헥산산-(1-메틸-2-페닐에틸)-아미드,



- [0106] Phe-Amp = 페닐알라닌-암페타민, FAMP, 또는 2-아미노-3-페닐프로판산-(1-메틸-2-페닐에틸)-아미드,
- [0107] Ser-Amp = 세린-암페타민, SAMP, 또는 2-아미노-3-히드록시프로판산-(1-메틸-2-페닐에틸)-아미드,
- [0108] Gly<sub>3</sub>-Amp = GGG-암페타민, GGGAMP, 또는 2-아미노-N-({[(1-메틸-2-페닐-에틸카르보닐)-메틸]-카르보닐}-메틸)-아세트아미드
- [0109] 본 특허는 절대 배열에 관계없이 기재된 모든 화합물을 포함한다. 따라서, 천연, L-아미노산이 논의되나, D-아미노산의 사용도 포함된다. 마찬가지로, 암페타민의 언급은 우회전성- 및 좌회전성-이성질체를 포함하는 것으로 해석되어야 한다.
- [0110] 또한, 하기 약어가 본 특허 전체에 걸쳐 사용될 수 있다.
- [0111] BOC = t-부틸옥시카르보닐
- [0112] CMC = 카르복시메틸셀룰로오스
- [0113] DIPEA = 디이소프로필 에틸 아민
- [0114] mp = 녹는점
- [0115] NMR = 핵 자기 공명
- [0116] OSu = 히드록시숙신이미도 에스테르
- [0117] "제조자의 지시에 일치하지 않는 방식으로"는 라벨에 기재되거나 면허를 가진 의사에 의해 처방된 양보다 많은 양을 소비하고(하거나) 조성물이 주사, 흡입 또는 피워질 수 있도록 임의의 수단(예, 파쇄, 파괴, 용해, 분리 등)으로 제형을 변경하는 것을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0118] "감소되고" 또는 "저하되고"와 같은 문구의 사용은 적어도 10%의 약리학적 활성의 변화를 포함하고, 더 큰 백분율 변화가 남용 가능성 및 과잉투여 가능성의 감소에 바람직하다. 예를 들면, 상기 변화는 25%, 35%, 45%, 55%, 65%, 75%, 85%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% 초과, 또는 그 안의 증분일 수 있다.
- [0119] 자세히 기술되는 실시태양 각각에 있어서, 암페타민은 상기 논의된 자극제 중 임의의 것일 수 있다. 한 실시태양에서, 암페타민은 텍스트로암페타민 또는 메틸페니데이트이다.
- [0120] 부착된 화학 잔기는 암페타민이 방출될 때까지 약리학적 활성을 감소시키는 임의의 화학 물질일 수 있다. 상기 화학 잔기가 단일 아미노산, 디펩티드 또는 트리펩티드인 것이 바람직하다. 암페타민은 특이적 부위에 결합하여 다양한 효과를 나타낸다(Hoebel, et al., 1989). 따라서, 일정 화학 잔기의 부착은 생물학적 표적 부위에의 결합을 감소시키거나 방지할 수 있다. 나아가, 공유결합 변형은 약물이 혈액 뇌관문을 횡단하는 것을 방지함으로써 자극제 활성을 방지할 수 있다. 경구 투여 이외의 경로로 전달될 경우, 조성물의 뇌로의 흡수가 방지되거나 실질적으로 감소되고(되거나) 지연되는 것이 바람직하다.
- [0121] 부착된 화학 잔기는 천연 또는 합성 물질을 더 포함할 수 있다. 이것은 암페타민의 아미노산, 펩티드, 지질, 탄수화물, 글리코펩티드, 핵산 또는 비타민에의 부착을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 화학 잔기는 위 장관에서의 지연된 방출에 영향을 미치고, 특히 비경구 투여에 의해 전달될 경우 목적하는 활성의 신속한 개시를 방지할 것으로 예측될 수 있다[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)].
- [0122] 자세히 기술되는 실시태양 각각에 있어서, 아미노산 또는 펩티드는 1종 이상의 천연 (L-) 아미노산: 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 프롤린, 페닐알라닌, 세린, 트립토판, 트레오닌, 티로신 및 발린으로 구성될 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 아미노산 또는 펩티드는 1종 이상의 천연 (D) 아미노산: 알라닌, 아르기닌, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 글리신, 글루탐산, 글루타민, 히스티딘, 이소류신, 류신, 리신, 메티오닌, 프롤린, 페닐알라닌, 세린, 트립토판, 트레오닌, 티로신 및 발린으로 구성된다. 또 다른 실시태양에서, 아미노산 또는 펩티드는 1종 이상의 비천연, 비표준 또는 합성 아미노산, 예를 들어 아미노핵산산, 비페닐알라닌, 시클로핵실알라닌, 시클로핵실글리신, 디에틸글리신, 디프로필글리신, 2,3-디아미노프로피온산, 호모페닐알라닌, 호모세린, 호모티로신,

나프틸알라닌, 노르류신, 오르니틴, 페닐알라닌(4-플루오로), 페닐알라닌(2,3,4,5,6-펜타플루오로), 페닐알라닌(4-니트로), 페닐글리신, 피페콜산, 사르코신, 테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 및 tert-류신으로 구성된다. 또 다른 실시태양에서, 아미노산 또는 펩티드는 1종 이상의 아미노산 알코올, 예를 들어 세린 및 트레오닌으로 구성된다. 또 다른 실시태양에서, 아미노산 또는 펩티드는 1종 이상의 N-메틸 아미노산, 예를 들어 N-메틸 아스파르트산으로 구성된다.

[0123] 또 다른 실시태양에서, 특정 캐리어가 기본 단쇄 아미노산 서열로 이용되고, 부가의 아미노산이 말단 또는 측쇄에 첨가된다. 또 다른 실시태양에서, 상기 아미노산 서열은 20 개의 천연 아미노산 중 하나로 치환된 1종 이상의 아미노산을 가질 수 있다. 상기 치환은 서열 내의 아미노산에 비해 구조나 전하가 유사한 아미노산으로 이루어지는 것이 바람직하다. 예를 들면, 이소류신(Ile)[I]은 류신(Leu)[L]과 구조적으로 매우 유사하고, 티로신(Tyr)[Y]은 페닐알라닌(Phe)[F]과 유사하고, 세린(Ser)[S]은 트레오닌(Thr)[T]과 유사하고, 시스테인(Cys)[C]은 메티오닌(Met)[M]과 유사하고, 알라닌(Ala)[A]은 발린(Val)[V]과 유사하고, 리신(Lys)[K]은 아르기닌(Arg)[R]과 유사하고, 아스파라긴(Asn)[N]은 글루타민(Gln)[Q]과 유사하고, 아스파르트산(Asp)[D]은 글루탐산(Glu)[E]과 유사하고, 히스티딘(His)[H]은 프롤린(Pro)[P]과 유사하고, 글리신(Gly)[G]은 트립토판(Trp)[W]과 유사하다. 별법으로, 바람직한 아미노산 치환은 친수성 (즉, 극성) 또는 20개 필수 아미노산과 관련된 다른 공통적인 특성에 따라 선택될 수 있다. 바람직한 실시태양은 20개 아미노산의 GRAS 특성을 이용하긴 하지만, 아미노산 쇠의 본질적인 특성에 영향을 미치지 않는 아미노산 쇠에 따른 미미한 치환도 고려되는 것으로 인식된다.

[0124] 한 실시태양에서, 캐리어 범위는 1 내지 12개 화학 잔기이고, 1 내지 8개 잔기가 바람직하다. 또 다른 실시태양에서, 화학 잔기의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7로부터 선택된다. 또 다른 실시태양에서, 컨주게이트의 캐리어 부분의 분자량은 약 2,500 이하, 더 바람직하게는 약 1,000 이하, 가장 바람직하게는 약 500 kD 이하이다. 한 실시태양에서, 화학 잔기는 단일 리신이다. 또 다른 실시태양에서, 화학 잔기는 부가의 화학 잔기에 결합된 리신이다.

[0125] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 포함하는, 과잉투여를 예방하기 위한 조성물이다.

[0126] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민의 치료학적 유효량을 포함하고, 상기 화학 잔기가 비결합 암페타민을 전달하는 것에 비해 암페타민의 흡수 속도를 감소시키는, 암페타민을 안전하게 전달하기 위한 조성물이다.

[0127] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 포함하고, 암페타민의 치료학적 범위 내의 투여량을 초과하는 투여량으로 제공될 경우 상기 화학 잔기가 제거 속도를 증가시키는, 암페타민 독성을 감소시키기 위한 조성물이다.

[0128] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 포함하고, 암페타민의 치료학적 범위 내의 투여량을 초과하는 투여량으로 제공될 경우 상기 화학 잔기가 암페타민의 독성 수준 위로 증가하지 않는 혈청 방출 곡선을 제공하는, 암페타민 독성을 감소시키기 위한 조성물이다.

[0129] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 포함하고, 암페타민의 치료학적 범위 내의 투여량을 초과하는 투여량으로 제공될 경우, 상기 결합된 암페타민이 치료학적 유효한 생체이용률을 제공하나 비결합 암페타민에 비해 급격한 상승 또는 증가된 혈청 농도를 방지하는 정상 상태 혈청 방출 곡선을 유지하는, 암페타민의 생체이용률을 감소시키기 위한 조성물이다.

[0130] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 포함하고, 경구 투여될 경우 치료학적 유효한 생체이용률 곡선을 제공하면서 비경구 수단으로 투여될 경우 암페타민에 대한  $C_{max}$ 의 급격한 상승을 방지하기 위한 조성물이다.

[0131] 본 발명의 또 다른 실시태양은 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 포함하고, 상기 결합된 암페타민이, 치료학적 유효한 생체이용률 곡선을 제공하나 비결합 암페타민에 비해 급격한 상승 또는 증가된 혈청 농도를 방지하는 정상 상태 혈청 방출 곡선을 유지하는, 환자에서 독성 방출 프로파일을 방지하기 위한 조성물이다.

[0132] 본 발명의 또 다른 실시태양은 하기 화학식 I의 화합물이다:

## 화학식 I

- [0133]  $A-X_n-Z_m$
- [0134] (여기서, A는 여기에 정의된 암페타민이고; X는 여기에 정의된 화학 잔기이고, n은 1 내지 50 및 그의 증분이며; Z는 보조제로서 작용하는 X와 상이한 부가의 화학 잔기이고, m은 1 내지 50 및 그의 증분임). 또 다른 실시태양에서, n은 1 내지 50, 더 바람직하게는 1 내지 10이고, m은 0이다.
- [0135] 본 발명의 실시태양은 암페타민이 적절한 투여량으로 전달될 경우에는 치료학적 유효하도록 하나, 암페타민의 치료학적 범위 내의 투여량을 초과하는 투여량으로 제공될 경우에는 암페타민의 흡수 속도 또는 생체이용률 정도를 감소시키는 암페타민 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명의 실시태양은 암페타민의 치료학적 범위 내의 투여량을 초과하는 투여량으로 제공될 경우, 공유 결합된 화학 잔기가 암페타민의 제거 속도를 증가시키는 암페타민 조성물을 제공한다.
- [0136] 또 다른 실시태양에서, 상기 암페타민 조성물은 비결합 암페타민에 비해 실질적으로 더 낮은 독성을 갖는다. 또 다른 실시태양에서, 상기 암페타민 조성물은 경구 투여에 의한 과잉투여 가능성을 감소시키거나 제거한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 암페타민 조성물은 비강내 투여에 의한 과잉투여 가능성을 감소시키거나 제거한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 암페타민 조성물은 주사에 의한 과잉투여 가능성을 감소시키거나 제거한다. 또 다른 실시태양에서, 상기 암페타민 조성물은 흡입에 의한 과잉투여 가능성을 감소시키거나 제거한다.
- [0137] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 암페타민 컨쥬게이트는 친수성 중합체 및(또는) 수-불용성 중합체를 포함하는 중합체 블렌드를 더 포함할 수 있다. 상기 중합체는 남용 방지성을 감소시키지 않으면서 암페타민 컨쥬게이트의 서방성/남용 방지성을 더 증진시키기 위해 산업 표준에 따라 사용될 수 있다. 예를 들면, 조성물은 약 70 내지 약 100 중량%의 암페타민 컨쥬게이트, 약 0.01 내지 약 10 중량%의 친수성 중합체(예, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스), 약 0.01 내지 약 2.5 중량%의 수-불용성 중합체(예, 아크릴 수지), 약 0.01 내지 약 1.5 중량%의 첨가제(예, 마그네슘 스테아레이트) 및 약 0.01 내지 약 1 중량%의 착색제를 포함할 수 있을 것이다.
- [0138] 서방성 제형에서 사용하기에 적합한 친수성 중합체는 1종 이상의 천연 또는 부분 또는 완전 합성 친수성 겔, 예를 들어 아카시아, 트라가칸트 겔, 로커스트 빈 겔, 구아 겔 또는 카라야 겔, 변형된 셀룰로오스 물질, 예를 들어 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스; 단백질 물질, 예를 들어 우유, 펙틴, 카라긴 및 알기네이트; 기타 친수성 중합체, 예를 들어 카르복시폴리메틸렌, 젤라틴, 카세인, 제인, 벤토나이트, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 다당류, 변형된 전분 유도체 및 당업자에게 공지된 기타 친수성 중합체, 또는 상기 중합체의 조합을 포함한다. 이들 친수성 중합체 겔은 수성 산성 매질에서 서서히 용해함으로써, 위에서 암페타민 컨쥬게이트가 겔로부터 확산될 것이다. 상기 겔이 소장에 도달하면, 이 겔은 더 높은 pH 매질에서 조절된 양으로 용해되어 추가로 서방성이 일어나도록 할 것이다. 바람직한 친수성 중합체는 다우 케미칼 컴퍼니에 의해 제조되고 메토셀 에테르(예, Methocel E10M)로서 공지된 히드록시프로필 메틸셀룰로오스이다.
- [0139] 다른 제형은 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 분말화된 스테아르산, 수소화 식물유, 활석, 폴리에틸렌 글리콜 및 광유; 착색제, 예를 들어 에메랄드 그린 레이크(Emerald Green Lake), FD&C Red No. 40, FD&C Yellow No. 6, D&C Yellow No. 10 또는 FD&C Blue No. 1 및 기타 다양한 인증된 색 첨가제(21 CFR, Part 74 참조); 결합제, 예를 들어 자당, 젓당, 젤라틴, 전분 페이스트, 아카시아, 트라가칸트, 포비돈 폴리에틸렌 글리콜, 폴루란 및 옥수수 시럽; 활주제, 예를 들어 콜로이드성 이산화 실리콘 및 활석; 표면 활성제, 예를 들어 나트륨 라우릴 술페이트, 디옥틸 나트륨 설포숙시네이트, 트리에탄올아민, 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 폴록살콜 및 4급 암모늄염; 보존제 및 안정제; 부형제, 예를 들어 젓당, 만니톨, 포도당, 과당, 목당, 갈락토오스, 자당, 맥아당, 크실리톨, 소르비톨, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘의 클로라이드, 술페이트 및 포스페이트염; 및(또는) 당업자에게 공지된 임의의 다른 약제학적 첨가제를 비롯한(이에 제한되지 않음) 약제학적 첨가제를 더 포함할 수 있다. 한 바람직한 실시태양에서, 서방성 제형은 마그네슘 스테아레이트 및 에메랄드 그린 레이크를 더 포함한다.
- [0140] 부형제로 더 제형화되는 암페타민 컨쥬게이트는 제약 분야의 당업자에게 공지된 임의의 적당한 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들면, 암페타민 컨쥬게이트 및 친수성 중합체는 분취량의 물과 함께 혼합기에서 혼합되어 습식 과립을 형성할 수 있다. 이 과립은 건조되어 친수성 중합체로 내막화된 암페타민 컨쥬게이트 과립을 생성할 수 있다. 생성된 과립은 밀링, 스크리닝, 수-불용성 중합체 및(또는) 부가의 친수성 중합체와 같은 다양한 약제학적 첨가제와의 블렌딩을 순서대로 거칠 수 있다. 이어서, 제형은 타정될 수 있고, 위액에서 신속하게 용해 또는 분산되는 보호 코팅으로 추가로 필름 코팅될 수 있다.

- [0141] 그러나, 암페타민 컨주게이트는 연장된 기간에 걸쳐 암페타민의 소화관으로의 방출을 조절하여, 즉시 방출 조합물에 비해 개선된 프로파일 및 상기 첨가제의 첨가없이 남용의 방지를 가져올 수 있다는 것을 주목해야 한다. 바람직한 실시태양에서, 경구 투여시 치료학적 유효량의 암페타민 방출을 달성하면서 무디거나 감소된 약물동력학적 곡선(예, 감소된 다행감 효과)을 달성하는데 어떠한 부가의 서방성 첨가제도 요구되지 않는다.
- [0142] 본 발명의 화합물은 다양한 투여형에 의해 투여될 수 있다. 당업자에게 공지된 임의의 생물학적으로 허용가능한 투여형 및 이들의 조합이 고려된다. 바람직한 투여형의 예는 저작정, 신속 용해 정제, 발포정, 재구성가능한 분말, 엘릭시르, 액체, 용액, 현탁액, 유제, 정제, 다층정, 이중층 정제, 캡슐, 연질 젤라틴 캡슐, 경질 젤라틴 캡슐, 캐플릿, 로젠지, 저작 로젠지, 비드, 분말, 과립, 입자, 미소입자, 분산성 과립, 카세제 및 이들의 조합을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.
- [0143] 암페타민의 최대 방출을 허용하고, 남용 방지성을 유지하면서 치료학적 효능 및(또는) 서방성을 제공하도록 본 발명의 남용-방지성 화합물을 전달하는데 가장 효과적인 방법은 경구 경로이다. 경구 경로에 의해 전달될 경우, 바람직하게는 암페타민 단독에 비해 연장된 기간에 걸쳐 암페타민이 혈액으로 방출된다.
- [0144] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐, 캐플릿 또는 정제와 같은 별도 유닛으로 제공될 수 있다. 또한, 이들 경구 제형은 수성 액체 또는 비수성 액체 중의 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 상기 제형은 수중유액체 유제 또는 유중수 액체 유제와 같은 유제일 수 있다. 오일은 제조된 소화관 제형에 순수하고 멸균된 액체를 첨가한 다음, 삼킬 수 없는 환자의 공급 튜브에 뭍으로써 투여될 수 있다.
- [0145] 예를 들어, 연질 겔 또는 연질 젤라틴 캡슐은 제형을 적당한 비히클(통상 식물유가 사용됨)에 분산시켜 고 점도 혼합물을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 이 혼합물을 연질 겔 분야의 당업자에게 공지된 기술 및 기계를 사용하여 젤라틴 기재의 필름으로 내막화한다. 이렇게 형성된 산업 유닛을 일정한 중량으로 건조시킨다.
- [0146] 예를 들어, 저작정은 제형을 삼키기보다는 씹도록 된 비교적 부드럽고, 향미가 있는 정제 투여형을 형성하도록 설계된 부형제와 함께 혼합함으로써 제조될 수 있다. 통상의 정제 기계 및 공정, 즉, 직접 압축 및 압축 전 과립화 또는 슬러깅이 사용될 수 있다. 약제학적 고형 투여형 제조에 관여하는 업자는, 제약 산업에서 매우 일반적인 투여형인 저작 투여형으로서 사용되는 공정 및 기계에 숙달되어 있다.
- [0147] 예를 들어, 필름 코팅정은 회전 팬 코팅 방법 또는 공기 현탁 방법과 같은 기술을 사용하여 정제를 코팅하여 연속 필름을 정제에 침착시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0148] 예를 들어, 압축 정제는 제형을 봉해 성질에 결합 성질을 첨가하도록 된 부형제와 혼합함으로써 제조될 수 있다. 이 분야의 당업자에게 공지된 방법 및 기계를 사용하여 상기 혼합물을 직접 압축하거나 과립화한 다음 압축한다. 이어서, 생성된 압축 정제 투여 유닛을 시장 수요, 즉, 단위 투여량, 롤, 벌크 병, 블리스터 팩 등에 따라 포장한다.
- [0149] 또한, 본 발명은 광범위한 물질로부터 제조될 수 있는 생물학적으로 허용가능한 캐리어의 사용을 고려한다. 여기에 제한됨이 없이, 상기 물질은 희석제, 결합제 및 접착제, 윤활제, 가소제, 봉해제, 착색제, 벌크화 물질, 향료, 감미제 및 특별히 의약화되는 조성물을 제조하기 위한 잡다한 물질(예, 완충제 및 흡착제)을 포함한다.
- [0150] 결합제는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스 또는 기타 적합한 셀룰로오스 유도체, 포비돈, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 약제학적 유약, 검, 우유 유도체, 예를 들어 유장, 전분 및 유도체, 및 기타 당업자에게 공지된 통상의 결합제와 같은 광범위한 물질로부터 선택될 수 있다. 예시적 비제한적 용매는 물, 에탄올, 이소프로필 알코올, 염화 메틸렌, 또는 이들의 혼합물 및 조합이다. 예시적 비제한적 벌크 물질은 설탕, 젓당, 젤라틴, 전분 및 이산화 실리콘을 포함한다.
- [0151] 바람직한 가소제는 디에틸 프탈레이트, 디에틸 세바케이트, 트리에틸 시트레이트, 크론산, 프로필렌 글리콜, 부틸 프탈레이트, 디부틸 세바케이트, 피마자유 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 명백히, 가소제는 원래 소수성 및 친수성일 수 있다. 수-불용성 소수성 물질, 예를 들어 디에틸 프탈레이트, 디에틸 세바케이트 및 피마자유는 비타민 B6 및 비타민 C와 같은 수용성 비타민의 방출을 지연시키기 위해 사용된다. 반대로, 수-불용성 비타민이 사용될 경우, 내막화된 필름을 용해시키고, 표면에 채널을 만들어 영양 성분의 방출을 돕는 친수성 가소제가 사용된다.
- [0152] 특별히 전술한 성분 이외에, 본 발명의 제형은 향료, 보존제 및 항산화제와 같은 기타 적합한 물질을 포함할 수 있다. 상기 산화제는 음식 적합성일 것이며, 비타민 E, 카로틴, BHT 또는 당업자에게 공지된 기타 항산화제를 포함할 수 있다.



- [0153] 혼합물에 의해 포함될 수 있는 다른 성분은 의학적 불활성 성분, 예를 들어 고체 및 액체 희석제, 예를 들어, 정제 또는 캡슐의 경우 젓당, 텍스트로스, 자당, 셀룰로오스, 전분 또는 인산 칼슘, 연질 캡슐의 경우 올리브유 또는 에틸 올레이트, 및 현탁제 또는 유제의 경우 물 또는 식물유; 윤활제, 예를 들어 실리카, 활석, 스테아르산, 마그네슘 또는 칼슘 스테아레이트 및(또는) 폴리에틸렌 글리콜; 겔화제, 예를 들어 콜로이드성 점토; 증점제, 예를 들어 트라가칸트 검 또는 나트륨 알기네이트, 결합제, 예를 들어 전분, 아라비아 고무, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈; 봉해제, 예를 들면 전분, 알긴산, 알기네이트 또는 나트륨 전분 글리콜레이트; 발포 혼합물; 염료; 감미제; 습윤제, 예를 들어 레시틴, 폴리소르베이트 또는 라우릴슬레이트; 및 기타 치료학상 허용가능한 부속 성분, 예를 들어 이러한 제형에 대해 공지된 첨가제인 희석제, 보존제, 완충제 및 향산화제이다.
- [0154] 경구 투여의 경우, 희석제, 분산제 및(또는) 표면 활성제를 함유하는 미세 분말 또는 과립이 1회분으로, 물 또는 시럽으로, 건조 상태로 캡슐 또는 향낭으로, 현탁화제가 포함될 수 있는 비수성 현탁제로, 또는 물 또는 시럽 중의 현탁제로 제공될 수 있다. 바람직하거나 필요한 경우, 향료, 보존제, 현탁화제, 증점제 또는 유화제가 포함될 수 있다.
- [0155] 경구 투여를 위한 액체 분산제는 시럽, 유제 또는 현탁제일 수 있다. 시럽은, 예를 들어 자당을 글리세롤 및(또는) 만니톨 및(또는) 소르비톨과 함께 캐리어로서 함유할 수 있다. 현탁제 및 유제는 캐리어, 예를 들어 천연 검, 우무, 나트륨 알기네이트, 펙틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 또는 폴리비닐 알코올을 함유할 수 있다.
- [0156] 성인 인간을 위한 투여량 범위는 연령, 체중 및 환자의 상태를 비롯한 다수의 인자에 의존할 것이다. 별도 유닛으로 제공된 정제 및 기타 형태의 제공품은 편리하게는 1종 이상의 본 발명의 화합물의 일일 투여량 또는 이의 적당한 부분을 함유한다. 예를 들면, 유닛은 5 mg 내지 500 mg, 더 일반적으로는 10 mg 내지 250 mg의 1종 이상의 본 발명의 화합물을 함유할 수 있다.
- [0157] 투여형이 당업자에게 공지된 임의의 방출 형태를 조합하는 것도 가능하다. 이것은 즉시 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 가변 방출, 조절 방출, 시한 방출, 서방형, 지연 방출, 지효성 및 이들의 조합을 포함한다. 즉시 방출, 지속 방출, 펄스 방출, 가변 방출, 조절 방출, 시한 방출, 서방형, 지연 방출, 지효성 및 이들의 조합을 수득할 수 있는 능력은 당업계에 공지되어 있다.
- [0158] 본 발명의 조성물은 24 시간 동안 1 회 이상의 부분 투여량, 24 시간 동안 1 회 투여량, 24 시간 동안 2 회 투여량, 또는 24 시간 동안 2 회 초과 투여량으로 투여될 수 있다. 부분, 2회 또는 기타 복수 투여량은 24 시간 동안 동시에 또는 다른 시간에 복용될 수 있다. 상기 투여량은 상이한 투여 시간에서 서로 또는 개별 성분 에 대하여 균등하지 않은 투여량일 수 있다.
- [0159] 유사하게, 본 발명의 조성물은 블리스터 팩 또는 기타 이러한 제약학적 패키지로 공급될 수 있다. 또한, 본 발명 대상의 조성물은 개인이 처방된 치료를 위한 제품으로서 조성물을 식별할 수 있게 하는 표지를 포함하거나 수반할 수 있다. 표지는 또한 조성물을 투여하는 상기 명시된 기간의 표지를 더 포함할 수 있다. 예를 들면, 표지는 조성물의 투여를 위한 하루 중의 특정 또는 일반적 시간을 나타내는 시간 표지일 수 있거나, 조성물의 투여를 위한 요일을 나타내는 요일 표지일 수 있다. 또한 블리스터 팩 또는 다른 조합 패키지는 제2 제약 제품을 더 포함할 수 있다.
- [0160] 본 발명의 조성물의 약리학적 활성은 당해 기술분야에 공지된 표준 약리학적 모델을 사용하여 입증할 수 있는 것으로 이해될 것이다. 또한, 본 발명의 조성물은 적합한 중합체 매트릭스 또는 위치 특이적 전달을 위한 멤브레인에 혼입되거나 캡슐화될 수 있거나, 또는 위치 특이적 전달을 가능하게 하는 특이적 표적화제로 관능화될 수 있다. 이 기술 및 다른 약물 전달 기술은 당해 기술분야에 잘 알려져 있다.
- [0161] 본 발명의 다른 실시태양에서, 조성물의 용해도 및 용출 속도는 장, 점막 표면 또는 혈류에서의 생리학적 조건 하에서 실질적으로 변화된다. 또 다른 실시태양에서, 용해도 및 용출 속도는 특히 치료 목적의 투여량보다 높은 투여량에서, 암페타민의 생체이용률을 실질적으로 감소시킨다. 또 다른 실시태양에서, 생체이용률의 감소는 비강내 투여시 발생한다. 또 다른 실시태양에서, 생체이용률의 감소는 정맥 투여시 발생한다.
- [0162] 기재된 각각의 실시태양에 대하여, 하나 이상의 하기 특징이 실현될 수 있다: 암페타민 컨쥬게이트의 독성은 비결합 암페타민보다 실질적으로 낮다. 공유 결합된 화학 잔기는 경구 투여에 의한 과잉투여의 가능성을 감소 또는 제거시킨다. 공유 결합된 화학 잔기는 비강내 투여에 의한 과잉투여 또는 남용의 가능성을 제거 또는 감소시킨다. 공유 결합된 화학 잔기는 주사에 의한 과잉투여 또는 남용의 가능성을 감소 또는 제거시킨다.

- [0163] 본 발명은 추가적으로 남용 가능성을 감소시키는 방식으로 암페타민을 변경시키는 방법을 제공한다. 본 발명의 방법은 상이한 화학 잔기에의 암페타민의 공유 부착을 통해 제약 투약량을 조절하는 다양한 방법을 제공한다. 하나의 실시태양에서는 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 개인에게 투여하는 것을 포함하는 과잉투여를 예방하는 방법이 제공된다.
- [0164] 또 다른 실시태양에서는 비결합 암페타민을 전달하는 것에 비하여 암페타민의 흡수 속도를 감소시키는 화학 잔기에 공유 결합된 치료적 유효량의 암페타민을 제공하는 것을 포함하는, 암페타민을 안전하게 전달하는 방법을 제공한다.
- [0165] 또 다른 실시태양에서는 암페타민의 치료 범위 이내의 투여량을 초과하는 투여량으로 투여되었을 때 약리학적 활성 암페타민(즉, 방출된 암페타민)의 청소율을 증가시키는 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 환자에게 제공하는 것을 포함하는 암페타민 독성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0166] 또 다른 실시태양에서는 비결합 암페타민에 대한 치료 범위 이내의 투여량을 초과하는 투여량으로 투여되었을 때 암페타민의 독성 수치보다 높게 증가되지 않는 혈청 방출 곡선을 제공하는 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 환자에게 제공하는 것을 포함하는 암페타민 독성을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0167] 또 다른 실시태양에서는 치료적으로 유효한 생체이용률을 제공하나 비결합 암페타민에 대한 치료 범위 이내의 투여량을 넘는 투여량으로 투여되었을 때 비결합 암페타민에 비교하여 혈청 농도의 스파이크(spike)나 증가를 방지하는 정상-상태 혈청 방출 곡선을 유지하는 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 제공하는 것을 포함하는 암페타민의 생체이용률을 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0168] 또 다른 실시태양에서 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 제공하는 것을 포함하는, 여전히 치료적으로 유효한 생체이용률 곡선을 제공하면서 암페타민에 대한  $C_{max}$  스파이크를 방지하는 방법을 제공한다.
- [0169] 또 다른 실시태양에서, 본 발명의 방법은 도 6 내지 55와 유사한 생체이용률 곡선을 제공한다.
- [0170] 또 다른 실시태양에서, 특히 상기 처방량으로 투여될 때 치료적으로 유효한 생체이용률을 제공하나 비결합된 암페타민과 비교할 때 혈청 농도의 스파이크나 증가를 방지하는 정상-상태 혈청 방출 곡선을 유지하는 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 독성 방출 프로파일을 방지하는 방법을 제공한다.
- [0171] 본 발명의 또 다른 실시태양은 조성물이 제조자의 지시와 일치하지 않는 방식으로 사용될 때 암페타민의 약리학적 활성이 감소되도록 암페타민에 공유결합으로 부착된 화학 잔기를 포함하는 상기 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 제공, 투여, 또는 처방하는 것을 포함하는 암페타민의 남용을 감소 또는 예방하는 방법이다.
- [0172] 본 발명의 또 다른 실시태양은 조성물이 제조자의 지시와 일치하지 않는 방식으로 사용될 때 암페타민의 약리학적 활성이 실질적으로 감소되도록 암페타민에 공유결합으로 부착된 화학 잔기를 포함하는 본 발명의 암페타민 킨주게이트를 소비하는 것을 포함하는, 암페타민의 남용을 감소시키거나 예방하는 방법이다.
- [0173] 본 발명의 또 다른 실시태양은 암페타민으로부터 과잉투여의 가능성을 감소시키는 방식으로 암페타민에 공유결합으로 부착된 화학 잔기를 포함하는 본 발명의 암페타민 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 제공, 투여, 또는 처방하는 것을 포함하는 암페타민의 과량 투여를 예방하는 방법이다.
- [0174] 본 발명의 또 다른 실시태양은 암페타민으로부터 과잉투여의 가능성을 감소시키는 방식으로 암페타민에 공유결합으로 부착된 화학 잔기를 포함하는 본 발명의 암페타민 조성물을 소비하는 것을 포함하는 암페타민의 과잉투여를 예방하는 방법이다.
- [0175] 본 발명의 또 다른 실시태양은 조성물이 제조자의 지시와 일치하지 않는 방식으로 사용될 때 암페타민의 약리학적 활성이 감소되도록 암페타민에 공유결합으로 부착된 화학 잔기를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 제공, 투여, 또는 처방하는 것을 포함하는, 암페타민의 다행감 효과를 감소 또는 예방하는 방법이다.
- [0176] 본 발명의 또 다른 실시태양은 조성물이 제조자의 지시와 일치하지 않는 방식으로 사용될 때 암페타민의 약리학적 활성이 감소되도록 암페타민에 공유결합으로 부착된 화학 잔기를 포함하는 상기 조성물을 소비하는 것을 포함하는, 암페타민의 다행감 효과를 감소 또는 예방하는 방법이다.
- [0177] 본 발명의 또 다른 실시태양은 상기 암페타민 조성물이 경구 투여용으로 적합화되고, 조성물이 비경구로, 예를 들면 비강내 또는 정맥으로 투여되었을 때 상기 암페타민이 상기 화학 잔기로부터 방출되는 것을 방지하는 상기

방법 중 어떠한 것이다. 바람직하게는, 상기 암페타민은 위, 장관, 또는 혈청에 존재하는 산 및(또는) 효소의 존재 하에서 상기 화학 잔기로부터 방출될 수 있다. 임의로는, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 경구 용액, 경구 현탁액, 또는 본원에서 논의된 다른 경구 투여 형태의 형태일 수 있다.

[0178] 언급된 각 방법에 대하여 화학 잔기는 하나 이상의 아미노산, 올리고펩티드, 폴리펩티드, 탄수화물, 글리코펩티드, 핵산, 또는 비타민일 수 있다. 바람직하게는, 상기 화학 잔기는 아미노산, 올리고펩티드 또는 폴리펩티드 또는 탄수화물이다. 화학 잔기가 폴리펩티드인 경우, 바람직하게는 상기 폴리펩티드는 70 개 미만의 아미노산, 50 개 미만의 아미노산, 10 개 미만의 아미노산, 또는 4 개 미만의 아미노산을 포함한다. 화학 잔기가 아미노산인 경우, 바람직하게는 상기 아미노산은 리신, 세린, 페닐알라닌 또는 글리신이다. 가장 바람직하게는, 상기 아미노산은 리신이다.

[0179] 언급된 각 실시태양에 대하여, 공유 부착은 에스테르 또는 카르보네이트 결합을 포함할 수 있다.

[0180] 언급된 각 방법에 대하여, 조성물은 실질적 다행증 없이 치료 효과를 낼 수 있다. 바람직하게는, 상기 암페타민 조성물은 암페타민 단독과 비교할 때 치료적으로 생물학적 동등성이 있는 AUC를 제공하지만, 다행증을 일으키는  $C_{max}$ 를 제공한다.

[0181] 본 발명의 또 다른 실시태양은 조성물이 제조자의 지시와 일치하지 않는 방식으로 사용될 때 암페타민의 약리학적 활성이 감소되도록 암페타민에 공유결합으로 부착된 아미노산 또는 펩티드(예를 들면, 리신)를 포함하는 본 발명의 암페타민 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 암페타민의 남용을 감소 또는 예방하기 위한 방법이다.

[0182] 또 다른 실시태양은 과잉투여를 일으키는 암페타민의 가능성을 감소시키는 방식으로 암페타민에 공유결합으로 부착된 아미노산 또는 펩티드(예를 들면, 리신)를 포함하는 암페타민 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 암페타민의 과잉투여를 예방하는 방법이다.

[0183] 또 다른 실시태양은 조성물이 제조자의 지시와 일치하지 않는 방식으로 사용될 때 암페타민의 약리학적 활성이 감소되도록 암페타민에 공유결합으로 부착된 아미노산 또는 펩티드(예를 들면, 리신)를 포함하는 암페타민 조성물을 이를 필요로 하는 인간에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 암페타민의 다행증 효과를 감소 또는 예방하는 방법이다.

[0184] 언급된 본 발명의 방법 각각에 대하여, 화학 잔기에 암페타민을 결합시킴으로써 하기 성질이 달성될 수 있다. 한 실시태양에서, 암페타민이 비결합 상태 또는 그의 염으로서 전달될 때 암페타민의 독성보다 상기 화합물의 독성이 더 낮을 수 있다. 또 다른 실시태양에서, 경구 투여에 의한 과잉투여의 가능성이 감소 또는 제거된다. 또 다른 실시태양에서, 비강내 투여에 의한 과잉투여의 가능성이 감소 또는 제거된다. 또 다른 실시태양에서 주사 투여에 의한 과잉투여의 가능성이 감소 또는 제거된다.

[0185] 본 발명의 또 다른 실시태양은 각 질환 또는 질병에 대해 통상적으로 처방되는 활성 약제를 더 포함하는, 암페타민이 화학 잔기에 공유결합으로 부착된 본 발명의 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는 다양한 질병 또는 증상의 치료 방법을 제공한다. 예를 들면, 본 발명의 한 실시태양은 환자에게 화학 잔기에 공유 결합된 암페타민을 투여하는 것을 포함하는 주의력 결핍 활동장애 질환(ADHD)을 치료하는 방법을 포함한다. 또 다른 실시태양은 본 발명의 화합물 또는 조성물, 화학 잔기에 공유결합된 암페타민을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 주의력 결핍 질환(ADD)을 치료하는 방법을 제공한다.

[0186] 본 발명의 또 다른 실시태양은 본 발명의 화합물 또는 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 기면증의 치료 방법을 제공한다.

[0187] 본 발명의 더욱 완전한 이해를 돕기 위해 하기 실시예를 제공한다. 그러나, 본 발명의 범위가 단지 예시의 목적인 이 실시예에 개시된 특정 실시태양에 제한되지 않는다.

## 실시예

[0188] 실시예 1. 아미노산-암페타민 컨쥬게이트의 일반적 합성

[0189] 아미노산 컨쥬게이트를 도 1 내지 5에 기재된 일반적 방법에 의해 합성하였다.

[0190] 실시예 2. L-리신-d-암페타민의 합성

[0191] L-리신-d-암페타민을 다음 방법에 의해 합성하였다(도 2 참조).

[0192] a. 커플링

[0193]

시약	MW	중량	mmol	몰 당량
d-아페타민 유리 염기	135.2	4.75 g	35.13	1
Boc-Lys(Boc)-OSu	443.5	15.58 g	35.13	1
디- <i>i</i> Pr-Et-아민	129	906 mg	7.03	0.2, d=0.74, 1.22 mL
1,4-디옥산	-	100 mL	-	-

[0194]

디옥산(100 mL) 중의 Boc-Lys(Boc)-OSu의 용액(15.58 g, 35.13 mmol)에 비활성 대기 하에서 d-아페타민 유리 염기(4.75 g, 35.13 mmol) 및 DiPEA(0.9 g, 1.22 mL, 7.03 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 감압 증발을 사용하여 용매 및 과량의 염기를 제거하였다. 조 생성물을 에틸아세테이트에 용해시키고 플래시 컬럼에 로딩하고(7 cm 폭, 24 cm까지 실리카 충전) 에틸아세테이트로 용출시켰다. 생성물을 단리하고, 용매를 감압 증발에 의해 감소시키고 정제된 보호된 아미드를 고 진공에 의해 건조하여 백색 고체를 얻었다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.02-1.11 (m, 2H, Lys  $\gamma$ -CH $_2$ ),  $\delta$  1.04 (d, 3H, Amp  $\alpha$ -CH $_3$ ),  $\delta$  1.22-1.43 (m, 4H, Lys- $\beta$  및  $\delta$ -CH $_2$ ),  $\delta$  1.37 (18H, Boc, 6x CH $_3$ ),  $\delta$  2.60-2.72 (2H, Amp CH $_2$ ),  $\delta$  3.75-3.83, (m, 1H, Lys  $\alpha$ -H)  $\delta$  3.9-4.1 (m, 1H, Amp  $\alpha$ -H),  $\delta$  6.54-6.61 (d, 1H, 아미드 NH),  $\delta$  6.7-6.77 (m, 1H, 아미드 NH),  $\delta$  7.12-7.29 (m, 5H, ArH),  $\delta$  7.65-7.71 (m, 1, 아미드 NH); mp = 86-88 °C.

[0195]

[0196] b. 탈보호

[0197]

시약	MW	중량	mmol	몰 당량
디옥산 중의 4M HCl	4 mmol/mL	50 mL	200	6.25
Boc-Lys(Boc)-Amp	463.6	14.84 g	32	1
1,4-디옥산	-	50 mL	-	-

[0198]

보호된 아미드를 50 mL의 무수 디옥산에 용해시키고 50 mL(200 mmol)의 4 M HCl/디옥산을 첨가하면서 교반하고 실온에서 밤새 교반하였다. 그 후 회전 증발에 의해 용매를 감소시켜서 점성 오일을 얻었다. 100 mL의 MeOH를 첨가한 후 회전 증발시켜서 금색 고형 물질을 얻고, 이를 고 진공 하에서 실온에 저장하여 더 건조시켰다.

$^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.86-1.16 (m, 2H, Lys  $\gamma$ -CH $_2$ ),  $\delta$  1.1 (d, 3H, Amp  $\alpha$ -CH $_3$ ),  $\delta$  1.40-1.56 (m, 4H, Lys- $\beta$  및  $\delta$ -CH $_2$ ),  $\delta$  2.54-2.78 (m, 2H, Amp CH $_2$ , 2H, Lys  $\epsilon$ -CH $_2$ ), 3.63-3.74 (m, 1H, Lys  $\alpha$ -H),  $\delta$  4.00-4.08 (m, 1H, Amp  $\alpha$ -H),  $\delta$  7.12-7.31 (m, 5H, Amp ArH),  $\delta$  8.13-8.33 (d, 3H, Lys 아민 )  $\delta$  8.70-8.78 (d, 1H, 아미드 NH); mp = 120-122 °C.

[0199]

[0200] 실시예 3. Ser-Amp의 합성

[0201]

유사한 방법(도 3 참조)으로 Ser-Amp를 합성하되, 아미노산 출발 물질을 Boc-Ser(O-*t*Bu)-OSu로 하고 탈보호를 HCl 대신 트리플루오로아세트산 용액을 사용하여 행하였다.

[0202]

실시예 4. Phe-Amp의 합성

[0203]

Phe-Amp를 유사한 방법(도 4 참조)으로 합성하되, 아미노산 출발 물질을 Boc-Phe-OSu로 하였다.

[0204]

실시예 5. Gly $_3$ -Amp의 합성

[0205]

Gly $_3$ -Amp를 유사한 방법(도 5 참조)으로 합성하되, 아미노산 출발 물질을 Boc-GGG-OSu로 하였다.

[0206]

실시예 6. d-아페타민 술페이트에 의한 L-리신-d-아페타민의 약물동력학 (ELISA 분석)

[0207] 수컷 스프라그-돌리 랫트에게 물을 적당량 공급하고, 밤새 절식시키고 경구 급식으로 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트를 투여하였다. 모든 연구에서 1회 복투여량은 동등한 양의 d-암페타민 염기를 함유하였다. 혈장 d-암페타민 농도를 ELISA에 의해 측정하였다(Amphetamine Ultra, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY). 분석은 d-암페타민에 대해서 특이적이었고, 주요 d-암페타민 대사물(파라-히드록시-d-암페타민)의 최소 반응성(0.6%) 만이 발생하였다. 또한 L-리신-d-암페타민은 ELISA에서 본질적으로 비반응성인 것으로 결정되었다(<1%).

[0208] d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민의 평균(n=4) 혈장 농도 곡선을 도 6에 나타낸다. L-리신-d-암페타민을 투여한 모든 4 마리의 동물들에서 연장된 방출이 관찰되었고, C<sub>max</sub>는 d-암페타민 술페이트를 투여한 동물에 비하여 실질적으로 감소하였다. 각 동물의 d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민에 대한 혈장 d-암페타민 농도를 표 1에 나타낸다. 평균 혈장 d-암페타민 농도는 표 2에 나타낸다. L-리신-d-암페타민의 피크 농도에 이른 시간은 d-암페타민과 유사하였다. d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민의 경구 투여에 대한 약동학적 파라미터를 표 3에 요약한다.

표 1

시간 (시)	α-암페타민(ng/ml)				L-리신-α-암페타민(ng/ml)			
	랫트 #1	랫트 #2	랫트 #3	랫트 #4	랫트 #1	랫트 #2	랫트 #3	랫트 #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

[0209] 표 1. d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 경구 투여한 각 동물에서의 d-암페타민의 혈장 농도

표 2

시간	혈장 α-암페타민 농도 (ng/ml)					
	α-암페타민			L-리신-α-암페타민		
	평균	+/- SD	CV	평균	+/- 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

[0211] 표 2. d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민의 경구 투여 후 d-암페타민의 평균 혈장 농도



표 3

약물	AUC (0-8 h) ng/ml h	퍼센트 암페타민	$C_{max}$ (ng/ml)	퍼센트 암페타민	평균 피크 (ng/ml)	퍼센트 암페타민
암페타민	341 +/- 35	100	111 +/- 27	100	129	100
Lys-Amp	333 +/- 66	98	61 +/- 13	55	64	50

표 3. d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민의 경구 투여 후 d-암페타민의 약동학적 파라미터

실시예 6은 리신이 활성 약제 암페타민에 컨쥬게이션(conjugation)되었을 때 암페타민의 피크 수치가 감소되지만 생체이용률은 암페타민과 대략 동등하게 유지된다는 것을 설명한다. L-리신-d-암페타민으로부터 방출된 암페타민의 생체이용률은 동등한 투여량에서 암페타민 술페이트와 유사하므로, L-리신-d-암페타민은 그 치료 가치를 유지한다. L-리신-d-암페타민으로부터 암페타민의 점진적 방출 및 피크 수치의 감소는 과잉투여의 가능성을 감소시킨다.

실시예 7: 치료적 인간 투여량의 범위에 가까운 다양한 투여량에서 L-리신-d-암페타민의 경구 생체이용률

1.5, 3 및 6 mg/kg 경구 투여한 랫트에 대한 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균(n=4) 혈장 농도 곡선들도 7, 8 및 9에 각각 나타낸다. L-리신-d-암페타민을 투여한 동물에 대해 모든 세 가지 투여량에서 연장된 방출이 관찰되었다. 1.5, 3 및 6 mg/kg에 대한 평균 혈장 농도를 표 4, 5 및 6에 각각 나타낸다. 다양한 투여량에서 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 경구 투여에 대한 약동학적 파라미터를 표 7에 요약한다.

표 4

시간	혈장 암페타민 농도 (ng/ml)					
	$\alpha$ -암페타민			L-리신-d-암페타민		
	평균	+/- SD	CV	평균	+/- 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

표 4. 경구 투여(1.5 mg/kg) 후 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균 혈장 농도

표 5

시간	혈장 암페타민 농도 (ng/ml)					
	$\alpha$ 암페타민			L-리신-d-암페타민		
	평균	+/- SD	CV	평균	+/- 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

표 5. 경구 투여(3 mg/kg) 후 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균 혈장 농도

표 6

시간	혈장 암페타민 농도 (ng/ml)					
	$\alpha$ 암페타민			L-리신-d-암페타민		
	평균	+/- SD	CV	평균	+/- 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

표 6. 경구 투여(6 mg/kg) 후 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균 혈장 농도

표 7

파라미터	1.5 mg/kg		3 mg/kg		6 mg/kg	
	$\alpha$ 암페타민	L-리신- $\alpha$ 암페타민	$\alpha$ 암페타민	L-리신- $\alpha$ 암페타민	$\alpha$ 암페타민	L-리신- $\alpha$ 암페타민
AUC (ng/ml h)	481	538	587	614	807	1005
퍼센트	100	112	100	105	100	125
$C_{max}$ (ng/ml)	133	93	587	614	807	1005
퍼센트	100	70	100	105	100	125
$T_{max}$ (hours)	0.938	3.5	1	1.56	0.563	2.625
퍼센트	100	373	100	156	100	466

표 7. d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민의 경구 투여 후 d-암페타민의 약동학적 파라미터

실시예 8: 초과 약물학적 투여량과 비교하여, 치료적 인간 투여량의 범위에 가까운 다양한 투여량에서 L-리신-d-암페타민의 경구 생체이용률

[0227] 수컷 스프라그-돌리 랫트에게 물을 적당량 공급하고, 밤새 절식시키고 경구 급식으로 1.5, 3, 6, 12 및 60 mg/kg의 암페타민 술페이트 또는 동등한 양의 d-암페타민을 함유하는 L-리신-d-암페타민을 투여하였다. d-암페타민의 농도는 ELISA로 측정하였다.

[0228] 리신이 활성 약제 d-암페타민에 컨쥬게이션되었을 때 투여 후 30 분에서의 d-암페타민의 수치가 1.5 내지 12 mg/kg의 투여량 범위에 비하여 약 50% 감소하는 것이 증명되었다. 그러나, 초과 약물학적 투여량(60 mg/kg)을 투여했을 때는, L-리신-d-암페타민으로부터의 d-암페타민의 수치는 d-암페타민 술페이트에서 나타난 것의 단지 8%에 이르렀다(표 8 및 9, 도 10). 높은 투여량에서의 경구 생체이용률의 실질적 감소는 L-리신-d-암페타민의 남용 가능성을 크게 감소시킨다.

표 8

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

[0229]

[0230] 표 8. d-암페타민의 수치 대 d-암페타민 술페이트 투여 후 0.5 시간에서의 투여량

표 9

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

[0231]

[0232] 표 9. d-암페타민의 수치 대 L-리신-d-암페타민 투여 후 0.5 시간에서의 투여량

[0233] 실시예 9: 고투여량에서 L-리신-d-암페타민의 경구 생체이용률의 감소

[0234] 도 11에 나타난 추가적 경구 PK 연구는 8 시간 시간 추이에 걸쳐 60 mg/kg 투여량의 d-암페타민 혈액 수치를 나타낸다. d-암페타민의 경우, 혈액 수치가 급속히 매우 높은 수치에 도달되었고, 12 마리의 동물 중 8 마리가 독성의 급성 증후로 인해 죽거나 희생되었다. 그 반면, L-리신-d-암페타민을 투여한 동물의 혈액 수치(표 10 내지 11)는 5 시간까지 피크에 도달하지 않았고, 암페타민이 투여된 동물의 수치의 일부분에만 도달하였다(주의: d-암페타민에 대한 3 시간 후 유효 데이터는 동물의 사망 및 희생으로 인해 결정될 수 없었다).

표 10

시간	혈장 암페타민 농도 (ng/ml)					
	d-암페타민			L-리신-d-암페타민		
	평균	+/- SD	CV	평균	+/- 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

[0235]

[0236] 표 10. 고투여량(60 mg/kg)의 경구 투여 후 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균 혈장 농도



표 11

약물	AUC ng/ml h	퍼센트 $\alpha$ -아페타민	$C_{max}$ (ng/ml)	퍼센트 $\alpha$ -아페타민	Mean Peak (ng/ml)	퍼센트 $\alpha$ -아페타민
$\alpha$ -아페타민	8,130	100	3623	100	2973	100
L-리신-d-아페타민	3,143	39	582	16	565	19

표 11. d-아페타민 대 L-리신-d-아페타민의 약동학적 파라미터

실시에 10. 연장 방출 제형(손상되지 않거나 부서진 상태)의 투여 후 d-아페타민 또는 L-리신-d-아페타민의 경구 생체이용률

일정 투여량의 d-아페타민 숄페이트의 연장 방출 제형(텍사드린 스파슬 캡슐)을 손상되지 않은 캡슐 또는 부서진 캡슐로서 랫트에 경구 투여하고 동등량의 d-아페타민 염기를 함유하는 L-리신-d-아페타민의 투여량과 비교하였다(도 14). 부서진 캡슐은 손상되지 않은 캡슐에 비해 각각 8 및 13 %의  $C_{max}$  및  $AUC_{inf}$ 의 증가를 나타냈다(표 12 내지 13). 대조적으로, L-리신-d-아페타민 투여 후 d-아페타민의  $C_{max}$  및  $AUC_{inf}$ 는 손상된 캡슐과 유사하였고, 이는 연장된 방출이 화합물 자체 고유의 성질이고 단순한 조작에 의해 회피될 수 없다는 것을 나타낸다.

표 12

시간	혈장 농도 (ng/ml)		
	손상되지 않은 스파슬 캡슐	부서진 스파슬 캡슐	L-리신- $\alpha$ -아페타민
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

표 12. 3 mg/kg d-아페타민 염기를 함유하는 투여량에서 연장 방출 텍사드린 스파슬 캡슐 또는 부서진 연장 방출 텍사드린 스파슬 캡슐의 경구 투여 후 d-아페타민 또는 L-리신-d-아페타민의 시간-추이 농도

표 13

파라미터	손상되지 않은 스파슬 캡슐	부서진 스파슬 캡슐	L-리신- $\alpha$ -아페타민
$AUC_{0-8h}$ (ng.h/ml)	399	449	434
퍼센트	100	113	109
$C_{max}$ (ng/ml)	80	147	76
퍼센트	100	184	95
$T_{max}$ (hours)	1	1	3
퍼센트	100	100	300

표 13. 3 mg/kg d-아페타민 염기를 함유하는 투여량에서 연장 방출 텍사드린 스파슬 캡슐 또는 부서진 연장 방출 텍사드린 스파슬 캡슐의 경구 투여 후 d-아페타민 또는 L-리신-d-아페타민의 시간-추이 농도

실시에 10은 d-아페타민의 통상의 조절 방출 제형에 비한 본 발명의 이점을 설명한다.

실시에 11: L-리신-d-아페타민 대 아페타민의 비강내 생체이용률의 감소

수컷 스프라그-돌리 랫트에 3 mg/kg의 아페타민 숄페이트 또는 동등량의 d-아페타민을 함유하는 L-리신-d-아페타민 염산염을 비강내 투여함으로써 투약하였다. L-리신-d-아페타민은 IN 투여에 의해 순환계에 유의한 양의

d-암페타민을 방출하지 않았다. 암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균(n=4) 혈장 암페타민 농도 곡선을 도 12에 나타낸다. L-리신-d-암페타민의 IN 투여에 대한 약동학적 파라미터를 표 14에 요약한다.

## 표 14

IN 투여에 의한 암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터.

약물	AUC (0-1.5 h) ng/ml h	퍼센트 d-암페타민	C <sub>max</sub> (ng/ml)	퍼센트 d-암페타민
암페타민	727	100	1,377	100
L-리신-d-암페타민	4	0.5	7	0.5

실시예 11은 리신이 작용제 d-암페타민과 컨쥬게이션될 때, 비강내 경로에 의한 생체이용률이 실질적으로 감소하고, 이에 의하여 이 경로에 의한 약물의 남용 능력이 감소되는 것을 설명하여 준다.

실시예 12: 암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 정맥내 생체이용률

스프로그-돌리 랫트 수컷에 정맥내로 꼬리 정맥 주사로 암페타민의 등가량을 함유하는 d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민 1.5 mg/kg으로 투여하였다. IN 투여로 관찰하였을 때, 이 컨쥬게이트는 d-암페타민의 현저한 양을 방출하지 않았다.

암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 평균 (n=4) 혈장 농도 곡선이 도 13에 도시되어 있다. L-리신-d-암페타민의 IV 투여에 대한 약물동력학적 파라미터를 표 15a에 요약하였다.

## 표 15a

IV 투여에 의한 d-암페타민 대 L-리신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

약물	AUC (0-1.5 h) ng/ml h	% 암페타민	C <sub>max</sub> (ng/ml)	% 암페타민
암페타민	190	100	169	100
K-암페타민	6	3	5	3

실시예 12는 리신이 작용제 암페타민에 컨쥬게이션될 때, 정맥내 경로에 의한 암페타민의 생체이용률이 실질적으로 감소하고 이에 의하여 이 경로에 의해 약물의 남용 능력을 감소시킨다는 것을 설명해 준다.

실시예 13. 양을 점차로 증가시킬때 d-암페타민과 비교한 L-리신-d-암페타민의 경구 생체이용률

도 15-19에 보여진 바와 같이, 랫트에서 경구 투여 다음으로 흡수된 온전한 L-리신-d-암페타민의 비율은 1.5에서 12 mg/kg으로 (d-암페타민 염기) 투여량을 증가시킴과 비례하게 비선형으로 증가하였다. 1.5 mg/kg에서 흡수된 비율은 단지 2.6인 반면, 12mg/kg에 대해서는 24.6%까지 증가하였다. 흡수된 비율은 60mg/kg의 고투여량에서 9.3%까지 떨어졌다. T<sub>max</sub>는 0.25에서 3시간까지의 범위이고, 피크 농도는 L-리신-d-암페타민 투여량의 랫트에서 d-암페타민에서보다 더 일찍 나타났다. L-리신-d-암페타민은 8시간 경과 후 최소 투여량으로 거의 검지되지 않는 농도로 d-암페타민보다 더 빠르게 제거되었다.

L-리신-d-암페타민으로부터 d-암페타민에 대한 T<sub>max</sub>는 d-암페타민 수화염의 투여에 따른 0.5 내지 1.5와 비교하여 1.5 내지 5시간의 범위였다. 최고 농도까지 이르는 시간에서의 차이는 고투여량에서 더 컸다.

L-리신-d-암페타민의 경구 전달을 따르는 d-암페타민의 C<sub>max</sub>는, 1.5 내지 6 mg/kg의 투여량인 d-암페타민 수화염 투여를 따르는 C<sub>max</sub>와 비교하여 거의 절반으로 줄어들어, 치료 범위의 인간 등가 투여량(HEDs)과 유사하였다(HED d-암페타민 수화염; 19.9 내지 39.9 mg). HEDs는 동물 모델의 신체 표면적에 따르며 60 kg 사람에 대한 등가 투여량으로 정의된다. 속도에 대한 조절 인자는 6.2이다.

d-암페타민 1.5 mg/kg의 랫트 투여량에 대한 HED는 예를 들어  $1.5/6.2 \times 60 = 14.52$  d-암페타민 염기에 상응한

다. 이는 염 함량에 대하여 조절될 때  $14.52/0.7284 = 19.9 \text{ mg d-amphetamine sulfate}$ 에 상응한다.

[0260] 목표 치료 범위에서 HED 초과 투여량에서 (12 및 60 mg/kg; HED d-amphetamine sulfate 79.8 및 399 mg),  $C_{max}$ 는 d-amphetamine sulfate와 비교하여 d-amphetamine sulfate와 비교하여 각각 73 및 84%가 감소하였다. L-리신-d-amphetamine의 경구 투여에 따르는 d- amphetamines의 AUCs는 더 낮은 투여량에서 d-amphetamine sulfate의 값과 유사하였다. 그러나,  $C_{max}$ 로 관찰하면, L-리신-d-amphetamine으로부터의 AUCs는 더 높은 투여량에서의 d-amphetamine의 AUCs와 비교하여 실질적으로 감소하였으며,  $AUC_{inf}$ 가 최대 투여량에서 76%가 감소되었다 (60 mg/kg; HED 399 mg d-amphetamine sulfate).

[0261] 요약하면, L-리신-d- amphetamine으로부터 d-amphetamine의 경구 생체이용률은 랫트에서 더 높은 투여량에서 어느 정도까지 감소된다. 그러나, 투여량에 따른 약물동력학 데이터는 1.5 내지 60 mg/kg의 투여량에서 (HED d-amphetamine sulfate; 19.9 내지 797.2 mg)의 L-리신-d- amphetamine에 대하여, 흡수된 비율이 52 내지 81 % (1.5 mg/kg 투여량으로부터 외삽함)로 거의 선형이었다. 또한, d-amphetamine sulfate의 약물동력학적 데이터도 1.5 내지 6 mg/kg (HED; 19.9 내지 79.7)의 더 낮은 투여량에서 흡수된 비율이 62 내지 84로 거의 선형이었다. 그러나, L-리신-d-amphetamine과 대비되게, 파라미터들이 d-amphetamine sulfate에 대하여 더 높은 투여량에서 비례적이지 않게 증가하였으며, 약물이상(suprapharmacological) 투여량 12 및 60 mg/kg(HED d-amphetamine sulfate; 159.4 및 797.2 mg)에 대하여 흡수된 비율은 각각 101 및 223%였다 (외삽된 형태 1.5 mg/kg 투여량).

[0262] 이 결과들은 sulfate 염으로 전달될 경우 d-amphetamine의 제거도에 대한 용적이 더 높은 투여량에서는 포화되는 반면, L-리신-d-amphetamine의 점차적인 가수분해는 더 높은 투여량에서 d- amphetamine 제거가 포화되는 것을 막아줄 수 있다. d-amphetamine 및 L-리신-d-amphetamine에 대한 생체이용률 ( $C_{max}$  및 AUC)을 위한 투여량의 비례도에서의 차이는 도 20-22에 설명되어 있다. 고투여량에서 d- amphetamine과 비교하여 L-리신-d-amphetamine의 약물동력학 성질은 투여량을 점차 증가시키는 활성을 감소시킨다. 이는 ADHD 또는 다른 나타나는 증상의 치료에 대하여 d-amphetamine을 전달하는 방법으로서 L-리신-d-amphetamine의 남용 경향을 감소시켜주고 안정성을 향상시킨다.

[0263] 실시예 14. d- amphetamine과 비교한 L-리신-d-amphetamine의 비강내 생체이용률

[0264] 도 23-24에서 나타낸 바와 같이, L-리신-d-amphetamine의 일시 비강내 투여를 따르는 d-amphetamine의 생체이용률은 증가 d-amphetamine sulfate 투여량의 생체이용가능성의 약 5%으로,  $AUC_{inf}$  값은 각각 56 및 1032였다. 또한, 비강내 경로에 의한 L-리신-d-amphetamine 투여를 따르는 d-amphetamine의  $C_{max}$ 는 각각 78.6 ng/mL 및 1962.9ng/mL으로 d-amphetamine sulfate의 증가량의  $C_{max}$ 는의 약 5%였다. 정맥 내 투여시에, d-amphetamine sulfate의  $T_{max}$ 에 비교하여(5분), d-amphetamine의  $T_{max}$ 는 실질적으로 지체되었고(60분), 이는 L-리신-d-amphetamine의 점차적인 가수분해를 반영하고 있다. 온전한 L-리신-d- amphetamine의 고농도가 비강내 투여량투여에 따를 때 관찰되었는데, 이는 d-amphetamine의 생체이용률의 큰 감소가 이 경로에 의하여 전달 될 때 L- 리신-d-amphetamine의 최소 가수분해 때문인 것을 시사해준다. 단지 최소량의 d-amphetamine이 L- 리신-d-amphetamine의 비강내 투여에 의하여 전달 될 수 있는 것처럼 보인다.

[0265] 실시예 15. d-amphetamine과 비교한 L-리신-d-amphetamine의 정맥내 생체이용률

[0266] 도 25-26에서 보여진 바와 같이, L-리신-d-amphetamine의 일시 비강내 투여를 따르는 d-amphetamine의 생체이용률은 증가 d-amphetamine sulfate 투여량의 생체이용가능성의 약 반으로,  $AUC_{inf}$  값은 각각 237.8 및 420.2였다. 또한, L-리신-d-amphetamine 투여를 따르는 d-amphetamine의  $C_{max}$ 는 각각 99.5 ng/mL 및 420.2ng/mL으로 d-amphetamine sulfate의 증가량의  $C_{max}$ 는의 약 4분의 1였다. d-amphetamine sulfate의  $T_{max}$ 에 비교하여(5분), d-amphetamine 농도의  $T_{max}$ 는 실질적으로 지체되었고(30분), 이는 L-리신-d-amphetamine의 점차적인 가수분해를 반영하고 있다. 결론적으로, L- 리신-d-amphetamine으로 주어질 때, 정맥내 경로에 의하여 d-amphetamine의 생체이용률이 실질적으로 감소되고 지체된다. 더구나, L- 리신-d-amphetamine의 증가 투여량을 경구 투여하여 얻어진 것보다 생체이용성이 떨어진다.

[0267] 랫트에서 LC/MS/MS 생체이용률의 요약

[0268] 다음의 표는 실시예 13-15에서 논의된 실험에서 수집된 생체이용성 데이터를 요약하고 있다. 표 15b-17은 d-amphetamine 또는 L-리신-d-amphetamine의 경구, 비강내 또는 정맥내 일시 투여에 따른 d-amphetamine의 약물동태학적 파라미터를 요약해준다.

표 15b

용량을 점차 증가시 L- 리신-d-암페타민 또는 d-암페타민의 경구 투여를 따르는 d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

경로	약물	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-8) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)	F (%)	AUC/용량 (ng.h.kg/mL/mg)	Cmax/용량 ng.kg/mL/mg
경구	L- 리신- d-암페타민	1.5	59.6	3	308	331	61	220.7	39.7
경구	d-암페타민	1.5	142.2	0.5	446	461	84	307.3	94.8
경구	L- 리신- d-암페타민	3	126.9	1.5	721	784	72	261.3	42.3
경구	d-암페타민	3	217.2	1.5	885	921	84	307.0	72.4
경구	L- 리신- d-암페타민	6	310.8	3	1,680	1,797	82	299.5	51.8
경구	d-암페타민	6	815.3	0.25	1,319	1,362	62	227.0	135.9
경구	L- 리신- d-암페타민	12	412.6	5	2,426	2,701	62	225.1	34.4
경구	d-암페타민	12	1,533.1	0.25	4,252	4,428	101	369.0	127.8
경구	L- 리신- d-암페타민	60	2,164.3	5	9995.1	11,478	52	191.3	36.1
경구	d-암페타민	60	13,735	1	32,323	48,707	223	811.8	228.9

표 16

L- 리신-d-암페타민의 일시 정맥내 투여에 따른 d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

경로	약물	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-24) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IV	L- 리신- d-암페타민	1.5	99.5	0.5	237.8	237.9
IV	d-암페타민	1.5	420.2	0.083	546.7	546.9

표 17

L- 리신-d-암페타민의 비강내 투여를 따른 d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

경로	약물	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-1) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IN	L- 리신- d-암페타민	10.16	78.6	1	56	91
IN	d-암페타민	4.12	1962.9	0.083	1032	7291

표 18-20은 L- 리신-d-암페타민의 경구, 일시 정맥내, 또는 비강내 투여에 따른 L-리신-d- 암페타민의 약물동력학적 파라미터를 요약한다.

표 18

용량의 점차 증가시 L- 리신-d-암페타민의 경구 투여에 따른  
L-라이신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

용량	약물	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/ml)	Tmax (ng/ml)	AUC(0-8) (ng•ml/h)	AUC(inf) (ng•ml/h)	F (%)
경구	L- 리신- d-암페타민	1.5	36.5	0.25	59.4	60	2.6
경구	L- 리신- d-암페타민	3	135.4	1.5	329.7	332.1	7.2
경구	L- 리신- d-암페타민	6	676.8	0.25	1156.8	1170.8	12.8
경구	L- 리신- d-암페타민	12	855.9	1	4238.6	4510.4	24.6
경구	L- 리신- d-암페타민	60	1870.3	3	8234.3	8499.9	9.3

[0273]

표 19

L- 리신-d-암페타민의 일시 정맥내 투여에 따른 L- 리신-d-암페타민의  
약물동력학적 파라미터

경로	약물	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-24) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IV	L- 리신- d-암페타민	1.5	4513.1	0.083	2,282	2,293

[0274]

표 20

L- 리신-d-암페타민의 비강내 투여를 따르는 L- 리신-d-암페타민의  
약물동력학적 파라미터

경로	약물	용량 (mg/kg)	Cmax (ng/mL)	Tmax (h)	AUC(0-1) (ng•mL/h)	AUC(inf) (ng•mL/h)
IN	L- 리신- d-암페타민	3	3345.1	0.25	2,580	9,139

[0275]

[0276]

표 21 및 22은 d-암페타민 술페이트에 비교하여 L-리신-d-암페타민의 경구, 비강내, 또는 정맥내 투여의 생체이용률의 백분율을 요약한다.

표 21

d-암페타민 술페이트의 투여에 따른 생체 이용률과 비교시,  
다양한 경로에 의한 L- 리신-d-암페타민의 투여에 따른  
d-암페타민의 생체 이용률 비율 (AUCinf)

용량 (mg/kg)	1.5	3	6	12	60
d-암페타민 기준					
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

[0277]

표 22

d-아페타민 솔페이트의 투여에 따른 생체 이용률과 비교시, 다양한 경로에 의한 L- 리신-d-아페타민의 투여에 따른 d-아페타민의 생체 이용률 비율 (Cmax)

용량 (mg/kg) d-아페타민 기준	1.5	3	6	12	60
HED	19.9	39.9	79.7	159.4	797.2
경구	42	58	38	27	16
IV	24	NA	NA	NA	NA
IN	NA	4	NA	NA	NA

[0278]

[0279]

표 23-28은 d-아페타민 또는 L-리신-d-아페타민 중 어느 하나를 경구, 비강내 또는 정맥내 투여를 따르는 d-아페타민 및 L-리신-d-아페타민의 시간-경로 농도를 요약하였다.

표 23

1.5 mg/kg d-아페타민 염기를 함유하는 용량으로 L- 리신-d-아페타민 또는 d-아페타민 솔페이트의 일시 정맥내 투여에 따른 d-아페타민의 시간-경로 농도

시간 ( 시간 )	농도 (ng/ml)	
	L- 리신- d-아페타민	d-아페타민 솔페이트
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

[0280]

표 24

1.5 mg/kg d-아페타민 염기를 함유하는 용량으로 L- 리신-d-아페타민 또는 d-아페타민 솔페이트의 일시 정맥내 투여에 따른 d-아페타민의 시간-경로 농도

시간 ( 시간 )	농도 (ng/ml)
	L- 리신- d-아페타민
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

[0281]

표 25

다양한 용량으로 (mg/kg d-암페타민 염기) L- 리신-d-암페타민의 경구 투여를 따르는 d-암페타민의 시간-경로 농도

시간 (시간)	농도 (ng/ml)				
	1.5 mg/kg	3 mg/kg	6 mg/kg	12 mg/kg	60 mg/kg
0	0	0	0	0	0
0.25	20.5	25.3	96	54.3	90.9
0.5	34	40.9	140.2	96	175.1
1	46.7	95.1	225.9	233.3	418.8
1.5	40.7	126.9	268.4	266	440.7
3	59.6	105	310.8	356.8	1145.5
5	38.6	107.6	219.5	412.6	2164.3
8	17.1	48	86	225.1	1227.5

[0282]

표 26

다양한 용량으로 (mg/kg d-암페타민 염기) d-암페타민 술페이트의 경구 투여를 따르는 d-암페타민의 시간-경로 농도

시간 (시간)	농도 (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

[0283]

표 27

3 mg/kg d-암페타민 염기를 함유하는 용량에서 L- 리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트의 비강내 투여를 따르는 d-암페타민의 시간-경로 농도

시간 (시간)	농도 (ng/ml)	
	L- 리신- d-암페타민	d-암페타민 술페이트
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

[0284]



표 28

3 mg/kg d-암페타민 염기를 함유하는 용량에서 L- 리신-d-암페타민의 비강내 투여를 따르는 L- 리신-d-암페타민의 시간-경로 농도

시간 (시간)	농도 (ng/ml) L- 리신- d-암페타민
0	0
0.083	3345.1
0.25	3369.7
0.5	2985.8
1	1359.3

[0285]

[0286]

실시예 19. 개에서의 생체이용률의 LC/MS/MS 분석

[0287]

**실시예 : 실험적 설계**

[0288]

이는 비무작위화, 두가지 처리의 교차(crossover) 연구이다. 모든 동물들을 정상적인 식사로 유지하고, 각 투여량의 투여 이전에 밤새 굶겼다. L-리신-d-암페타민의 투여량은 각각의 투여일의 아침에 측정된 체중에 기초하였다. 전달된 실제 투여량은 투여량 투여 이전 및 이후의 시린지 무게의 차를 기초하여 측정하였다. 항응고제로서 헤파린 나트륨을 함유하는 배큐테이너 튜브(vacutainer tube)를 사용하여 경정맥을 바로 정맥천자하여 일련의 혈액 샘플을 각 동물로부터 얻었다. 유도된 혈장 샘플을 냉동한 채로 보관하여 퀘스트 파마슈티칼 서비스 인크 (Quest Pharmaceutical Services, Inc.)(텔라웨어주 네워크 소재)까지 운송하였다. 칼버트(Calvert)가 혈장 검정 결과의 약물동력학적 분석을 수행하였다. 동물들은 다음과 같이 처리되었다:

[0289]

개의 숫자/성별	투여 경로	처리	투여 농도 (mg/mL)	투여량 (mL/kg)	투여 수준 (mg/kg)
3M	PO	1	0.2	10	2
3M	IV	2	1	2	2

[0290]

투여 농도 및 투여량 수준에서의 mg 단위는 시험 물품의 유리 염기 형태를 지칭하는 것이다.

[0291]

**시험 물품의 투여**

[0292]

경구 : 시험 물품을 각각의 동물들에게 단일 경구 위관 영양법에 의하여 투여하였다. 1일째, 동물들은 시린지에 부착된 식도 튜브를 사용한 위관영양법에 의하여 경구 투여를 받았다. 투여 튜브를 약 20mL 수도물로 씻어 내려, 필요한 투여 용액의 전달을 확실히 하였다.

[0293]

정맥내 : 8일째, 동물들은 두부 정맥으로의 단일 30분 정맥내 주입으로 L-리신-d-암페타민을 받았다.

[0294]

**샘플 수집:**

[0295]

복용 제제 : 복용 후, 남아있는 복용 제제를 저장하고 냉동하여 보관하였다.

[0296]

혈액 : 연속 혈액 샘플(2 mL)을 헤파린 나트륨을 함유하는 정맥 천자를 사용하여 수집하였다. 혈액 샘플을 경구 복용 후 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8, 12, 24, 48, 및 72시간 후 빼내었다. 혈액 샘플을 정맥내 주입 시작 후 0, 0.167, 0.33, 0.49 (주입 정지 이전), 0.583, 0.667, 0.75, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 및 23 시간에서 수집하였다. 수집된 혈액 샘플을 즉시 차게 하였다.

[0297]

혈장 : 혈장 샘플을 혈액 샘플의 원심분리에 의하여 얻었다.

[0298]

혈액 샘플 두쌍 (각각 약 0.2 mL)을 미리 표지한 플라스틱 바이알에 옮기고 약 -70℃에 냉동 보관하였다.

[0299]

샘플 검정 :

[0300]

각 분석물에 대하여 LLOQ 1 ng/mL를 사용한 비준된 LC-MS/MS 방법을 사용하여 L-리신-d-암페타민 및 d- 암페타민에 대하여 혈장 샘플을 분석하였다.

[0301]

마이크로 엑셀 (버전 6, 마이크로사, 와싱턴 레드몬드)을 평균 혈장 농도의 계산 및 혈장 농도-시간 데이터의



그래프화를 위해 사용하였다. 약물동력학적 분석 (비구획적)을 윈놀린 (WinNonlin<sup>®</sup>) 소프트웨어 프로그램(버전 4.1, 파사이트 인크, 마운틴 뷰(Pharsight, Inc. Mountain View), 캘리포니아 소재)을 사용하여 수행하였다. 최고 농도  $C_{max}$  및  $C_{max}$ 에 이르는 시간인  $T_{max}$ 는 관찰된 값이었다.

[0302] 혈장 농도-시간 곡선 하의 면적 (AUC)를 선형 로그 사다리꼴 방법을 사용하여 측정하였다. 데이터를 육안으로 관찰하여 선형 최소 제곱 회귀법을 사용하여 겉보기 말단 속도 상수 ( $\lambda_z$ )를 유도해내고,  $\lambda_z$ 를 계산하기 위하여 적합한 포인트의 수(최소 3개의 데이터 포인트)를 결정하였다. AUC (0-t)과  $C_{pred}/\lambda_z$ 의 합으로서 AUC(0-inf)을 계산하였고, 여기서  $C_{pred}$ 는 최종 정량화가 가능 농도의 시간에서의 예측되는 농도이다. 혈장 제거도 (plasma clearance)는 투여량/AUC(0-inf)의 비로 결정된다. 평균 체류 시간(MRT)는 AUMC(0-inf)/AUC (0-inf)의 비로 계산되는데, 여기서 AUMC(0-inf)은 시간 0에서 무한대까지 제1 적분 곡선 하에서의 면적이다. 일정한(steady) 상태에서의 분포 체적 ( $V_{ss}$ )를  $CL \times MRT$ 로서 추정하였다. 반감기를  $\ln 2 / \lambda_z$ 로 계산하였다. 경구 생체이용률(F)를 정맥내 복용을 따르는 AUC(0-inf)에 대한 경구 복용을 따르는 AUC(0-inf)의 비로 계산하였다. 약물동력학적 파라미터의 세부적인 통계치 (평균 및 표준 편차)는 마이크로소프트 엑셀을 사용하여 측정하였다.

[0303] 본 연구의 목적은 수컷 비글 개에서 L-리신-d-아미페타민의 투여를 따르는 L-리신-d-아미페타민 및 d-아미페타민의 약물동력적 성격을 특징짓고자 함이다. 도 27에서 보여진 바와 같이, 교차 설계에서, L-리신-d-아미페타민을 3 마리의 수컷 비글 개에게 경구로(2 mg/kg) 및 정맥내로 (2 mg/kg, 30-분 주입) 투여하였다. 정맥내 및 경구로 각각 복용한 후에 각각 24시간 및 72시간 후에 혈액 샘플을 수집하였다. 각 분석물에 대하여 LLOQ (Lower Limit of Quantification) 1 ng/mL을 제공하는 LC-MS/MS 검정을 사용하여 혈장 샘플을 분석하였다.

[0304] L-리신-d-아미페타민의 정맥내 또는 경구 복용을 따르는 평균 L-리신-d-아미페타민 및 d-아미페타민 혈장 농도-시간 프로파일을 도 29 및 30에서 각각 제공하였다. 양 경로를 따르는 d-아미페타민에 대한 L-리신-d-아미페타민의 비교 프로파일을 도 27 및 28에서 묘사하였다. 개별 플롯은 도 31 및 32에서 묘사하였다. 약물동력학적 파라미터를 도 29 내지 37에서 요약하였다.

[0305] L-리신-d-아미페타민의 30분 정맥내 주입을 따르면, 주입의 마지막에서 혈장 농도는 피크에 도달하였다. 주입 후 L-리신-d-아미페타민 농도는 바이엑스포넨셜한 모양으로 매우 급히 감소하여 복용후 거의 8시간 후 정량가능한 한계 이하(1 ng/mL)로 떨어졌다. 비구획 약물동력학적 분석의 결과, L-리신-d-아미페타민이 총 신체 수분(0.7 L/kg)에 근사하는 적당한 분포 체적 ( $V_{ss}$ )를 갖는 높은 제거 화합물임을 지적하고 있다. 평균 제거 값은 2087mL/h/kg (34.8mL/min/kg)으로 개의 간의 혈류 흐름과 유사하였다 (40mL/min/kg). 결과적으로, L-리신-d-아미페타민이 경구 투여를 따르는 상당한 제1 통과 효과를 갖는(d-아미페타민으로의 전환율을 포함함) 고 간 추출 화합물의 알맞은 물질이다.

[0306] 세마리 개 모두에게 경구 투여 후  $T_{max}$  0.5시간에서 L-리신-d-아미페타민이 급격히 흡수되었다. 평균 절대 경구 생체이용률이 33%였다. L-리신-d-아미페타민에 대하여 상당한 제1 통과 효과가 예상되었기 때문에, 33% 생체이용률의 값은 L-리신-d-아미페타민이 개에서 잘 흡수되었음을 시사해주고 있다. 겉보기 최종 반감기는 0.39 시간으로서, 이는 정맥내 투여를 따르면 관찰되는 바와 같이 급격한 제거를 나타내고 있다.

[0307] L-리신-d-아미페타민의 정맥내 또는 경구 투여를 따르는 d-아미페타민의 혈장 농도-시간 프로파일은 매우 유사하여, 두 경로에 대한  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  및 AUC 값에서 본질적으로 동일하였다. L-리신-d-아미페타민의 2 mg/kg 경구 투여에서, d-아미페타민의  $C_{max}$ 는 104.3 ng/mL였다. d-아미페타민의 반감기는 3.1 내지 3.5 시간이었고, L-리신-d-아미페타민에 비해 때 더 길었다.

[0308] 이 연구에서, L-리신-d-아미페타민을 30 분 주기에 걸쳐 주입하였다. L-리신-d-아미페타민의 급격한 제거 때문에, 동일한 투여량이 정맥내 일수 주입에 의하여 주어진다면 L-리신-d-아미페타민으로부터 d-아미페타민의 생체이용률이 감소될 것이다. 주입으로 주어질 경우에서조차도, L-리신-d-아미페타민으로부터 d-아미페타민의 생체이용률은 경구로 주어진 유사한 투여량의 생체이용률을 초과하지 않고, 피크 농도까지의 시간은 실질적으로 지연되었다. 이 데이터는 L-리신-d-아미페타민이 정맥내 주입에 의한 d-아미페타민의 남용 경향의 감소를 제공해줄을 추가로 지지해주었다.

표 29

L- 리신-d-암페타민의 경구 또는 정맥내 투여(1 mg/kg d-암페타민 염기)를 따르는 수컷 비글 개에서 L- 리신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

경로	용량 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	MRT (h)	CL/F (mL/h·kg)	V <sub>ss</sub> (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)

<sup>a</sup>: 중간값 (범위)

표 30

L- 리신-d-암페타민의 경구 또는 정맥내 투여(1 mg/kg d-암페타민 염기)를 따르는 수컷 비글 개에서 d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

경로	용량 (mg/kg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)
IV	2	113.2	1.0	672.5	3.14
	(0.00)	(3.2)	(0.67 - 2.0)	(85.7)	(0.4)
Oral	2	104.3	2.0	728.0	3.48
	(0.00)	(21.8)	(2 - 2)	(204.9)	(0.4)

<sup>a</sup>: 중간값 (범위)

표 31

L- 리신-d-암페타민의 정맥내 투여(1 mg/kg d-암페타민 염기)를 따르는 수컷 비글 개에서  
L- 리신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

투여 경로: 30분 정맥내 주입      투여량: 2mg/kg/h (유리된 형태)

개 ID	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (h)	CL (mL/h/kg)	V <sub>ss</sub> (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 <sup>b</sup>	1859	603.4	0.32
3	1654.2	0.49	914.1	916.9	1.05	2181	656.0	0.30
평균	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

<sup>a</sup>: 중간값 (범위); <sup>b</sup>: 측정되지 않음

약물동력학적 파라미터의 약어는 다음과 같다:

C<sub>max</sub> - 최대 관찰 혈장 농도

AUC(0-t) - 0에서 마지막 데이터 포인트까지의 혈장 농도 대 시간 곡선의 곡선이 형성하는 총 면적

AUC(0-inf) - 시간에 대한 혈장 농도 곡선이 형성하는 총 면적

t<sub>1/2</sub> - 결보기 말단 반감기

CL - 정맥내 투여를 따르는 제거도

MRT - 평균 체류 시간

V<sub>ss</sub> - 정상 상태에서 분포 체적

표 32

L- 리신-d-암페타민을 경구 투여(1 mg/kg d-암페타민 염기)를 따르는 수컷 비글 개에서  
L- 리신-d-암페타민을 약물동력학적 파라미터

투여 경로: 경구 투여량: 2mg/kg (유리 형태)

개 ID	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-inf) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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
평균	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

<sup>a</sup>: 중간값 (범위)

약물동력학적 파라미터의 약어는 다음과 같다:

C<sub>max</sub> - 관찰된 혈장 농도의 최대값

T<sub>max</sub> - C<sub>max</sub>가 관찰될 때의 시간

AUC(0-t) - 0에서 마지막 데이터 포인트까지의 혈장 농도 대 시간 곡선의 곡선이 형성하는 총 면적

AUC(0-inf) - 시간에 대한 혈장 농도 곡선이 형성하는 총 면적

t<sub>1/2</sub> - 겉보기 말단 반감기

CL/F - 경구 제거도

MRT - 평균 체류 시간

F - 생체 이용률

[0312]

표 33

L- 리신-d-암페타민의 정맥내 투여(1 mg/kg d-암페타민 염기)를 따르는  
수컷 비글 개에서 L- 리신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

투여 경로: 30분 정맥내 주입 투여량: L- 리신-d-암페타민 2mg/kg (유리 형태)

개 ID	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(0-inf) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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
평균	113.2	1.00	659.4	672.5	3.14
SD	3.2	0.67-2.0	97	85.7	0.4

<sup>a</sup>: 중간값 (범위)

약물동력학적 파라미터의 약어는 다음과 같다:

C<sub>max</sub> - 관찰된 혈장 농도의 최대값

T<sub>max</sub> - C<sub>max</sub>가 관찰될 때의 시간

AUC(0-t) - 0에서 마지막 데이터 포인트까지의 혈장 농도 대 시간 곡선의 곡선이 형성하는 총 면적

AUC(0-inf) - 시간에 대한 혈장 농도 곡선이 형성하는 총 면적

t<sub>1/2</sub> - 겉보기 말단 반감기

CL/F - 경구 제거도

MRT - 평균 체류 시간

F - 생체 이용률

[0313]

표 34

L- 리신-d-암페타민의 경구 투여(1 mg/kg d-암페타민 염기)를 따르는 수컷 비글 개에서 L- 리신-d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

투여 경로: 경구 투여량: L- 리신-d-암페타민 2mg/kg (유리 형태)

개 ID	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (h)	AUC(0-t) (ng·h/mL)	AUC(inf) (ng·h/mL)	t <sub>1/2</sub> (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
평균	104.3	2.0	706.2	728.0	3.48
SD	21.8	2.0-2.0	222.1	204.9	0.4

<sup>a</sup>: 중간값 (범위)

약물동력학적 파라미터의 약어는 다음과 같다:

C<sub>max</sub> - 관찰된 혈장 농도의 최대값

T<sub>max</sub> - C<sub>max</sub>가 관찰될 때의 시간

AUC(0-t) - 0에서 마지막 데이터 포인트까지의 혈장 농도 대 시간 곡선의 곡선이 형성하는 총 면적

AUC(0-inf) - 시간에 대한 혈장 농도 곡선이 형성하는 총 면적

t<sub>1/2</sub> - 절반기 말단 반감기

CL/F - 경구 제거도

MRT - 평균 체류 시간

F - 생체 이용률

[0314]

표 35

L- 리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트 (1.8 mg/kg d-암페타민 염기)의 경구 투여를 따르는 수컷 비글 개의 d-암페타민의 약물동력학적 데이터.

시간 (시간)	평균 혈장 농도		표준편차 (SD)		분산 계수 (CV)	
	d-암페타민	L- 리신-d-암페타민	d-암페타민	L- 리신-d-암페타민	d-암페타민	L- 리신-d-암페타민
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

[0315]

표 36

L- 리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트 (1.8mg/kg d-암페타민 염기)의 경구 투여를 따르는 암컷 비글 개에서의 d-암페타민의 약물동력학적 데이터

시간 (시간)	평균 혈장 농도		표준편차 (SD)		분산 계수 (CV)	
	d-암페타민	L- 리신- d-암페타민	d-암페타민	L- 리신- d-암페타민	d-암페타민	L- 리신- d-암페타민
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

[0316]

표 37

L- 리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트 (1.8 mg/kg d-암페타민 염기)의 경구 투여를 따르는 수컷 및 암컷 비글 개에서의 d-암페타민의 약물동력학적 파라미터

파라미터	수컷		암컷	
	화합물		화합물	
	d-암페타민	L- 리신- d-암페타민	d-암페타민	L- 리신- d-암페타민
AUCinf	3088.9	2382.2	2664.5	2569.9
퍼센트	100	77	100	96
Cmax	431.4	291.8	308.8	273.5
퍼센트	100	67	100	89
Tmax (시간)	1	2	1	2
퍼센트	100	200	100	200

[0317]

[0318] 실시예 20. 정맥내 주입에 따른 d-암페타민과 비교한 L-리신-d-암페타민의 심장혈관의 지연 효과

[0319] 심장수축 및 심장확장시 혈압 (BP)이 치료량조차에서도 d-암페타민에 의하여 증가한다. L-리신-d-암페타민이 전신 대사의 결과로서 d-암페타민을 방출 (천천히기는 하지만)하는 것으로 예상되기 때문에, 4마리의 개에게(2마리는 수컷 2마리는 암컷) d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민 등물 투여량을 사용하여 일차적인 연구를 행하였다. 이 결과는 아마도 전구약물이 비활동적임과 일부 d-암페타민의 느린 방출이 처음 투여 후 20분에서 시작하여 일어남을 시사한다. 그러나, d-암페타민과 비교하여, 이 효과는 덜 뚜렷하다. 예를 들어 평균 혈압을 도 25에 도시하였다. 예전에 발표된 데이터 (콜리 및 골드버그 1982)와 상응되게, d-암페타민의 적은 투여량으로 혈압에 급격한 효과를 가짐이 관찰되었다. 가장 적은 투여량 (0.202mg/kg, L-리신-d-암페타민과 등물량)으로 평균 BP를 급격하게 두배로 만들고 이후 30분에 걸쳐 천천히 복귀되었다.

[0320] 반대로, L-리신-d-암페타민은 주입후 약 30분까지 평균 BP에서 매우 적은 변화를 나타내었다. 이때, 압력은 약 20 내지 50% 증가하였다. d-암페타민의 연속 방출은 아마 실험의 나머지 코스에 걸쳐 혈압에 있어 느리고 완만한 증가의 원인이다. 이후의 주입시에, d-암페타민은 비투약의존성 방식으로 그 효과를 반복하는 것으로 관찰된다. 이는, 첫번째 주입으로부터 10배로 투약량을 증가시키는 것이 동일한 최대 압력 증가를 생성한다는 것이다. 이는 d-암페타민 볼러스 주입의 연속적인 자극시 신경 말단에 카테콜라민 수준의 상태를 반영할 수 있다. L-리신-d-암페타민의 연속적 투약 후 발견되는 평균 혈압의 증가가 더 완만하고 덜 강한 효과를 생성한다는 것을 참고한다 (도 35). 유사한 결과가 좌심실압에 대해서도 관찰되었다 (도 36). 이들 결과는 L-리신-d-암페타민으로서 주어진 때 정맥내 경로에 의해 d-암페타민 생체이용률에 상당한 감소를 추가로 실현한다. 결

과로서 상기 의약을 주입하는 인간에 의해 발견된 d-암페타민의 약리학적 효과의 신속한 개시는 제거된다.

표 38

마취된 개에서의 심장 혈관 지표상의 L-리신- $\alpha$ -암페타민의 효과 (평균값 (n=2))

처리	시간	SAP	변화율 (%)	DAP	변화율 (%)	MAP	변화율 (%)	LVP	변화율 (%)
0.9% 염수	0	81	0	48	0	61	0	87	0
1 ml/kg	30	87	7	54	11	67	10	87	0
L-리신- $\alpha$ -암페타민	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
L-리신- $\alpha$ -암페타민	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-리신- $\alpha$ -암페타민	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 - 수축 동맥 혈압(mmHg) MAP - 평균 동맥 혈압 (mmHg)

DAP - 확장 동맥 혈압(mmHg) LVP - 좌심실압 (mmHg)

변화율(%) - 각 시간=0에서의 변화%

[0321]

표 39

마취된 개에서의 심장 혈관 지표상의 L-리신- $\alpha$ -암페타민의 효과 (평균값 (n=2))

처리	시간	SAP	변화율 (%)	DAP	변화율 (%)	MAP	변화율 (%)	LVP	변화율 (%)
0.9% 염수	0	110	0	67	0	84	0	105	0
1 ml/kg	30	108	-2	65	-3	82	-2	101	-3
$\alpha$ -암페타민	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
$\alpha$ -암페타민	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
$\alpha$ -암페타민	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 - 수축 동맥 혈압(mmHg) MAP - 평균 동맥 혈압 (mmHg)

DAP - 확장 동맥 혈압(mmHg) LVP - 좌심실압 (mmHg)

변화율(%) - 각 시간=0에서의 변화%

[0322]

실시예 21. 경구 투여에 의한 암페타민 vs. L-리신-d-암페타민에 대한 약역학적 (운동) 반응

[0323]

수컷 스프라그-도울리 랫트에 자유롭게 물을 제공하고 밤새 고정시키고 6 mg/kg의 암페타민 또는 동등량의 d-암

[0324]

페타민을 함유하는 L-리신-d-암페타민으로 경구 위관 영양관에 의해 투약하였다. 수평 운동 활성도 (HLA)를 광 셀 활성도 챔버 (샌 디에고 인스트루먼트)를 사용하여 광 사이클 동안 기록하였다. 총 카운트를 테스트 진행 동안 매 12분동안 기록하였다. 랫트를 5, 8 및 12 시간동안 각각 3개의 별개 실험에서 모니터하였다. d-암페타민 vs. L-리신-d-암페타민에 대한 시간 vs. HLA 카운트가 도 37 및 38에 나타내어 있다. 각 실험에서 피크 활성도까지의 시간이 지연되었고 약역학적 효과는 d-암페타민에 비해 L-리신-d-암페타민에 대한 시간이 연장되었다는 것이 확인되었다. Lys-Amp 투약된 랫트의 HLA에 대한 총 활성도 카운트는 세개 모두의 실험에서 d-암페타민에 의해 유도된 것들에 대해 증가하였다 (11-41%) (표 40 및 41).

표 40

d-암페타민 vs. L-리신-d-암페타민이 구강 투여된 랫트의 운동 활성도

시험 물질	총 활성도 카운트	기저선 위의 총 활성도 카운트	활성도 피크 (0.2h 당 카운트)	피크 시간 (0.2h 당 카운트)	0.2 당 200초과의 최후 카운트 시간
비히클	4689	4174	80	1.4	-
L- 리신 -d- 암페타민	6417	5902	318	1.8	5h
d-암페타민	515	0	291	0.6	2.6h

표 41

암페타민 vs. L-리신-d-암페타민의 운동 활성도

시험 물질	총 활성도 카운트	기저선 위의 총 활성도 카운트	활성도 피크 (0.2h 당 카운트)	피크 시간 (0.2h 당 카운트)	0.2 당 200초과의 최후 카운트 시간
비히클	936	0	81	7.2	-
L- 리신 -d- 암페타민	8423	7487	256	1.8	8.6 h
d-암페타민	6622	5686	223	0.6	6.4 h

실시에 22. 비강내 투여에 의한 암페타민 vs. L-리신-d-암페타민에 대한 약역학적 반응

수컷 스프라그-도울리 랫트에 비강내 투여에 의해 1.0 mg/kg의 암페타민 또는 동등량의 d-암페타민을 함유하는 L-리신-d-암페타민을 투약하였다. 두번째 세트의 유사하게 투약된 동물에, 카르복시메틸 셀룰로오스 (CMC)를 62.6 mg/ml의 농도로 의약 용액에 첨가하였다 (L-리신-d-암페타민의 농도보다 약 2배 및 d-암페타민 함량의 약 5배). CMC 의약 혼합물은 각 투약량이 전달되기 전에 충분히 현탁되었다. 운동 활성도는 실시에 7로 표제된 부분에 기재된 단계를 사용하여 모니터하였다. 도 39 내지 40에 나타난 바와 같이, 활성도 vs. 시간 (1시간 또는 2시간)은 암페타민/CMC vs. L-리신-d-암페타민에 대해 도시되어 있고, 이는 암페타민 vs. L-리신-d-암페타민 CMC에 비교된 것이다. 도 39에 나타난 바와 같이, L-리신-d-암페타민에 CMC를 첨가하는 것은 IN 투약된 랫트의 활성 반응을 물/CMC 대조군과 유사한 수준으로 감소시키는 한편, CMC의 첨가에 의해 암페타민 활성상에는 어떤 효과도 관찰되지 않았다. CMC를 갖는 L-리신-d-암페타민의 기저선 위의 활성도의 증가는 d-암페타민 투약된 동물에 대해 관찰된 활성도와 비교되었을 때 CMC를 갖지 않는 Lys-Amp에 대한 34%에 비해 단지 9%였다 (표 42). CMC는 IN 투여에 의해 유도된 d-암페타민 활성에 어떤 관찰가능한 효과를 가지지 않았다.



표 42

CMC의 존재 및 부존재하에서 비강의 d-암페타민 vs. L-리신-d-암페타민의 운동 활성도

의약	n	총 활성도 카운트 (1h)	기저선 위의 총 활성도 카운트	$\alpha$ 암페타민 퍼센트
$\alpha$ 암페타민	3	858	686	100
$\alpha$ 암페타민 CMC	3	829	657	100
L-리신- $\alpha$ 암페타민	4	408	237	35
L-리신- $\alpha$ 암페타민 CMC	4	232	60	9
물	1	172	0	0
물 CMC	1	172	0	0

[0329]

[0330]

실시예 23. 정맥내 (IV) 투여에 의한 암페타민 vs. L-리신-d-암페타민의 약역학적 반응

[0331]

수컷 스프라그-도울리 랫트에 정맥내 투여에 의해 1.0 mg/kg의 d-암페타민 또는 동등량의 암페타민을 함유하는 L-리신-d-암페타민을 투약하였다. 활성도 vs. 시간 (3시간)은 d-암페타민 vs. L-리신-d-암페타민에 대해 도시된다 (도 41). L-리신-d-암페타민에 의해 유도된 활성도는 실질적으로 감소되었고 피크 활성도에의 시간은 지연되었다. 3시간 당 총 활성도 카운트로서 표시되는 활성도는 도 41에 도시된다. L-리신-d-암페타민의 기저선 위의 활성도의 증가는 d-암페타민 투약된 동물에 대해 관찰된 활성도에 비교할 때 L-리신-d-암페타민에 대해 34%였다 (표 43).

표 43

d-암페타민 vs. L-리신-d-암페타민의 정맥(IV) 투여 후의 총 활성도 카운트

의약	n	총 활성도 카운트 3h	기저선 위	$\alpha$ 암페타민 퍼센트
$\alpha$ 암페타민	3	1659	1355	100
L-리신- $\alpha$ 암페타민	4	767	463	34
물	1	304	0	0

[0332]

[0333]

실시예 24: 경구 투여된 L-리신-d-암페타민의 독성도 감소

[0334]

군당 수컷 스프라그 도울리 랫트 3마리 및 암컷 스프라그 도울리 랫트 3마리에 0.1, 1.0, 10, 60, 100 또는 1000 mg/kg로 L-리신-d-암페타민을 단일 경구 투여하였다 (표 44). 각 동물은 1-7 일째 (투약일이 1일째)에 독성 징후 및 생존여부에 대해 관찰되었고, 죽었을 때 랫트/성별/군을 부검하였다 (예정되거나 예정되지 않음).

표 44

L-리신-d-암페타민 독성 시험의 투약 차트 경구 투여

군	동물의 수		시험 제품	투약량 (mg/kg)	농도 (mg/mL)
	M	F			
1	3	3	L-리신-d-암페타민	0.1	0.01
2	3	3	L-리신-d-암페타민	1.0	0.1
3	3	3	L-리신-d-암페타민	10	1.0
4	3	3	L-리신-d-암페타민	60	6.0
5	3	3	L-리신-d-암페타민	100	10
6	3	3	L-리신-d-암페타민	1000	100

[0335]

[0336]

본 연구의 중요 관찰 결과는:

[0337]

- 군 1 내지 3의 모든 동물은 본 연구 수행을 통해 어떤 관찰 가능한 징후를 나타내지 않았다.



- [0338] - 군 4 내지 6의 모든 동물은 투약후 2시간내에 운동 활성도가 증가되었음을 나타내었고 이는 2일째까지 지속되었다.
- [0339] - 1000 mg/kg으로 투약된 암컷 랫트가 2일째에 죽었다.
- [0340] 부검결과는 착색유루, 착색콧물, 팽창된 위(가스), 팽창된 부신, 부종 및 팽창된 창자가 발견되었다.
- [0341] - 총 랫트 4마리가 3일째 다양한 정도의 심각성의 피부 병변을 가졌다.
- [0342] - 1000 mg/kg으로 투약된 수컷 한마리가 배쪽 목상에 개구형 피부 병변으로 인해 3일째에 안락사되었다.
- [0343] - 모든 잔여 동물은 4일째 내지 7일째까지 정상으로 나타났다.
- [0344] 동물은 투약후 1, 2 및 4시간 및 투약후 7일동안 매일 한번 독성 징후가 관찰되었고, 케이지측 관찰이 기록되었다. 동물은 죽거나, 또는 다죽어가는 것은 안락사되었고 제거되었다. 총 하나의 동물/성별/군이 예정시 또는 예정되지 않은 죽음시 안락사되었다.
- [0345] 케이지측 관찰 및 육안 부검 결과는 표 5에 요약되어 있다. 상기 데이터는 치명적 투여량을 확립하기에는 충분하지 않으나, 상기 연구는 L-리신-d-암페타민의 치명적 경구 투여량이 1000 mg/kg 초과인 것을 나타내며, 이는 6 동물 군중에서 단지 한 마리만이 죽었기 때문이다. 이 투약군에서 2번째 동물이 3일째에 안락사되었기는 하지만, 이는 인도적인 이유때문이었으며 이 동물은 완전히 회복되었을 것으로 느껴졌다. 관찰결과는 암페타민 독성(NTP, 1990; NIOSH REGISTRY NUMBER:SI1750000 ; Goodman et. al. , 1985)의 특징인 군 4-6에서의 의약-유도된 스트레스를 제한한다. 모든 동물은 각 치료 수준에서 완전한 회복을 제안하는 4 내지 7일째에 어떤 비정상적인 징후를 나타내지 않았다.
- [0346] 치명적 투약량의 확립을 지지하는 데이터의 부족은 리신과 결합하는 암페타민의 추정적인 보호 효과로 인한 것으로 여겨진다. 완전 L-리신-d-암페타민은 비활성인 것으로 나타내어져 왔으나, 대사시 비결합된 형태 (d-암페타민)으로 활성이 된다. 따라서, 고투약량에서 비결합된 형태로의 L-리신-d-암페타민의 대사의 포화는 관찰된 독성 결핍을 설명할 수 있으며, 이는 100 mg/kg초과의 투약량에서 예측되며, 이러한 결과는 d-암페타민 술페이트 (NTP, 1990)와 일관적이다. d-암페타민의 형성 속도 및 암페타민의 형성 정도는 모두 상기 감소된 독성에 기여할 수 있다. 다르게는, L-리신-d-암페타민의 경구 흡수는 그러한 높은 농도에서 포화될 수 있고, 이는 L-리신-d-암페타민의 제한된 생체이용률로 인한 낮은 독성을 제안할 수 있다.
- [0347] 실시예 25 : L-리신-d-암페타민 약역학 활성도의 시험관내 평가
- [0348] 본원에 검토된 아미노산 결합체에서와 같이, 암페타민의 아실화는 모의약의 흥분 활성도를 상당히 감소시킨다고 예측되었다. 예컨대, 마르볼라 (1976)는 암페타민의 N-아세틸화는 쥐에서의 운동 활성도 증가 효과를 완전히 제거한다는 것을 나타내었다. 상기 결합체가 흥분제로서 직접 작용하지 않는다는 것을 확인하기 위해, 우리는 표준 방사능리간드 결합 검정법을 사용하여 인간 재조합 도파민 및 노르에피네프린 전달 결합부위의 Lys-Amp ( $10^{-9}$  내지  $10^{-5}$  M)의 특정 결합을 시험하였다 (노바스크린, 하노버, MD). 상기 결과 (표 45 참조)는 상기 Lys-Amp가 이들 부위에 결합하지 않았다는 것을 나타낸다. 이들 결과에 비추어 결합체가 흥분제 활성도를 유지한다고 할 수 없을 것으로 보인다 (문헌[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]) 참조).

#### 표 45

[0349]

L-리신-d-암페타민을 이용한 방사능리간드 결합 실험 결과				
검정	방사능리간드	기준 화합물	기준 화합물에 대한 Ki (M)	활성도*
NE 전달기	[3H]-니속세틴	데시프라민	$4.1 \times 10^{-9}$	없음
DA 전달기	[3H]-WIN35428	GBR-12909	$7.7 \times 10^{-9}$	없음
* 활성도가 없다는 것은 방사능리간드 결합 -20% 내지 20% 억제를 생성하는 것으로 정의됨 (노바스크린)				

- [0350] 실시예 26: 암페타민을 방출하기 위한 "키친 시험"의 시험관내 평가

[0351] 상기 결합체로부터 유리 암페타민을 방출하기 위한 방법으로서, 다양한 용이하게 접근할 수 있는 물리적 화학적 방법으로 상기 화합물을 처리하기 위해 부정한 화학자들에 의해 시도되어왔을 것으로 예측된다. 남용 방지성 제제는 물, 산(식초), 염기 (베이킹 파우더 및 베이킹 소다), 및 열에 노출되었을 때 d-암페타민을 방출하지 않는 부가적인 특징을 가진다. L-리신-d-암페타민 및 GGG-Amp로 수차례 시험에서, 암페타민이 이하의 처리후에 검출되지 않았다:

[0352]

	식초	수도물	베이킹 파우더	베이킹 소다
L-리신-d-암페타민	0%	0%	0%	0%
Gly <sub>3</sub> -Amp	0%	0%	0%	0%

[0353] 시료들은 각 시험에 20 내지 60분동안 비등하도록 가열되었다.

[0354] 실시예 27. 경구, 비강내, 및 정맥내 경로에 의해 투여된 다양한 아미노산-암페타민 화합물의 생체이용률

[0355] 경구 투여.

[0356] 수컷 스프라그-도울리 랫트에 자유롭게 물을 제공하고 밤새 고정시키고 암페타민 또는 동등량의 d-암페타민을 함유하는 아미노산-암페타민 결합체로 경구 위관 영양관에 의해 투약하였다.

[0357] 비강내 투여.

[0358] 수컷 스프라그-도울리 랫트에 1.8 mg/kg의 암페타민 또는 동등량의 암페타민을 함유하는 리신-암페타민을 비강내 투여에 의해 투약하였다.

[0359] 다양한 아미노산-암페타민 화합물의 상대적인 생체내 효능이 도 42 내지 50에 도시되고 표 46에 요약되어 있다. Ser-Amp로부터의 암페타민의 비강내 생체 이용률은 유리 암페타민에 비해 어느 정도 감소되었다. 그러나, 이 화합물은 경구 투여경로에 의한 암페타민과 생물학적 균등이지는 않았다. 그러나, 페닐알라닌은 경구 투여 경로에 의한 암페타민과 생물학적 균등하였고, 비경구 투여 경로에 의한 생체 이용률에서는 감소가 약간 또는 없는 것이 관찰되었다. Gly3-Amp는 C<sub>max</sub> (74%)에서의 감소가 수반되는 경구 경로에 의해 거의 동일한 생체이용률 (90%)를 가졌다. 추가적으로, Glu-Amp는 비강내 및 정맥내 경로에 비해 생체이용률에서의 감소를 나타내었다.

## 표 46

구강, 비강내 또는 정맥내 경로에 의해 투여된 아미노산 암페타민 화합물의 생체이용률

의약	구강		비강내		정맥내	
	AUC 퍼센트	C <sub>max</sub> 퍼센트	AUC 퍼센트	C <sub>max</sub> 퍼센트	AUC 퍼센트	C <sub>max</sub> 퍼센트
암페타민	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
글로테이트-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
KK-Amp	16	7	2	2	NA	NA
LE-Amp	40	28	6	6	NA	NA
H-Amp	16	21	22	42	NA	NA

[0360]

[0361] 실시예 28. d-암페타민 결합체의 경구 C<sub>max</sub>의 감소.

[0362] 수컷 스프라그-도울리 랫트에 자유롭게 물을 제공하고 밤새 고정시키고 암페타민 결합체 또는 d-암페타민 술페

이트로 경구 위관 영양관에 의해 투약하였다. 모든 투약분은 d-암페타민 염기 동등량을 함유하였다. 원형질 d-암페타민 농도를 ELISA (암페타민 울트라, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY)에 의해 측정하였다. 상기 검정은 존재하는 주요 d-암페타민 대사산물 (파라-히드록시-d-암페타민)의 최소 반응성 (0.6%)을 갖는 d-암페타민에 대해 특정적이다. 원형질 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민 농도를 실시예에 나타낸 LC/MS/MS로 측정하였다.

[0363] 실시예 29. d-암페타민 결합체의 비강내 생체이용률(AUC 및 C<sub>max</sub>)의 감소

[0364] 수컷 스프라그-도울리 랫트에 자유롭게 물을 제공하고 암페타민 결합체 또는 d-암페타민 술페이트를 함유하는 0.02 mL의 물을 비강 플레어 (nasal flare)에 위치시킴으로써 투약하였다. 모든 투약분은 d-암페타민 염기 동등량을 함유하였다. 원형질 d-암페타민 농도를 ELISA (암페타민 울트라, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY)에 의해 측정하였다. 상기 검정은 존재하는 주요 d-암페타민 대사산물 (파라-히드록시-d-암페타민)의 최소 반응성 (0.6%)을 갖는 d-암페타민에 대해 특정적이다. 원형질 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민 농도를 실시예에 나타낸 LC/MS/MS로 측정하였다.

[0365] 실시예 30. d-암페타민 결합체의 정맥내 생체이용률 (AUC 및 C<sub>max</sub>)의 감소

[0366] 수컷 스프라그-도울리 랫트에 자유롭게 물을 제공하고 밤새 고정시키고 암페타민 결합체 또는 d-암페타민 술페이트를 함유하는 0.1 mL의 물을 말단 정맥에 정맥내 주입함으로써 투약하였다. 모든 투약분은 d-암페타민 염기 동등량을 함유하였다. 원형질 d-암페타민 농도를 ELISA (암페타민 울트라, 109319, Neogen, Corporation, Lexington, KY)에 의해 측정하였다. 상기 검정은 존재하는 주요 d-암페타민 대사산물 (파라-히드록시-d-암페타민)의 최소 반응성 (0.6%)을 갖는 d-암페타민에 대해 특정적이다. 원형질 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민 농도를 실시예에 나타낸 LC/MS/MS로 측정하였다.

[0367] 실시예 31. 다양한 화학종에 암페타민의 부착

[0368] 상기 실시예는 아미노산과 같은 화학종에 결합된 암페타민의 사용을 기술하며, 이는 그의 치료가치를 유지시키면서 과투약에 대한 가능성을 감소시키는데 유용하다. 암페타민을 화학종에 결합시키는 효과는 암페타민을 리신(K)에 부착시키는 것을 통해 나타내었다. 그러나, 상기 실시예는 단지 예시적인 것임을 의미한다. 후술하는 바와 같이 암페타민을 임의의 다양한 화학종 (즉, 펩티드, 당펩티드, 탄수화물, 뉴클레오사이드, 또는 비타민)에 부착시키는 것은 다음 예시적인 출발물질을 사용하여 유사한 단계를 통해 이하에 기재된다.

[0369] 암페타민 합성예

[0370] Gly<sub>2</sub>-Amp의 합성

[0371] Gly<sub>2</sub>-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-Gly-Gly-OSu인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.

[0372] Glu<sub>2</sub>-Phe-Amp의 합성

[0373] Glu<sub>2</sub>-Phe-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-Glu(OtBu)-Glu(OtBu)-OSu이고 출발 의약 결합체가 Phe-Amp인 점 (Phe-Amp 합성 참조)을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.

[0374] His-Amp의 합성

[0375] His-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-His(Trt)-OSu인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.

[0376] Lys-Gly-Amp의 합성

[0377] Lys-Gly-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-Lys(Boc)-OSu이고 출발 의약 결합체가 Gly-Amp인 점 (Gly-Amp 합성 참조)인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.

[0378] Lys-Glu-Amp의 합성

[0379] Lys-Glu-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-Lys(Boc)-OSu이고 출발 의약 결합체가 Glu-Amp인 점인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.

[0380] Glu-Amp의 합성

[0381] Glu-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-Glu (OtBu)-OSu인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.

- [0382] (d)-Lys-(1)-Lys-Amp의 합성
- [0383] (d)-Lys-(1)-Lys-Amp은 아미노산 출발 물질이 Boc-(d)-Lys(Boc)-(1)-Lys (Boc)-OSu인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.
- [0384] 글로닉산-Amp의 합성
- [0385] Gul-Amp은 탄수화물 출발 물질이 글로닉산-OSu인 점을 제외하면 유사한 방법에 의해 합성된다.
- [0386] 실시예 32. 경구 투여 후 두뇌 조직에서 L-리신-d-암페타민의 검출 부족
- [0387] 수컷 스프라그-도울리 랫트에 자유롭게 물을 제공하고 밤새 고정시키고 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 슬레이트로 경구 위관 영양관에 의해 투약하였다. 모든 투약분은 d-암페타민 염기 동등량을 함유하였다. 도 51A 내지 B에서 도시된 바와 같이, L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 슬레이트의 투여후 두뇌 조직뿐만 아니라 혈청에서 유사한 수준의 d-암페타민이 검출되었다. 그러나, L-리신-d-암페타민의 결합체는 혈청에서는 감지할 수 있는 양으로 존재하였으나 두뇌 조직에서는 검출되지 않았으며, 이는 상기 결합체가 중추신경계 부위 작용을 접근하기 위한 혈뇌장벽을 통과하지 않았다는 것을 나타낸다.
- [0388] 실시예 33. 암페타민 연장된 방출 생성물인, ADHD의 치료에 사용된 아더랄 XR(등록상표) 및 텍사드린 스파슬(등록상표)에 비해 L-리신-d-암페타민의 경구 생체이용률 및 임상 약동학적 평가

표 47

아더랄 XR(등록상표) 또는 텍사드린 스파슬(등록상표)에 대한 L-리신-d-암페타민의 임상 약동학적 평가를 위한 치료군 및 투약량					
의약	치료군	환자수	투약량	투약량(mg)	투약량 (암페타민 염기)
L-리신-d-암페타민	A	10	1 x 25 mg 캡슐	25	7.37
L-리신-d-암페타민	B	10	3 x 25 mg 캡슐	75	22.1
아더랄 XR(등록상표)	C	10	3 x 10 mg 캡슐	30	22.1
텍사드린 스파슬(등록상표)	D	10	1 x 30 mg 캡슐 + 1 x 5 mg 캡슐	35	21.9

- [0390] 인간에서 L-리산-d-암페타민의 약동학적 그리고 경구 생체이용률의 임상 평가를 수행하였다. L-리신-d-암페타민을 투약분의 d-암페타민 염기에 대해 치료적 범위의 대략 저점 (25 mg) 및 고점 (75 mg)의 투약량으로 경구 투여하였다. 부가적으로, 더 높은 투약량은 더 높은 L-리신-d-암페타민 투약량의 것과 암페타민 염기 동등한 아더랄 XR(등록상표) (Shire) 또는 텍사드린 스파슬(등록상표) (GlaxoSmithKline)의 투약량에 비교되었다. 치료군 및 투약량을 표 47에 요약하였다. 정량가능한 한계이하의 모든 수준 ( $blq < 0.5 \text{ ng/mL}$ )은 약동학적 분석의 목적상 0으로 처리하였다.
- [0391] 개별 환자에 대한 저투약량 및 고투약량에서 L-리신-d-암페타민의 투여 후 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민 완전 결합체의 농도 및 약동학적 지표가 표 48 내지 51에 표시되어 있다. 각 개별 환자에 대한 아더랄 XR(등록상표) 또는 텍사드린 스파슬(등록상표)의 투여 후 d-암페타민의 농도 및 약동학적 지표가 표 52 및 표 53에 각각 표시되어 있다. L-리신-d-암페타민 완전 결합체 및 d- 암페타민을 나타내는 농도-시간 곡선( $\text{ng/mL}$ , 도 52A 및 53A 및  $\mu\text{M}$ , 도 52B 및 53B)가 도 52 및 53에 표시되어 있다. L-리신-d-암페타민으로부터 d-암페타민의 연장된 방출은 양쪽 모두의 투약분에서 관찰되었고, 약동학적 지표 ( $C_{\text{max}}$  및 AUC)는 저투약량 및 고투약량의 결과가 비교될 때 투약량에 비례하였다 (표 43, 50 및 54; 도 52 및 53). 상당한 수준의 d-암페타민이 투여후 1시간까지 관찰되지 않았다. 단지 L-리신-d-암페타민 완전 결합체의 소량 (25 및 75 mg 투약량에 대해서는 각각 총 의약 흡수의 1.6 및 2.0%;  $AUC_{\text{inf}}$ -몰 기준)만이 약 1시간에서 피크 수준으로 검출되었다 (표 49 및 51). 흡수된 소량의 완전 결합체는 가장 높은 투약량에서도 5시간까지는 신속하게 그리고 완전히 제거되었고 이때 그 농도는 검출가능하지 않았다.

[0392]

크로스-오버 디자인 (7일의 세척기간 후 아더랄 XR(등록상표)를 수용한 동일 환자), 더높은 L-리신-d-암페타민 투약량은 아더랄 XR(등록상표)의 동등한 투약량에 비교하였다. 아더랄 XR(등록상표)은 d-암페타민과 l-암페타민의 혼합물 (동일한 양의 d-암페타민 술페이트, d-/l-암페타민 술페이트, d-암페타민 사카레이트, 및 d-/l-암페타민 아스파르테이트)을 함유하는 ADHD용 매일 연장된 방출 치료법이다. 연장된 방출 텍사드린 스파슬 (d-암페타민 술페이트의 연장된 방출 제제 함유)의 동등량도 또한, 본 연구에 포함되었다. 랫트에서의 약동학적 연구에서 관찰된 바와 같이, L-리신-d-암페타민의 경구 투여는 아더랄 XR(등록상표) 및 텍사드린 스파슬(등록상표)의 것과 유사한 d-암페타민 농도-시간 곡선을 나타내었다 (도 54 및 55). L-리신-d-암페타민의 투여 후 d-암페타민의 생체 이용률 (AUC<sub>inf</sub>)는 대략 양쪽 모두의 연장된 방출 암페타민 생성물 (표 54)와 동등하였다. 통상적으로 ADHD의 효과적인 매일 1회 치료를 위한 시간인 12시간의 진행에 걸쳐, L-리신-d-암페타민에 대한 생체이용률은 아더랄 XR(등록상표) (d-암페타민 + l-암페타민 수준)의 것과 대략 동등하였으며, 텍사드린 스파슬(등록상표)의 것보다는 20% 높았다. 본 임상 연구의 결과에 기초하여, L-리신-d-암페타민은 ADHD에 대해 효과적인 매일 1회의 치료법일 것입니다. 또한, L-리신-d-암페타민은 인간 및 동물 모델에서 유사한 약동학적, 즉 연장된 방출 역학으로 인한 d-암페타민의 지연된 방출을 나타내었다. 이들 관찰에 기초하여, L-리신-d-암페타민은 또한, 인간에서 남용 방지성 특성을 가질 것이다.

#### 표 48

인간에 L-리신-d-암페타민의 25mg 투약량의 경구 투여 후의 개별환자의 d-암페타민 농도 및 약동학적 지표

시간 (시간)	환자 102	환자 103	환자 105	환자 107	환자 110	환자 112	환자 113	환자 116	환자 117	환자 120	평균	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
지표	환자 102	환자 103	환자 105	환자 107	환자 110	환자 112	환자 113	환자 116	환자 117	환자 120	평균	SD	CV%
AUC <sub>0-12h</sub> (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 <sub>last</sub> (ng.h/mL)	463.3	375.1	201.4	378.5	462.7	350.7	515.2	397.9	395.7	426.1	396.7	84.8	21.4
AUC <sub>inf</sub> (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 <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hours)	4	3	2	3	4	4	4	2	2	3	3.1	0.876	28.2
T <sub>1/2</sub> (hours)	10.32	11.18	8.36	11.18	8.16	11.2275	9.68	10.43	9.06	7.22	9.68	1.43	14.7

[0393]



표 49

인간에 L-리신-d-임페타민의 25mg 투약량의 경우 투여 후의 개별환자의 L-리신-d-임페타민 농도 및 약동학적 지표

시간 (시간)	환자 102	환자 103	환자 105	환자 107	환자 110	환자 112	환자 113	환자 116	환자 117	환자 120	평균	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
지표	환자 102	환자 103	환자 105	환자 107	환자 110	환자 112	환자 113	환자 116	환자 117	환자 120	평균	SD	CV%
AUC <sub>last</sub> (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 <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	10.62	11.64	17.66	12.65	9.759	-	19.56	-	13.3	12.83	13.50	3.40	25.2
C <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hours)	1	1	1	1	1	1.5	1	1	1	1	1.05	0.16	15.1
T <sub>1/2</sub> (hours)	0.47	0.34	0.38	0.47	0.44	-	0.32	-	0.38	0.55	0.419	0.077	18.5

표 50

인간에 L-리신-d-임페타민의 75mg 투약량의 경우 투여 후의 개별환자의 d-임페타민 농도 및 약동학적 지표

시간 (시간)	환자 101	환자 104	환자 106	환자 108	환자 109	환자 111	환자 114	환자 115	환자 118	환자 119	평균	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
지표	환자 101	환자 104	환자 106	환자 108	환자 109	환자 111	환자 114	환자 115	환자 118	환자 119	평균	SD	CV%
AUC <sub>0-12h</sub> (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 <sub>last</sub> (ng.h/mL)	1266	918.7	1031	1257	1442	1123	1223	1549	1143	1417	1237.0	194.0	15.7
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	1301	948.3	1072	1278	1451	1133	1251	1582	1154	1425	1259.5	191.3	15.2
C <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hours)	4	4	2	5	5	4	5	3	3	4	3.9	1.0	25.5
T <sub>1/2</sub> (hours)	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



표 51

인간에 L-리신-d-암페타민 75 mg 투약량의 경우 투여 후의 개별환자의 L-리신-d-암페타민 농도 및 약동학적 지표

시간 (시간)	환자 101	환자 104	환자 106	환자 108	환자 109	환자 111	환자 114	환자 115	환자 118	환자 119	평균	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
지표	환자 101	환자 104	환자 106	환자 108	환자 109	환자 111	환자 114	환자 115	환자 118	환자 119	평균	SD	CV%
AUC <sub>last</sub> (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 <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	52.5	45.0	33.0	44.9	52.3	34.2	31.4	102.9	111.7	87.0	59.5	29.9	50.2
C <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hours)	1	1	1	1	1.5	1	1	1	1	1	1.05	0.16	15.1
T <sub>1/2</sub> (hours)	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

표 52

인간에 아더랄(Adderall) XR(등록상표) 35mg 투약량(암페타민 염기함량기준으로 L-리신-d-암페타민 75mg 투약량과 균등)의 경우 투여 후 개별환자의 d-암페타민 농도 및 약동학적 지표

시간 (시간)	환자 101	환자 104	환자 106	환자 108	환자 109	환자 111	환자 114	환자 115	환자 118	환자 119	평균	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
지표	환자 101	환자 104	환자 106	환자 108	환자 109	환자 111	환자 114	환자 115	환자 118	환자 119	평균	SD	CV%
AUC <sub>0-12h</sub> (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 <sub>last</sub> (ng.h/mL)	1270	1230	1343	1269	1568	1436	1354	1920	1101	1520	1401.1	229.0	16.3
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	1301	1234	1358	1286	1571	1454	1418	1923	1164	1557	1426.6	218.9	15.3
C <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hours)	3	5	5	5	5	4	6	12	6	6	5.70	2.41	42.2
T <sub>1/2</sub> (hours)	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

표 53

인간에 엑사드린 스판슬(등록상표) 30mg (암페타민 염기 함량 기준으로 L-리신- d -암페타민 75mg 투약량과 균등)의 경구 투여 후 개별환자의 d -암페타민 농도 및 약동학적 지표

시간 (시간)	환자 102	환자 103	환자 105	환자 107	환자 110	환자 112	환자 113	환자 116	환자 117	환자 120	평균	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
지표	환자 102	환자 103	환자 105	환자 107	환자 110	환자 112	환자 113	환자 116	환자 117	환자 120	평균	SD	CV%
AUC <sub>0-12h</sub> (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 <sub>last</sub> (ng.h/mL)	1033	1517	966	1135	1065	1003	1473	1100	1048	1589	1193	236	19.8
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	1043	1544	983.5	1168	1097	1013	1495	1121	1085	1610	1216	238	19.5
C <sub>max</sub> (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 <sub>max</sub> (hours)	7	6	5	4	5	5	8	5	8	5	5.80	1.40	24.1
T <sub>1/2</sub> (hours)	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

표 54

L-리신-d-암페타민, 아더탈 XR(등록상표) 또는 엑사드린 스판슬(등록상표)의 경구 투여 후의 암페타민의 약동학적 지표

지표	의약							
	L- 리신 d- 암페타민 25 mg	퍼센트 <sup>1</sup>	L- 리신 d- 암페타민 75 mg	퍼센트 <sup>1</sup>	아더탈 XR (등록상표)	퍼센트 <sup>1</sup>	엑사드린 스판슬 (등록상표)	퍼센트 <sup>1</sup>
AUC <sub>0-12h</sub> (ng.h/mL)	205.4	33.6	611.5	100	637.5	104	474.9	78
AUC <sub>last</sub> (ng.h/mL)	396.7	31.5	1237	100	1401.1	113	1193	96
AUC <sub>inf</sub> (ng.h/mL)	415.0	32.9	1260	100	1427	113	1216	97
C <sub>max</sub> (ng/mL)	25.0	33.8	74	100	73.3	99	50.2	68
T <sub>max</sub> (hours)	3.1	79.5	3.9	100	5.7	146	5.8	149
T <sub>1/2</sub> (hours)	9.68	94	10.3	100	10.22	99	11.1	108

<sup>1</sup> L-리신- d -암페타민 75mg 투약량에 대한 비율

본원에서 표시되고 기재된 본 발명의 특정 실시태양이 단지 예시적인 것이라는 것이 이해될 것이다. 다수의 변형, 변화, 치환 및 균등물은 본 발명의 사상 및 범주로부터 벗어남 없이 당업계의 당업자에게 당연한 것이다. 특히, 본원에 사용된 용어는 관련 출원에서 사용된 유사 용어에 비추어 넓게 해석되어야 한다. 따라서, 본원에 기재되고 수반하는 도면에 도시된 모든 발명은 제한적인 것이 아닌 단지 도시적인 것으로 여겨지고 본 발명의 범주는 후술하는 청구항에 의해서만 결정된다고 의도된다.

### 도면의 간단한 설명

도 1은 아미노산 암페타민 컨쥬게이트의 합성을 나타낸다.

도 2는 리신 암페타민 컨쥬게이트의 합성을 나타낸다.

- [0038] 도 3은 세린 암페타민 컨쥬게이트의 합성을 나타낸다.
- [0039] 도 4는 페닐알라닌 암페타민 컨쥬게이트의 합성을 나타낸다.
- [0040] 도 5는 트리글리신 암페타민 컨쥬게이트의 합성을 나타낸다.
- [0041] 도 6은 d-암페타민 또는 L-리신-d-암페타민을 경구 투여한 각 동물에서의 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0042] 도 7은 d-암페타민 술페이트 또는 L-리신-d-암페타민(1.5 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0043] 도 8은 d-암페타민 술페이트 또는 L-리신-d-암페타민(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0044] 도 9는 d-암페타민 술페이트 또는 L-리신-d-암페타민(6 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0045] 도 10은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트의 투여량을 차츰 증가시킨 경우 투여 후 30분이 경과한 때의 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0046] 도 11은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(60 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0047] 도 12는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 비강내 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0048] 도 13은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(1.5 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 급속 정맥 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0049] 도 14는 텍사드린 스판술 캡슐, 분쇄한 텍사드린 스판술 캡슐, 또는 L-리신-d-암페타민(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민 수준의 혈장 농도를 나타낸다(ELISA 분석).
- [0050] 도 15 A-B는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(1.5 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 15A) 및  $\mu\text{M}$ (도 15B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0051] 도 16 A-B는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 16A) 및  $\mu\text{M}$ (도 16B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0052] 도 17 A-B는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(6 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 17A) 및  $\mu\text{M}$ (도 17B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0053] 도 18 A-B는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(12 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 18A) 및  $\mu\text{M}$ (도 18B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0054] 도 19 A-B는 d-암페타민 술페이트(60 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 19A) 및  $\mu\text{M}$ (도 19B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0055] 도 20은 쥐에게 인간 생물학적 등가의 투여량을 점차적으로 상승 투여하였을 때(mg/kg d-암페타민 염기) 이에 비례하여 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민의 생체이용률( $C_{\max}$ )을 비교한 것이다.
- [0056] 도 21은 쥐에게 투여량을 점차적으로 상승 투여하였을 때(mg/kg d-암페타민 염기) 이에 비례하여 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민의 생체이용률( $AUC_{\text{inf}}$ )을 비교한 것이다.
- [0057] 도 22는 쥐에게 인간 생물학적 등가의 투여량을 점차적으로 상승 투여하였을 때(mg/kg d-암페타민 염기) 이에 비례하여 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민의 생체이용률( $AUC_{\text{inf}}$ )을 비교한 것이다.
- [0058] 도 23은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 비강내 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0059] 도 24는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 비강내 투여한 후 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 24A) 및  $\mu\text{M}$ (도 24B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0060] 도 25는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(1.5 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 급속 정맥 투여한

후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).

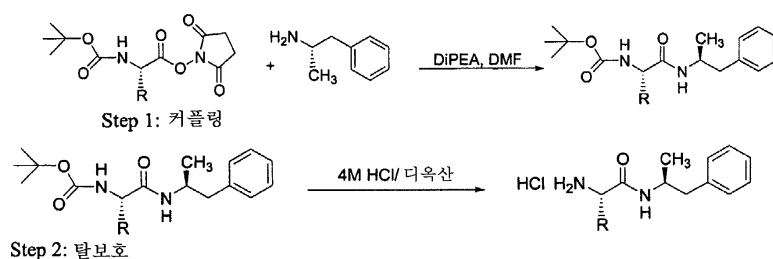
- [0061] 도 26 A-B는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 황페이트(3 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 비강내 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 ng/mL(도 26A) 및  $\mu$ M(도 26B)로 나타낸 것이다(LC/MS/MS 분석).
- [0062] 도 27은 의식이 있는 수컷 비글(n=3)에게 L-리신-d-암페타민을 30분 정맥 주입하거나(2 mg/kg) 경구 투여한(2 mg/kg) 후 L-리신-d-암페타민의 평균 혈장 농도의 시간 프로파일을 나타낸다.
- [0063] 도 28은 의식이 있는 수컷 비글(n=3)에게 L-리신-d-암페타민을 30분 정맥 주입하거나(2 mg/kg) 경구 투여한(2 mg/kg) 후 d-암페타민의 혈장 농도의 시간 프로파일을 나타낸다.
- [0064] 도 29 A-B는 의식이 있는 수컷 비글(n=3)에게 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민을 30분 정맥 주입한(2 mg/kg) 후 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민 수준의 평균 혈장 농도의 시간 프로파일을 ng/mL(도 29A) 및  $\mu$ M(도 29B)로 나타낸 것이다.
- [0065] 도 30 A-B는 의식이 있는 수컷 비글(n=3)에게 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민을 경구 투여한(2 mg/kg) 후 L-리신-d-암페타민 및 d-암페타민 수준의 평균 혈장 농도의 시간 프로파일을 ng/mL(도 30A) 및  $\mu$ M(도 30B)로 나타낸 것이다.
- [0066] 도 31 A-B는 의식이 있는 수컷 비글에게 L-리신-d-암페타민을 정맥 투여(도 31A) 또는 경구 투여(도 31B)한 후 L-리신-d-암페타민의 평균 혈장 농도의 시간 프로파일을 각각 나타낸다. 사용된 경구 제형은 용액 및 물 중 0.2 mg/mL를 포함한다.
- [0067] 도 32 A-B는 의식이 있는 수컷 비글에게 L-리신-d-암페타민을 정맥 투여(도 32A) 또는 경구 투여(도 32B)한 후 d-암페타민의 평균 혈장 농도의 시간 프로파일을 각각 나타낸다.
- [0068] 도 33은 수컷 개에게 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 황페이트(1.8 mg/kg d-암페타민 염기)을 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0069] 도 34는 암컷 개에게 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 황페이트(1.8 mg/kg d-암페타민 염기)을 경구 투여한 후 d-암페타민의 혈장 농도를 나타낸다.
- [0070] 도 35는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 수컷 및 암컷 개에게 양을 증가시키며 급속 정맥 주사한 후 평균 혈압을 나타낸다.
- [0071] 도 36은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 수컷 및 암컷 개에게 양을 증가시키며 급속 정맥 주사한 후 좌측 심실의 혈압을 나타낸다.
- [0072] 도 37은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 쥐에게 경구 투여한 후 운동 활동(locomotor activity)을 나타낸다(5시간 과정).
- [0073] 도 38은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 쥐에게 경구 투여한 후 운동 활동을 나타낸다(12시간 과정).
- [0074] 도 39는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 쥐에게 비강내 투여한 후 운동 활동을 나타낸다(1시간 과정).
- [0075] 도 40은 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 (카르복시메틸셀룰로스와 함께) 쥐에게 비강내 투여한 후 운동 활동을 나타낸다(2시간 과정).
- [0076] 도 41는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민을 쥐에게 정맥 투여한 후 운동 활동을 나타낸다(3시간 과정).
- [0077] 도 42는 남용 방지성 암페타민 아미노산-, 디-, 트리-펩티드 컨쥬게이트의 비강내 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0078] 도 43은 남용 방지성 암페타민 아미노산-, 디-, 트리-펩티드 컨쥬게이트의 경구 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0079] 도 44는 남용 방지성 암페타민 트리-펩티드 컨쥬게이트의 정맥 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0080] 도 45는 남용 방지성 암페타민 아미노산 컨쥬게이트의 비강내 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0081] 도 46은 남용 방지성 암페타민 아미노산 컨쥬게이트의 경구 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0082] 도 47은 남용 방지성 암페타민 아미노산-, 디-, 트리-펩티드 컨쥬게이트의 정맥 생체이용률을 나타낸다(ELISA

분석).

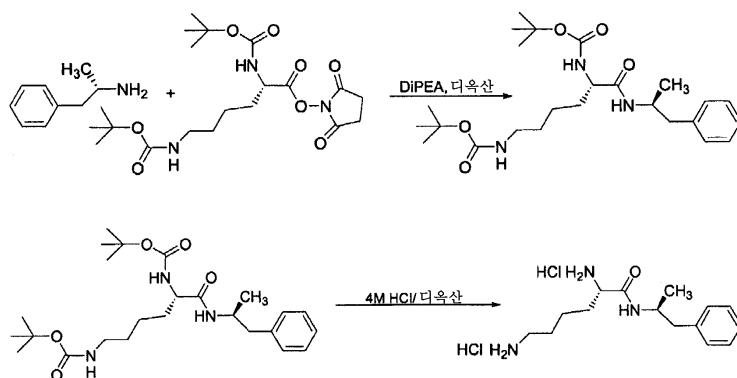
- [0083] 도 48은 남용 방지성 암페타민 아미노 트리-펩티드 컨쥬게이트의 비강내 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0084] 도 49는 남용 방지성 암페타민 아미노산-, 및 디-펩티드 컨쥬게이트의 비강내 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0085] 도 50은 D- 및 L-아미노산 이성질체를 함유하는, 남용 방지성 암페타민 디-펩티드 컨쥬게이트의 비강내 생체이용률을 나타낸다(ELISA 분석).
- [0086] 도 51 A-B는 L-리신-d-암페타민 또는 d-암페타민 술페이트(5 mg/kg d-암페타민 염기)을 쥐에게 경구 투여한 후 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민의 혈장 농도를 혈청 수준에서 ng/mL(도 51A)로 및 뇌조직에서 ng/g(도 51B)로 나타낸 것이다. 혈청 및 뇌조직 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민의 농도는 LC/MS/MS로 측정하였다(화합물은 괄호 안에 나타내었음)
- [0087] 도 52 A-B는 L-리신-d-암페타민(d-암페타민 염기 7.37 mg을 함유하는 25 mg L-리신-d-암페타민 메실레이트)을 인간에게 경구 투여한 후 72시간 동안 혈장 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민 수준(52A: ng/ml; 52B:  $\mu$ M)을 나타낸다(LC/MS/MS 분석).
- [0088] 도 53 A-B는 L-리신-d-암페타민(d-암페타민 염기 22.1 mg을 함유하는 25 mg L-리신-d-암페타민 메실레이트)을 인간에게 경구 투여한 후 72시간 동안 혈장 d-암페타민 및 L-리신-d-암페타민 수준(53A: ng/ml; 53B:  $\mu$ M)을 나타낸다(LC/MS/MS 분석).
- [0089] 도 54 A-B는 L-리신-d-암페타민(d-암페타민 염기 22.1 mg을 함유하는 75 mg L-리신-d-암페타민 메실레이트) 또는 아더랄 XR(등록상표)(암페타민 염기 21.9 mg을 함유하는 35 mg)을 인간에게 경구 투여한 후 혈장 d-암페타민 수준(54A: 0-12시간; 54B: 0-72시간)을 나타낸다(LC/MS/MS 분석).
- [0090] 도 55 A-B는 L-리신-d-암페타민(d-암페타민 염기 22.1 mg을 함유하는 75 mg L-리신-d-암페타민 메실레이트) 또는 텍사드린 스판슐(등록상표)(암페타민 염기 22.1 mg을 함유하는 30 mg)을 인간에게 경구 투여한 후 혈장 d-암페타민 수준(55A: 0-12시간; 55B: 0-72시간)을 나타낸다(LC/MS/MS 분석).

## 도면

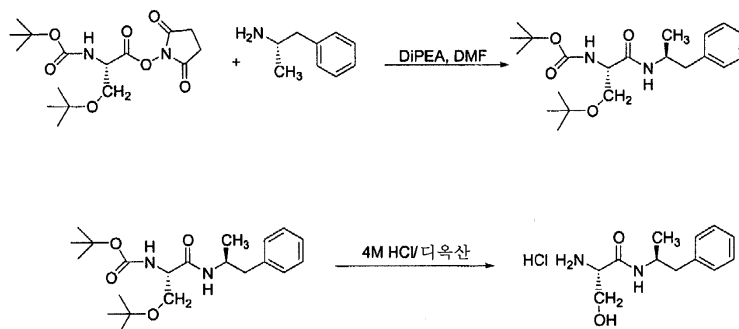
### 도면1



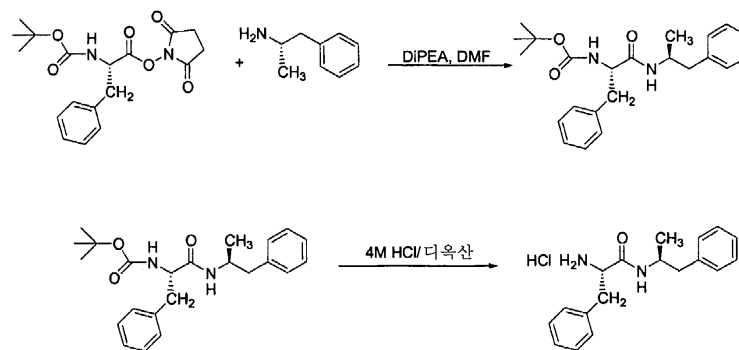
도면2



도면3

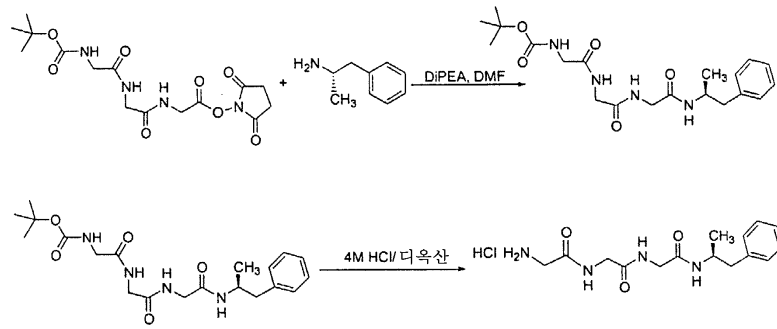


도면4

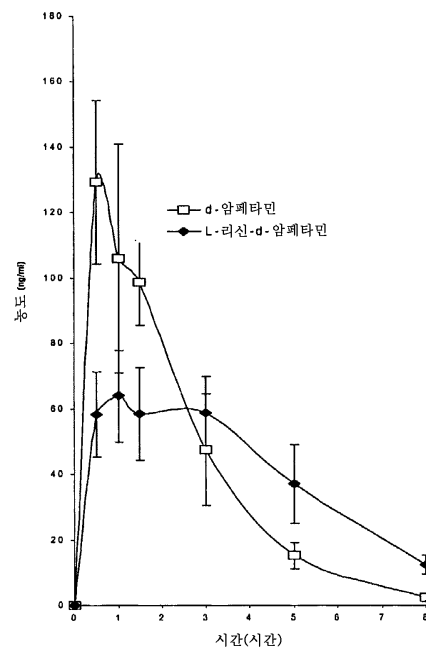




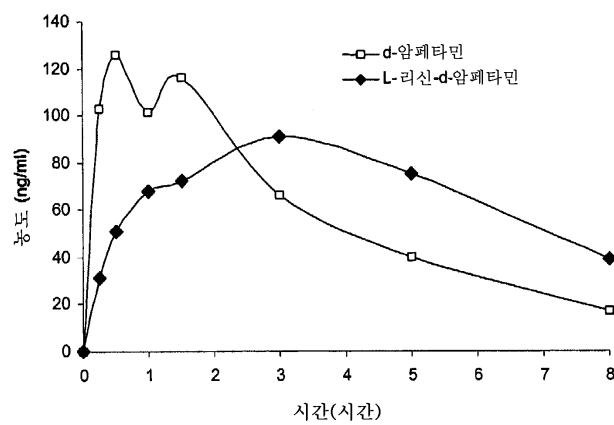
도면5



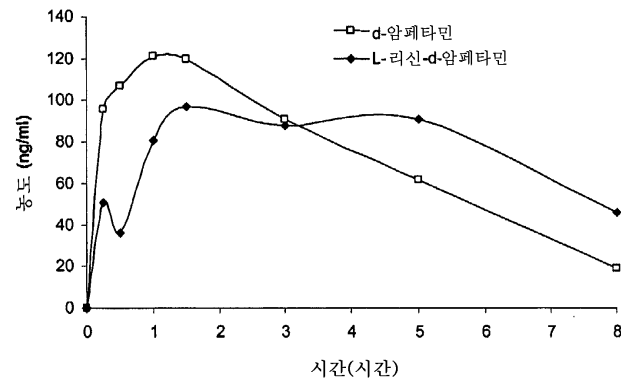
도면6



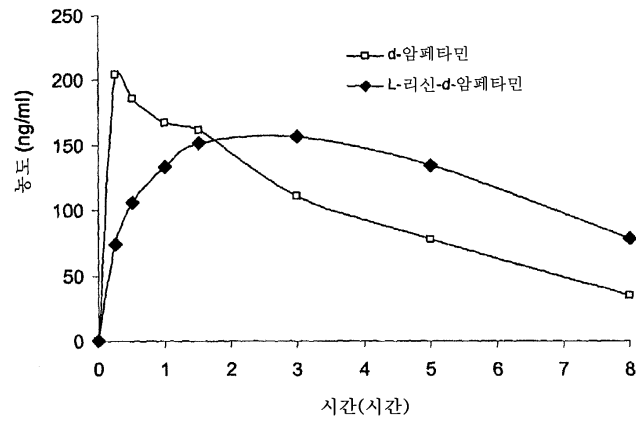
도면7



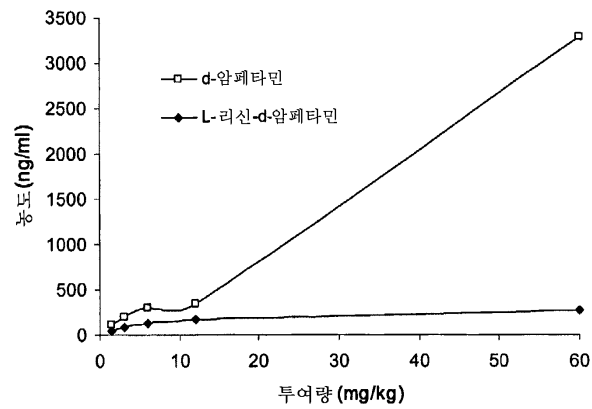
도면8



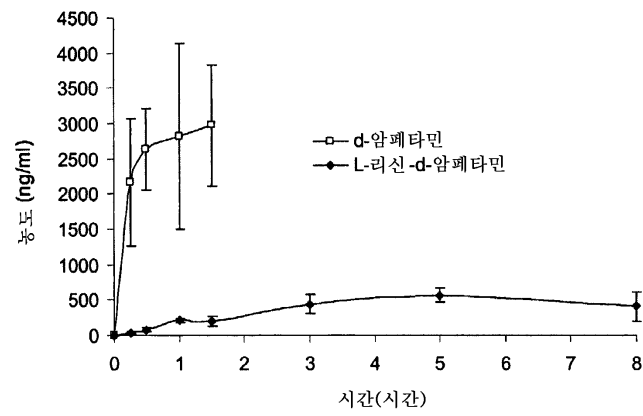
도면9



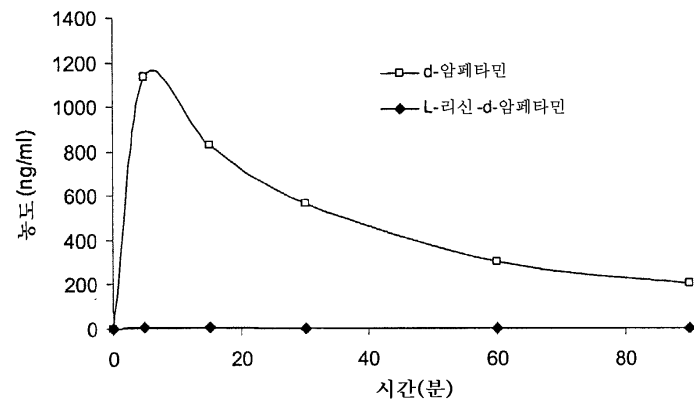
도면10



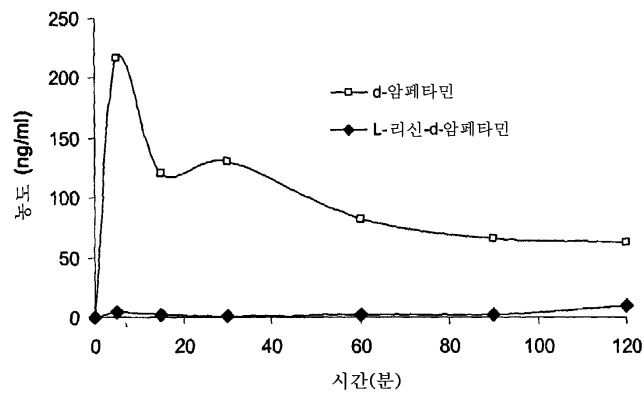
도면11



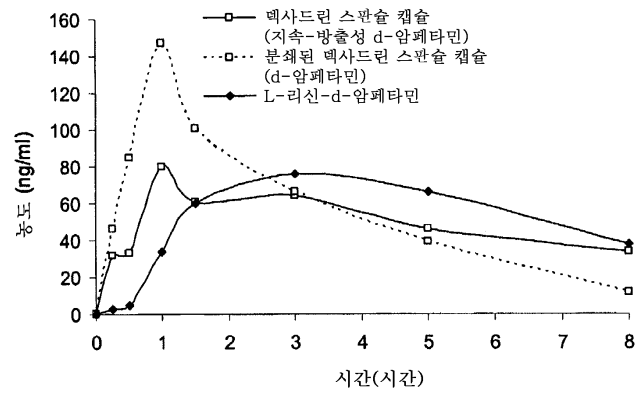
도면12



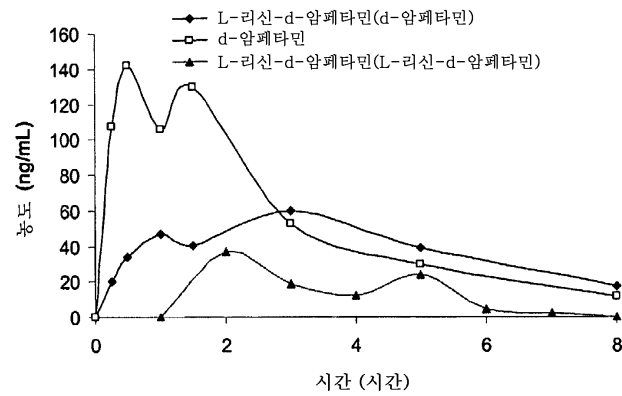
도면13



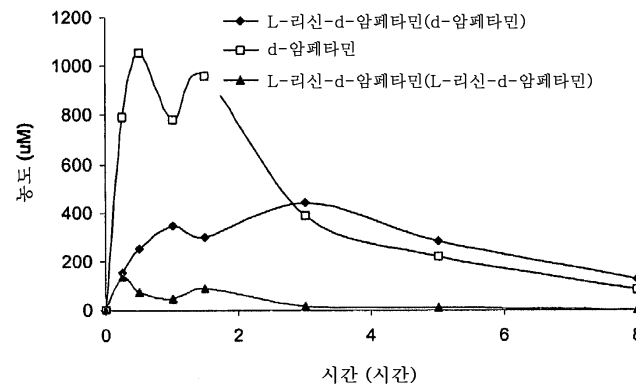
도면14



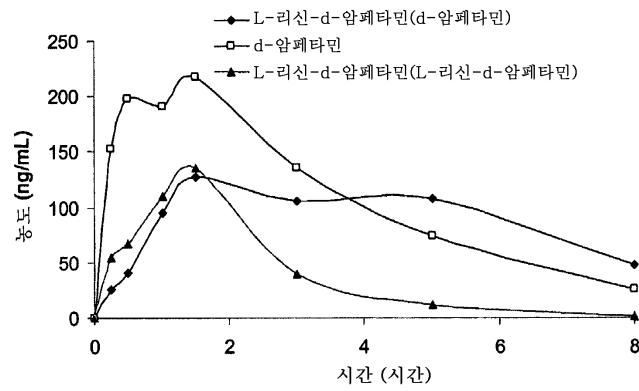
도면15A



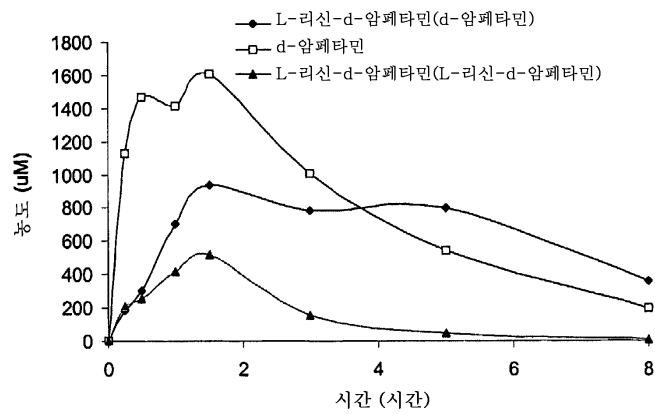
도면15B



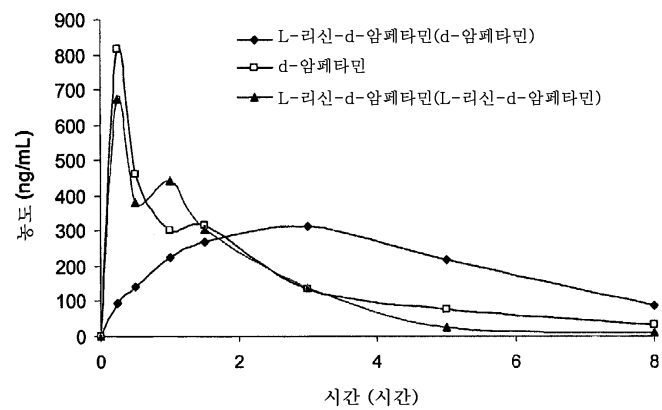
도면16A



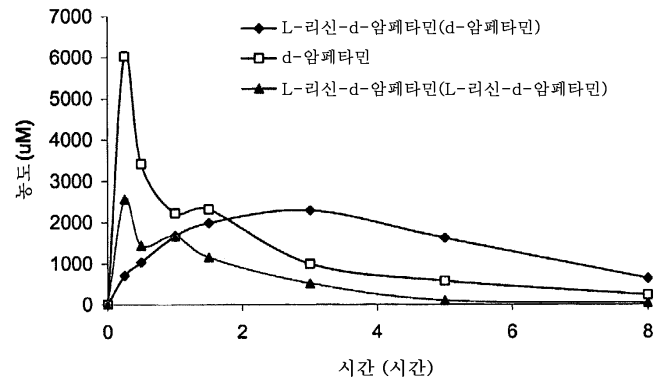
도면16B



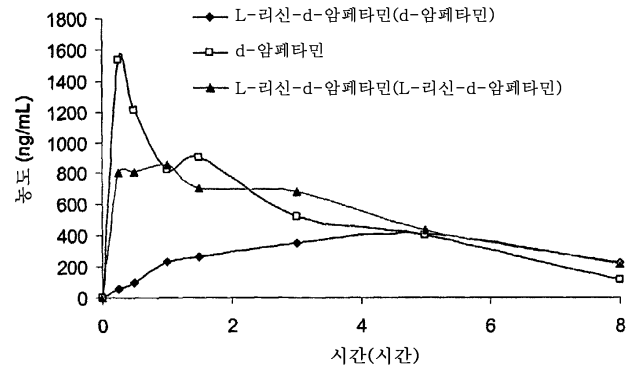
도면17A



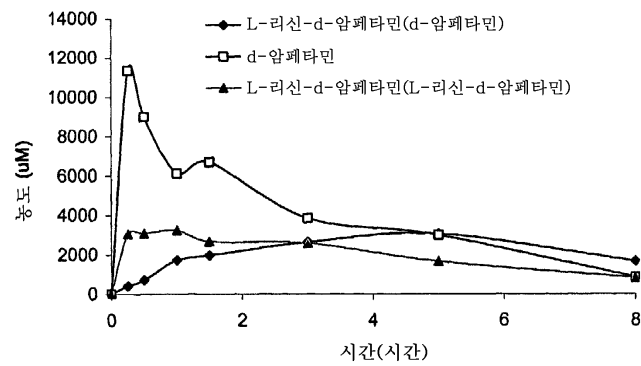
도면17B



도면18A

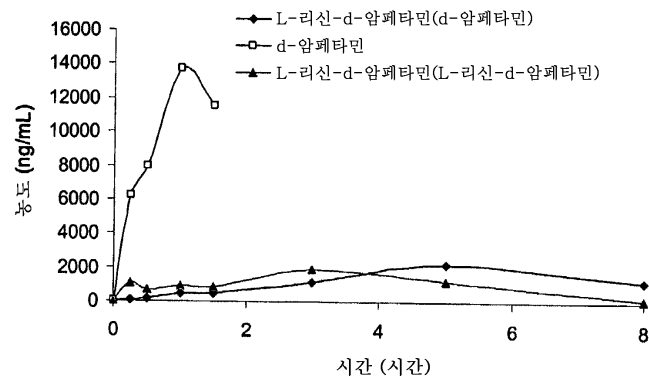


도면18B

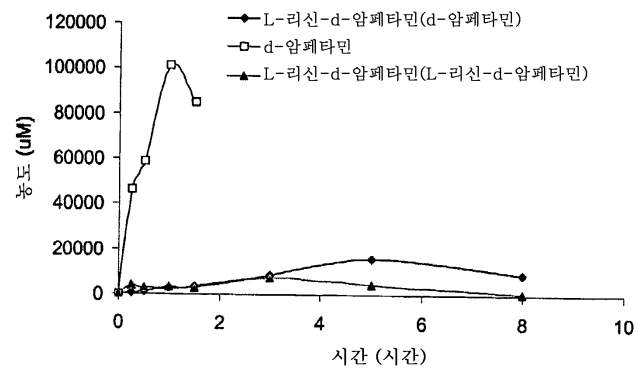




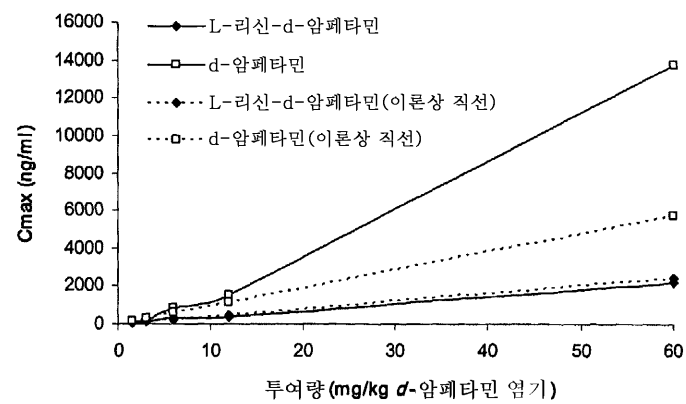
도면19A



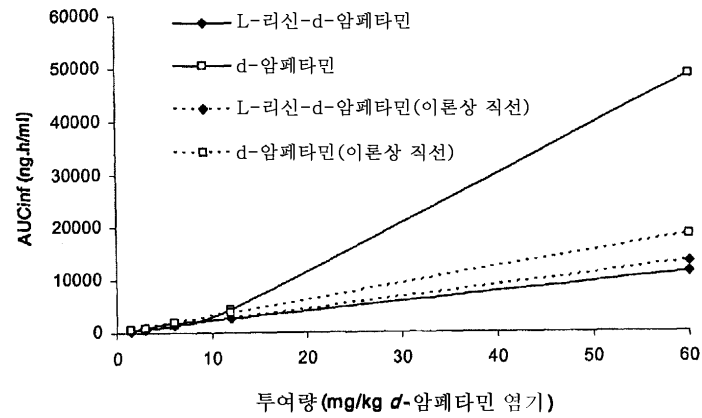
도면19B



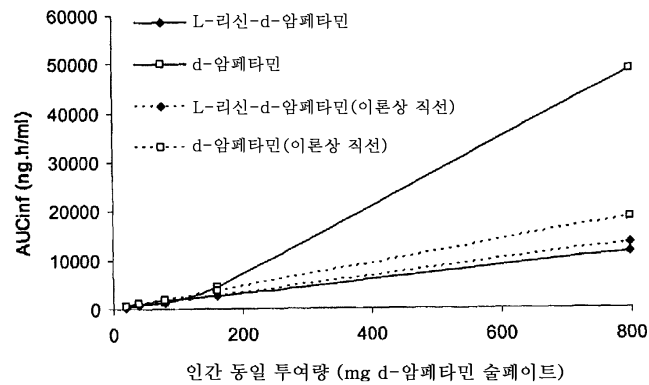
도면20



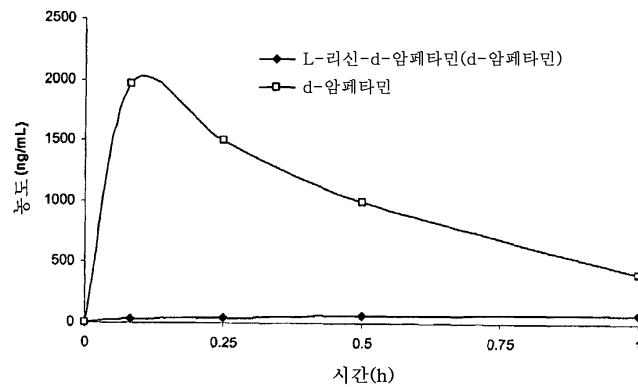
도면21



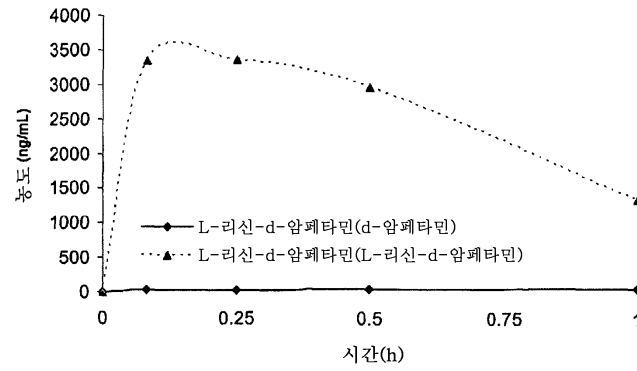
도면22



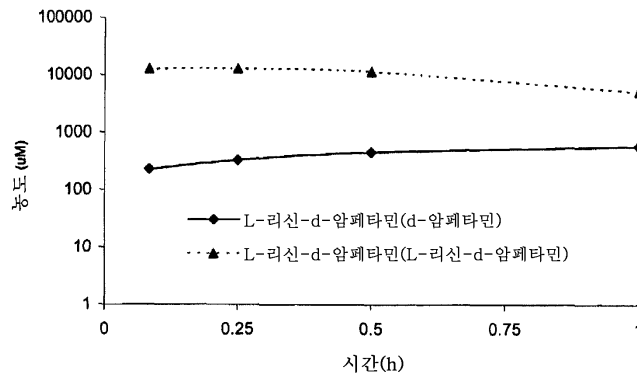
도면23



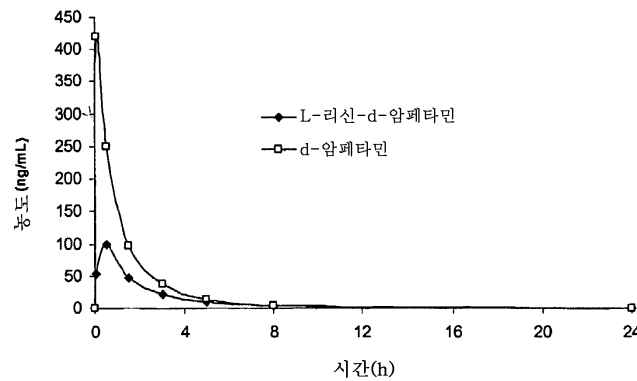
도면24A



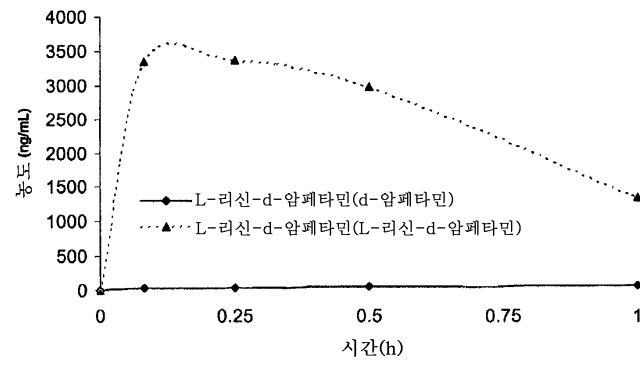
도면24B



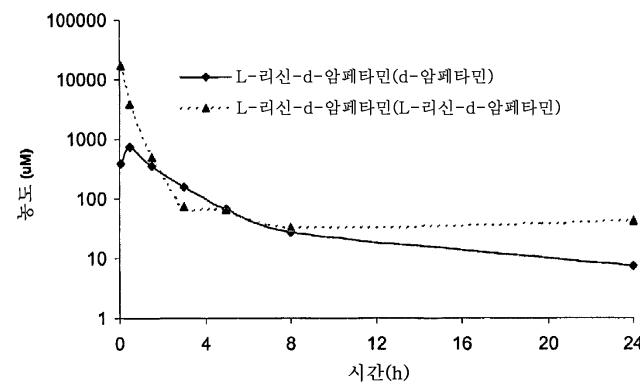
도면25



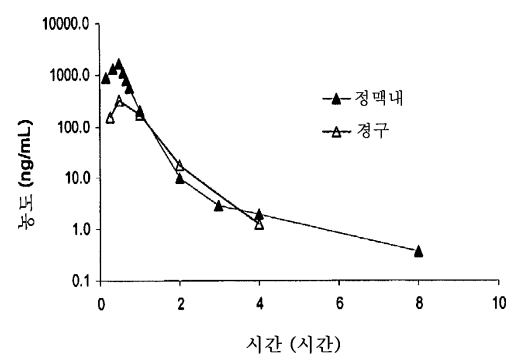
도면26A



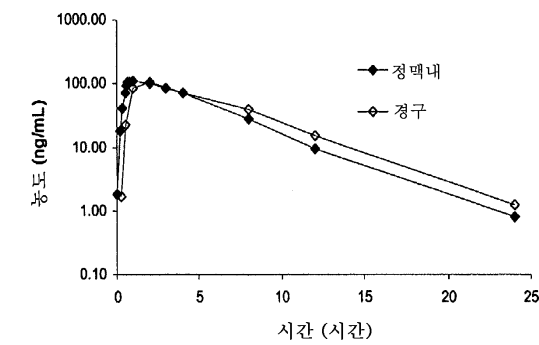
도면26B



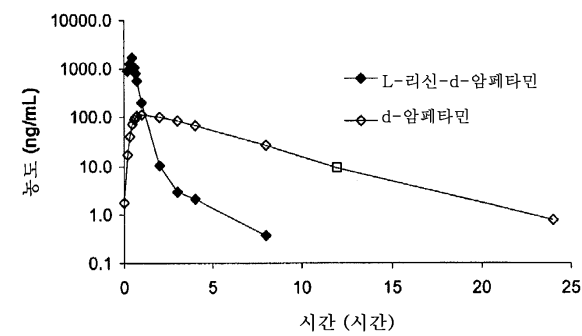
도면27



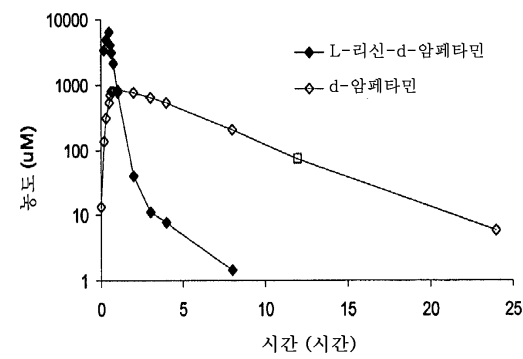
도면28



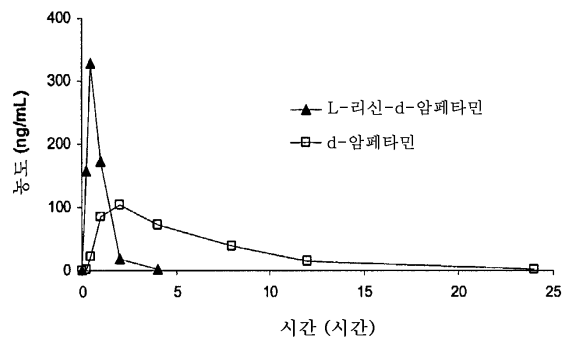
도면29A



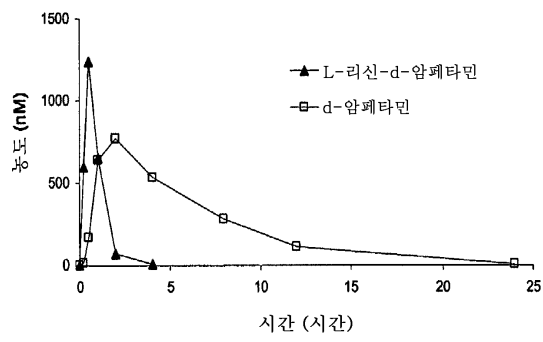
도면29B



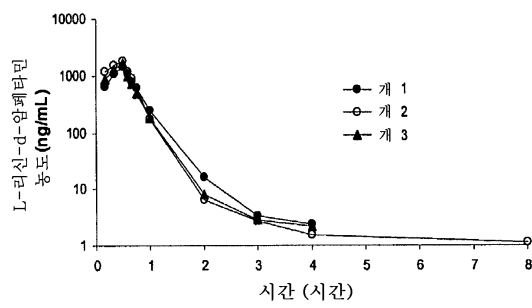
도면30A



도면30B

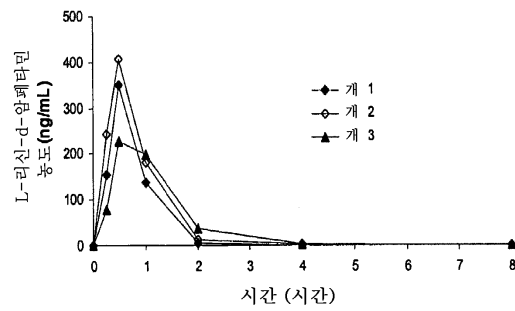


도면31A

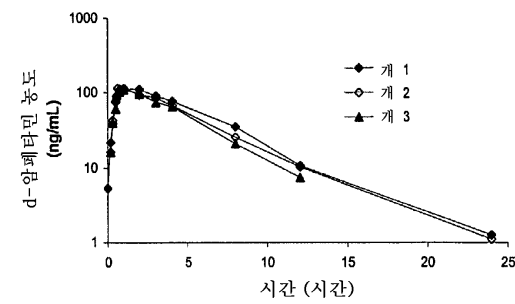




도면31B

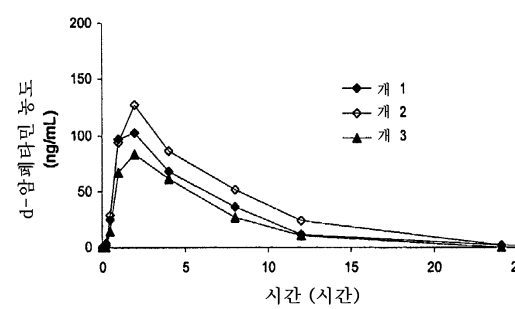


도면32A

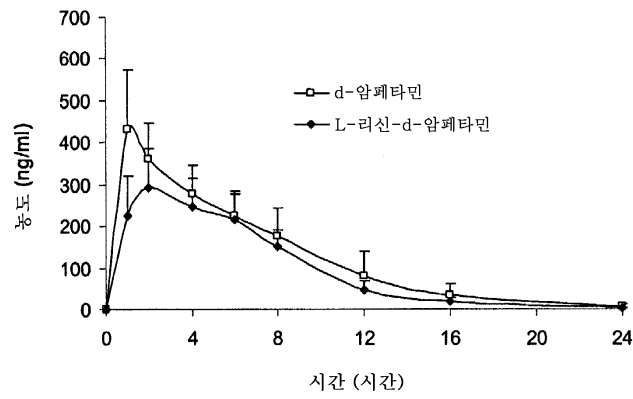


도면32B

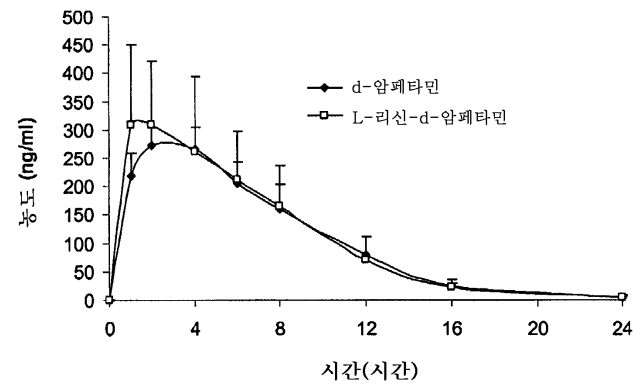
경구 제형 : 용액, 수중 0.2 mg/mL



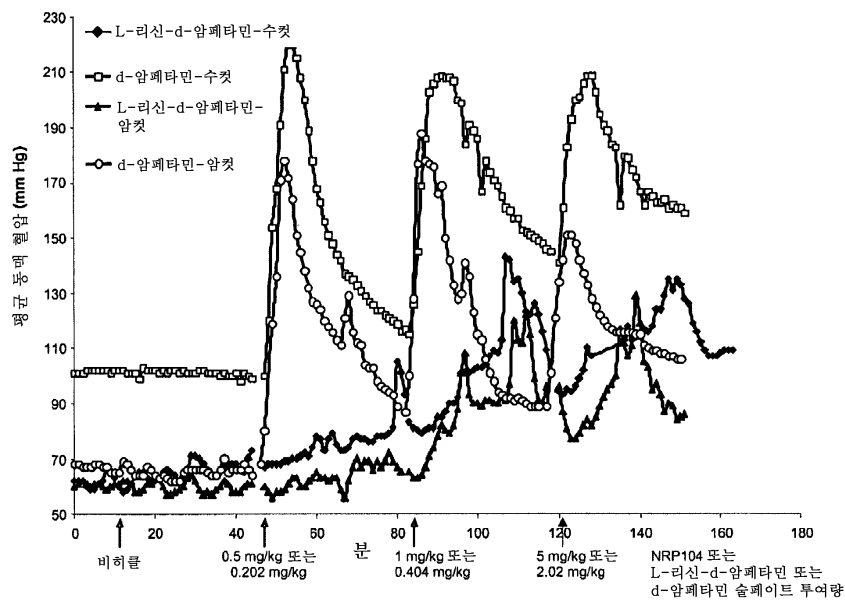
도면33



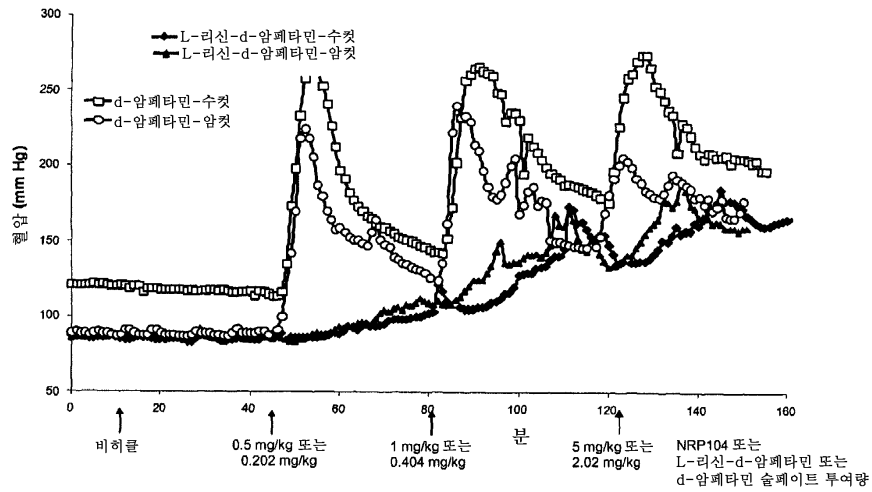
도면34



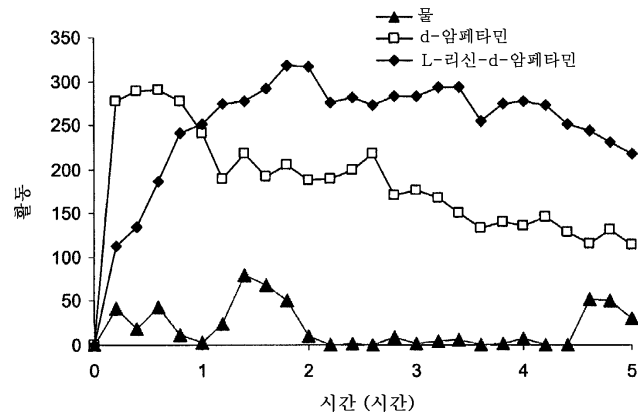
도면35



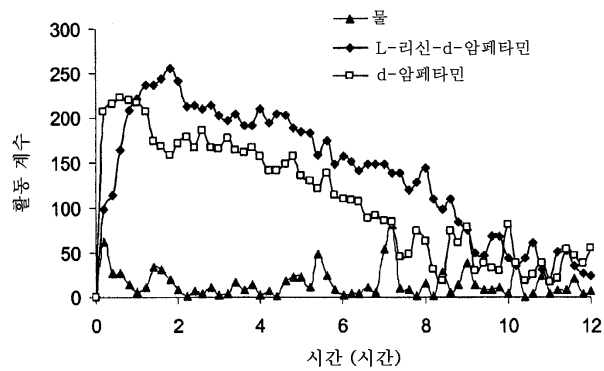
도면36



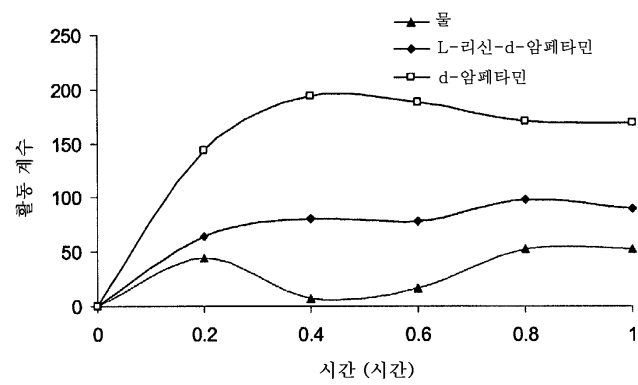
도면37



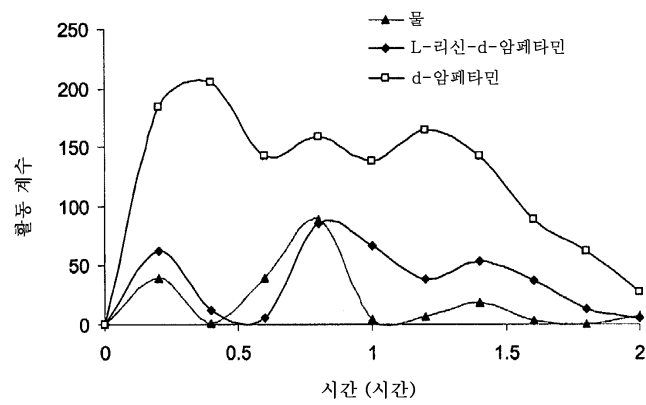
도면38



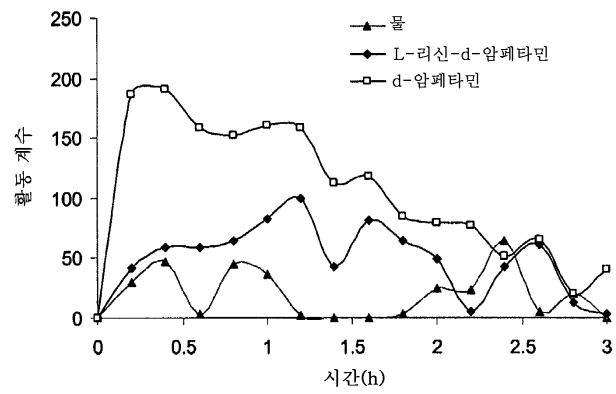
도면39



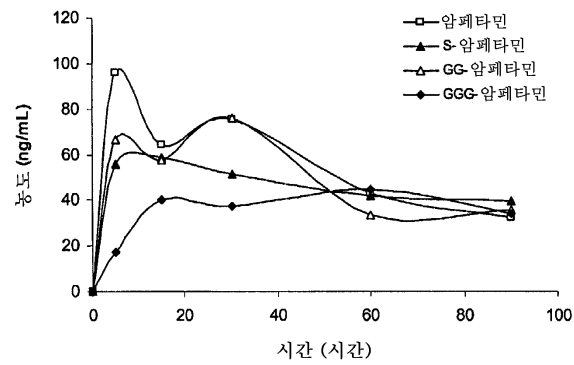
도면40



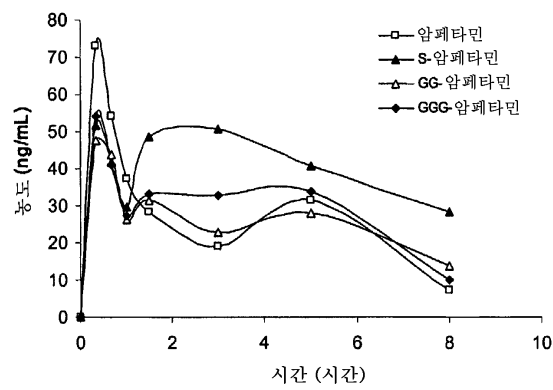
도면41



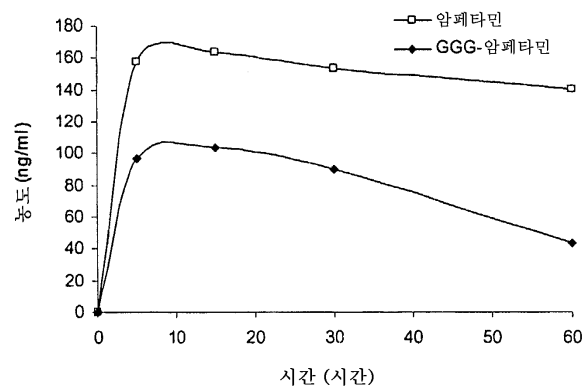
도면42



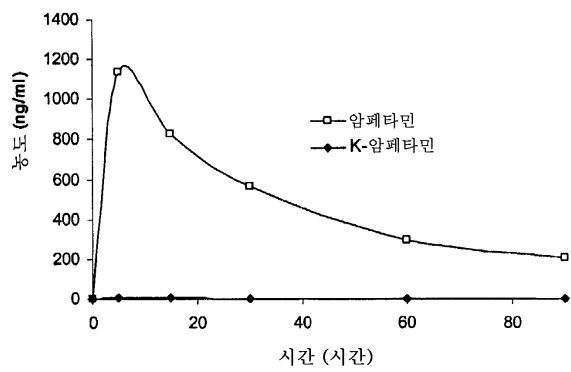
도면43



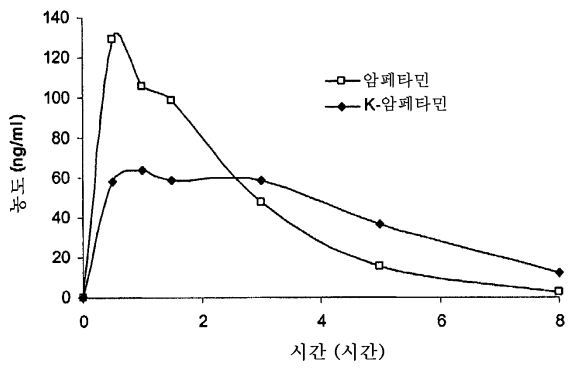
도면44



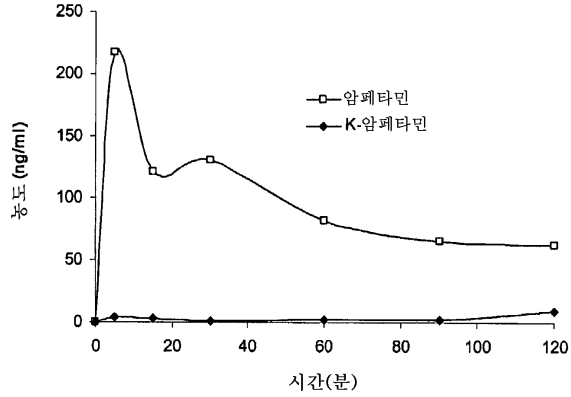
도면45



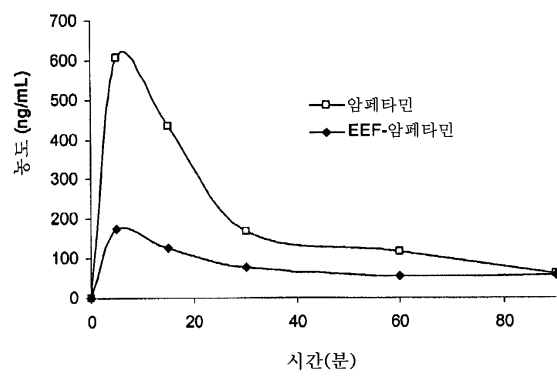
도면46



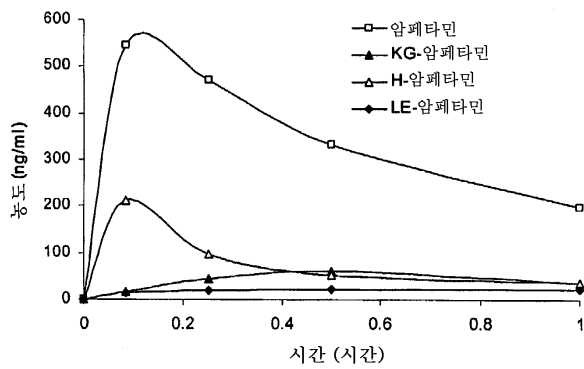
도면47



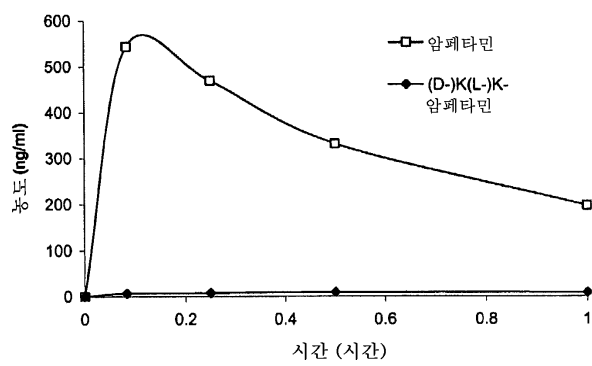
도면48



도면49

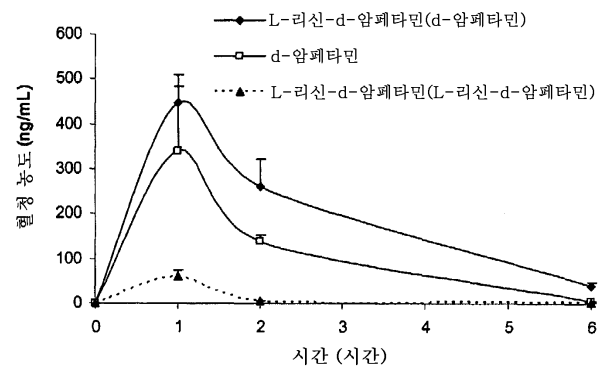


도면50

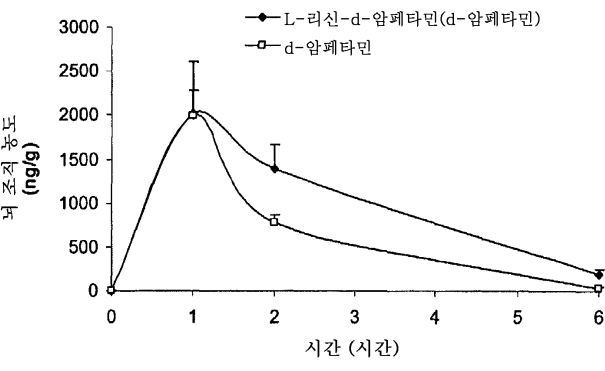




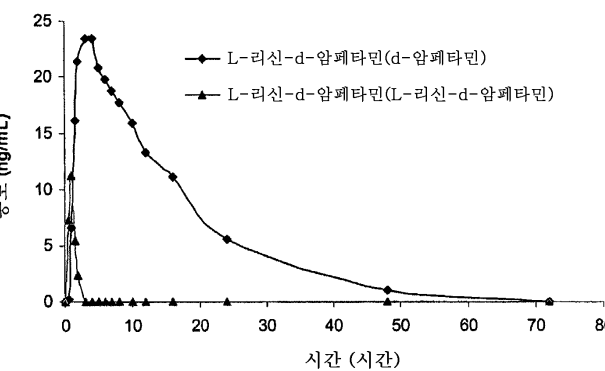
도면51A



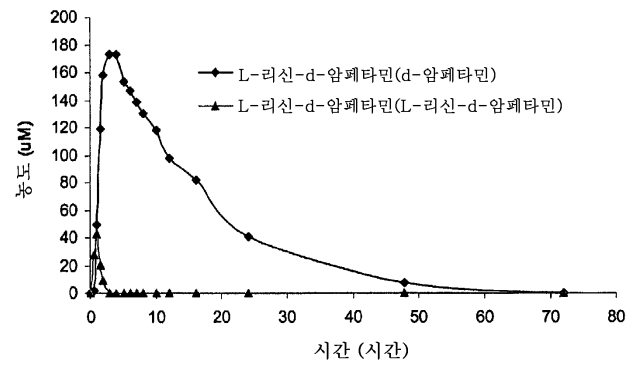
도면51B



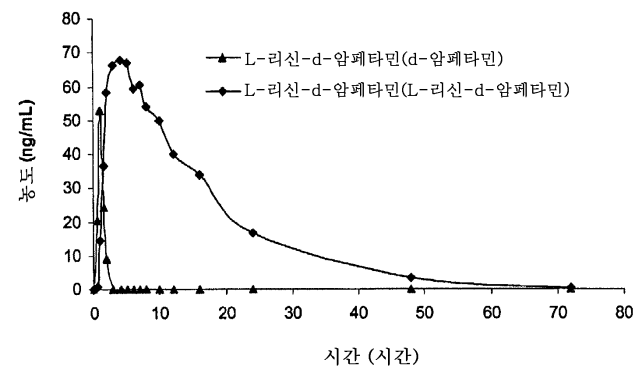
도면52A



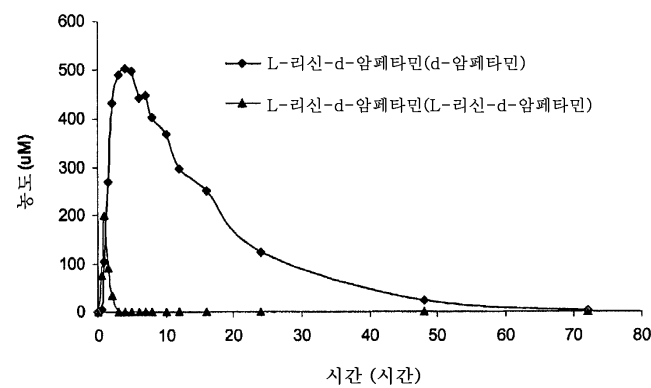
도면52B



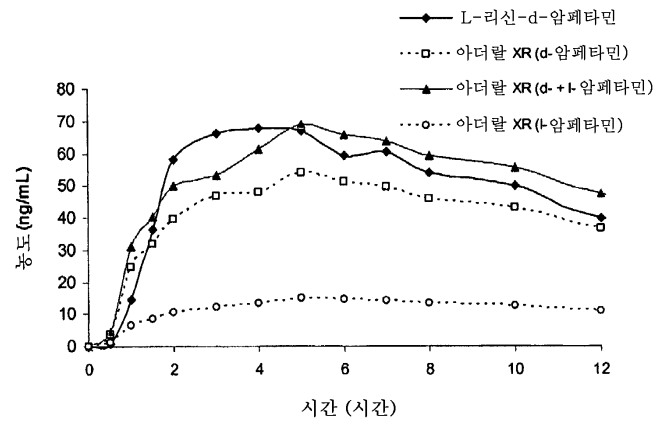
도면53A



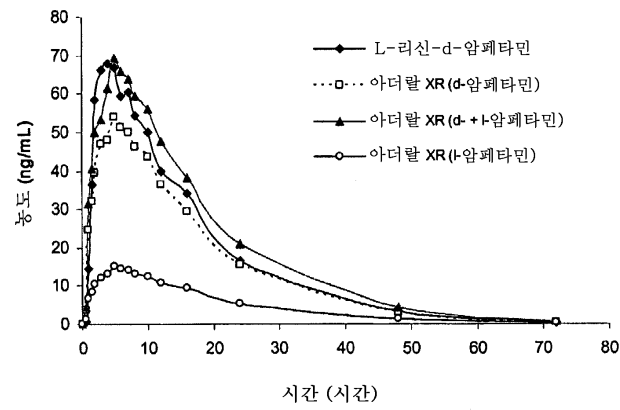
도면53B



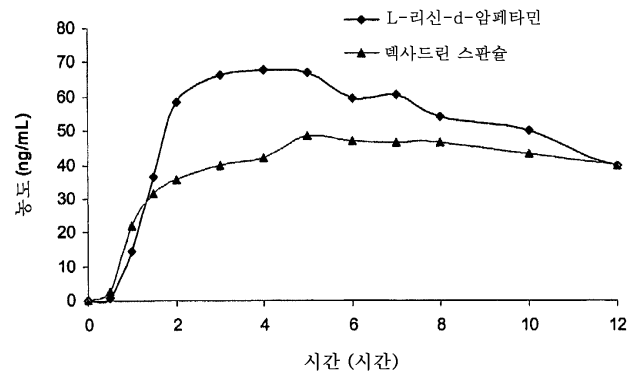
도면54A



도면54B



도면55A



도면55B

