

(19)



Οργανισμός
Βιομηχανικής
Ιδιοκτησίας (ΟΒΙ)



(21) Αριθμός αίτησης:

GR 20180100281

(12)

ΔΙΠΛΩΜΑ ΕΥΡΕΣΙΤΕΧΝΙΑΣ (B)

(47) Ημ/νία Δημοσίευσής της: **12.11.2019**

(51) Διεθνής Ταξινόμηση (Int. Cl.):

(11) Αριθμός Χορήγησης: **1009643**

A61K 31/519 (2019.01)

(22) Ημ/νία Κατάθεσης: **25.06.2018**

(45) Ημ/νία Δημοσίευσής της Χορήγησης:
22.01.2020 ΕΔΒΙ 11/2019

(73) Δικαιούχος (οί):

ARVO ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε.; 15ο χλμ. Εθνικής οδού
Αγίου Βασιλείου - Θεσσαλονίκης, 57010 ΑΣΒΕΣΤΟΧΩΡΙ
(ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ) - GR.

(71) Αρχικός (οί) Καταθέτης (ες):

ARVO ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Ι.Κ.Ε.; 15ο χλμ. Εθνικής οδού
Αγίου Βασιλείου - Θεσσαλονίκης, 57010 ΑΣΒΕΣΤΟΧΩΡΙ
(ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ) - GR.

(72) Εφευρέτης (ες):

ΟΥΡΑΝΙΔΗΣ ΑΝΔΡΕΑΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑ; , GR.

(54) Τίτλος (Ελληνικά)

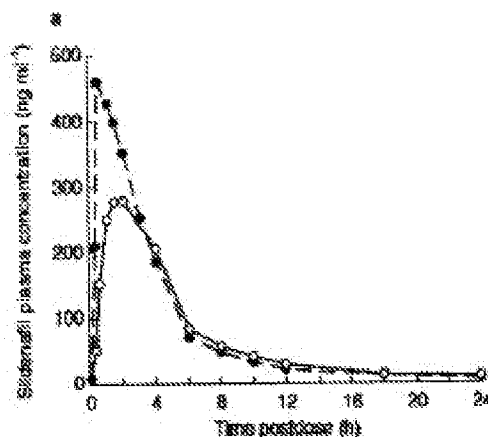
**ΝΕΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ ΚΑΙ
ΝΕΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥΣ**

(54) Τίτλος (Αγγλικά)

**NEW COMPOSITIONS OF PHARMACEUTICAL SILDENAFIL FORMULAS WITH REDUCED CONTENT OF ACTIVE SUBSTANCE - NEW
UTILIZATIONS OF THE SAME**

(57) Περίληψη

Παρέχονται οι φαρμακευτικές συνθέσεις δισκίων περιεκτικότητας από 6.0 έως 22.0 mg σε δραστική ουσία σιλденаφίλης. Παρέχεται η μέθοδος βιομηχανικής παρασκευής των ανωτέρω περιγραφόμενων φαρμακευτικών συνθέσεων δισκίων, με τη συμμετοχή ή μη νανοσωματιδίων της δραστικής ουσίας. Παρέχονται οι νέες χρήσεις των φαρμακευτικών αυτών συνθέσεων δισκίων, σε ειδικούς πληθυσμούς ασθενών οι οποίοι μέχρι και σήμερα επιβαρύνονται με περιττές τοξικές παρενέργειες από τις υφιστάμενες θεραπείες, λόγω συστημικής υπερέκθεσης στη δραστική ουσία.



GR 20180100281 GR 1009643

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

ΤΙΤΛΟΣ : ΝΕΕΣ ΣΥΝΘΕΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΣΚΕΥΑΣΜΑΤΩΝ ΣΙΛΔΕΝΑΦΙΛΗΣ ΜΕΙΩΜΕΝΗΣ ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ ΚΑΙ ΝΕΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ ΤΟΥΣ

5

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ

- 10 Ο εφευρέτης της παρούσας εφεύρεσης αναπάντεχα ανακάλυψε ότι συνθέσεις δισκίων σιλденаφίλης με σημαντικά χαμηλότερη περιεκτικότητα δραστικής, εξακολουθούν να αποδίδουν θεραπευτικές συγκεντρώσεις στους ιστούς στόχους. Παρότι η χρήση τέτοιων σκευασμάτων δεν έχει προταθεί ή δημοσιευθεί στο παρελθόν, οι συνθέσεις αυτές αναδεικνύονται χρήσιμες για ειδικές πληθυσμιακές ομάδες συνεισφέροντας στην ελάττωση των παρενεργειών και επιτυγχάνοντας την προσωποποιημένη θεραπεία της
- 15 στυτικής δυσλειτουργίας.

ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΦΑΡΜΟΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

- 20 Η παρούσα εφεύρεση πραγματεύεται φαρμακευτικές συνθέσεις σιλденаφίλης μειωμένης δραστικής ουσίας και προσφέρει εναλλακτικές δόσεις χρήσιμου θεραπευτικού εύρους, μειωμένης δραστικής ισχύος σε σχέση με τα υφιστάμενα δισκία σιλденаφίλης, όπως αυτά περιγράφονται στην αίτηση λήψης άδειας κυκλοφορίας η οποία έλαβε έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) στις 14 Σεπτεμβρίου του έτους 1998 με αριθμό
- 25 πρωτοκόλλου EU/1/98/077/010 και από τον αντίστοιχο Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) στις 27 Μαρτίου του 1998 με αριθμό πρωτοκόλλου 020895. Τα διπλώματα ευρεσιτεχνίας αυτά έχουν λήξει τόσο στην Ευρώπη όσο και στις ΗΠΑ. Η παρούσα εφεύρεση αποκαλύπτει νέες χρήσεις και νέες μεθόδους ασφαλέστερης χορήγησης νέων φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων σιλденаφίλης, προοριζόμενων για τη
- 30 θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας σε ασθενείς στους οποίους έως σήμερα είτε επιβάλλεται κατάχρηση ισχυρότερων των απαιτούμενων φαρμακοτεχνικών σκευασμάτων είτε δεν παρέχεται πρόσβαση στη θεραπεία. Περαιτέρω, η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται στα συστατικά, έκδοχα και στις μεθόδους παρασκευής των εν λόγω νέων σκευασμάτων, στις βιομηχανικές διεργασίες παραγωγής τους.

35

ΤΕΧΝΙΚΟ ΕΦΕΥΡΕΤΙΚΟ ΠΕΔΙΟ

- 40 Η παρούσα εφεύρεση αναφέρεται σε φαρμακευτικά δισκία τα οποία περιέχουν απομειωμένη ποσότητα δόσης δραστικής ουσίας σιλденаφίλης 6.0 έως 8.0 mg, 8.0 έως 10.0 mg, 10.0 έως 12.0 mg, 12.0 έως 14.0 mg, 14.0 έως 16.0 mg, 16.0 έως 18.0 mg, 18.0 έως 20.0 mg και 20.0 έως 22.0 mg και αποτελούν νέες εναλλακτικές θεραπευτικές συνθέσεις εν συγκρίσει με τα υφιστάμενα υπό εμπορική κυκλοφορία δισκία των 25mg,
- 45 50mg και 100 mg. Τα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα δισκίων τα οποία αποκαλύπτει η παρούσα εφεύρεση, παρουσιάζουν καίριες διαφοροποιήσεις φαρμακευτικής απόκρισης εν συγκρίσει με την ελάχιστη υφιστάμενη υπό εμπορική κυκλοφορία δόση των 25 mg δισκίων σιλденаφίλης, αποδίδοντας τιμές C_{max} και AUC οι οποίες κυμαίνονται χαμηλότερα κατά 10% έως και 400%. Τα φαρμακοτεχνικά σκευάσματα δισκίων σε συνδυασμό με τη
- 50 μέθοδο προσδιορισμού της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης τα οποία αποκαλύπτει η παρούσα εφεύρεση διευκολύνουν τη χορήγηση της κατάλληλης δόσης στους ασθενείς ειδικών πληθυσμών. Περαιτέρω, η παρούσα εφεύρεση αποκαλύπτει τις απαιτούμενες διεργασίες παραγωγής των εν λόγω σκευασμάτων.

55

ΕΦΕΥΡΕΤΙΚΟ ΥΠΟΒΑΘΡΟ

- Η στυτική δυσλειτουργία (ΣΔ) στους άρρενες, έχει ορισθεί ως αδυναμία επίτευξης ή/και διατήρησης επαρκούς πείκης στύσης προκειμένου για την ικανοποιητική τέλεση της 5 ερωτικής πράξης ως μέρος της ολοκληρωμένης διαδικασίας της ανδρικής ερωτικής λειτουργίας (NIH Consensus Conference, 1993). Η σιλδεναφίλη είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης (PDE5) της κυκλικής μονοφωσφορικής γουανοσίνης (cGMP). Κατά τη φυσιολογική στύση απελευθερώνεται νιτρικό οξείδιο (NO) το οποίο ενεργοποιεί τη σύνθεση του cGMP. Το τελευταίο, με τη σειρά του επάγει τη χάλαση του σπαραγγώδους 10 σώματος (corpora cavernosum), διεργασία η οποία αποτελεί το θεμελιώδες λειτουργικό στοιχείο της στύσης. Οι PDE5 του σπαραγγώδους σώματος αποικοδομούν το cGMP. Η σιλδεναφίλη, αναστέλλει την ενζυμική αποικοδόμηση του cGMP και επομένως ενισχύει με τον τρόπο αυτόν την επαγόμενη στυτική απόκριση.
- 15 Το φαρμακοτεχνικό σκεύασμα συγκριτικής αναφοράς της παρούσας εφεύρεσης κυκλοφορεί ως επικαλυμμένα δισκία περιεκτικότητας 25mg, 50mg ή 100 mg σιλδεναφίλης υπό τη μορφή κιτρικού άλατος. Το κιτρικό άλας της σιλδεναφίλης είναι μια λευκή έως υπόλευκη κρυσταλλική κόνις. Η κιτρική σιλδεναφίλη φέρει τη διεθνή ονοματολογία κιτρική 20 1 - {4 - αιθόξυ - 3 - (6,7 - διυδρο - 1 - μέθυλ - 7 - όξο - 3 - πρόπυλ - 1H - πύραζολ [4,3 - d] 50 πυριμιδίν -5-υλ] φαίνυλοσουλφόνυλ] - 4 - μέθυλπιπεραζίνη. Δεν παρουσιάζει πολυμορφισμό ή εναντιομέρεια. Η διαλυτότητά της κιτρικής σιλδεναφίλης στο νερό είναι 3.5 mg/ml και η μέγιστη διαλυτότητά της είναι 24 mg/ml σε pH 2.0. Η κιτρική σιλδεναφίλη ταξινομείται στην ομάδα 1 BCS των φαρμακευτικών ουσιών όντας άλας το οποίο εμφανίζει 25 υψηλή διαλυτότητα και υψηλή διαπερατότητα διάμεσου των κυτταρικών μεμβρανών.
- Η σιλδεναφίλη χρησιμοποιείται και για τη θεραπεία της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης με τη μορφή δισκίων των 20 mg κιτρικής σιλδεναφίλης. Επίσης κυκλοφορεί 30 εμπορικά ως άχρωμο, αποστειρωμένο, έτοιμο προς χρήση διάλυμα εφάπαξ δόσεων, το οποίο περιέχει 10 mg/12.5 mL σιλδεναφίλης. Κάθε mL του διαλύματος αυτού περιέχει 1.124 mg κιτρικής σιλδεναφίλης, 50.5 mg δεξτρόζης και ενέσιμο ύδωρ. Τέλος κυκλοφορεί και ως λευκή / υπόλευκη κόνις προς αιώρηση η οποία περιέχει 1.57 g κιτρικής σιλδεναφίλης εντός χρυσοκίτρινου υάλινου περιέκτη. Τα προϊόντα αυτά δεν εντάσσονται στη σκοπιμότητα ή στο περιεχόμενο των αξιώσεων της παρούσας εφεύρεσης αφού 35 αναφέρονται σε διαφορετικές ενδείξεις, μεθόδους χρήσεων και χρήσεις.
- Ο όρος C_{max} , αναφέρεται στη μέγιστη συγκέντρωση την οποία μία δραστική ουσία επιτυγχάνει στο πλάσμα κατόπιν της εφάπαξ χορήγησής της. Η περιοχή κάτωθεν της 40 καμπύλης AUC, αντιστοιχεί στην ολική εκείνη ποσότητα της δραστικής ουσίας η οποία ανιχνεύεται στο αίμα κατόπιν της εφάπαξ χορήγησής της. Η δραστική ουσία σιλδεναφίλη σε φαρμακοτεχνική μορφή δισκίου απορροφάται ταχέως και οι C_{max} συγκεντρώσεις της επιτυγχάνονται εντός 30 έως και 120 λεπτών κατόπιν λήψης. Η σιλδεναφίλη και ο ενεργός της μεταβολίτης (UK-103,320), στη συνέχεια συνδέονται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 96%. Η σύνδεση αυτή είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα. Σύμφωνα με τη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, η per os 45 φαρμακοκινητική της σιλδεναφίλης περιγράφεται ως σχεδόν αναλογική [1] στις προτεινόμενες δόσεις των 25 mg έως και 100mg. Σε μια ανοιχτή, τυχαίοποιημένη και διασταυρούμενη κλινική μελέτη αναλογικότητας δόσεων σε υγιείς άρρενες συμμετέχοντες, η συστηματική έκθεση της σιλδεναφίλης ερευνηθήκε εντός του εύρους δόσεων από 25mg έως 100 mg. Στη κλινική δοκιμή αυτή, η ανάλυση παλινδρόμησης κατέδειξε αύξηση του 50 AUC και της C_{max} κατά x2.23 και κατά x2.08 αντίστοιχα για κάθε διπλασιασμό της χορηγούμενης δόσης. Παρότι τα αποτελέσματα αυτά αποτελούν ένδειξη μη αναλογικότητας, η τελευταία θεωρήθηκε ως φαρμακοκινητικά και κλινικά αμελητέα [2]. Στην Εικόνα 1, συγκεντρώσεις σιλδεναφίλης στο πλάσμα (1A) και του UK-103,320 (1B) παρουσιάζονται υπό σύγκλιση κατόπιν χορήγησής per os δόσεων (PO) των 25 (ο) , 50

(●), 100 (□) ή 200 (▲) mg, οι τιμές αναφέρονται σε μέσες τετραγωνικές τιμές και n = 32 ασθενείς/ομάδα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της σιλδεναφίλης έχει τεκμηριωθεί σε πολυάριθμες κλινικές δοκιμές, λεπτομέρειες των οποίων είναι διαθέσιμες στην Ενημέρωση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων για την ασφάλεια χρήσης της (EPAR, European public assessment report). Όμως και σύμφωνα πάντα με την ακριβή ρηματική δήλωση της EPAR " οι ακόλουθες ομάδες ασθενών δεν αντιπροσωπευθήκαν επαρκώς η απορρίφθηκαν κατά τις κλινικές μελέτες: ασθενείς με προχωρημένη νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια και ασθενείς με καρδιοαγγειακές παθήσεις". Συνεπώς, οι ανωτέρω αναφερόμενες ομάδες ασθενών αποτελούν ειδικούς πληθυσμούς των οποίων η θεραπεία με σιλδεναφίλη παρουσιάζει αναπάντητες προκλήσεις όσον αφορά την πρόταση μιας αξιόπιστης μεθόδου προσδιορισμού ενός εξειδικευμένου καθεστώτος δόσεων το οποίο δεν έχει ακόμη αποκαλυφθεί.

Ειδικότερα δημοσιευμένη κλινική πληροφορία επισήμανε ότι παρόλο που ένα μικρό κλάσμα (< 4% της δόσης) του μη μεταβολισμένου φαρμάκου απεκκρίνεται δια της νεφρικής οδού, τα AUC και C_{max} αυξάνονται σημαντικά, μέχρι 100% και 83% αντιστοίχως, κατά τη χορήγηση δισκίων σιλδεναφίλης των 50 mg, σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση κρεατινίνης 30ml/min) εν συγκρίσει με τη χορήγηση της ίσης δόσης σε υγιείς πληθυσμούς. Η φαρμακοκινητική του ενεργού μεταβολίτη επίσης επηρεάστηκε από τη νόσο με παρατηρούμενη αύξηση των AUC και C_{max} κατά 79% και 200% αντίστοιχα ενώ παρατηρήθηκε και μεγαλύτερη μείωση της αρτηριακής πίεσης στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με τον υγιή πληθυσμό. Περαιτέρω, σε εθελοντές με ήπια έως μέτρια ηπατική κίρρωση (Child-Pugh class A and B) η κάθαρση της σιλδεναφίλης ελαττώθηκε, οδηγώντας σε αύξηση της AUC και της C_{max} κατά 85% και 47% αντίστοιχα, εν συγκρίσει πάντα με εθελοντές ίδιας ηλικίας χωρίς εκδήλωση ηπατικής ανεπάρκειας. Σύμφωνα με την EPAR προτείνεται η γενική προφυλακτική οδηγία "μία πρώτη δόση σιλδεναφίλης των 25 mg θα πρέπει να ακολουθηθεί" η οποία αναφέρεται σε όλους ανεξαιρέτως τους ανωτέρω αναφερόμενους ειδικούς πληθυσμούς.

Η ίδια καθολική οδηγία "μία πρώτη δόση σιλδεναφίλης των 25 mg θα πρέπει να ακολουθηθεί" εξάλλου προτείνεται από την EPAR και για άλλους ειδικούς πληθυσμούς στους οποίους απαιτείται η συγχορήγηση σιλδεναφίλης με αναστολείς CYP3A4, αναστολείς, αντιυπερτασικά, αναστολείς πρωτεασών, ηπαρινοειδή, δότες νιτρικών οξειδίων:

A. Η CYP3A4 είναι το κυρίως υπεύθυνο ισoenζυμο για το μεταβολισμό της σιλδεναφίλης. Οι αναστολείς του isoenζύμου αυτού ελαττώνουν τη κάθαρση της σιλδεναφίλης. Εφάπαξ συγχορήγηση 50 mg σιλδεναφίλης με 800mg σιμετιδίνης η οποία δρα ως αναστολέας του κυτοχρώματος P450 και ως μη ειδικός αναστολέας του CYP3A4, προκαλεί μη αναλογική αύξηση των συγκεντρώσεων σιλδεναφίλης στο πλάσμα κατά 56%. Πολλαπλές δόσεις ερυθρομυκίνης, (500 mg b.i.d. για 5 ημέρες) επίσης οδήγησαν σε μη αναλογική αύξηση των συγκεντρώσεων σιλδεναφίλης στο πλάσμα κατά 182% κατόπιν συγχορήγησης με μία εφάπαξ δόση σιλδεναφίλης των 100mg. Επομένως, δεδομένης της υποβάθμισης του ρυθμού μεταβολισμού της σιλδεναφίλης κατά τη συγχορήγησης της με αναστολείς του CYP3A4, η προτεινόμενη αρχική δόση σιλδεναφίλης των 25 mg δεν είναι η καταλληλότερη επιλογή αφού οδηγεί σε υπερέκθεση του ασθενή στο φάρμακο και σε αυξημένους κινδύνους παρενεργειών.

B. Συγχορήγηση 100mg εφάπαξ σιλδεναφίλης και 1200 mg tid του αναστολέα πρωτεασών HIV σακουϊναβίρη, επίσης αναστολέα του CYP3A4, προκαλεί μη αναλογική αύξηση της C_{max} της σιλδεναφίλης στο πλάσμα κατά 140% και της AUC κατά 210%. Ισχυρότεροι μάλιστα αναστολείς του CYP3A4 όπως η κετοконаζόλη και η ιτρακοναζόλη εμφανίζουν ακόμη ισχυρότερες αλληλεπιδράσεις. Επομένως, δεδομένης της υποβάθμισης του ρυθμού μεταβολισμού της σιλδεναφίλης κατά τη συγχορήγησης της με αναστολείς του CYP3A4, η προτεινόμενη αρχική δόση σιλδεναφίλης των 25 mg δεν είναι

η καταλληλότερη επιλογή αφού οδηγεί σε υπερέκθεση του ασθενή στο φάρμακο και σε αυξημένους κινδύνους παρενεργειών.

- 5 Γ. Συγχορήγηση 100mg εφάπαξ σιλδεναφίλης και 500 mg bid του αναστολέα πρωτεασών HIV ριτοναβίρης η οποία δρα ως ισχυρός αναστολέας της P450 προκαλεί αύξηση μη αναλογική της C_{max} της σιλδεναφίλης στο πλάσμα κατά 300% και της AUC κατά 1000%. Σε 24 ώρες, τα επίπεδα σιλδεναφίλης στο πλάσμα προσεγγίζουν την τιμή των 200 ng/ml εν συγκρίσει με τα 5 ng/ml όταν η ίδια ποσότητα σιλδεναφίλης χορηγείται μόνη της. Βάση των ανωτέρω φαρμακοκινητικών αποτελεσμάτων, η συγχορήγηση της σιλδεναφίλης με τη ριτοναβίρη αντενδίδνεται και σε κάθε περίπτωση η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση σιλδεναφίλης σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν ριτοναβίρη δεν θα πρέπει να ξεπερνάει τα 25 mg / 48 ώρες (7/17 EMEA 2005 SCIENTIFIC DISCUSSION). Επομένως, δεδομένης της υποβάθμισης του ρυθμού μεταβολισμού της σιλδεναφίλης κατά τη συγχορήγησης της με ριτοναβίρη, η προτεινόμενη αρχική δόση σιλδεναφίλης των 25 mg δεν είναι η καταλληλότερη επιλογή αφού οδηγεί σε υπερέκθεση του ασθενή στο φάρμακο και σε αυξημένους κινδύνους παρενεργειών.

Ακριβώς όμως η ίδια καθολική, προφυλακτική, οδηγία προτείνεται και για τους ακόλουθους ευάλωτους ειδικούς πληθυσμούς ασθενών λόγω αντενδείξεων στη χρήση σιλδεναφίλης :

- 20 Α. Η σιλδεναφίλη θα πρέπει να χορηγείται υπό προφυλάξεις σε ασθενείς με τις παρακάτω ενδείξεις οι οποίες αλληλοεπιδρούν με τη δράση των αγγειοδιασταλτικών.

- i) Ασθενείς οι οποίοι έχουν υποστεί έμφραγμα μυοκαρδίου, ανακοπή, ή επεισόδια αρρυθμίας εντός των τελευταίων έξι μηνών
- 25 ii) Ασθενείς με αρτηριακή υπόταση (BP < 90/50 mmHg) ή υπέρταση (BP > 20 170/110 mmHg)
- iii) Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια ή στεφανιαία νόσο

- Η σιλδεναφίλη εμφανίζει συστηματικές αγγειοδιασταλτικές ιδιότητες οι οποίες συνάγουν προσωρινές πτώσεις της αρτηριακής πίεσης έως και 8.4/5.5 mmHg σε υγιείς εθελοντές. Οι ιατροί επομένως οφείλουν να κρίνουν εάν οι ασθενείς τους με υποδόσκουσα καρδιαγγειακή ασθένεια θα μπορούσαν να επηρεασθούν αρνητικά από τις δράσεις της σιλδεναφίλης.

- 30 Β. Περαιτέρω η σιλδεναφίλη χορηγείται με προφύλαξη σε ασθενείς με ανατομικές παραμορφώσεις του έπους (όπως σφραγγώδης ίνωση και νόσος του Peyronie) ή σε ασθενείς ευάλωτους σε πριαπισμό (ασθενείς με λευχαιμία, πολλαπλό μυέλωμα ή δρεπανοκυτταρική αναιμία).

- 35 Γ. Η ασφαλής χρήση της σιλδεναφίλης παραμένει αμφίβολη για ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν αιμορραγικά σύνδρομα και για ασθενείς με ενεργά πεπτικά έλκη αφού in vitro μελέτες με ανθρωπινά αιμοπετάλια κατέδειξαν ότι η σιλδεναφίλη επάγει την αντιθρομβωτική δράση του νιτροπρωσσικού νατρίου (δότης νιτρικών οξειδίων). 40 Επιπροσθέτως, ο συνδυασμός ηπαρίνης και σιλδεναφίλης έχει επιβαρυντικό αντίκτυπο σε ζωικά πρότυπα.

- Η ίδια όμως καθολική οδηγία "μία πρώτη δόση σιλδεναφίλης των 25 mg θα πρέπει να ακολουθηθεί" εξάλλου προτείνεται από την EPAR και για τους ηλικιωμένους ειδικούς πληθυσμούς. Ο επιπολασμός της ΣΔ έχει βρεθεί εξαρτώμενος της ηλικίας. Προχωρημένη ΣΔ εμφανίζεται σε άρρενες ηλικίας 40 ετών στο 5% ενώ ανέρχεται στο 15% για ηλικίες των 70 ετών. Επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι η ΣΔ είναι μία συνήθης διαταραχή επηρεάζοντας το 52% των ανδρών μεταξύ των ηλικιών 40 και 70 ετών (Feldman et al 1994). Ο επιπολασμός και η ένταση έκφρασης της ασθένειας αυξάνεται στους ηλικιωμένους αφού συνδέεται με πρόσθετα φυσιολογικά αλλά και κοινωνικά προβλήματα (Feldman et al 1994; Parazzini et al 2000; Derby et al 2001; Kubin et al 2003). Υγιείς ηλικιωμένοι ασθενείς (65-81 ετών) επιδεικνύουν μια στατιστικά σημαντική μη αναλογική αύξηση της AUC της σιλδεναφίλης και του ενεργού της μεταβολίτη περίπου κατά 90% σε σύγκριση με νέους υγιείς ασθενείς (18-45 ετών). Η δε μη αναλογική αύξηση της ελεύθερης σιλδεναφίλης στο πλάσμα κυμαίνεται περίπου στο 40%.

- Τα ανωτέρω κλινικά δεδομένα θέτουν υπό αμφισβήτηση τη γραμμική φαρμακοκινητική αναλογικότητα της σιλденаφίλης και του μεταβολίτη της στο φάσμα των προτεινομένων δόσεων σιλденаφίλης μεταξύ των 25mg και 100 mg για τους προαναφερόμενους ειδικούς πληθυσμούς και επομένως προτάσσουν την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης καταλληλότερων νέων σχημάτων δόσεων. Η ανάγκη αυτή όμως έως σήμερα παραγκωνίσθηκε ως μη υπαρκτή από την ενιαία για όλους τους ειδικούς πληθυσμούς προφυλακτική οδηγία έναρξης χορήγησης των δόσεων σιλденаφίλης από αυτήν των 25 mg η οποία και δικαιολογείται εν μέρη από το γεγονός ότι πράγματι ικανοποιεί τη συνθήκη επίτευξης θεραπευτικής συγκέντρωσης για τη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών αυτών, γεγονός εξάλλου το οποίο συντέλεσε στην κλινική επιτυχία των σκευασμάτων σιλденаφίλης.
- Παρόλα αυτά όμως, η παρούσα εφεύρεση αποκαλύπτει ότι η εκ του πρακτέου αυτή κλινική ικανοποίηση της συνθήκης επίτευξης θεραπευτικής συγκέντρωσης στους ειδικούς πληθυσμούς έχει αναίτια επικαλύψει την ικανοποίηση της εξίσου βαρυσήμαντης συνθήκης επίτευξης της Ελάχιστης Αποτελεσματικής Συγκέντρωσης (ΕΑΣ). Διευκρινίζοντας, η ΕΑΣ αντανάκλα την ελάχιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στους υποδοχείς η οποία επάγει την επιθυμητή φαρμακοαπόκριση. Με άλλα λόγια, η ενιαία καθολική οδηγία της αρχικής ή ενίοτε μέγιστης επιτρεπόμενης δόσης των 25 mg σιλденаφίλης η οποία και συμπίπτει με την ελάχιστη εμπορικά διαθέσιμη δόση των σκευασμάτων σιλденаφίλης, αποδεικνύεται περιττά τοξική για τους προαναφερόμενους ειδικούς πληθυσμούς και τις υποομάδες τους.
- Στον αντίποδα έως και σήμερα η εδραιωμένη άποψη είναι ότι η ελάχιστη θεραπευτική δόση για όλους τους ασθενείς είναι αυτή των 25 mg per os και επομένως υποβαθμισμένες των 25mg per os συνθέσεις δόσεων δεν είναι δραστικές. Ακολούθως έως και σήμερα δεν υφίσταται δημοσιευμένη οποιαδήποτε ανάλυση αποτελεσματικότητας χορήγησης υποβαθμισμένης ισχύος δόσεων η οποία να επιτυγχάνει τη συνθήκη επίτευξης της ΕΑΣ σε ειδικούς πληθυσμούς. Επιπροσθέτως δεν υφίσταται καν μέθοδος υπολογισμού της ΕΑΣ ο οποίος να ανταποκρίνεται σε προσωποποιημένα ποσολογικά σχήματα τα οποία να αντιπαρέχονται τις αβεβαιότητες της αναλογικότητας των δόσεων σιλденаφίλης και να διερευνούν αξιόπιστα το διάστημα μεταξύ της ΕΑΣ και της θεραπευτικής ικανοποίησης όταν η τελευταία συγχορηγείται με τις προαναφερόμενες κατηγορίες φαρμάκων. Η γενική αυτή όμως καθεστηκυία προσέγγιση προβάλλει πρόσκομμα σε κάθε πάροχο υγείας ο οποίος επιδιώκει να εξασκήσει άρτια τη θεσμοθετημένη αποστολή του, δηλαδή να διαγνώσει και να χορηγήσει την ασφαλέστερη δυνατή θεραπευτική δόση του φαρμάκου ενώ ταυτόχρονα να αποτρέψει όσες περισσότερες παρενέργειες είναι εφικτό.
- Ο εφευρέτης της παρούσας εφεύρεσης αρχικά διεπίστωσε ότι δόσεις δισκίων σιλденаφίλης χαμηλότερες των 25 mg, αν σε αντίθεση με την καθεστηκυία προσέγγιση αποδεικνύονταν επαρκώς δραστικές για τους προαναφερόμενους ειδικούς πληθυσμούς στους οποίους η φαρμακοκινητική παρουσιάζεται ως μη γραμμική, θα αποτελούσαν μία νέα αποτελεσματική θεραπεία της ΣΔ, παρέχοντας ένα αδιαμφισβήτητο παράθυρο ευκαιριών προσέγγισης της ΕΑΣ. Ειδικότερα νέες συνθέσεις δισκίων δόσεων 6.0 έως 8.0 mg, 8.0 έως 10.0 mg, 10.0 έως 12.0 mg, 12.0 έως 14.0 mg, 14.0 έως 16.0 mg, 16.0 έως 18.0 mg, 18.0 έως 20.0 mg και 20.0 έως 22.0 mg της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας σιλденаφίλης αν αναδεικνύονταν επαρκώς δραστικές, θα μπορούσαν να προσφέρουν μια νέα προσωποποιημένη θεραπευτική πρακτική με μειωμένες παρενέργειες ενώ ταυτόχρονα θα απάλλασσαν τους εθνικούς οργανισμούς υγείας και τους ασθενείς από περιττά έξοδα αποζημίωσης ακριβότερων ισχυρότερων σκευασμάτων.
- Ο εφευρέτης της παρούσας εφεύρεσης εντόπισε την πρόκληση, συνέλεξε και διερεύνησε τα ανωτέρω στοιχεία, τα συσχέτισε για πρώτη φορά και τεκμηρίωσε σε αντίθεση με την κρατούσα άποψη τη σκοπιμότητα ανάπτυξης νέων υποβαθμισμένων συνθέσεων

σιλδενafilης. Περαιτέρω, ο εφευρέτης της παρούσας εφεύρεσης ανακάλυψε νέες μεθόδους εκτίμησης και επιβεβαίωσης των βέλτιστων αρχικών και θεραπευτικών δόσεων για τους προαναφερόμενους ειδικούς πληθυσμούς με χρήσιμο κοινωνικό, οικονομικό και κυρίως θεραπευτικό πρόσημο.

5

Για τους ειδικούς αυτούς πληθυσμούς, η παρούσα εφεύρεση αποκαλύπτει ότι η θεραπεία τους θα μπορούσε να αναβαθμισθεί εκτιμώντας αρχικά τη βαρύτητα της κατάστασής τους ακριβέστερα και ανά περίπτωση με τη δοκιμαστική χορήγηση νέων συνθέσεων δισκίων περιέχοντα 6.0 έως 8.0 mg, 8.0 έως 10.0 mg, 10.0 έως 12.0 mg, 12.0 έως 14.0 mg, 14.0
10 έως 16.0 mg, 16.0 έως 18.0 mg, 18.0 έως 20.0 mg και 20.0 έως 22.0 mg της δραστικής φαρμακευτικής ουσίας σιλδενafilης. Οι νέες αυτές συνθέσεις δισκίων θα χορηγούνται σε σειρά από τη χαμηλότερη δόση και προοδευτικά στις δόσεις με υψηλότερη περιεκτικότητα δραστικής και θα συνοδεύονται από κατάλληλη διαγνωστική δοκιμασία θεραπευτικής ικανοποίησης των ασθενών όπως αυτήν του IIEF-5 ερωτηματολογίου (SHIM) ή
15 αντίστοιχη. Η νέα αυτή προσέγγιση, αποτελεί μοναδικό και πολύτιμο όπλο στη φάρετρα των παροχών υγείας αλλά και των ασθενών τους με σκοπό την από κοινού αναγνώριση και διευκρίνιση της βέλτιστης δόσης. Επιπροσθέτως, οι νέες υποβαθμισμένες συνθέσεις της εφεύρεσης συνδέονται με ελαχιστοποίηση των παρενεργειών των υφιστάμενων φαρμακοτεχνικώνσκευασμάτων σιλδενafilης προσφέροντας αξιόπιστη θεραπευτική
20 εναλλακτική για τους ειδικούς πληθυσμούς.

Συνοψίζοντας, οι νέες προτεινόμενες φαρμακοσυνθέσεις σιλδενafilης της παρούσας εφεύρεσης συνεισφέρουν απολύτως νέες θεραπευτικές ιδιότητες οι οποίες επεκτείνουν την ασφαλή χρήση της σιλδενafilης σε πληθυσμούς οι οποίοι έως σήμερα είτε
25 υπερεκτίθενται ή δεν έχουν πρόσβαση στη θεραπεία. Η εφεύρεση δηλαδή αποκαλύπτει νέες θεραπευτικές χρήσεις της σιλδενafilης οι οποίες περιορίζουν στο ελάχιστο τις παρενέργειες, αυξάνοντας τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας. Η παρούσα εφεύρεση, αποκαλύπτει περαιτέρω ένα νέο εργαλείο το οποίο επιτρέπει στους παθολόγους, φαρμακοποιούς και άλλους κλινικούς επιστήμονες να διαγνώσουν με
30 ακρίβεια την κατάσταση των ασθενών τους, χορηγώντας τους μια χαμηλή αρχική δόση ως δοκιμή αποτελεσματικότητας και να αυξήσουν σταδιακά στη συνέχεια την ισχύ της δόσης μέχρις ότου η βέλτιστη συναίνεση για τον κάθε ασθενή στη σχέση θεραπευτική ικανοποίηση / παρενέργειες επιτευχθεί, αποφεύγοντας με αυτόν τον τρόπο την αλόγιστη υπερέκθεση. Δηλαδή η εφεύρεση αυτή αποκαλύπτει νέες μειωμένης δυναμικότητας
35 εναλλακτικές επιλογές στη θεραπεία ειδικών πληθυσμών με σιλδενafilη οι οποίες ελαττώνουν την τοξικότητα και ακολούθως τις παρενέργειες βελτιώνοντας τη σχέση κόστους / αποτελεσματικότητας της θεραπείας ξεχωριστά για κάθε ασθενή και άρα απαντά στην πρόκληση της εξατομικευμένης θεραπείας. Η εφεύρεση αναφέρεται επίσης σε μια νέα μέθοδο υπολογισμού η χρήση της οποίας θα επιτρέψει σε παρόχους υγείας,
40 φαρμακοποιούς και ιατρούς να χορηγούν στους ασθενείς τους τη βέλτιστη εκτιμώμενη ελάχιστη αρχική δόση ως προφυλακτική δοκιμασία, αποφεύγοντας την άσκοπη υπερέκθεση και περιορίζοντας πιθανές παρενέργειες. Η εφεύρεση τέλος αναφέρεται στις μεθόδους παραγωγής και συσκευασίας των νέων αυτών συνθέσεων δισκίων σιλδενafilης. Με τον τρόπο αυτό, η ολοκληρωμένη προσέγγιση της εφεύρεσης ξεπερνά
45 την επί 20 ετών κυοφορούσα λανθασμένη προκατάληψη ότι τα 25 mg είναι το ενιαίο κατώφλι ΕΑΣ για το σύνολο των ασθενών.

50

55

ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΕΦΕΥΡΕΣΗΣ

- Η ευεργετική δράση των φαρμάκων συνδέεται άρρηκτα με παρενέργειες και αντενδείξεις. Οι παρενέργειες και αντενδείξεις αυτές ενισχύονται όσο αυξάνεται η χορηγούμενη δόση των φαρμάκων. Επομένως, είναι κρίσιμης σημασίας, η βελτιστοποίηση της ισχύος της λαμβανόμενης δόσης ώστε η τελευταία να ισορροπεί μεταξύ θεραπευτικού κέρδους και πιθανών παρενεργειών. Για τον προσδιορισμό της βέλτιστης αυτής δόσης για κάθε πληθυσμιακή ομάδα ασθενών επιστρατεύεται συνήθως το εργαλείο διεξαγωγής κλινικών δοκίμων. Η ανάπτυξη σκευασμάτων σιλденаφίλης όμως παρουσιάζει ασυνήθιστες εγγενείς δυσκολίες στον εντοπισμό της βέλτιστης αυτής δόσης μέσω της διεξαγωγής κλινικών δοκιμών. Οι δυσκολίες αυτές εντοπίζονται σε απροσπέλαστα κριτήρια αβεβαιότητας, αφού αφενός μεν ο βαθμός έκφρασης της ΣΔ διαφέρει ακόμη και μεταξύ ασθενών της ίδιας πληθυσμιακής ομάδας με την κλινική τους εικόνα να εκτείνεται από μερική απώλεια πεικής ακαμψίας έως ολοκληρωτική αποτυχία επίτευξης στύσης και αφετέρου οι συχνότητες εμφάνισης των νοσηρών αυτών φαινομένων κυμαίνονται ακόμη και για τον ίδιο ασθενή από ορισμένες μόνο φορές το χρόνο έως συνήθη επαναλήψιμα γεγονότα. Επίσης η επιθυμία, η οργασμική λειτουργία και η εκσπερμάτιση μπορεί να διατηρείται ανεπηρέαστη κατά την εκδήλωση της ΣΔ ή να παρουσιάζει πρόσθετες δυσλειτουργίες, επιτείνοντας την αίσθηση της στυτικής ανεπάρκειας. Τέλος κυρίαρχη αθροιστική παράμετρος αβεβαιότητας είναι ο ψυχισμός του ιδίου του ασθενούς. Επακολούθως, παρόλο που εκατοντάδες σχετικές κλινικές μελέτες έχουν ολοκληρωθεί δεν έχει δημοσιευθεί κάποια ξεκάθαρη σχέση μεταξύ έκθεσης και θεραπευτικής απόκρισης σιλденаφίλης.
- Εξαπτίας των ανωτέρω και ως απόπειρα αντικειμενικής προσέγγισης ώστε να αξιολογηθούν οι φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της σιλденаφίλης σε ασθενείς με ΣΔ προτάθηκε η υιοθέτηση της πεικής πληθυσμογραφίας (μέτρηση ακαμψίας στη βάση του πέους > 60% συνάρτηση οπτικής και απτικής διέγερσης). Παρόλο όμως που παρατηρήθηκε ότι ο αριθμός των ανταποκρινομένων ασθενών στη θεραπεία αυξήθηκε με την αύξηση της δόσης και αυτή η μέθοδος απέτυχε να καταδείξει κάποια ξεκάθαρη σχέση δόσης και θεραπευτικής απόκρισης (7/17 EMA 2005 scientific discussion).
- Το φαινόμενο αυτό μέσα από την οδό της καθημερινής κλινικής πρακτικής ευνόησε την επί σταδίων αποκρυστάλλωση για περισσότερες από δύο δεκαετίες της άποψης ότι η *per os* χορήγηση των δισκίων σιλденаφίλης των 25mg αντανάκλα επιτυχώς την ελάχιστη θεραπευτική δόση για το σύνολο των ασθενών. Οι ασυνήθιστες δηλαδή αυτές εγγενείς απροσπέλαστες δυσκολίες, ευνόησαν την καθιέρωση της πλάνης ότι *"μία πρώτη δόση σιλденаφίλης των 25 mg θα πρέπει να ακολουθηθεί"* για όλους τους ειδικούς πληθυσμούς και τις υποομάδες τους. Το συμπέρασμα αυτό ενισχύεται περαιτέρω από το γεγονός της πρόσφατης έγκρισης σκευάσματος το οποίο αφορά δισκίο σιλденаφίλης 20 mg για πολλαπλή ημερήσια χορήγηση για τη θεραπεία πνευμονικής υπέρτασης και όχι για τη ΣΔ. Το συμπέρασμα οριστικοποιήθηκε εξάλλου επίσης πρόσφατα, όταν η ίδια η δικαιούχος φαρμακοβιομηχανία πρότεινε αποκλειστικά τη δόση των 50 mg για την επαναταξινόμηση της σιλденаφίλης ως μη συνταγογραφούμενο σκεύασμα στο Ηνωμένο Βασίλειο. Ειδικότερα στις 28 Νοεμβρίου 2017, ο ρυθμιστικός οργανισμός φαρμάκων και υγείας του Ηνωμένου Βασιλείου (MHRA) ανακοίνωσε την έγκριση διάθεσης των δισκίων σιλденаφίλης των 50mg ως μη συνταγογραφούμενα φάρμακα (OTC) σε μια προσπάθεια να αποκοπεί η παράνομη αγορά επικίνδυνων αντιγράφων άγνωστης προέλευσης μέσω διαδικτύου.
- Συνοψίζοντας, η αντιστοίχιση της κατάλληλης δόσης σιλденаφίλης στον κατάλληλο ασθενή ενέχει πολύπλοκες, αλληλένδετες, προσωπικές παραμέτρους οι οποίες εντοπίζονται τόσο στο φυσιολογικό όσο και στο ψυχολογικό φάσμα. Η επειγόντως απαιτούμενη εύρεση λύσης για το σχεδιασμό προσωποποιημένων θεραπευτικών δόσεων οι οποίες να καλύπτουν τις προαναφερόμενες ομάδες ασθενών παραμένει απαιτηλή

κατόπιν δυο δεκαετιών ανάπτυξης και κλινικής δοκιμής προϊόντων σιλденаφίλης. Καθίσταται σαφές λοιπόν ότι η ανάπτυξη της προσωποποιημένης μεθόδου υπολογισμού, πρόβλεψης και εκτίμησης της φαρμακοδυναμικής δράσης της σιλденаφίλης δεν είναι εφικτό να προέλθει μέσω της τυπικής οδού διεξαγωγής στοχευμένων ή γενικευμένων κλινικών μελετών. Από την άλλη, μεσολάβησε ένα μακρύ διάστημα μετεγκριτικής εμπειρίας συνεισφέροντας στη γνώση της κλινικής χρήσης και της φαρμακοκινητικής της σιλденаφίλης η οποία πλέον επιτρέπει την εκπόνηση μιας τεκμηριωμένης συνδυαστικής μετα-αναλυτικής μελέτης. Το παρόν εφευρετικό βήμα, αναλογιζόμενο τις ασυνήθιστες απροσπέλαστες από τις κλινικές μελέτες εγγενείς δυσκολίες στον εντοπισμό της βέλτιστης δόσης σιλденаφίλης, αξιοποιεί το εργαλείο της μετα-αναλυτικής έρευνας προκειμένου να αποκαλύψει νέα βελτιστοποιημένα σχήματα δόσεων τα οποία αποδίδουν σταθερές συγκεντρώσεις δραστικής, ικανές να επάγουν το επιθυμητό φαρμακοδυναμικό αποτέλεσμα με λιγότερες παρενέργειες.

Σήμερα, η φαρμακομετρική μετα-ανάλυση βασιζόμενη σε φυσιολογικές παραμέτρους η οποία χαρτογραφεί και ερμηνεύει τη φαρμακοκινητική ουσιών στο σώμα χρησιμοποιώντας διαμερισματικά πρότυπα και αναπτύσσοντας διαφορικές εξισώσεις, έχει εξελιχθεί από εκκεντρική εφευρετική ακαδημαϊκή διεργασία σε προτεινόμενη μέθοδο των ρυθμιστικών αρχών EMA και FDA για την έγκριση σκευασμάτων. Η άρτια διεξαγωγή της προϋποθέτει αρχικά τη συλλογή και αποδελτίωση των κατάλληλων κλινικών δεδομένων και κατόπιν την επεξεργασία και συσχέτιση τους.

Κατόπιν *per os* λήψης, η σιλденаφίλη απορροφάται ταχύτατα, με τη συγκέντρωσή της να λαμβάνει τη μέγιστη τιμή C_{max} εντός 1 h (εύρος: 0.5–2 h) σε εθελοντές υπό νηστεία, παρουσιάζοντας κινητική πρώτης τάξης και σταθερά απορρόφησης (k_a) $2.6 \pm 0.176 \text{ h}^{-1}$. Η σιλденаφίλη εμφανίζει περιορισμένη *per os* βιοδιαθεσιμότητα εξαιτίας του προ συστημικού μεταβολισμού της στο ΓΕΣ και του ηπατικού φαινομένου πρώτης διόδου. Η μέση απόλυτη τιμή της *per os* βιοδιαθεσιμότητάς της είναι 41%. Η σιλденаφίλη έχει όγκο κατανομής (V/F) $310 \pm 6.92 \text{ l}$. Η μέση τιμή του όγκου κατανομής της (V_{ss}) έχει προσδιορισθεί στα 105 l, ξεπερνά το συνολικό όγκο ύδατος στο σώμα (περίπου 42 l) και επομένως παρουσιάζει υψηλή κατανομή σε μεγάλο εύρος ιστών και πρόσδεση σε εξω-αγγειακές πρωτεΐνες. Η σιλденаφίλη και ο ενεργός της μεταβολίτης (UK-103,320) παρουσιάζουν παρόμοια έκταση πρωτεϊνικής σύνδεσης στο πλάσμα (96%), με τη σιλденаφίλη να συνδέεται πρωτίστως στην αλβουμίνη και τον UK-103,320 να συνδέεται κυρίως στην αλβουμίνη και την α1-οξική γλυκοπρωτεΐνη. Το ενζυμικό σύστημα CYP3A αποτελεί την κύρια μεταβολική της οδό ενώ τα CYP2C9, CYP2C19, και CYP2D6 επίσης συνεισφέρουν στο μεταβολισμό της ο οποίος αποτελεί και την κυρίως οδό κάθαρσης της αφού η νεφρική απέκκριση του μη μεταβολισμένου κλάσματός της ανέρχεται μόλις στο 1% της συνολικής κάθαρσης. Ο UK-103,320 έχει αποδειχθεί ότι είναι κατά 50% λιγότερο δραστικός αναστολέας της PDE5 από την τελευταία και ευθύνεται για το 20% κατά προσέγγιση του φαρμακοδυναμικού αντίκτυπου της σιλденаφίλης.

Για τη μετα-αναλυτική μας εφευρετική προσέγγιση επιλέξαμε να προσομοιώσουμε τον εκτενώς κλινικά δοκιμασμένο υγιή πληθυσμό ηλικίας 58 ετών, βάρος, 87 kg (ασπαραγινική τρανσαμινάση [AST], 24 IU l⁻¹) ο οποίος δε λαμβάνει αναστολείς CYP3A4 ή άλλα φάρμακα τα οποία εμφανίζουν γνωστές αλληλεπιδράσεις με τη σιλденаφίλη. Οι φαρμακοκινητικές παράμετροι της σιλденаφίλης και του μεταβολίτη της UK-103,320 κατόπιν χορήγησης εφάπαξ δόσεων σιλденаφίλης από 25 έως 200 mg (μελέτη γραμμικότητας δόσης) για τον υγιή πληθυσμό παρατίθενται στον Πίνακα 1. Ακολουθώντας την τυπική διαδικασία σύμφωνα με τους κανόνες της τέχνης σχεδιάσαμε ένα ολοκληρωμένο φυσιολογικό πρότυπό το οποίο καταδεικνύει την κατανομή του φαρμάκου στα διάφορα όργανα και ιστούς. Το πρότυπο αυτό της σιλденаφίλης και του μεταβολίτη της UK – 103,320 αποτελείται από ιστούς / όργανα συνδεόμενα μέσω της αρτηριακής ροής σε ένα διάγραμμα το οποίο προσομοιώνει την πραγματική ανατομική και φυσιολογική κατάσταση και το οποίο παρατίθεται στην Εικόνα 2.

Είναι ευρέως αποδεκτό ότι όταν ένα φάρμακο διανεμηθεί σε κάποιο όργανο, το φάρμακο αυτό δεν θα εισέλθει των κυττάρων του οργάνου απευθείας αλλά θα πρέπει να διέλθει μέσω των μεμβρανών των τριχοειδών αγγείων προς το μεσοκυττάριο ιστικό υγρό και στη συνέχεια να διαπεράσει τα συστήματα των μεμβρανών οι οποίες το διαχωρίζουν από τα κύτταρα του οργάνου στόχου. Ακολουθώντας την αρχή αυτή σχεδιάσαμε ένα τυπικό αναμενόμενο φυσιολογικό πρότυπο κυκλοφορίας της σιλδεναφίλης ανάμεσα στο αίμα και τον ιστό/στόχο με περιοριστικό μέγεθος το ρυθμό ροής του αίματος (Εικόνα 3). Σε αυτή την προσομοίωση, οι μεταβολές της ολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου εντός του αγγειακού σωλήνα C_B και στον ιστό/στόχο C_C , αντιπροσωπεύονται από τη διαφορά της συγκέντρωσης στο αίμα του φαρμάκου το οποίο ρέει διαμέσου του ιστού. Ο ρυθμός μεταβολής της ολικής συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα και στον ιστό του σπαραγγώδους σώματος περιγράφονται από τις ακόλουθες εξισώσεις (1) και (2), αντίστοιχα :

$$V_B \times \frac{dC_B}{dt} = Q_C \times C_O - Q_C \times C_i = Q_C \times (C_O - C_i) \quad (1)$$

$$V_C \times \frac{dC_C}{dt} = Q_C \times C_i - Q_C \times C_O = Q_C \times (C_i - C_O) \quad (2)$$

Στις εξισώσεις αυτές τα V_B και V_C είναι οι όγκοι του αίματος στα διαμερίσματα του ιστού και του σπαραγγώδους σώματος, αντίστοιχα. Ο όρος Q_C αντιπροσωπεύει τη ροή του αίματος διαμέσου του σπαραγγώδους σώματος ενώ C_i και C_O είναι η εισερχόμενη / προσαγωγός και η εξερχόμενη / απαγωγός συγκέντρωση σιλδεναφίλης στο αίμα, αντίστοιχα. Στο σύνηθες αναμενόμενο βασικό πρότυπο ισορροπίας η συγκέντρωση της σιλδεναφίλης στο προσαγωγό ρεύμα του αίματος C_i θα είναι ίση με την αρτηριακή συγκέντρωση του φαρμάκου και η συγκέντρωση στο απαγωγό ρεύμα C_O ίση με C_C . Η προσομοίωση αυτή όμως λαμβάνει ως δεδομένο ότι η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του αίματος και η σύνδεση με τους υποδοχείς στο σπαραγγώδες σώμα είναι μια διεργασία παραπλήσιας κινητικής τάξης αν όχι ακριβώς όμοιας.

Ισχυριζόμαστε αντιθέτως ότι αυτό το τυπικά αναμενόμενο πρότυπο προσομοίωσης δεν περιγράφει με ρεαλιστικό τρόπο την φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική συμπεριφορά της σιλδεναφίλης. Αυτό συμβαίνει καθώς το φαινόμενο της αγγειοδιαστολής στην περίπτωση της συστηματικής έκθεσης στη σιλδεναφίλη οφείλεται στη χάλαση των λείων μυϊκών ινών εντός του αγγειακού τοιχώματος και επομένως δεν απαιτείται η σιλδεναφίλη να διαπεράσει μέσω άλλων μεμβρανικών δομών για την έναρξη της φαρμακολογικής δράσης. Το γεγονός αυτό διαμορφώνει έναν ασυνήθιστο τύπο κινητικού προτύπου κεντρικού διαμερίσματος με στοιχείο περιορισμού το ρυθμό παροχής αίματος, το οποίο περιγράφει τη μεταφορά του φαρμάκου από το αίμα στο σπαραγγώδες σώμα και το οποίο αποδίδεται σχηματικά στην Εικόνα 4. Ειδικότερα, ισχυριζόμαστε ότι για το κρίσιμο χρονικό διάστημα θεραπευτικής δράσης της σιλδεναφίλης μεταξύ 30 λεπτών έως και 2 ωρών κατόπιν της per os λήψης, η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του αίματος και η σύνδεση με τους υποδοχείς στο σπαραγγώδες σώμα αποτελούν διεργασίες διαφορετικής κινητικής τάξης η οποία αποδίδεται με τη βοήθεια ενός νέου διπτού βασικού φυσιολογικού προτύπου σύμφωνα με το οποίο η C_O είναι διαφορετική της C_C .

Στην περίπτωση αυτή ένας πρόσθετος παράγοντας πρέπει να ληφθεί υπόψιν στους υπολογισμούς, ο R_C , ο οποίος συμβολίζει τη σταθερά διαμερισματοποίησης της κατανομής της σιλδεναφίλης από το αίμα στους ιστούς σε ισορροπία. Για ακόμη μια φορά λαμβάνεται η παραδοχή ότι η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα το οποίο εξέρχεται του ιστού βρίσκεται σε ψευδο-ισορροπία με τη συγκέντρωση του φαρμάκου εντός του ιστού C_C , δηλαδή εν προκειμένω του αγγειακού τοιχώματος.

Τότε θα ισχύει $C_0 = \frac{C_c}{R_c}$, και η R_c θα περιγράφεται από το πηλίκο του όρου των σχετικών ελεύθερων κλασμάτων του φαρμάκου στο αίμα (f_B) και στο σπληγγώδες σώμα corpus cavernous (f_c) δηλαδή $R_c = \frac{f_B}{f_c}$ (3)

- 5 Ο "άγριος" τύπος της PDE5 χαρακτηρίζεται από σταθερά σύνδεσης με το cGMP $k_m \sim 2 \mu M$ και επομένως ο ανταγωνισμός έναντι της σιλденаφίλης η οποία παρουσιάζει σταθερά αναστολής $K_i \sim 1 nM$ είναι ιδιαίτερα ασθενής. Η επίλυση της βασικής φαρμακοκινητικής εξίσωσης $V_{ss} = V_p + V_T \times K_p$ δίνει $K_p = 2.44 = R_c$, όπου V_{ss} , V_p , V_T , οι όγκοι κατανομής συνολικός, στο πλάσμα και στους ιστούς, αντίστοιχα. Έχει κλινικά αποδειχθεί ότι η σιλденаφίλη εμφανίζει υψηλή συγγένεια σύνδεσης τόσο με τις αλβουμίνες του πλάσματος όσο και με τους υποδοχείς της PDE5, συμπεριλαμβανομένων αυτών του σπληγγώδους σώματος. Το αναμενόμενο ασύνδετο κλάσμα του φαρμάκου εντός του ιστού σε ισορροπία προκύπτει 1.6 % και είναι σαφώς χαμηλότερο των επιπέδων κορεσμού των συγκεντρώσεων των υποδοχέων PDE5 αφού κατά την κατάσταση ψευδο-ισορροπίας η
- 10 σχέση (3) κατόπιν αντικατάστασης των αριθμητικών τιμών δίνει $R_c = 4.00/1.6 = 2.44 = K_p$. Με άλλα λόγια, το εδραιωμένο με πολυάριθμες κλινικές δοκιμές κλάσμα ελεύθερου φαρμάκου στο διαμέρισμα του πλάσματος είναι $4.9 \pm 0.9 \%$ και στο σπληγγώδες σώμα είναι κατά 2.44 φορές μικρότερο δηλαδή 1.6%.
- 15

- 20 Σύμφωνα με μια άλλη θεμελιώδη αρχή της φαρμακοδυναμικής, το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου είναι υπεύθυνο για τη θεραπευτική του δράση. Αυτή η αρχή θα μπορούσε να οδηγήσει σε μία περαιτέρω πλάνη ότι η σιλденаφίλη παρουσιάζεται λιγότερο δραστική κατόπιν εισόδου της στο σπληγγώδες σώμα αφού το ελεύθερο της κλάσμα εκεί παρουσιάζεται ελαττωμένο κατά $\times 2.44$ φορές. Πάρα ταύτα ισχυριζόμαστε ότι ακριβώς το
- 25 αντίθετο συμβαίνει. Δηλαδή όλη σχεδόν η συγκέντρωση σιλденаφίλης η οποία εισέρχεται εντός του σπληγγώδους σώματος, παραμένει συνδεδεμένη με τους υποδοχείς PDE και επομένως προκαλεί φαρμακολογική δράση εν αντιθέσει με το υψηλό κλάσμα της σιλденаφίλης (95.1%) η οποία στο πλάσμα βρίσκεται συνδεδεμένη κυρίως στις αλβουμίνες και άρα όσο συνδεδεμένη δεν συνεισφέρει στη φαρμακολογική δράση.
- 30

Λαμβάνοντας το παράδοξο αυτό φαινόμενο υπόψιν, αναπτύξαμε τις ακόλουθες διαφορικές σχέσεις (4) και (5) οι οποίες περιγράφουν τον πυλώνα του δι - διαμερισματικού πρότυπου προσομοίωσης της παρούσας εφεύρεσης,

35
$$V_B \times \frac{dC_B}{dt} = Q_c \times \frac{C_c}{R_c} - Q_c \times C_B = Q_c \times \left(\frac{C_c}{R_c} - C_B \right) \quad (4)$$

$$V_C \times \frac{dC_C}{dt} = Q_c \times C_B - Q_c \times \frac{C_c}{R_c} = Q_c \times \left(C_B - \frac{C_c}{R_c} \right) \quad (5)$$

- 40 Οι παραπάνω σχέσεις περιγράφουν αρτιότερα τις πραγματικές συγκεντρώσεις της σιλденаφίλης στο σπληγγώδες σώμα αφού λαμβάνουν υπόψη τις ειδικές παραμέτρους διαμερισματοποίησης κατά τη φάση της κατανομής του φαρμάκου από το αίμα στους ιστούς. Η υπόθεση αυτή τεκμηριώνεται από πολυάριθμες κλινικές δοκιμές και πορίσματα όπως αυτό των Gingell et al. 2004, Moncada et al 2004, Steids et al, Francis et al 2008, οι οποίοι ανακάλυψαν ότι η υψηλή συγγένεια σύνδεσης της σιλденаφίλης με τους
- 45 υποδοχείς PDE5 έχει σαν αποτέλεσμα την παρατεταμένη θεραπευτική απόκριση. Σε συνθήκες ισορροπίας οι ανωτέρω εξισώσεις δίνουν με αντικατάσταση $C_c = R_c \times C_B$ ή $C_c = 2.44 \times C_B$.

- 50 Σύμφωνα με την κλινική φαρμακολογική και βιοφαρμακευτική αίτηση με αριθμό πρωτοκόλλου 22-473 με την οποία εγκρίθηκε η κυκλοφορία του σκευάσματος ενέσιμης σιλденаφίλης για τη θεραπεία την πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης ασθενών οι οποίοι δεν βρίσκονται σε θέση να λάβουν την θεραπεία per os, δισκία των 10 mg δοκιμάσθηκαν

σε ασθενείς ως σκεύασμα αναφοράς. Αυτή η σπάνια κλινική πληροφορία των συγκεντρώσεων σιλδεναφίλης στο πλάσμα κατόπιν χορήγησης εφάπαξ per os δόσης σιλδεναφίλης 10 mg, αποτυπώθηκε στις μελέτες με αριθμούς 203, 208, 211 και παρατίθεται αυτούσια στη Εικόνα 5. Η κλινική αυτή πληροφορία αξιοποιήθηκε από τον εφευρέτη της παρούσας εφεύρεσης για την κατασκευή ενός μονοδιαμερισματικού προτύπου κινητικής απορρόφησης και ολικής κάθαρσης πρώτης τάξης, όπου με τιμή βιοδιαθεσιμότητας εδραιωμένη από κλινικές δοκιμές $F = 0.41$, περιγράφεται το κλάσμα της εφάπαξ δόσης (D) των 10 mg η οποία απορροφάται και κατανέμεται στη συστηματική κυκλοφορία ενώ με $K_a = 2.6 \text{ h}^{-1}$ συμβολίζεται η κινητική σταθερά πρώτης τάξης απορρόφησης της σιλδεναφίλης επίσης εδραιωμένης από σχετικές κλινικές δοκιμές.

Θα ισχύει $\frac{dA}{dt} = K_a X - K_{el} A$, όπου X είναι η ποσότητα σιλδεναφίλης η οποία απομένει να απορροφηθεί. Επειδή η K_a χρησιμοποιείται εδώ για να περιγράψει τη συνολική απομείωση της σιλδεναφίλης από την περιοχή απορρόφησης, η ποσότητα X του φαρμάκου, το οποίο απομένει στην περιοχή της απορρόφησης σε κάθε χρονική στιγμή θα περιγράφεται από την ακόλουθη γενική σχέση $X = F D e^{-K_{el} t}$, όπου με $K_{el} = 0.26 \text{ h}^{-1}$ συμβολίζεται η ολική σταθερά του ρυθμού κάθαρσης η οποία έχει εδραιωθεί από κλινικές δοκιμές.

$$\text{Οπότε προκύπτει } A = F D \frac{K_a}{K_a - K_{el}} (e^{-K_{el} t} - e^{-K_a t}) \quad (6)$$

Η σχέση (6) στη συνέχεια μετατράπηκε ώστε να περιγράψει χρόνο-εξαρτώμενες συγκεντρώσεις φαρμάκου διαιρώντας τα δυο μέλη της με τον όγκο κατανομής ενώ υπολογίστηκε και η συνεισφορά του ενεργού μεταβολίτη η οποία έχει εδραιωθεί από κλινικές δοκιμές με την εισαγωγή του παράγοντα $A = 1,2$ οπότε ο εφευρέτης της παρούσας εφεύρεσης κατέληξε στην τελική βασική σχέση της προσομοίωσης

$$C = F A \frac{D}{V} \frac{K_a}{K_a - K_{el}} (e^{-K_{el} t} - e^{-K_a t}) \quad (7a)$$

Όπου $V = 105 \text{ L}$, ο εδραιωμένος συνολικός όγκος κατανομής της σιλδεναφίλης.

Η σχέση του νέου προτύπου προσομοίωσης (7a) θα δώσει με αντικατάσταση των γνωστών σταθερών $C = 52.739 (e^{-0.26 t} - e^{-2.6 t})$ (7)

Η γραφική απεικόνιση της (7), περιγράφει τη μεταβολή της ολικής συγκέντρωσης της σιλδεναφίλης στο πλάσμα υγιών ασθενών σε μονάδα μέτρησης ng/ml, σε σχέση με το χρόνο, κατόπιν χορήγησης εφάπαξ δόσης σιλδεναφίλης 10 mg και παρουσιάζεται στην Εικόνα 6. Όπως καθίσταται αντιληπτό, συγκρινόμενο με τη γραφική απεικόνιση αναφοράς της Εικόνας 5 η οποία προέρχεται από έγκυρα κλινικά δεδομένα το πρότυπο προσομοίωσης της παρούσας εφεύρεσης με ακρίβεια προβλέπει τη συγκέντρωση στο πλάσμα της σιλδεναφίλης κατόπιν per os χορήγησης υπό νηστεία 10 mg στον υγιή πληθυσμό 58 ετών.

Μετατρέποντας τη συγκέντρωση σε μονάδες μέτρησης nM η σχέση (7) παίρνει τη μορφή της σχέσης $C = 24.998 (e^{-0.26 t} - e^{-2.6 t})$ η γραφική παράσταση της οποίας αποκαλύπτεται στην Εικόνα 7.

Ως σταθερά αναστολής (K_i) ορίζεται η συγκέντρωση εκείνη της σιλδεναφίλης η οποία απαιτείται ώστε να οδηγήσει σε ελάττωση του ολικού ρυθμού της διεργασίας της ενζυμικής αναστολής στο μισό [1,2]. Συνεπώς, όσο μικρότερη είναι η K_i , τόσο μικρότερη ποσότητα φαρμάκου απαιτείται ώστε να αναστείλει την ενεργότητα του ενζύμου. Εάν η K_i είναι πολύ μεγαλύτερη από τη μέγιστη συγκέντρωση σιλδεναφίλης στο πλάσμα στην οποία εκτίθεται ο ασθενής, τότε το φάρμακο δεν είναι πιθανόν να αναστείλει τη δράση του ενζύμου. Καθίσταται αντιληπτό λοιπόν ότι η εδραιωμένη τιμή $K_i = 1$ της σιλδεναφίλης μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τη σχέση (7) για την ανάδειξη της τιμής του κλάσματος

[I]/K_i ως αξιόπιστου εργαλείου φαρμακοδυναμικής πρόβλεψης. Ο όρος [I] συμβολίζει την μέση τιμή της C_{max} σε κατάσταση ισορροπίας της σιλденаφίλης και του UK-103,320 στην ενεργή περιοχή των υποδοχέων της PDE5, κατόπιν εφάπαξ χορήγησης 10 mg per os δόσης [3,4]. Όσο εγγύτερα η συγκέντρωση σιλденаφίλης βρίσκεται στην τιμή της σταθεράς K_i τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα το φάρμακο να αναστείλει αποτελεσματικά τη δράση του ενζύμου ή και να προκαλέσει αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα τα οποία αποτελούν υποστρώματα του συγκεκριμένου ενζύμου. Επομένως όπως ο ρυθμός αυξάνεται έτσι αυξάνεται και η πιθανότητα αλληλεπίδρασης.

Ο FDA προτείνει την ακόλουθη προσέγγιση ώστε να προσδιορισθεί και ποσοτικά η πιθανότητα αποτελεσματικής αναστολής του ενζύμου και επομένως η πιθανότητα επίτευξης αποτελεσματικής φαρμακολογικής απόκρισης. Αν ο ρυθμός [I]/K_i είναι < 0.1 τότε η πρόβλεψη είναι ότι η αλληλεπίδραση του φαρμάκου και υποδοχέα είναι από μη πιθανή έως απρόσμενη, αν ο ρυθμός [I]/K_i είναι > 0.1 τότε είναι πιθανή και αν [I]/K_i > 1 η αλληλεπίδραση είναι σίγουρη. Εφαρμόζοντας την οδηγία του FDA στο πρότυπο μας για τη συγκέντρωση σε nM της συνδεδεμένης σιλденаφίλης στο διαμέρισμα του σπληγγώδους σώματος σε συνθήκες ψευδο-ισορροπίας και χωρίς να ληφθούν υπόψη άλλες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, η γραφική απεικόνιση λαμβάνει τη μορφή η οποία παρουσιάζεται στη Εικόνα 8. Στην Εικόνα 8 δηλαδή, αποκαλύπτεται το εύρος αποτελεσματικότητας και η πιθανή αποτελεσματική συγκέντρωση του συνδεδεμένου φαρμάκου εντός του σπληγγώδους σώματος σε συνθήκες νηστείας, σε δειγματοληψία σε υγιείς άρρενες. Το πρότυπο προσομοίωσης αυτό, αποδεικνύει πέραν αμφιβολίας για πρώτη φορά ότι η σιλденаφίλη μπορεί να είναι αποτελεσματική σε υγιείς πληθυσμούς σε δόσεις των 10 mg, δηλαδή σε περιοχή δόσεων η οποία είναι κατά περισσότερο από 200% ελαττωμένη σε σχέση με την κρατούσα αντίληψη η οποία έχει θέσει το όριο ΕΑΣ στο κατώφλι των 25 mg.

Όπως περιγράφηκε εξαιτίας της έγκρισης της σιλденаφίλης ως θεραπεία για τη ΣΔ το 1998, τεράστιος όγκος πληροφορίας φαρμακοκινητικών και δεδομένων φαρμακοαποτελεσματικότητας έχει συσσωρευθεί για τη συγκεκριμένη δραστική ουσία. Η μέγιστη συγκέντρωση σιλденаφίλης στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1 h, και η ημιζωή της ολικής κάθαρσης προσδιορίζεται στις 3.7 h. Επομένως, ο ιδανικός χρόνος θεραπευτικής δράσης εντοπίζεται όπως αναφέρθηκε ήδη από τα 30 min και όχι αργότερα των 4 h. Το φάρμακο απομακρύνεται από το πλάσμα διαμέσου του ηπατικού μεταβολισμού και σε 24 h τα επίπεδα του στο πλάσμα ελαττώνονται κάτω από το όριο των νανογραμμομοριακών ποσοτήτων.

Πάρα ταύτα, σημαντικός αριθμός κλινικών πορισμάτων καταδεικνύουν ότι τα φαρμακολογικά αποτελέσματα απόκρισης της σιλденаφίλης γίνονται αντιληπτά σε χρόνους μεταγενέστερους του προτεινόμενου θεραπευτικού της παραθύρου. Ειδικότερα η σιλденаφίλη έχει βρεθεί αποτελεσματική στο 60% και στο 33% των αρρένων με ΣΔ 8h και 12 h αντίστοιχα κατόπιν χορήγησης per os εφάπαξ δόσης (Gingell et al., 2004). Ιδιαίτερα υψηλοί ρυθμοί φαρμακολογικής απόκρισης (74%) στη θεραπεία με σιλденаφίλη έχουν αναφερθεί 12 h κατόπιν χορήγησης σε ανοικτές τιλοποιημένες μελέτες απόκρισης (Moncada et al., 2004). Τα αποτελέσματα της σιλденаφίλης φαίνεται επίσης να διαρκούν περισσότερο από 24 h σε ασθενείς οι οποίοι έχουν πρόσφατα ξεκινήσει αγωγή σιλденаφίλης για την αντιμετώπιση της ΣΔ (Steidle et al., 2007). Για να εξηγηθούν παρόμοια και συχνά απαντώμενα φαινόμενα, προτάθηκε ότι η σιλденаφίλη διατηρείται και συσσωρεύεται στα αγγειακά λεία μυϊκά κύτταρα του πέους πέραν του χρόνου κάθαρσης από το πλάσμα εξαιτίας της σύνδεσής της σε περιοχές υπερυψηλής συγγένειας της PDE5 (Francis et al., 2008). Οι υψηλότερες από τις αναμενόμενες συγκεντρώσεις αυτές της σιλденаφίλης οδηγούν σε υψηλότερη δραστική ενέργεια για την PKG και επομένως στην επέκταση της διάρκειας της δραστικής ενέργειας της σιλденаφίλης, όταν η συγκέντρωση της πέφτει κάτω από τα όρια θεραπευτικής δράσης έξω από το κύτταρο.

Συνηγορώντας με την υπόθεση αυτή, οι Blount et al ανακάλυψαν το 2007 ότι κατά την αύξηση του cGMP η σιλδεναφίλη άμεσα μετατρέπεται το καταλυτικό κέντρο του ενζύμου της PDE5, σε μια διαμορφωτική δομή υψηλότερης συνάφειας και αποτρέπει ισχυρότερα την υδρόλυση του cGMP επάγοντας έτσι την αύξηση των επιπέδων του. Οι δυο αυτές

5 διεργασίες μετατρέπουν το ένζυμο σε μια διαμόρφωση υψηλής κατάστασης συνάφειας ενισχύοντας τη δραστηριότητα της σιλδεναφίλης. Η τελευταία καθίσταται περισσότερο αποτελεσματική, δραστική εξαιτίας της μετάλλαξης της διαμόρφωσης της PDE5 από κατάσταση χαμηλής συγγένειας σε υψηλής και συνεπώς η αποδιάταξη της δυναμικής της ανασταλτικής δράσης της σιλδεναφίλης καθυστερεί [5].

10 Αυτή η ανακάλυψη τεκμηριώνεται από κλινική πληροφορία η οποία καταδεικνύει ότι το φάρμακο είναι αποτελεσματικό ακόμη και πολύ αργότερα από την ονομαστική ημιπερίοδο ζωής του (Moncada et al., 2004; Gupta et al., 2005; Valiquette et al., 2005). Εξαιτίας δε της διαμορφωτικής μετάπτωσης του ενζυμικού ενεργού κέντρου, συγκέντρωση της

15 σιλδεναφίλης 1nM παρουσιάζεται ικανή να επάγει περίπου το 80% της αναστολής της PDE σε in vitro πειράματα. Επομένως το γεγονός αυτό θέτει τους αρχικούς υπολογισμούς της IC₅₀ της σιλδεναφίλης για τη PDE5 3.5–8.5 (nM) υπό αμφισβήτηση και συμφωνεί με το πρότυπο προσομοίωσης της παρούσας εφεύρεσης. Στην Εικόνα 9, επώαση με cGMP αυξάνει τη δραστηριότητα της αναστολής της καταλυτικής δράσης της PDE από PDE5

20 αναστολείς. Η PDE5 (6 μM) επωάστηκε για 15 min, ή 5 h στους 4°C με η απουσία cGMP (2.5 mM). Κατόπιν διάλυσης το ένζυμο προστέθηκε στο μείγμα δοκιμής της αντίδρασης το οποίο περιείχε αυξανόμενες συγκεντρώσεις σιλδεναφίλης (άνωθεν καμπύλη) ή ταδαφαφίλης (κάτωθεν καμπύλη). Στην Εικόνα 10Α, οι καμπύλες αναστολής της σιλδεναφίλης σχεδιάστηκαν με τη χρήση του (GraphPad Prism 2.0C) και απεικονίζουν

25 την παρουσία δυο καταστάσεων για την αναστολή της cGMP-ενεργοποιημένης PDE5 από τη σιλδεναφίλη.

Επιπροσθέτως, πρόσφατη έρευνα καταδεικνύει ότι η υψηλή εκλεκτικότητα της PDE5 για τη σιλδεναφίλη μπορεί να επιτευχθεί όχι μόνον διαμέσου της ενεργοποίησης από την

30 αύξηση του cGMP, αλλά επίσης και από την ανεξάρτητη ρύθμιση της PDE5 στη μη ενεργοποιημένη της μορφή. Η μη ενεργοποιημένη PDE5 εμφανίζει υπερυψηλή συγγένεια για αναστολή από τη σιλδεναφίλη η οποία είναι υπεύθυνη για τα θεραπευτικά αποτελέσματα της τελευταίας σε χαμηλές δόσεις [6]. Η PDE5 εμφανίζει δυο ρυθμιστικές περιοχές υψηλής ομολογίας, την GAF-A και GAF-B. Οι Ribalkina et al απέδειξαν ότι η

35 PDE5 μετατρέπεται από χαμηλής ενεργότητας κατάσταση σε υψηλής σύμφωνα κατά τη σύνδεση του cGMP με την GAF-A περιοχή με υψηλότερη ευαισθησία για τη σιλδεναφίλη (EMBO J 22:469–478, 2003). Η φαινόμενη συγγένεια της σιλδεναφίλης αναβαθμίζεται από την τάξη εύρους των νανογραμμαρίων σε αυτή των πικογραμμαρίων, προσφέροντας αδιάσειστα στοιχεία για την εμφάνιση μίας υπερυψηλής κατάστασης ευαισθησίας στην

40 αναστολή της PDE5 από τη σιλδεναφίλη. Στη εικόνα 10B, αποδίδεται σχηματικά η φαινόμενη συγγένεια της σιλδεναφίλης η οποία αυξήθηκε από την τάξη των συγκεντρώσεων νανογραμμαρίων σε αυτήν του εύρους των πικογραμμαρίων, τεκμηριώνοντας την ύπαρξη μίας υπερυψηλής κατάστασης ευαισθησίας της PDE5 στην αναστολή από τη σιλδεναφίλη. Με άλλα λόγια, ακόμη και η μη ενεργοποιημένη από το

45 cGMP PDE5 αναστέλλεται από τη σιλδεναφίλη αποτελεσματικά in vitro στο εύρος των συγκεντρώσεων πικογραμμαρίων όπως εικονίζεται στο εποπτικό διάγραμμα της Εικόνας 11. Η παρουσία των δύο αυτών διαφορετικών διαμορφωτικών καταστάσεων τεκμηριώθηκε και κλινικά από τους (Corbin et al., 2003; Blount et al., 2004). Οι μελέτες αυτές κατέδειξαν δύο κινητικές συνιστώσες (αργή και γρήγορη), και δύο τιμές σταθεράς

50 σύνδεσης K_d έχουν προσδιορισθεί για τη σιλδεναφίλη στα 14.7 nM και 0.7 nM. Επομένως η υψηλή συγγένεια σύνδεσης της PDE5 με τη σιλδεναφίλη στις περιοχές υψηλής συγκέντρωσης της PDE5 προσδίδει τις κατάλληλες συνθήκες για την παρατεταμένη αναστολή της cGMP-ενεργοποιημένης PDE5 όταν προκύπτει η οργανική απαίτηση για NO/cGMP ακόμη και κατόπιν παρέλευσης μακρού χρονικού διαστήματος από μία εφάπαξ

55 δόση σιλδεναφίλης.

- Συμπερασματικά, δημοσιευμένη και εξακριβωμένη από πολλαπλές πηγές πληροφορία τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* επίπεδο τεκμηριώνει αφενός μεν ότι όταν η cGMP αυξάνεται η PDE5 συνδεόμενη με τον προσδέτη στο καταλυτικό της κέντρο υιοθετεί μια
- 5 διαμόρφωση υψηλής συγγένειας και αφετέρου ότι ακόμη και η μη ενεργοποιημένη PDE5 δύναται να υιοθετήσει διαμορφωτικές καταστάσεις χαρακτηριζόμενες από πικομοριακές συγκεντρώσεις ευαισθησίας αναστολής από τη σιλденаφίλη. Αυτές οι ευαίσθητες φυσιολογικές ή / και συνδεόμενες με το μηχανισμό δράσης της σιλденаφίλης παράμετροι δεν είχαν ανακαλυφθεί και δεν ήταν εφικτό να ληφθούν υπόψη όταν τα προϊόντα
- 10 σιλденаφίλης αρχικά εγκρίθηκαν. Όμως οι παράμετροι αυτοί οι οποίοι καταδεικνύουν την παρατεταμένη διατήρηση της σιλденаφίλης στο ενεργό κέντρο είναι σημαντικοί για το σχεδιασμό νέων θεραπευτικών στρατηγικών με μειωμένες δόσεις σιλденаφίλης για ασθενείς με ΣΔ.
- 15 Περαιτέρω, στο βασικό φυσιολογικό πρότυπο προσομοίωσης της παρούσας εφεύρεσης, τόσο οι αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα όσο και η επίδραση ενδείξεων νόσων όπως μεταξύ άλλων ενδεικτικά η ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια δεν έχουν ακόμη ληφθεί υπόψη. Οι συνθήκες αυτές όπως περιεγράφηκε αναλυτικά σύμφωνα με υφιστάμενα κλινικά ευρήματα συνδέονται με μη αναλογική και ενίοτε επικίνδυνη αύξηση της
- 20 συγκέντρωσης της σιλденаφίλης στο πλάσμα. Σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση, το φαινόμενο αυτό αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση δόσεων σιλденаφίλης χαμηλότερης ισχύος. Για τον υπολογισμό των αρχικών δόσεων αυτών εφαρμόζεται το πρότυπο προσομοίωσης της σχέσης (7α) αντικαθιστώντας στη θέση των F και K_0 τις διάφορες τιμές της βιοδιαθεσιμότητας F_{sp} και σταθεράς απομάκρυνσης Ke_{sp} οι οποίες
- 25 αντιπροσωπεύουν την κάθε ειδική πληθυσμιακή ομάδα όπως αποκαλύπτεται ενδεικτικά στο Παράδειγμα 1. Εφόσον η F_{sp} και η Ke_{sp} όλων των προαναφερόμενων ειδικών πληθυσμών μπορεί μόνο να είναι υψηλότερη και χαμηλότερη αντίστοιχα σε σχέση με τις αντίστοιχες F και K_0 των υγιών πληθυσμών, η εφαρμογή της αποκαλυπτόμενης μεθόδου υπολογισμού παράγει τις ακόλουθες ενσωματώσεις για τους ειδικούς πληθυσμούς όπως
- 30 αυτές περιγράφονται στις αξιώσεις από 4 έως 7. Οι ενσωματώσεις αυτές αφορούν φαρμακευτικές συνθέσεις δισκίων σιλденаφίλης με εύρος περιεκτικότητας της δραστικής από 6 έως 22 mg οι οποίες ουδέποτε έχουν προταθεί στη βιβλιογραφία αλλά ούτε και έχουν λάβει έγκριση κυκλοφορίας εξαιτίας της εδραιωμένης πλάνης ότι η χρήση τους δε θα συνοδεύονταν από ουσιαστικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα.
- 35 Σε μια ενσωμάτωση, η παρούσα εφεύρεση περιγράφει ένα φαρμακευτικό σκεύασμα μορφής δισκίου το οποίο περιέχει 6.0 έως 8.0 mg δραστικής ουσίας σιλденаφίλης, η σύνθεση του οποίου περιέχει από 0.2 έως 10 % w/w σιλденаφίλης, 20 έως 90% w/w αραιωτικού, 0.5 έως 10% w/w συνδετικού, 1 έως 20 % w/w αποσαρθρωτικού και 0.1 έως
- 40 2% w/w επιπαστικού ή λιπαντικού και το οποίο αποτελεί σύνθεση δισκίου σιλденаφίλης με υποβαθμισμένη περιεκτικότητα δραστικής σε σύγκριση με το δισκίο 25 mg σιλденаφίλης όπως αυτό περιγράφεται στην αίτηση λήψης αδείας κυκλοφορίας με αριθμό πρωτοκόλλου EU/1/98/077/010 όπως αυτή εγκρίθηκε από τον EMA στις 14 Σεπτεμβρίου 1998 και όπως επίσης περιγράφεται στην αίτηση λήψης αδείας κυκλοφορίας με αριθμό
- 45 πρωτοκόλλου 020895 όπως αυτή εγκρίθηκε από τον FDA στις 27 Μαρτίου 1998.
- 50 Σε μια ενσωμάτωση, η παρούσα εφεύρεση περιγράφει ένα φαρμακευτικό σκεύασμα μορφής δισκίου το οποίο περιέχει 8.0 έως 10.0 mg δραστικής ουσίας σιλденаφίλης, η σύνθεση του οποίου περιέχει από 0.2 έως 10 % w/w σιλденаφίλης, 20 έως 90% w/w αραιωτικού, 0.5 έως 10% w/w συνδετικού, 1 έως 20 % w/w αποσαρθρωτικού και 0.1 έως 2% w/w επιπαστικού ή λιπαντικού και το οποίο αποτελεί σύνθεση δισκίου σιλденаφίλης με υποβαθμισμένη περιεκτικότητα δραστικής σε σύγκριση με το δισκίο 25 mg σιλденаφίλης όπως αυτό περιγράφεται στην αίτηση λήψης αδείας κυκλοφορίας με αριθμό πρωτοκόλλου EU/1/98/077/010 όπως αυτή εγκρίθηκε από τον EMA στις 14 Σεπτεμβρίου

1998 και όπως επίσης περιγράφεται στην αίτηση λήψης αδείας κυκλοφορίας με αριθμό πρωτοκόλλου 020895 όπως αυτή εγκρίθηκε από τον FDA στις 27 Μαρτίου 1998.

- 5 Σε μια ενσωμάτωση, η παρούσα εφεύρεση περιγράφει ένα φαρμακευτικό σκεύασμα μορφής δισκίου το οποίο περιέχει 20.0 έως 22.0 mg δραστικής ουσίας σιλденаφίλης, η σύνθεση του οποίου περιέχει από 0.2 έως 10 % w/w σιλденаφίλης, 20 έως 90% w/w αραιωτικού, 0.5 έως 10% w/w συνδετικού, 1 έως 20 % w/w αποσαρθρωτικού και 0.1 έως 2% w/w επιπαστικού ή λιπαντικού και το οποίο αποτελεί σύνθεση δισκίου σιλденаφίλης με υποβαθμισμένη περιεκτικότητα δραστικής σε σύγκριση με το δισκίο 25 mg
- 10 σιλденаφίλης όπως αυτό περιγράφεται στην αίτηση λήψης αδείας κυκλοφορίας με αριθμό πρωτοκόλλου EU/1/98/077/010 όπως αυτή εγκρίθηκε από τον EMA στις 14 Σεπτεμβρίου 1998 και όπως επίσης περιγράφεται στην αίτηση λήψης αδείας κυκλοφορίας με αριθμό πρωτοκόλλου 020895 όπως αυτή εγκρίθηκε από τον FDA στις 27 Μαρτίου 1998.
- 15 Όπως χρησιμοποιείται στην παρούσα εφεύρεση ο όρος "σιλденаφίλη" σημαίνει την ελεύθερη βάση σιλденаφίλης και τα φαρμακευτικά αποδεκτά της άλατα και διαλύματα. Σε μια προτεινόμενη ενσωμάτωση, η σιλденаφίλη βρίσκεται υπό μορφή άλατος. Η περιεκτικότητα % κατά βάρος της σιλденаφίλης στη σύνθεση του κάθε δισκίου της παρούσας εφεύρεσης είναι από 0.2% έως 10% w/w. Κατά προτίμηση η περιεκτικότητα %
- 20 κατά βάρος της σιλденаφίλης εντός κάθε δισκίου είναι από 0.2% έως 5% w/w.

- Η παρούσα εφεύρεση περιλαμβάνει φαρμακευτικές συνθέσεις οι οποίες περιέχουν σιλденаφίλη μικροκονιοποιημένη ή νανοσωματίδια σιλденаφίλης με σωματίδια τα οποία έχουν μέσο μέγεθος μικρότερο των δυο 2 microns ή μείγματα αυτών σε κάθε αναλογία και
- 25 κάθε κατά βάρος περιεκτικότητα. Η επιφάνεια των νανοσωματιδίων σιλденаφίλης εξαρτάται από έναν ή περισσότερους σταθεροποιητές και μέσα διαβροχής. Περαιτέρω, τα νανοσωματίδια της σιλденаφίλης παρουσιάζουν επαρκή διασπορά, εξασφαλίζοντας ότι το μέσο μέγεθος σωματιδίου της διεσπαρμένης δραστικής είναι όχι μεγαλύτερο από 2 microns. Ειδικότερα τα νανοσωματίδια σιλденаφίλης έχουν μέσο μέγεθος πρακτικά
- 30 μικρότερο από 2000 nm (2 microns), κατά προτίμηση μικρότερο των 1000 nm, προτιμότερο δε κάτω των 500 nm, ακόμη προτιμότερο κάτω των 250 nm και στην ιδανική περίπτωση κάτω των 100 nm. Με τον όρο «μέσο μέγεθος πρακτικά μικρότερο από 2000 nm» εννοούμε ότι τουλάχιστον 50% της σιλденаφίλης έχει μέσο μέγεθος μικρότερο από 2000 nm, προτιμότερο 70% της σιλденаφίλης έχει μέσο μέγεθος μικρότερο από 2000 nm
- 35 και ακόμα προτιμότερο, 90% έχει μέσο μέγεθος μικρότερο από 2000 nm, όπως αυτό προσδιορίζεται με δυναμική σκέδαση φωτός, με περίθλαση ακτίνας laser και με χρήση ηλεκτρονικής μικροσκοπίας.

- Σε άλλες ενσωματώσεις της παρούσας εφεύρεσης τα νανοσωματίδια σιλденаφίλης παρουσιάζουν μέσο μέγεθος μικρότερο ή περίπου ίσο με 1900 nm, μικρότερο ή περίπου
- 40 ίσο με 1800 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1700 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1600 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1500 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1400 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1300 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1200 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1100 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 1000 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 900
- 45 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 800 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 700 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 600 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 500 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 400 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 300 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 250 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 200 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 150 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 100 nm, μικρότερο ή περίπου ίσο με 75 nm και μικρότερο ή περίπου ίσο
- 50 με 50 nm.

- Τα υφιστάμενα σκευάσματα είναι δισκία με περιεκτικότητα σιλденаφίλης 25 mg, 50 mg ή 100 mg. Τα δισκία των 100 mg χρησιμοποιήθηκαν ως δισκία αναφοράς για τον EMA και τον FDA ως το σκεύασμα στο οποίο στηρίχθηκε ο φάκελος υποβολής αίτησης
- 55 κυκλοφορίας τους. Όσον αφορά τον EMA και τον FDA σύμφωνα με τις οδηγίες τους οι

οποίες αφορούν μελέτες βιοδιαθεσιμότητας και βιοϊσοδυναμίας για σκευάσματα λαμβανόμενα δια της στοματικής οδού, η βιοϊσοδυναμία προσδιορίζεται ως η απουσία ουσιαστικής διαφοράς στο ρυθμό και την έκταση με την οποία η δραστική ουσία ή το δραστικό συστατικό καθίσταται διαθέσιμο, στην περιοχή δράσης του φαρμάκου όταν αυτό χορηγείται στην ίση γραμμομοριακή δόση σε ίδιες συνθήκες, βάση κατάλληλης κλινικής τεκμηρίωσης.

Οι φαρμακευτικές συνθέσεις οι οποίες αξιώνονται από την παρούσα εφεύρεση περιέχουν χαμηλότερες περιεκτικότητες σε δραστική ουσία σιλδεναφίλης από τα υφιστάμενα σκευάσματα και επομένως παρουσιάζουν υποβαθμισμένη φαρμακοδυναμική ισχύ δράσης σε σύγκριση με τη χαμηλότερη υφιστάμενη περιεκτικότητα των υφιστάμενων δισκίων σιλδεναφίλης, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι οι συνθέσεις δισκίων της παρούσας εφεύρεσης τα οποία περιέχουν από 6.0 έως 8.0 mg, 8.0 έως 10.0 mg, 10.0 έως 12.0 mg, 12.0 έως 14.0 mg, 14.0 έως 16.0 mg, 16.0 έως 18.0, 18.0 έως 20.0 και 20.0 έως 22.00 mg σιλδεναφίλης δεν αποτελούν βιοϊσοδύναμα εν συγκρίσει με οποιοδήποτε υφιστάμενο σκεύασμα σιλδεναφίλης. Αντιθέτως, οι φαρμακευτικές συνθέσεις δισκίων της παρούσας εφεύρεσης, προσφέρουν νέες εναλλακτικές δόσεις αφού η περιεκτικότητα σε σιλδεναφίλη έχει ελαττωθεί σε σχέση με τα υφιστάμενα σκευάσματα οδηγώντας επίσης και σε ελάττωση των παρενεργειών και των ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων οι οποίες σχετίζονται με τις υψηλότερες δόσεις σιλδεναφίλης.

Σε μία ενσωμάτωση, η παρούσα εφεύρεση αποκαλύπτει μια διαδικασία παραγωγής των δισκίων σιλδεναφίλης τα οποία περιγράφονται στην αξίωση 1 και η οποία αποτελείται από τα εξής βήματα: α) ανάμιξη ενός τουλάχιστον αποδεκτού από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία φορέα αποτελούμενου από κατάλληλο αραιωτικό, συνδετικό, αποσαρθρωτικό και επιπαστικό μέσο με σιλδεναφίλη ή ανάμιξη τουλάχιστον ενός αποδεκτού από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία φορέα αποτελούμενου από κατάλληλο αραιωτικό, συνδετικό, αποσαρθρωτικό, επιπαστικό με κρυσταλλικά νανοαιωρήματα τα οποία περιέχουν σιλδεναφίλη εγκλεισμένη ή διαμοιρασμένη σε κάποιο αραιωτικό όπως μαννιτόλη, λακτόζη, σουκρόζη ή οποιοδήποτε άλλο σύμφωνα με τους κανόνες της τέχνης β) συμπίεση του προκύπτοντος μείγματος του βήματος α) i) σε δισκία ii) σε επικαλυμμένα δισκία του βήματος β), προαιρετικά.

Σε μια άλλη ενσωμάτωση, μία σύνθεση δισκίου σιλδεναφίλης της παρούσας εφεύρεσης δεν είναι βιοϊσοδύναμη με καμία σύνθεση δισκίου των υφιστάμενων σκευασμάτων σιλδεναφίλης αφού περιέχει ελαττωμένη συγκέντρωση σιλδεναφίλης. Η AUC_{0-t} συμβολίζει την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα, σε συνάρτηση με το χρόνο από τη λήψη του σκευάσματος έως την τελευταία μετρήσιμη συγκέντρωση. Η AUC_{0-inf} συμβολίζει την επιφάνεια κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα, σε συνάρτηση με το χρόνο από τη λήψη του σκευάσματος έως το άπειρο. Τα νανοσωματίδια τα οποία περιγράφονται στην παρούσα εφεύρεση μπορούν να παρασκευασθούν από τις γνωστές τεχνικές οι οποίες περιλαμβάνουν χωρίς να περιορίζονται την υγρή άλεση, την ομογενοποίηση υψηλής πίεσης, συνδυασμούς των ανωτέρω όπως και ιεραρχικές προσεγγίσεις κρυστάλλωσης.

Κατά προτίμηση, χρησιμοποιείται η μέθοδος υγρής άλεσης για την προετοιμασία του νανοαιωρήματος σιλδεναφίλης. Η σιλδεναφίλη διασπείρεται σε μορφή κόνις σε υδατικό διάλυμα ενός κατάλληλου σταθεροποιητή και τα αιώρημα το οποίο προκύπτει προστίθεται στη συνέχεια σε δεξαμενή άλεσης η οποία έχει ήδη πληρωθεί κατά το 85% του όγκου της με μέσο άλεσης. Το μέσο άλεσης μπορεί να είναι χάντρες άλεσης διαμέτρου από 0.1 mm έως 5.0 mm. Το αιώρημα αλέθεται έως ότου επιτευχθεί ο επιθυμητός λεπτός διαμερισμός των σωματιδίων σιλδεναφίλης με μέγεθος μικρότερο των 2 microns. Ως κατάλληλος σταθεροποιητής ορίζεται οποιοδήποτε πολυμερές ή μη πολυμερές έκδοχο, ικανό να προσκολληθεί στην επιφάνεια των κρυστάλλων σιλδεναφίλης και να αποτρέψει τη συσσωμάτωσή τους. Μία μη εξουθενωτική λίστα παραδειγμάτων τέτοιων

σταθεροποιητών περιλαμβάνει την υδρόξυλο-πρόπυλο-μέθυλο-κυτταρίνη (HPMC, Pharmacoat 603), καθώς και άλλα έκδοχα τα οποία είναι γνωστά σε όσους κατέχουν και εξασκούν την τέχνη ή σε συνδυασμό με κατάλληλους διαβρεκτικούς φορείς όπως είναι το θειικό δωδεκυλικό νάτριο ή άλλες παρόμοιες ουσίες.

5

Τα παραγόμενα αιωρήματα προκύπτουν επαρκώς στερεοποιημένα παρουσία του αραιωτικού μέσου κατόπιν εφαρμογής της κατάλληλης μεθόδου και η οποία σύμφωνα με την παρούσα εφεύρεση είναι η ξήρανση με ψεκασμό, η ξήρανση με ψύξη ή η επικάλυψη με ψεκασμό σε αδρανείς κόκκους. Το προκύπτον στερεοποιημένο προϊόν χρησιμοποιείται είτε απευθείας ως έχει ή κατόπιν άλεσης σε κόνις ελεύθερης ροής κατάλληλης για την παραγωγή δισκίων. Κατάλληλα αραιωτικά για την στερεοποίηση του ναοαιωρήματος της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να είναι ένα ή περισσότερα έκδοχα ικανά να προσδώσουν τη μαζική επιφάνεια η οποία απαιτείται για την εναπόθεση των ναοκρυστάλλων. Μία μη εξουθενωτική λίστα τέτοιων ουσιών περιλαμβάνει τη λακτόζη, τη μαννιτόλη, τη σουκρόζη, τη δεξτρόζη, τη σορβιτόλη ή μείγματά τους. Περαιτέρω, τα στερεοποιημένα ναοαιωρήματα παρουσιάζουν επαρκή επαναιωρησιμότητα, εξασφαλίζοντας ότι το μέσο μέγεθος των ναοσωματιδίων είναι μικρότερο των 2 microns, όπως αυτό προσδιορίστηκε με τη μέθοδο της δυναμικής σκέδασης φωτός ή με μέθοδο περίθλασης με laser ή με μικροσκοπικές μεθόδους.

10

15

20

Η σύνθεση δισκίων της παρούσας εφεύρεσης μπορεί να ετοιμασθεί από οποιαδήποτε από τις γνωστές τεχνικές οι οποίες αφορούν την απευθείας συμπίεση, την υγρή κοκκοποίηση, την ξηρή κοκκοποίηση, τη ξήρανση ψεκασμού και τη διασπορά στέρεων. Οι συνθέσεις δισκίων περιέχουν σιλδεναφίλη (μικροκονιοποιημένη, ως ναοσωματίδιο ή μείξη τους) αναμεμιγμένη με έναν κατάλληλο φαρμακευτικό φορέα αποτελούμενο από κατάλληλο αραιωτικό, συνδετικό, αποσαθρωτικό και λιπαντικό μέσο. Κατά προτίμηση, η μέθοδος της απευθείας συμπίεσης χρησιμοποιείται για τη παρασκευή των δισκίων σιλδεναφίλης της παρούσας εφεύρεσης τα οποία στη συνέχεια επικαλύπτονται προαιρετικά με τη χρήση κατάλληλου αιωρήματος επικάλυψης.

25

30

Κατάλληλο αραιωτικό μέσο σε μία σύνθεση δισκίων της παρούσας εφεύρεσης δύναται να είναι ένα ή περισσότερα υδατοδιαλυτά ή μη συστατικά ή μείξη τους, τα οποία έχουν την ιδιότητα να σχηματίζουν ογκώδη μάζα του επιθυμητού μεγέθους του δισκίου. Κατάλληλα αραιωτικά περιλαμβάνουν ανόργανα φωσφορικά όπως όξινο φωσφορικό ασβέστιο, σακχαράζες όπως διάφορες στέρεες μορφές λακτόζης (άνυδρης ή μονοϋδρικής), μαννιτόλη, σορβιτόλη, δεξτρόζη, κυτταρίνη και παράγωγα κυτταρινών όπως μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και ανάλογα. Κατά προτίμηση, επιλέγεται ένα αδιάλυτο στο νερό αραιωτικό όπως το όξινο ανθρακικό ασβέστιο. Το αραιωτικό συμμετέχει σε κατάλληλη κατά βάρος περιεκτικότητα από 20 έως 90 % w/w στην ολική σύνθεση.

35

40

Κατάλληλο ξηρό συνδετικό μέσο σε μία σύνθεση δισκίων της παρούσας εφεύρεσης δύναται να είναι ένα ή περισσότερα συστατικά τα οποία είναι ικανά να εξυπηρετήσουν τον ενδοσωματιδιακό σχηματισμό δεσμών και περιλαμβάνουν κυτταρίνες και παράγωγα τους όπως μικροκρυσταλλική κυτταρίνη, αΐθυλο-κυτταρίνη, υδρόξυ-αΐθυλο-κυτταρίνη, υδρόξυ-πρόπυλο-κυτταρίνη, υδρόξυ-πρόπυλο-μέθυλο-κυτταρίνη, μέθυλο-κυτταρίνη, πολυβινυλοπυρρολιδίνη, πολυβινυλοπυρρολιδίνη, άμυλο, γέλη αμύλου, αλγινικό οξύ, αλγινικό ασβέστιο, ζελατίνη, τραγάκανθα, πολυαιθυλενογλυκόλη 4000, μαννιτόλη και άλλα ανάλογα. Το ξηρό συνδετικό συμμετέχει σε κατάλληλη κατά βάρος περιεκτικότητα από 0.5-10 % w/w στην ολική σύνθεση.

45

50

Κατάλληλο αποσαθρωτικό μέσο σε μία σύνθεση δισκίου της παρούσας εφεύρεσης δύναται να είναι ένα ή περισσότερα συστατικά ικανά να εξασφαλίσουν την αποδόμηση / καταθρυμματισμό του δισκίου όταν το τελευταίο έλθει σε επαφή με ένα υδατικό μέσο και μία μη εξουθενωτική λίστα περιλαμβάνει κυτταρίνη, νατριούχο καρβόξυ-μέθυλο-κυτταρίνη, νατριούχο κροσκαρμελλόζη, αλγινικό οξύ, αλγινικό νάτριο,

55

πολυβινυλοπυρρολιδόνη, γέλη αμύλου, υδρόξυ – πρόπυλο - κυτταρίνη χαμηλής υποκατάστασης, γλυκερινούχο άμυλο νατρίου, άμυλο και διάφορα άλλα ανάλογα. Το αποσαρθρωτικό συνδετικό συμμετέχει σε κατάλληλη κατά βάρος περιεκτικότητα από 1 έως 20 % w/w στην ολική σύνθεση.

- 5 Κατάλληλο λιπαντικό μέσο σε συνθέσεις δισκίων της παρούσας εφεύρεσης περιλαμβάνει συστατικά χημικών ενώσεων ικανά να ελαττώσουν τις τριβές ανάμεσα στην επιφάνεια του δισκίου και τα τοιχώματα της δισκιοποιητικής μηχανής κυρίως κατά την αποβολή του δισκίου από αυτήν όπως στεατικό μαγνήσιο, στεατικό ασβέστιο, μονοστεατική γλυκερόλη,
- 10 παλμιτοστεατική γλυκερόλη, λαουροσουλφονικό νάτριο, στεατικό ψευδάργυρο, στεατικό οξύ, πολυαιθυλενογλυκόλη, τάλκη και ανάλογά τους. Το λιπαντικό συμμετέχει στην ολική σύνθεση με την κατάλληλη μορφή από 0.01 έως 5 % w/w, κατά προτίμηση 0.1 έως 2 % w/w στην ολική σύνθεση.
- 15 Κατάλληλο μέσο χρωματισμού σε συνθέσεις δισκίων της παρούσας εφεύρεσης περιλαμβάνει συστατικά χημικών ενώσεων ικανά να μεταδώσουν ένα επιθυμητό χρώμα και περιλαμβάνει χρωστικές ουσίες και χρωματισμούς οι οποίοι έχουν εγκριθεί για per os χορήγηση από τον EMA και τον FDA.
- 20 Μία επικάλυψη μπορεί να εφαρμοσθεί χρησιμοποιώντας υλικά και μεθόδους γνωστά της τέχνης. Παραδείγματα τέτοιων λεπτών επικαλύψεων περιλαμβάνουν απλές υδατικές συνθέσεις επικάλυψης οι οποίες συνδυάζουν καταλληλά κυτταρινούχα πολυμερή, πλαστικοποιητές και χρωστικές όπως το ξηρό συμπύκνωμα Opadry® της Colorcon. Η επικάλυψη υμενίου μπορεί να εφαρμοστεί σε ποσότητα η οποία να αντιστοιχεί σε κατά
- 25 βάρος περιεκτικότητα μέχρι το 10% w/w της ολικής σύνθεσης. Κατάλληλοι διαλυτές επικάλυψης επιλέγονται μεταξύ νερού, ισοπροπανόλης, αιθανόλης, διχλωρομεθανίου και αναλόγων τους. Τα διαλύματα επικάλυψης μπορούν να εφαρμοστούν χρησιμοποιώντας συμβατικές τεχνικές, όπως επικάλυψη ψεκασμού ή επικάλυψη ρευστοποιημένης κλίνης ή επικάλυψη με εμβάπτιση, σύμφωνα με τους γνωστούς κανόνες της τέχνης.
- 30 Περαιτέρω, η διαφορά των τιμών της C_{max} , της AUC_{0-t} και της AUC_{0-inf} σε συνθήκες νηστείας ή λήψης φαγητού είναι κλινικά αμελητέα. Η λήψη φαγητού αναφέρεται σε άρρενες ασθενείς οι οποίοι συμμετείχαν σε κλινικές δοκιμές και οι οποίοι είχαν γευματίσει πριν από τη χορήγηση του σκευάσματος σιλδεναφίλης. Το γεύμα ήταν υψηλών λιπαρών στοιχείων πλούσιο σε θερμίδες. Τα C_{max} , AUC_{0-t} και AUC_{0-inf} μετρήθηκαν τόσο σε συνθήκες νηστείας όσο και κατόπιν λήψης φαγητού χωρίς να παρουσιάζουν ουσιαστικές φαρμακοδυναμικές διαφορές. Επομένως και οι συνθέσεις δισκίων της παρούσας εφεύρεσης λαμβάνονται πριν ή και μετά το γεύμα χωρίς να επηρεάζεται η
- 35 φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις οι οποίες αποκαλύπτονται από την παρούσα εφεύρεση, παρέχουν εναλλακτικές δόσεις, μειωμένης δραστηρικής ισχύος, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι δεν παρουσιάζουν βιοϊσοδυναμία με τα υπό κυκλοφορία σκευάσματα και επομένως η παρούσα εφεύρεση είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της ΣΔ μόνο για τους ειδικούς πληθυσμούς οι οποίοι αναφέρονται στις αξιώσεις 5-8 και περαιτέρω επειδή η ποσότητα της σιλδεναφίλης είναι σημαντικά
- 40 μειωμένη στα δισκία της εφεύρεσης οδηγεί αναπόφευκτα σε μείωση των παρενεργειών. Η εφεύρεση αυτή προσφέρει την ανεκτίμητη εναλλακτική θεραπεία της ΣΔ με αυξημένη εάν απαιτηθεί συχνότητα δόσεων, ασφαλέστερο προσδιορισμό της αρχικής δόσης, ασφαλέστερο προσδιορισμό της μέγιστης εφάπαξ δόσης, μικρότερο εύρος λάθους στη προσαρμογή των δόσεων κατά την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα στους ειδικούς
- 45 πληθυσμούς. Η εφεύρεση αποκαλύπτει δηλαδή διαφοροποιήσεις από το υφιστάμενο καθεστώς προτεινόμενων δόσεων οι οποίες καλύπτουν το κενό ανάμεσα στις μετεγκριτικές μελέτες και την ισχύουσα κλινική πρακτική. Οι διαφοροποιήσεις αυτές ικανοποιούν την πρόκληση προσαρμογής της φαρμακευτικής αγωγής με αναστολείς
- 50 PDE5 της ΣΔ για κάθε ασθενή ώστε να ικανοποιήσουν τις θεραπευτικές ανάγκες του και να βελτιώσουν τη ζωή του.
- 55

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ

Το ακόλουθα παραδείγματα, 1 για την εκτίμηση της ελάχιστης αποτελεσματικής δόσης και τα παραδείγματα μορφοποίησης 2 έως 5 είναι απολύτως ενδεικτικά και δεν 5 περιορίζουν κατά κανέναν τρόπο το πεδίο εφαρμογής της παρούσας εφεύρεσης.

Παράδειγμα 1.

10 Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της ελαττωμένης δόσης σιλденаφίλης $D = 10 \text{ mg}$ στην ειδική ομάδα πληθυσμού κίρρωτικών ασθενών

Όπου ισχύουν τα ακόλουθα κλινικά δεδομένα

$$F_{sp} = 0.21 \quad (\text{G.J. Murihead et. Al 2002})$$

$$K_a = 2.6 \text{ h}^{-1} \quad (\text{G.J. Murihead et. Al 2002})$$

$$K_{esp} = 0.163 \text{ h}^{-1} \quad (\text{G.J. Murihead et. Al 2002})$$

15

$D = 10 \text{ mg}$ D είναι η επιλεγμένη δόση αναφοράς για το συγκεκριμένο σενάριο μελέτης κλινικής περιπτώσεως

$A = 1,2$ A είναι ο συντελεστής της συνεισφοράς των ενεργών μεταβολιτών

20 $B = 0,474$ B είναι ο συντελεστής μετατροπής της συνολικής ποσότητας σιλденаφίλης στο πλάσμα σε μη δεσμευμένο κλάσμα

$R_c = 2.44$ όπως εκτιμήθηκε παραπάνω

25 Τα προφίλ συγκεντρώσεων της ενεργού σιλденаφίλης και ενεργών μεταβολιτών της σιλденаφίλης στο σπυρνώδες σώμα (C_{sp}) μετά την από του στόματος χορήγηση 10 mg σε πληθυσμό πασχόντων από κίρρωση του ήπατος σε κατάσταση νηστείας συναρτήσει του χρόνου μετά τη δόση (t) δίδεται από την εξίσωση (6) πολλαπλασιαζόμενη στο δεξιό σκέλος επί τους συντελεστές A , B and R_c .

30 Το αποτέλεσμα το οποίο προκύπτει με αντικατάσταση των τιμών είναι

$C_{sp} = 5,6382 (e^{-0,163 t} - e^{-2.6 t})$ ενώ η καμπύλη του προτύπου προσομοίωσης το οποίο παριστάνει το παράθυρο εύρους της ενεργού συγκέντρωσης παρουσιάζεται στην Εικόνα 12.

35

Η καμπύλη αυτή καταδεικνύει ότι εντός των πρώτων 5 ωρών από την εφάπαξ per os χορήγηση σιλденаφίλης δόσης 10 mg στην ειδική ομάδα πληθυσμού κίρρωτικών ασθενών η συγκέντρωσή της στους ιστούς στόχους κυμαίνεται εντός της αναμενόμενης από το πρότυπο προσομοίωσης θεραπευτικής φαρμακοδυναμικής απόκρισης και άρα 40 θα μπορούσε να δοκιμασθεί ως αρχική δόση αναφοράς .

Παράδειγμα 2.

Μέθοδος παρασκευής δισκίων σιλденаφίλης μειωμένης δόσης.

Συστατικό		Σύνθεση ανά μονάδα (mg)	% w/w
5	κιτρική σιλденаφίλη (1.1)	22	10.45
	μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (1.2)	24	11.40
	όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο) (1.3)	125	59.38
	διασταυρωμένη νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (1.4)	25	11.88
10	στεατικό μαγνήσιο (1.5)	4	1.90
	Βάρος πυρήνα του δισκίου	200	95.01
	Βασικό μπλε μίγμα επικάλυψης ¹ (2)		
	Υδροξυπροπυλ-μεθυλοκυτταρίνη (2.1)	5	2.38
	Διοξείδιο του τιτανίου (E171) (2.2)	1	0.48
15	Λακτόζη (μονοϋδρική) (2.3)	1	0.48
	Τριακετίνη (2.4)	2.5	1.19
	Indigo carmine λάκα αλουμινίου (E132) (2.5)	1	0.48
	Κεκαθαρμένο ύδωρ (2.6)	q.s. -	
	Βάρος επικαλυμμένου δισκίου	210.5	100
20	¹ ποσότητα διασποράς 20% πλέον της θεωρητικής περιλαμβάνεται για να καλύψει τις απώλειες κατά το στάδιο του ψεκασμού.		

Διαδικασία:

1. Η μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (Avicel PH102), το άνυδρο όξινο φωσφορικό ασβέστιο (Emcompress) και η διασταυρωμένη νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (Vivasol) κοσκινίζονται δια μέσου κοσκίνου διαμέτρου 30# mesh.
 2. Κατάλληλη ποσότητα σιλденаφίλης προστίθεται στις κοσκινισμένες κόνεις, και υπόκεινται σε ανάμιξη για επαρκές χρονικό διάστημα εντός πλανητικού αναμικτήρα (Turbula).
 3. Το μίγμα των κόνεων που παράγεται στο βήμα 2 συμπιέζεται σε παλινδρομική δισκιοποιητική μηχανή χρησιμοποιώντας κατάλληλο σερ μήτρας και εμβόλων.
 4. Τα δισκία που παρασκευάζονται στο βήμα 3 επικαλύπτεται με κατάλληλη διασπορά.
- Δισκία περιεκτικότητας 22 mg σιλденаφίλης παράγονται με άμεση συμπίεση μίγματος των ουσιών (1.1), (1.2), (1.3), (1.4) και (1.5) και τα παραγόμενα δισκία ακολούθως επικαλύπτονται με υδατική διασπορά του μίγματος επικάλυψης (2).

Παράδειγμα 3.

Μέθοδος παρασκευής δισκίων σιλденаφίλης μειωμένης δόσης.

Συστατικό		Σύνθεση ανά μονάδα (mg)	% w/w
5	κιτρική σιλденаφίλη (1.1)	12	5.78
	μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (1.2)	25	12.05
	όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο) (1.3)	130	62.65
	διασταυρωμένη νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (1.4)	25	12.05
10	στεατικό μαγνήσιο (1.5)	5	2.41
	Βάρος πυρήνα του δισκίου	197	94.94
	Βασικό μπλε μίγμα επικάλυψης ¹ (2)		
	Υδροξυπροπυλ-μεθυλοκυτταρίνη (2.1)	5	2.41
	Διοξείδιο του τιτανίου (E171) (2.2)	1	0.48
15	Λακτόζη (μονοϋδρική) (2.3)	1	0.48
	Τριακετίνη (2.4)	2.5	1.20
	Indigo carmine λάκα αλουμινίου (E132) (2.5)	1	0.48
	Κεκαθαρμένο ύδωρ (2.6)	q.s.	-
	Βάρος επικαλυμμένου δισκίου	207.5	100
20	¹ ποσότητα διασποράς 20% πλέον της θεωρητικής περιλαμβάνεται για να καλύψει τις απώλειες κατά το στάδιο του ψεκασμού.		

Δισκία περιεκτικότητας 12 mg σιλденаφίλης παράγονται με άμεση συμπίεση μίγματος των ουσιών (1.1), (1.2), (1.3), (1.4) και (1.5) και τα παραγόμενα δισκία ακολούθως
 25 επικαλύπτονται με υδατική διασπορά του μίγματος επικάλυψης (2).

Διαδικασία:

Όπως στο παράδειγμα 2.

30

35

40

Παράδειγμα 4.

Μέθοδος παρασκευής δισκίων σιλденаφίλης μειωμένης δόσης.

Συστατικό		Σύνθεση ανά μονάδα (mg)	% w/w
5	κιτρική σιλденаφίλη (1.1)	8	3.84
	μικροκρυσταλλική κυτταρίνη (1.2)	30	14.39
	όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο) (1.3)	130	62.35
	διασταυρωμένη νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη (1.4)	25	11.99
10	στεατικό μαγνήσιο (1.5)	5	2.40
	Βάρος πυρήνα του δισκίου	198	94.96
	Βασικό μπλε μίγμα επικάλυψης ¹ (2)		
	Υδροξυπροπυλ-μεθυλοκυτταρίνη (2.1)	5	2.40
	Διοξείδιο του τιτανίου (E171) (2.2)	1	0.48
15	Λακτόζη (μονοϋδρική) (2.3)	1	0.48
	Τριακετίνη (2.4)	2.5	1.20
	Indigo carmine λάκα αλουμινίου (E132) (2.5)	1	0.48
	Κεκαθαρμένο ύδωρ (2.6)	q.s.	-
	Βάρος επικαλυμμένου δισκίου	208.5	100
20	¹ ποσότητα διασποράς 20% πλέον της θεωρητικής περιλαμβάνεται για να καλύψει τις απώλειες κατά το στάδιο του ψεκασμού.		

Δισκία περιεκτικότητας 8 mg σιλденаφίλης παράγονται με άμεση συμπίεση μίγματος των ουσιών (1.1), (1.2), (1.3), (1.4) και (1.5) και τα παραγόμενα δισκία ακολούθως επικαλύπτονται με υδατική διασπορά του μίγματος επικάλυψης (2).

Διαδικασία:

Όπως στο παράδειγμα 2.

Παράδειγμα 5.

Ο σκοπός του παραδείγματος είναι η παρασκευή δισκίων σιλденаφίλης μειωμένης δόσης, βασισμένης σε νανοκρυστάλλους σιλденаφίλης.

5	Συστατικό		Σύνθεση ανά μονάδα (mg)	% w/w
	σιλденаφίλη (ελεύθερη βάση)	(1.1)	5.7	2.69
	σουκρόζη	(1.2)	5.7	2.69
	μικροκρυσταλλική κυτταρίνη	(1.3)	30	14.16
	όξινο φωσφορικό ασβέστιο (άνυδρο)	(1.4)	130	61.35
10	διασταυρωμένη νατριούχος καρβοξυμεθυλοκυτταρίνη	(1.5)	25	11.80
	στεατικό μαγνήσιο	(1.6)	5	2.36
	Βάρος πυρήνα του δισκίου		201.4	95.04
	Βασικό μπλε μίγμα επικάλυψης ¹	(2)		
15	Υδροξυπροπυλ-μεθυλοκυτταρίνη	(2.1)	5	2.36
	Διοξείδιο του τιτανίου (E171)	(2.2)	1	0.47
	Λακτόζη (μονοϋδρική)	(2.3)	1	0.47
	Τριακετίνη	(2.4)	2.5	1.18
	Indigo carmine λάκα αλουμινίου (E132)	(2.5)	1	0.47
20	Κεκαθαρμένο ύδωρ	(2.6)	q.s.	-
	Βάρος επικαλυμμένου δισκίου		211.9	100

¹ ποσότητα διασποράς 20% πλέον της θεωρητικής περιλαμβάνεται για να καλύψει τις απώλειες κατά το στάδιο του ψεκασμού.

Διαδικασία:

- 25 Σιλденаφίλη (ελεύθερη βάση) μπορεί να παραχθεί με διάλυση κιτρικής σιλденаφίλης σε απιονισμένο νερό και τιτλοδότηση με διάλυμα 1N NaOH μέχρι το σχηματισμό ιζήματος σιλденаφίλης (τιμή pH του τελικού διαλύματος περίπου 10), σύμφωνα με το παράδειγμα 1 του διπλώματος ευρεσιτεχνίας WO 2005/013937. Κατόπιν η ελεύθερη βάση της σιλденаφίλης συλλέγεται δια διηθήσεως, πλένεται με απιονισμένο ύδωρ και ξηραίνεται
- 30 στους 40 °C. Ποσότητα σιλденаφίλης 1 γραμμαρίου διασπείρεται σε 10 mL διαλύματος 0.1 γραμμαρίου υδροξυπροπυλομεθυλο-κυτταρίνης (Pharmacoat 603, Shin Etsu Chemical Co. Ltd.), το οποίο περιέχει 0.01 γραμμάριο δωδεκυλικού νατρίου και 2 γραμμάρια σουκρόζης. Η διασπορά αλέθεται σε πλανητικό σφαιρόμυλο Pulverisette 7 Premium (Fritsch, Germany) για 90 λεπτά σε ταχύτητα περιστροφής 600 rpm με 90
- 35 γραμμάρια σφαιριδίων ζirkόνιας διαμέτρου 0.3 mm. Το τελικό μέσο μέγεθος (εκπεφρασμένο ως μέση διάμετρος όγκου, D50) είναι μικρότερο των 300 nm, με D90 μικρότερη από 400 nm, όπως προσδιορίζονται από συσκευή μέτρησης μεγέθους τύπου Zetasizer nano ZS (Malvern Instruments, UK). Το κατά τα ανωτέρω παρασκευασθέν νανο-
- 40 αιώρημα ξηραίνεται δια ψεκασμού σε συσκευή B191mini spray dryer (Büchi, Flawil, Switzerland) και η παραχθείσα ξηρή κόνις χρησιμοποιείται για την παρασκευή δισκίων όπως στο παράδειγμα 2. Οι ποσότητες του σταθεροποιητή και του δωδεκυλικού νατρίου (10% και 1% της ποσότητας της σιλденаφίλης, αντίστοιχα) θεωρούνται αμελητέες.

Αναφορές σε διπλώματα ευρεσιτεχνίας

- EP0463756A1, EP0702555B1 US6469012B1 διπλώματα διεθνή ευρεσιτεχνίας για τη σιλδεναφίλη των οποίων η ισχύς έχει λήξει και τα οποία αποκαλύπτουν σειρά από πυράζολο [4,3 -d] πυριμιδίν - 7 - όνες συμπεριλαμβανομένης της σιλδεναφίλης της οποίας η χημική ονομασία είναι 1 - [[3 - (6,7 - διύδρο-1 - μέθυλ - 7 - όξο - 3 - πρόπυλ - 1 H πυραζόλο [4,3d] πυριμιδίν - 5 - υλ) - 4 - εθοξυφαίνυλ] σουλφόνυλ] - 4 - μεθυλπιπεραζίνη για την αντιμετώπιση της στυτικής δυσλειτουργίας
- WO2005013937A2 διπλώματα διεθνή ευρεσιτεχνίας για τη σιλδεναφίλη σε μορφή νανοσωματιδίων για την παρασκευή βιοϊσοδυνάμων σκευασμάτων με αυτά των υφιστάμενων σκευασμάτων VIAGRA

Αναφορές σε επιστημονικά κείμενα άλλα εκτός των διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας

1. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Boolell M1, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, Osterloh IH, Gingell C. And Muuirhcad Gj, Allen GC, et al. Pharmacokinetics of sildenafil (VIAGRA) , a selective cGMP PDE5 inhibitor , after single oral doses in fasted and fed healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 1996; 42:268P.
2. Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability , food effects and dose proportionality. Donald J. Nichols, Gary J. Muirhead and Jane A.Harness
3. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling. September 2006. Clinical Pharmacology. Accessed last on 5/19/2009. (<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Drug>
4. Bachmann KA, Lewis JD. Predicting inhibitory drug-drug interactions and evaluating drug interaction reports using inhibition constants. Ann Pharmacother 2005;39:1064-72.
5. Conversion of Phosphodiesterase-5 (PDE5) Catalytic Site to Higher Affinity by PDE5 Inhibitors Mitsi A. Blount, Roya Zoraghi, Emmanuel P. Bessay, Alfreda Beasley, Sharron H. Francis, and Jackie D. Corbin Department of Molecular Physiology and Biophysics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee Received May 31, 2007; accepted August 8, 2007
6. Multiple Affinity States of cGMP-Specific Phosphodiesterase for Sildenafil Inhibition Defined by cGMP-Dependent and cGMP-Independent Mechanisms Irina G. Rybalkina, Xiao-Bo Tang, and Sergei D. Rybalkin. Department of Pharmacology, University of Washington, Seattle, Washington Received November 10, 2009; accepted January 19, 2010 Super High Affinity for Sildenafil Inhibition of Nonactivated PDE5 and Its Physiological Significance.

ΑΞΙΩΣΕΙΣ

1. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις των δισκίων τα οποία περιέχουν 6.0 έως 8.0 mg, 8.0 έως 10.0 mg, 10.0 έως 12.0 mg, 12.0 έως 14.0 mg, 14.0 έως 16.0 mg, 16.0 έως 18.0 mg, 18.0 έως 20.0 mg και 20.0 έως 22.0 mg της δραστικής ουσίας σιλδεναφίλης, οι οποίες αποτελούνται από συστατικά τα οποία συμμετέχουν με κατά βάρος περιεκτικότητα 0.2 έως 10 % w/w σιλδεναφίλης, 20 έως 90% w/w αραιωτικού, 0.5 έως 10% w/w συνδετικού, 1 έως 20 % w/w αποσαθρωτικού και 0.1 έως 2% w/w λιπαντικού και οι οποίες αποτελούν συνθέσεις χαμηλότερης ισχύος δόσης εν συγκρίσει με τις υφιστάμενες φαρμακευτικές συνθέσεις δισκίων οι οποίες περιέχουν 25 mg, 50 mg και 100 mg σιλδεναφίλης.
2. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις των δισκίων όπως αυτές περιγράφονται στην αξίωση 1, ο φορέας των οποίων συνίσταται από αραιωτικά, συνδετικά, αποσαθρωτικά και λιπαντικά έκδοχα. Ο φορέας αυτός ενδεικτικά και μη αποκλειστικά μπορεί να περιέχει μικροκρυσταλλική κυτταρίνη και όξινο φωσφορικό ασβέστιο ως αραιωτικό/πληρωτικό/συνδετικό μέσο, νατριούχο κροσκαρμελλόζη ως αποσαθρωτικό και στεατικό μαγνήσιο ως λιπαντικό.
3. Η βιομηχανική παρασκευή των φαρμακευτικών συνθέσεων των δισκίων όπως αυτές περιγράφονται στην αξίωση 1, η οποία επιτυγχάνεται ακολουθώντας τα εξής βήματα: α) ανάμειξη του φορέα ο οποίος περιγράφεται στην αξίωση 2 με σωματίδια σιλδεναφίλης σε μορφή κόνης β) συμπίεση του προκύπτοντος μείγματος του βήματος α) σε δισκία και γ) προαιρετική επικάλυψη των δισκίων του βήματος β) με ενδεικτική και μη αποκλειστική χρήση του υδατικού αιωρήματος Opadry Blue ή ανάλογού του το οποίο περιέχει πολυβινυλική αλκοόλη, λακτόζη, macrogol/PEG, διοξείδιο του τιτανίου, τάλκη, μπλε ινδικοκαρμίνη ή ανάλογό της και λάκες αλουμινίου.
4. Η βιομηχανική παρασκευή των φαρμακευτικών συνθέσεων των δισκίων της αξίωσης 1 όπως αυτή περιγράφεται στην αξίωση 3, στην οποία τα σωματίδια σιλδεναφίλης υφίστανται σε μορφή κόνης μικρο - διαμερισμένων σωματιδίων, το μέσο μέγεθος των οποίων είναι πρακτικά μικρότερο των 100 μικρομέτρων.
5. Η βιομηχανική παρασκευή των φαρμακευτικών συνθέσεων των δισκίων της αξίωσης 1 όπως αυτή περιγράφεται στην αξίωση 3, στην οποία τα σωματίδια σιλδεναφίλης υφίστανται σε μορφή κόνης νανο - διαμερισμένων σωματιδίων, το μέσο μέγεθος των οποίων είναι πρακτικά μικρότερο από 2000 nm (2 microns), κατά προτίμηση μικρότερο των 1000 nm, προτιμότερο δε κάτω των 500 nm, ακόμη προτιμότερο κάτω των 250 nm και στην ιδανική περίπτωση κάτω των 100 nm.
6. Η βιομηχανική παρασκευή των φαρμακευτικών συνθέσεων των δισκίων της αξίωσης 1 όπως αυτή περιγράφεται στην αξίωση 3, στην οποία τα σωματίδια σιλδεναφίλης υφίστανται σε μορφή μείγματος οποιασδήποτε αναλογίας των μικρο - διαμερισμένων σωματιδίων όπως αυτά περιγράφονται στην αξίωση 4 και των νανο - διαμερισμένων σωματιδίων όπως αυτά περιγράφονται στην αξίωση 5.
7. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις των δισκίων όπως αυτές περιγράφονται στην αξίωση 1 για χρήση στη συνταγογραφούμενη ή OTC θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ασθενών ειδικών πληθυσμών οι οποίοι εμφανίζουν ήπια συμπτώματα της νόσου.

8. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις των δισκίων όπως αυτές περιγράφονται στην αξίωση 1 για χρήση στη συνταγογραφούμενη ή OTC θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ασθενών ειδικών πληθυσμών οι οποίοι πάσχουν από νεφρική ανεπάρκεια.

5 9. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις των δισκίων όπως αυτές περιγράφονται στην αξίωση 1 για χρήση στη συνταγογραφούμενη ή OTC θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ασθενών ειδικών πληθυσμών οι οποίοι πάσχουν από ηπατική ανεπάρκεια.

10 10. Οι φαρμακευτικές συνθέσεις των δισκίων όπως αυτές περιγράφονται στην αξίωση 1 για χρήση στη συνταγογραφούμενη ή OTC θεραπεία της στυτικής δυσλειτουργίας ασθενών ειδικών πληθυσμών οι οποίοι υπόκεινται σε συγχορήγηση της σιλδεναφίλης με
10 α) α-αποκλειστές β) αντιυπερτασικά γ) αναστολείς πρωτεασών δ) ηπαρινοειδή ε) δότες νιτρικών οξειδίων και στ) αναστολείς CYP3A4.

15

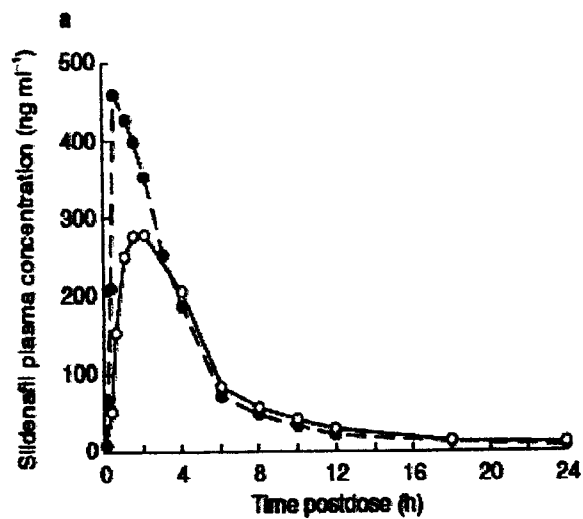
20

25

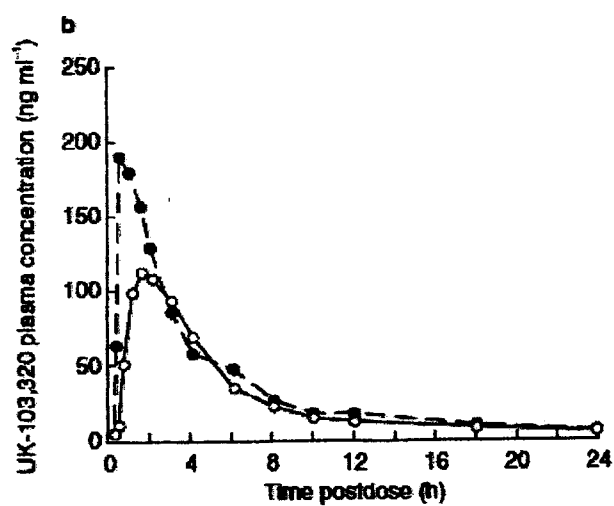
30

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

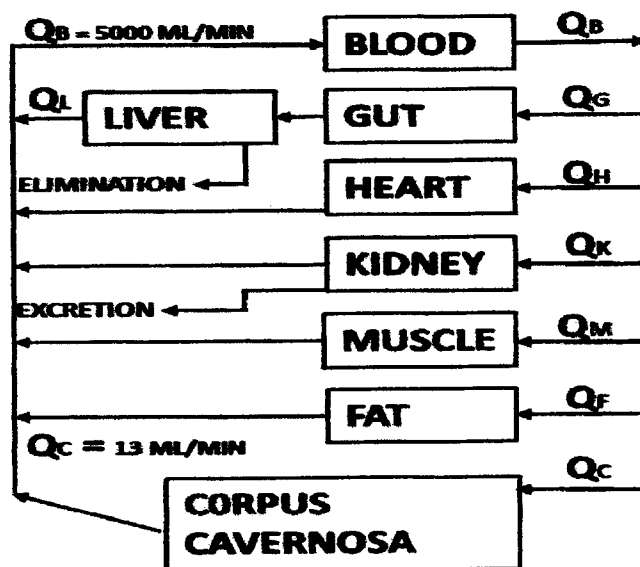
Εικόνα 1Α



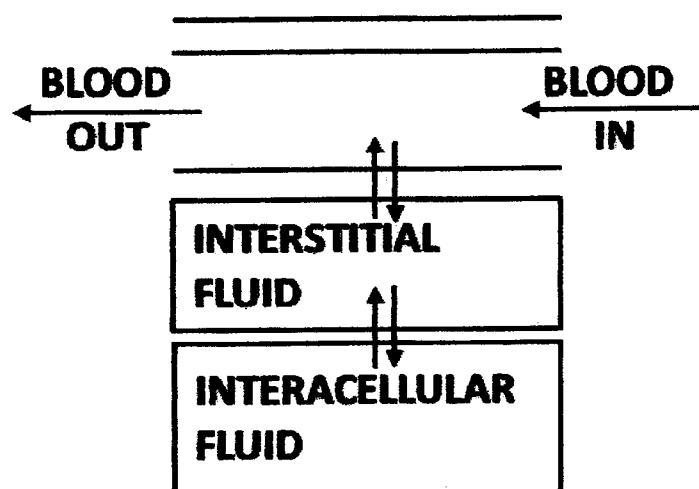
Εικόνα 1Β



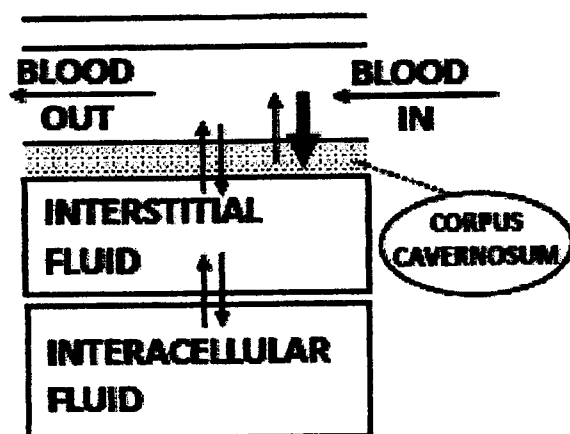
Εικόνα 2



Εικόνα 3

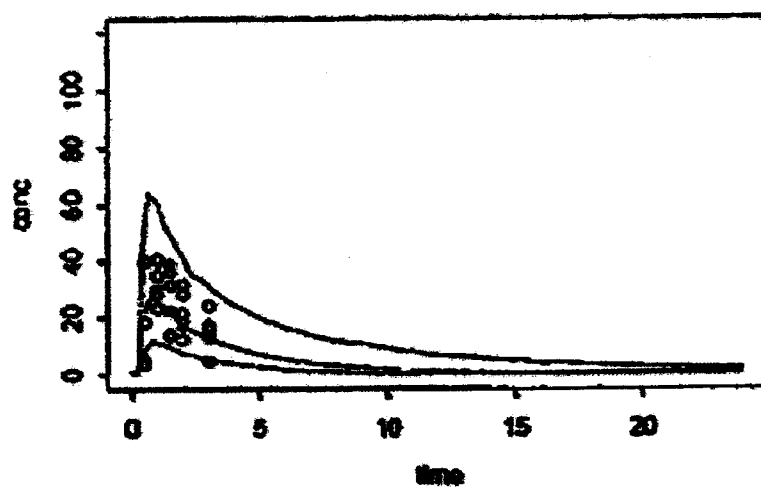


Εικόνα 4

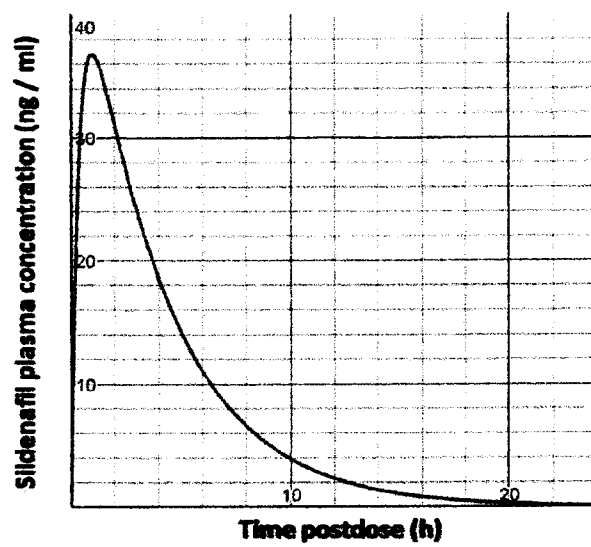


Εικόνα 5

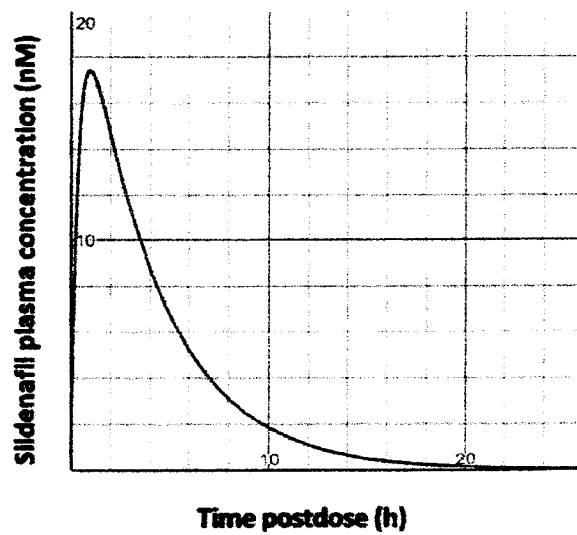
10 mg PO



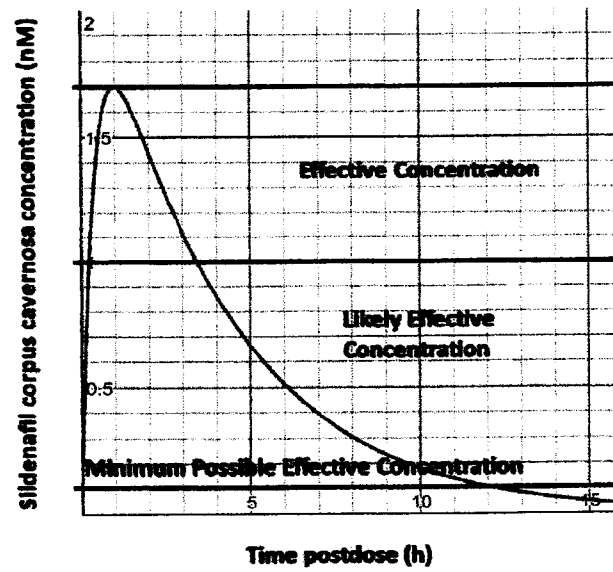
Εικόνα 6



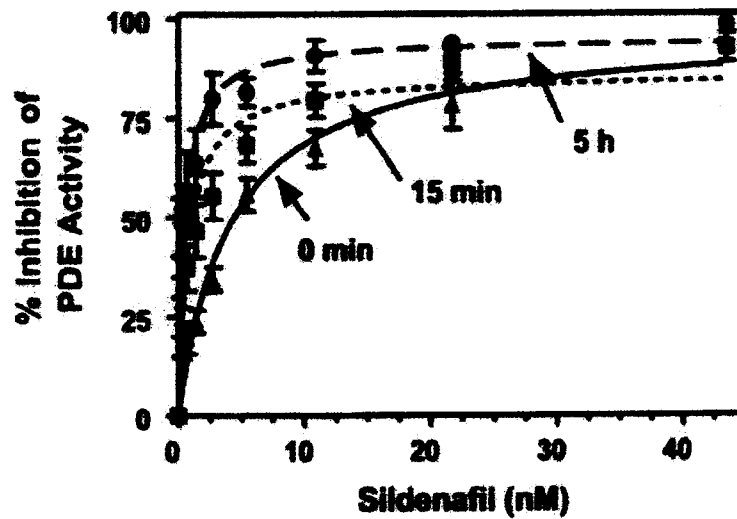
Εικόνα 7



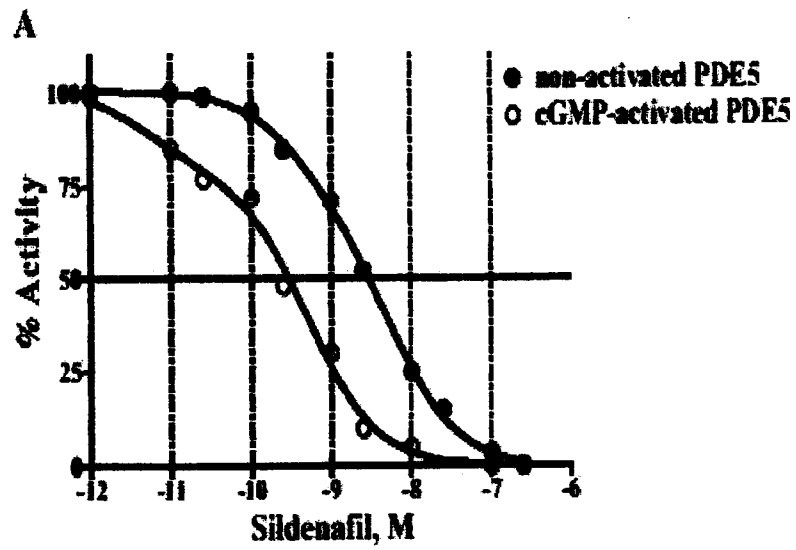
Εικόνα 8



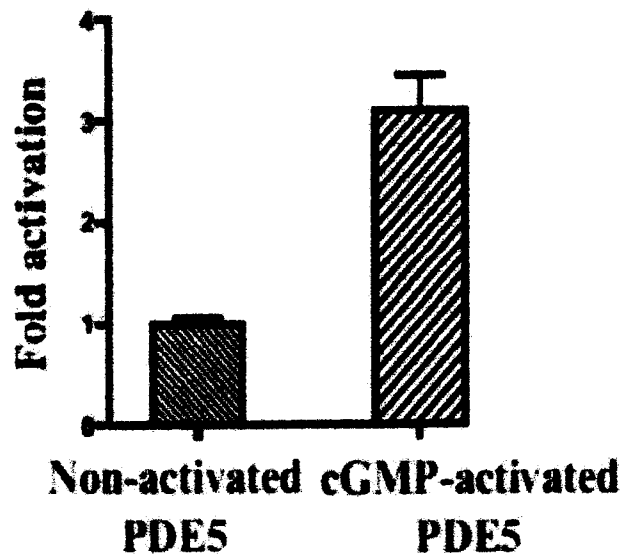
Εικόνα 9



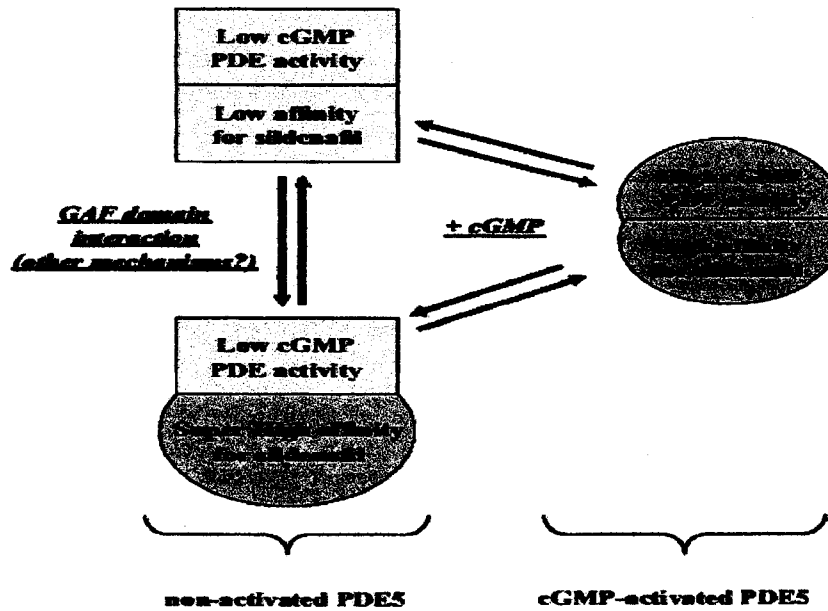
Εικόνα 10 Α



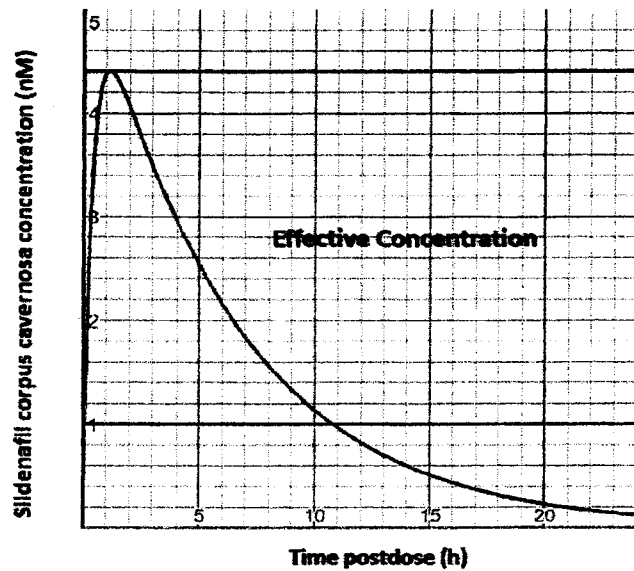
Εικόνα 10 Β



Εικόνα 11



Εικόνα 12



Πίνακας 1

	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg
<i>Sildenafil</i>				
AUC (ng ml ⁻¹ h)	361*	738	1685	3755
AUC _{0-∞} (ng ml ⁻¹ h)	334	727	1667	3702
C _{max} (ng ml ⁻¹)	127	271	560	1150
t _{max} (h)	1.02	0.79	0.83	0.94
k _a (h ⁻¹)	0.26*	0.23	0.19	0.18
t _{1/2} (h)	2.62	2.96	3.73	3.84
<i>UK-103,320</i>				
AUC (ng ml ⁻¹ h)	147*	328	776	1822
AUC _{0-∞} (ng ml ⁻¹ h)	134	318	756	1772
C _{max} (ng ml ⁻¹)	54	126	254	526
t _{max} (h)	0.97	0.78	0.77	0.88
k _a (h ⁻¹)	0.24*	0.20	0.15	0.14
t _{1/2} (h)	2.85*	3.48	4.57	4.85

*n=30 per group.



ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗΣ ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑΣ
(Ο.Β.Ι.)

ΕΚΘΕΣΗ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αριθμός αίτησης
20180100281

ΕΓΓΡΑΦΑ ΘΕΩΡΟΥΜΕΝΑ ΩΣ ΣΧΕΤΙΚΑ			
Κατηγορία	Σχετικό έγγραφο με επισήμανση, όπου χρειάζεται, των σχετικών παραγράφων	Σχετικό με αξίωση	Διεθν. Ταξινόμηση int. Cl. 01/01/2019(AL)
X	WO2005013937 A2 / (ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD) 17.02.2005	10	
Y	*σελ. 10, παρ. 27 - σελ. 11, παρ. 29* *σελ. 14, παρ. 40* *σελ. 20, παρ. 61* *σελ. 23, παρ. 71* *σελ. 42, παρ. 128 - σελ. 43, παρ. 134* *σελ. 50, παρ. 157 - σελ. 52, παρ. 161*	1-6	A61K 31/519
Y	EP3248592 A1 / (EB IP HYBRITABS B.V.) 29.11.2017 *σελ. 11, σειρές 12 - 17*	1-6	
Y	EP1097711 A2 / (PFIZER INC.) 09.05.2001 *σελ. 2, σειρές 6 - 11* *σελ. 5, σ. 58 - σελ. 6, σ. 11* *σελ. 6, σ. 42 - σελ. 7, σ. 7*	1-4	
X	GRXP2019067 / (MUIRHEAD G.J., et al.) 2002 "The effects of age and renal and hepatic impairment on the pharmacokinetics of sildenafil citrate" Br. J. Clin. Pharmacol, 53, 21S - 30S *σελ. 22S, αριστερή στήλη, σ. 28 - 31* *σελ. 28S - 30S, Discussion*	7-10	Τεχνικά πεδία που ερευνήθηκαν A61K

Ημερομηνία περάτωσης της έρευνας : 10/07/2019

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΔΗΛΟΥΜΕΝΩΝ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

X: ιδιαίτερα σχετικό αν ληφθεί μεμονωμένα
Y: ιδιαίτερα σχετικό αν συνδυαστεί με άλλο έγγραφο της ίδιας κατηγορίας
A: τεχνολογικό υπόβαθρο
O: μη έγγραφο αποκάλυψης
P: ενδιάμεσο έγγραφο

T: βασική θεωρία ή αρχή στην οποία βασίζεται η εφεύρεση
E: προγενέστερο δίπλωμα ευρεσιτεχνίας, το οποίο δημοσιεύτηκε την ημερομηνία κατάθεσης ή μετά από αυτήν
D: έγγραφο αναφερόμενο στην αίτηση
L: έγγραφο αναφερόμενο για άλλους λόγους
Δ: μέλος της ίδιας οικογένειας ευρεσιτεχνιών, αντίστοιχο έγγραφο


ΓΛΥΦΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ
ΕΒΕΤΑΣΤΡΙΑ