

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

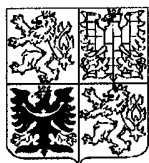
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

92-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15. 07. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **14.07.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9514451**

(33) Země priority: **GB**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 06. 98**
(**Věstník č. 6/98**)

(86) PCT číslo: **PCT/GB96/01690**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/03673**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 31/445

(71) Přihlášovatel:

MEDEVA EUROPE LIMITED, London, GB;

(72) Původce:

Baker Helen Frances, Cambridge, GB;

Gilbert Julian Clive, Cambridge, GB;

(74) Zástupce:

PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1,

Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Prostředek trvale uvolňující D-
treomethylfenidát**

(57) Anotace:

Řešení se týká přípravku s prodlouženým
uvolňováním d-threo-methylfenidátu
/dtmp/.

CZ 92-98 A3

Přípravek s prodlouženým uvolňováním d-threo-methylfenidátu

Oblast techniky

Tento vynález se týká přípravku s prodlouženým uvolňováním methylfenidátu.

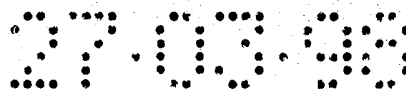
Dosavadní stav techniky

Methylfenidát je známé léčivo. Primárně se používá k léčbě hyperaktivních dětí. Je to sledovaná látka.

Methylfenidát je chirální molekula. Vlastnosti optických antipodů (enantiomerů) byly do určitého stupně prozkoumány, třebaže lék se stále podává jako racemická směs (racemát). Všeobecně se má za to, že aktivní látka je d-threo-methylfenidát (v textu zkracován jako dtmp) a že se jeho antipod (ltmp) metabolizuje rychleji.

Methylfenidát se často podává jako přípravek s prodlouženým uvolňováním. Například, aby se v krevním oběhu udržela terapeuticky účinná hladina léku, podává se obalená tableta obsahující racemický methylfenidát. Tento přípravek neposkytuje uspokojivé nebo reprodukovatelné dávkování.

Srinivas a kol., Pharmaceutical Research, 10 (1): 14, 1993, vyjevuje další nevýhodu známých přípravků s prodlouženým uvolňováním methylfenidátu, tj., že sérové hladiny léku se zvyšují žvýkáním. Mnoho dětí tablety žvýká



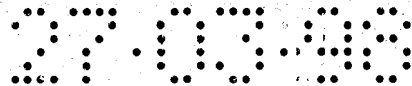
a jsou proto vystavené tomu, že obdrží zbytečně vysokou dávku sledované látky.

Patrick a kol., Biopharmaceutics and Drug Disposition, 10: 165-171, 1989, popisují vstřebávání přípravků s prodlouženým uvolňováním methylfenidátu ve srovnání s přípravkem s okamžitým uvolňováním. Navrhuje se, že optimální dávka methylfenidátu pro děti je 0,5 až 0,7 mg/kg/den.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález je založen na uznání faktu, že ačkoliv je možné poskytnout model distribuce chirálního léku a měřit koncentraci jednotlivých enantiomerů a jejich rozpadových produktů u pacienta a v čase, je to pro porozumění účinnosti enantiomerů špatný model. Vzhledem k tomu, že přípravek s prodlouženým uvolňováním by měl po počátečním období ideálně uvolňovat aktivní látku tak rovnoměrně, jak je to jen možné, podávání racemátu, tj. dvou příbuzných sloučenin, nebere do úvahy interakci mezi enantiomery. Bylo překvapivě shledáno, že podle tohoto vynálezu je zde významná interakce a že kinetika dtmp je ve vhodném modelu v rozmezí klinicky účinného dávkování relativně lineární, a že je proto dtmp vhodný pro začlenění do přípravku s prodlouženým uvolňováním. Pokusy a data, na kterých je objev založen, jsou uvedena níže.

Dtmp, který je použit v tomto vynálezu, je



v podstatě bez svého antipodu (ltmp), např. je v nadbytku enantiomerů (enantiomeric excess - ee) přinejmenším 70 %, výhodně přinejmenším 90 % a nevýhodněji přinejmenším 95 %. Dtmp je v podstatě čistý enantiomer. Může být použit ve formě jakékoliv vhodné soli, např. hydrochloridu.

Dtmp může být podáván stejnými prostředky, jaké jsou známy pro racemický methylnfenidát, v přípravku s prodlouženým uvolňováním, např. obalené tabletě. Může být podáván v jakémkoliv jiném obvyklém přípravku s prodlouženým uvolňováním, jakýmkoliv vhodným způsobem podávání. Mohou být přijaty obvyklé parametry pro dávkování, tj. ty, které jsou známy nebo přijaty odborníky do praxe.

Přípravky vynálezu mohou být podávány za známými účely, např. pro léčbu hyperaktivní poruchy s nedostatečnou koncentrací (ADHD, tento termín je v tomto textu použit pro poruchu s nedostatečnou koncentrací, lehkou mozkovou dysfunkcí) u dětí před pubertou a u dospělých, jako stimulans u pacientů s rakovinou, kteří jsou léčeni narkotickými analgetiky, a také pro léčbu deprese (např. u pacientů s AIDS), nutkavé nakupovací poruchy, narkolepsie a hypersomnie. V kontrastu ke známým přípravkům methylnfenidátu má předkládaný vynález jednu nebo všechny následující výhody: lineární kinetiku v rozmezí klinicky účinného dávkování, sníženou expozici sledované látky, snížené vedlejší účinky (které zahrnují anorexii, insomni, bolesti žaludku a hlavy), snížený návykový potenciál, sníženou C_{max} , sníženou hladinu aktivní látky dokonce i při

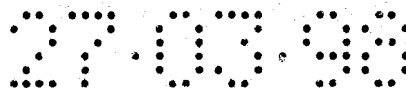


žvýkání, sníženou variabilitu mezi pacienty, sníženou interakci s ltmp nebo jinými léky a sníženou variabilitu mezi sytými a lačnými pacienty.

Ovládním povahy přípravku je možné řídit rozpouštění *in vitro*, a tedy splnit nebo překročit profil uvolňování léku pro methylfenidát hydrochlorid dle Národního lékopisu (NF) Spojených Států. Navíc, je-li podáván zdravému jedinci, může být po dobu alespoň 8 hodin, např. 8 až 16, 8 až 12 nebo 8 až 10, dosažena sérová hladina dtmp, která je přinejmenším 50 % C_{max} . Takže například je výhodná kratší doba uvolňování nebo jiná doba před tím, než sérová hladina poklesne pod různé zlomky C_{max} .

Sérová hladina může být také řízena tak, že zůstává vysoká během dne, poté, co se ráno vezme dávka léku, a večer je snížena předtím, než může mít jakýkoliv nežádoucí účinek na spánek. Výhodně je sérová hladina po 8 hodinách alespoň 50 % C_{max} a po 12 až 16 hodinách méně než 25 % C_{max} .

Přípravek vynálezu může být jednotková dávka jako je tableta, kapsle nebo suspenze. Může být v základní hmotě, obalu, zásobníku, osmotické formě, iontoměničové formě nebo formě měnící hustotu. Může obsahovat rozpustný polymerový obal, který je po podání rozpuštěn nebo rozrušen. Alternativou je nerozpustný obal, např. polymer, skrze který aktivní složka proniká jako ze zásobníku, difunduje, např. skrze porózní základní hmotu, nebo podstupuje osmotickou výměnu. Další možnost pro přípravek s prodlouženým uvolňováním zahrnuje výměnu hustoty, např. v případě, že se



přípravek po podání mění, např. z mikročástic na gel, takže aktivní složka difunduje nebo proniká ven. Mohou být také použity pryskyřice iontové povahy, kde se aktivní složka uvolňuje iontovou výměnou a kde rychlost uvolňování může být řízena použitím kationtových nebo aniontových forem léčiva.

V tomto vynálezu se preferuje použití přípravku, který je odolný ke žvýkání, např. mikromleté částice, které jsou individuálně obaleny a které při žvýkání neuvolňují okamžitě aktivní složku nebo které dokonce svou konzistencí aktivně odrazují od žvýkání. Použitím dtmp a/nebo chyběním ltmp se vyvolá různý účinek.

Popis obrázků

Obrázek 1 udává srovnání oblasti pod křivkou (AUC) pro dávkování d-izomeru ve srovnání s racemátem.

Příklad provedení vynálezu

Komparativní farmakodynamika d-threo-methylfenidátu a racemátu

Návrh studie je založen na studii popsané Aoyama et al., J. Pharmacobio-Dyn. 13: 647-652, 1990. Samcům laboratorního potkana kmene Wistar byla podávána dávka methylfenidátu hydrochloridu nebo jeho d-izomeru v nominálních dávkách:



racemát: 1,5, 3,0, 4,5 nebo 6,0 mg základu/kg tělesné váhy
d-izomer: 0,75, 1,5, 2,25 nebo 3,0 mg základu/kg tělesné
váhy

Krevní vzorky byly odebírány před podáním dávky a 7 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1,5 h, 2 h, 3 h, 4,5 h, 6 h, 8 h po podání dávky. Vzorky byly odstředěny, aby se oddělila plazma. Vzorky plazmy se testovaly na dtmp kapalinovou chromatografií a hmotnostní spektrometrií.

Výsledky jsou ukázány na doprovodném obr. 1. Obrázek 1 udává srovnání plochy pod křivkou (AUC) pro hodnoty získané ze závislosti plazmatické koncentrace dtmp na čase, pro dtmp a methylnfenidát (v ekvivalentních množstvích dtmp) dávkovaných v rozmezí koncentrací dtmp. Obě křivky vykazují nelineární kinetiku, co dokazuje bod disjunkce každé křivky. Jak se zvyšují podávané dávky, absorbované množství (tj. AUC) se lineárním způsobem zvyšuje až do bodu disjunkce, kdy se absorbované množství dramaticky zvyšuje. Tato disjunkce nastává v klinicky relevantním rozmezí (u člověka 16 až 140 mg.h/ml) pro dávkování racemátu, ale je překvapivě mimo toto rozmezí pro dávkování dtmp.

Toto znamená, že obvyklé dávkování racemátu, které zahrnuje zvyšující se množství léku, nemůže být uspokojivě kontrolováno. Existuje možnost, že se tak podá dávka, která je zbytečně vysoká.

Podávání dtmp má překvapivě prospěšný účinek tím, že je dosaženo relativně lineární hladiny dtmp AUC v séru (nižší křivka) v klinicky relevantním rozmezí. Bod disjunkce

nastává vně klinicky relevantního rozmezí, a proto přívod léku do oběhového systému a z něj je více kontrolovatelný. Toto činí dtmp vhodným pro začlenění do přípravku s prodlouženým uvolňováním.

Průmyslová využitelnost

Tento vynález se týká přípravku s prodlouženým uvolňováním methylnfenidátu. Při podávání přípravku podle vynálezu se dosáhne kontrolovatelného dávkování aktivní látky, která je v klinicky účinném rozmezí.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Přípravek d-threo-methylfenidátu (dtmp)
v y z n a č u j í c í s e t í m, že je přípravek
s prodlouženým uvolňováním.

2. Přípravek podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že splňuje nebo překračuje, co se týče pomalého
rozpuštění, profil uvolňování léku pro methylfenidát
hydrochlorid dle národního lékopisu (NF).

3. Přípravek podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í
s e t í m, že obsahuje méně než 20 mg dtmp na jednotkovou
dávku.

4. Přípravek podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e
t í m, že obsahuje méně než 15 mg dtmp na jednotkovou dávku.

5. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že je pro použití vybrán
z přípravků obsahujících rozpustný, rozrušitelný nebo jinak
modifikovaný obal, a přípravků majících nerozpustný obal,
skrz který dtmp proniká.

6. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 5,
v y z n a č u j í c í s e t í m, že dtmp je mikromletý.



7. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 6, vyznačující se tím, že (průměrně), je-li podán (souboru) zdravých jedinců, projeví dtmp sérovou hladinu alespoň 50 % C_{max} po dobu alespoň 8 hodin.

8. Přípravek podle nároku 7, vyznačující se tím, že doba je 8 až 12 hodin.

9. Přípravek podle nároku 7 nebo 8, vyznačující se tím, že sérová hladina je méně než 25 % C_{max} po 12 až 16 hodinách.

10. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 1 až 9, vyznačující se tím, že při podání v dávce alespoň 2 mg zdravému jedinci projeví C_{max} od 2 do 20 ng/ml.

11. Přípravek podle kteréhokoliv z nároků 7 až 10, vyznačující se tím, že C_{max} je v podstatě neovlivněna žvýkáním.

12. Způsob pro léčbu pacienta, který má poruchu připouštějící léčení za použití methyلفenidátu, vyznačující se tím, že zahrnuje podávání přípravku s prodlouženým uvolňováním obsahujícího dtmp pacientovi v množství postačujícím k udržení sérové hladiny alespoň 50 % maximální hladiny po dobu alespoň 8 hodin.

13. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň počáteční dávka je méně než 15 mg dtmp denně.

14. Způsob podle nároku 12 nebo 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že jedinec je dospělý a porucha je nutková nakupovací porucha, narkolepsie nebo hypersomnie.

15. Způsob podle nároku 12 nebo 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že porucha je hyperaktivní porucha s nedostatečnou koncentrací.

16. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství je méně než 1 mg/kg/den.

17. Způsob podle nároku 12, v y z n a č u j í c í s e t í m, že množství je méně než 0,5 mg/kg/den.

Obr. 1

