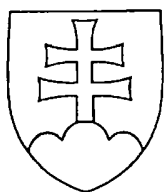


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

(11), (21) Číslo dokumentu:

**729-2002**

- (22) Dátum podania prihlášky: **26. 10. 2000**  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **60/162 477**  
**60/162 641, 60/179 817**  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 10. 1999**  
**1. 11. 1999, 2. 2. 2000**  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US, US, US**  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **3. 12. 2002**  
Vestník ÚPV SR č.: **12/2002**  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/US00/29453**  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO01/32165**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.7 :

**A61K 31/19,**  
**A61K 31/44,**  
**A61K 31/74**

(71) Prihlasovateľ: **SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION, Philadelphia, PA, US;**  
**SMITHKLINE BEECHAM P. L. C., Brentford, Middlesex, GB;**

(72) Pôvodca: **Murdoch Robert D., Harlow, Essex, GB;**  
**Torphy Theodore J., Bryn Mawr, PA, US;**  
**Zussman Barry D., Welwyn, Herts, FR;**

(74) Zástupca: **Majlingová Marta, Ing., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním na zvýšenie dávky alebo systémovej expozície liečiva inhibujúceho PDE4**

(57) Anotácia:  
Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním na zvýšenie dávky PDE4 inhibítora, ktorý je možné podávať v jednom časovom bode a môže byť tolerovaný pacientom, prostredníctvom redukcie absorpčnej rýchlosti alebo rýchlosti rastu plazmatickej koncentrácie inhibítora.

SK 729-2002 A3

Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním na zvýšenie dávky alebo systémovej expozície liečiva inhibujúceho PDE4

### Oblasť techniky

Tento vynález sa týka farmaceutického prostriedku s riadeným uvoľňovaním, ktoré obsahuje liečivo inhibujúce fosfodiesterázu, 4 (PDE4) izozým, pričom sú vylúčené vedľajšie účinky a zvýšená systémovej expozícia (napr. oblasť pod krivkou). Tento farmaceutický prostriedok zabezpečuje zníženie rýchlosti rastu liečiva v plazme a/alebo oddialenie nástupu absorpcie liečiva. Výsledkom je, že je možné eliminovať alebo podstatne znížiť frekvenciu výskytu alebo závažnosť vedľajších účinkov, ktoré môžu nastať pri plazmatickej koncentrácii liečiva z okamžite uvoľňujúceho prostriedku, alebo je možné podstatne zvýšiť dávku, pričom sa vylúči jeden alebo viaceré, ak nie všetky nežiadúce vedľajšie účinky, ktoré sú s ňou niekedy spojené.

### Doterajší stav techniky

Cyklické nukleotidové fosfodiesterázy (PDEs) predstavujú rodinu enzýmov, ktoré hydrolyzujú všadeprítomných vnútrobunkových druhých poslov, adenzín 3',5'-monofosfát (cAMP) a guanozín 3',5'-monofosfát (cGMP) na ich zodpovedajúce neaktívne 5'-monofosfátové metabolity. Verí sa, že existuje aspoň desať rôznych tried PDE izozým, z ktorých každá má unikátne fyzikálne a kinetické vlastnosti a každá predstavuje produkt odlišnej génovej rodiny. Tieto triedy sa rozlišujú použitím arabských čísl 1 až 10.

Enzýmom, na ktorý je zameraný tento vynález, je PDE4 izozým vo všetkých jeho rôznych formách a v kompletnej doméne jeho distribúcií vo všetkých bunkách. Je to cAMP-selektívny enzým s nízkou  $K_m$  (cAMP  $K_m = 1$  až  $5 \mu\text{M}$ ), ktorý má nízku aktivitu voči cGMP ( $K_m > 100 \mu\text{M}$ ).

Súčasnú PDE inhibíciu používanú na liečbu zápalu a ako bronchodilatátory, lieky ako teofylín a pentoxyfylín, inhibujú PDE izozýmy vo všetkých tkanivách bez rozdielu. Tieto zlúčeniny vykazujú nežiadúce účinky, zjavne v dôsledku neselektívnej inhibície všetkých PDE izozýmových tried vo všetkých tkanivách. Takýmito zlúčeninami je možné účinne liečiť cieľový chorobný stav, ale môžu nastať nežiadúce sekundárne účinky, ktoré keby sa mohli vylúčiť alebo minimalizovať, by zvýšili celkový terapeutický účinok tohto prístupu na liečbu určitých chorobných stavov.

Novým prístupom smerujúcim k zlepšeniu profilu vedľajších účinkov PDE inhibítorov je návrh novej generácie zlúčenín, ktoré inhibujú len jediný PDE izozým, tzn. PDE izozým, ktorý dominuje v tkanive alebo bunke, o ktoré je záujem. Dominantným cAMP PDE izozýmom v imunitných a zápalových bunkách je PDE4. Je tiež hlavným regulátorom obsahu cAMP v hladkých svaloch dýchacích ciest. Takže selektívna inhibícia PDE4 zvyšuje obsah cAMP v imunitných a zápalových bunkách, ako aj v hladkej svalovine dýchacích ciest. Toto vedie k protizápalovému účinku, ako aj k bronchodilatácii. Jeden alebo obidva tieto terapeutické účinky sú užitočné na liečbu rôznych chorôb, vrátane, ale bez obmedzenia na astmu a COPD. PDE4 inhibítory, najmä PDE4-špecifické inhibítory sú užitočné aj na liečbu iných ochorení v oblasti zápalu (napr. astmy, chronickej obštrukčnej pľúcnej choroby, zápalového ochorenia vnútorností, reumatoidnej artritídy), poškodení súvisiacich s tumorovým nekrotickým faktorom a kognitívnym poškodením (napr. multi-infarktovej demencie, kognitívnej dysfunkcie alebo mŕtvice).

Hoci by teoreticky mali izozým-selektívne PDE inhibítory predstavovať zlepšenie oproti neselektívnym inhibítorm, doteraz testované selektívne inhibítory nie sú bez vedľajších účinkov, pričom tieto sú spôsobené rozšírením inhibovania cieľového izozýmu v nevhodnom alebo nezamýšľanom tkanive alebo krížovou reaktivitou s inými PDE izozýmami. Napríklad z klinických štúdií so selektívnym PDE4 inhibítorom rolipramom, ktorý bol vyvinutý ako antidepresívum, vyplýva, že má psychotropnú aktivitu a spôsobuje gastrointestinálne účinky, napr. pálenie záhy, nauzeu a dávenie. Existujú indikácie, že vedľajšie účinky denbufylínu, iného PDE4 inhibítora, ktorého cieľom je liečenie multi-infarktovej demencie, môžu tiež zahŕňať

pálenie záhy, nauzeu a dávenie. Predpokladá sa, že tieto vedľajšie účinky nastávajú následkom inhibície PDE4 v špecifických oblastiach centrálného nervového systému a gastrointestinálneho systému.

Hoci doteraz nebol nikto schopný identifikovať zlúčeninu, ktorá by bola úplne bez nežiadúcich vedľajších účinkov vo všetkých možných dávkových hladinách, bola identifikovaná aspoň jedna zlúčenina, ktorá sa ukázala byť lepšie tolerovanou ako predchádzajúce PDE4 inhibítory, konkrétne kyselina *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklo-pentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-1-karboxylová. Ariflo® je registrovanou ochrannou známkou pre túto zlúčeninu. A hoci sa ukázalo, že Ariflo® má zlepšený terapeutický pomer a môže sa podávať orálne na dosiahnutie účinného terapeutického účinku pri COPD v určitých dávkach, zistilo sa, že pri zvyšovaní plazmatických hladín so zvyšujúcimi sa hladinami dávkovania, keď sa používajú orálne tablety s okamžitým uvoľňovaním, sa začínajú prejavovať nežiadúce vedľajšie účinky, ako napríklad nežiadúce účinky charakteristické pre CNS aktivitu.

Na riešenie tohto potenciálneho obmedzenia sa iniciovala hlavná snaha na identifikáciu spôsobov, ktorými by bolo možné zvýšiť Ariflo® dávku a tým plazmatické koncentrácie bez spôsobenia sprievodných vedľajších účinkov. Účelom tejto práce bolo stanoviť, či je možné poskytnúť vyšší terapeutický účinok prostredníctvom zvýšenia systémovej expozície alebo plazmatických hladín zlúčeniny bez spôsobenia vedľajších účinkov. Zistilo sa, že zvýšenie dávkovej úrovne a následkom toho plazmatickej koncentrácie Ariflo® a súčasne vylúčenie alebo minimalizáciu vedľajších účinkov je možné dosiahnuť buď oddialením nástupu absorpcie, alebo znížením rýchlosti rastu plazmatických hladín Ariflo® alebo oboma spôsobmi. Účinky sa dosiahli použitím jedného možného uskutočnenia tohto vynálezu, prostriedku s riadeným alebo nepretržitým uvoľňovaním. Formulácie s riadeným uvoľňovaním umožňovali podávanie v jedinej dávkovej forme niekoľkonásobného množstva liečiva v porovnaní s iným spôsobom podávania liečiva, ktoré inhibuje PDE4, pričom sa dosiahli tak počiatočné terapeuticky účinné plazmatické hladiny, ako aj udržiavanie týchto plazmatických hladín dlhší čas. V súlade s tým tento vynález poskytuje nový spôsob podávania

liečiva, ktoré inhibuje PDE4, pričom sú vylúčené alebo minimalizované vedľajšie účinky prostredníctvom zníženia rýchlosti rastu liečiva v plazme alebo prostredníctvom odkladu nástupu absorpcie liečiva; tieto fenomény je tiež možné kombinovať. To môže poskytnúť aj prostriedok na podstatné zvýšenie dávky liečiva, pričom sa vylúčia alebo nezvýšia nežiadúce účinky, ktoré môžu byť s ním spojené, v porovnaní s podávaním rovnakého liečiva vo forme prípravku s okamžitým vylučovaním alebo v porovnaní s prípadom, keď je liečivo okamžite absorbované.

### Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním na zvýšenie dávky alebo systémovej expozície liečiva inhibujúceho PDE4, oproti dávke podávanej na liečenie v jedinom časovom bode aspoň približne dvojnásobne, a na redukcii závažnosti, alebo eliminácie alebo vylúčenia výskytu jedného alebo viacerých vedľajších účinkov, pričom tento farmaceutický prostriedok obsahuje uvedené liečivo a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient schopný vytvárať prostriedok s riadeným uvoľňovaním, ktorý oddiaľuje výskyt detegovateľných množstiev uvedeného liečiva v plazme, a pri ktorom je výsledná rýchlosť rastu plazmatickej koncentrácie liečiva aspoň o 10 % nižšia ako rýchlosť rastu plazmatickej koncentrácie liečiva pri prostriedku s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcim rovnaké množstvo liečiva podávané pacientovi rovnakým spôsobom.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu môže výhodne obsahovať liečivo v množstve približne 1 až 25 % hmotn., približne 0 až 10 % hmotn. karbopolu 971P, 0 až 10 % hmotn. karbopolu 874P a ďalšie farmaceuticky prijateľné excipienty do 100 % hmotn.

Vo výhodnom uskutočnení obsahuje farmaceutický prostriedok podľa vynálezu liečivo, ktorým je kyselina *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxifenyl]cyklohexán-1-karboxylová alebo jej soľ, ester, prekurzor alebo fyzikálna forma, v množstve medzi 10 a 60 mg.

Liečivom vo farmaceutickom prostriedku podľa vynálezu je výhodne roflumilast.

Farmaceutický prostriedok podľa vynálezu spôsobuje redukciu závažnosti, alebo elimináciu alebo vylúčenie výskytu jedného alebo viacerých vedľajších účinkov liečiva, ktoré inhibuje PDE4, pričom výsledkom podávania liečiva vo forme tohto farmaceutického prostriedku, je zníženie rýchlosti zvyšovania plazmatickej koncentrácie uvedeného liečiva aspoň o 10 % v porovnaní s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcim rovnaké množstvo liečiva podávaného rovnakým spôsobom.

Ďalej je farmaceutický prostriedok podľa vynálezu určený na redukciu závažnosti, alebo elimináciu alebo vylúčenie výskytu jedného alebo viacerých vedľajších účinkov liečiva, ktoré inhibuje PDE4, pričom výsledkom podávania liečiva vo forme tohto farmaceutického prostriedku, je oddialenie výskytu detegovateľných množstiev uvedeného liečiva v plazme a zníženie rýchlosti zvyšovania plazmatickej koncentrácie uvedeného liečiva aspoň o 10 % v porovnaní s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcim rovnaké množstvo liečiva podávaného rovnakým spôsobom.

Ďalej sa vynález týka farmaceutického prostriedku s riadeným uvoľňovaním na zvyšovanie dávky alebo systémovej expozície liečiva, ktoré inhibuje PDE4 a je podávané na liečbu v jedinom časovom bode, aspoň približne dvojnásobne, a na redukciu závažnosti, alebo elimináciu alebo vylúčenie výskytu jedného alebo viacerých vedľajších účinkov, pričom tento farmaceutický prostriedok obsahujúci liečivo a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient sa pôsobí tak, že výsledkom je zníženie rýchlosti zvyšovania plazmatickej koncentrácie uvedeného liečiva aspoň o 10 % v porovnaní s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcim rovnaké množstvo liečiva podávaného rovnakým spôsobom.

Ešte ďalej sa vynález týka farmaceutického prostriedku obsahujúceho liečivo, ktoré inhibuje PDE4, pacientom trpiacim alebo náchylným na ochorenie liečiteľné podávaním takéhoto liečiva, pričom liečivo spôsobuje vedľajšie účinky súvisiace s inhibovaním PDE4, keď sa podáva ako prostriedok s okamžitým uvoľňovaním, pričom sa liečivo formuluje ako zlepšený farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním, ktorý odďaľuje nástup absorpcie meranej prostredníctvom objavenia sa liečiva v plazme, a výsledkom podania ktorého je zníženie rýchlosti

zvyšovania plazmatickej koncentrácia liečiva aspoň o približne 10 % v porovnaní s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcim rovnaké množstvo liečiva podávaného rovnakým spôsobom.

Vynález tiež opisuje zlepšený spôsob podávania liečiva, ktoré inhibuje PDE4, pacientom trpiacim alebo náchylným na ochorenie liečiteľné liečivom inhibujúcim PDE4, pričom liečivo spôsobuje vedľajšie účinky súvisiace s inhibovaním PDE4, keď sa podáva ako farmaceutický prostriedok s okamžitým uvoľňovaním, pričom zlepšenie zahŕňa formulovanie liečiva vo forme prostriedku, ktorý odďaľuje nástup absorpcie meranej prostredníctvom objavenia sa detegovateľných množstiev uvedeného inhibítora v plazme, a ktorého výsledkom je zníženie rýchlosti zvyšovania plazmatickej koncentrácia liečiva aspoň o približne 10 % v porovnaní s formuláciou s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcou rovnaké množstvo liečiva podávaného rovnakým spôsobom.

Vynález je ďalej zameraný na zlepšený spôsob na zvýšenie dávky alebo systémovej expozície liečiva, ktoré inhibuje PDE4, ktoré môže byť podávané pacientovi, pričom sa redukuje závažnosť, alebo eliminuje alebo vylučuje výskyt jedného alebo viacerých vedľajších účinkov spojených s podávaním prostriedku s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcom rovnaké alebo menšie množstvo uvedeného liečiva, pričom zlepšenie zahŕňa formulovanie liečiva ako farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním, ktorý odďaľuje nástup absorpcie meranej prostredníctvom objavenia sa detegovateľných množstiev uvedeného liečiva v plazme, a vedie k zníženiu rýchlosti zvyšovania plazmatickej koncentrácie liečiva aspoň o približne 10 % v porovnaní s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním podávaným rovnakým spôsobom.

Zistilo sa, že zlepšenie terapie, pri ktorej sa používajú PDE4 inhibujúce liečivá vo forme farmaceutických prostriedkov podľa vynálezu, spočíva v oddialení nástupu absorpcie liečiva a/alebo v znížení rýchlosti absorpcie takéhoto inhibítora. Buď jeden z týchto prístupov, alebo oba spĺňajú dve veci: 1) dovoľujú zvýšenie celkového množstva liečiva, ktoré sa podáva v jednom časovom bode, čo vedie k zvýšeniu plazmatických koncentrácií alebo systémovej expozície; a 2) táto vyššia dávka vylučuje všetky alebo väčšinu vedľajších účinkov, alebo podstatne redukuje

ich výskyt a/alebo závažnosť v porovnaní s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcim oveľa menej liečiva. Je zrejmé, že tento vynález je možné aplikovať aj na vylúčenie alebo redukovanie výskytu alebo závažnosti vedľajších účinkov pri dávke rovnajúcej sa dávke v prostriedku s okamžitým uvoľňovaním.

Čo sa týka zvyšovania terapeutického indexu (viac liečiva, menej vedľajších účinkov), je možné aspoň približne dvojnásobne zvýšiť množstvo PDE4-inhibujúceho liečiva podávané v danom čase v porovnaní s prípravkom s okamžitým uvoľňovaním. V skutočnosti sa zistilo, že 60 mg orálna tabletká s riadeným uvoľňovaním má menej vedľajších účinkov ako 20 mg orálna tabletká s okamžitým uvoľňovaním. Demonštrovalo sa, že je možné zvýšiť jednorazovú dávku PDE inhibítora dvoj alebo trojnásobne a je ju možné zvýšiť štvor- alebo päťnásobne, keď sa selektívne vyberú a optimalizujú excipienty, optimalizuje sa spôsob podávania, vezme sa do úvahy fyzikálna forma liečiva alebo sa zväži kombinácia jedného alebo viacerých z týchto a iných možných faktorov.

Tento vynález zahŕňa podávanie prostriedkov obsahujúcich liečivo inhibujúce PDE4 izozým, ktoré spôsobuje niektoré vedľajšie účinky, keď sa podáva vo forme prípravku s okamžitým uvoľňovaním. Výhodnou podskupinou takýchto liečiv sú liečivá, ktoré špecificky inhibujú PDE4. Výhodnejšou skupinou sú tie liečivá, ktoré majú  $IC_{50}$  pomer (vysoké/nízke viazanie) približne 0,1 alebo vyšší, ako je podrobnejšie opísané v US patente 5998428 a v zodpovedajúcej PCT prihláške číslo WO95/00139 zverejnenej 5. januára 1995. Tento US patent je tu kompletne zahrnutý jeho citáciou. Bez toho, aby bolo obmedzené uskutočňovanie tohto vynálezu môžu byť do týchto formulácií zahrnuté iné PDE4 inhibítory, ako napríklad:

Niektoré reprezentatívne zlúčeniny, ktoré sú užitočné v tomto vynáleze, sú opísané v US patente 5552438 vydanom 3. septembra 1996. Tento patent a zlúčeniny, ktoré opisuje, sú tu kompletne zahrnuté jeho citáciou. Výnimočne zaujímavou zlúčeninou, ktorú opisuje US patent 5552438 je kyselina *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-1-karboxylová a jej soli, estery, prekurzory alebo fyzikálne formy.

Ktorákoľvek alebo všetky nasledujúce zlúčeniny môžu alebo by mohli mať úžitok z tu opísaného spôsobu. AWD-12-281 od Astra (Hofgen, N. a ďalší, 15.

EFMC Int Symp Med Chem (6. až 10. september, Edinburgh) 1998, Abst. str. 98); derivát 9-benzyladenínu označený ako NCS-613 (INSERM); D-4418 od Chiroscience and Schering-Plough; benzodiazepínový PDE4 inhibítor označený ako CI1018 (PD-168787, Parke-Davis/Warner-Lambert); benzodioxolový derivát Kyowa Hakko opísaný vo WO 99/16766; V-11294A od Napp (Landells, L.J. a ďalší, Eur Resp J [Annu Cong Eur Resp Soc (19. až 23. september, Ženeva) 1998] 1998, 12 (dodatok 28): Abst. str. 2393); roflumilast (CAS označenie č. 162401-32-3) a ptalazinón (WO 99/47505) od Byk-Gulden; alebo zlúčenina označená ako T-440 (Tanabe Seiyaku; Fuji, K. a ďalší, J Pharmacol Exp Ther, 1998, 284(1): 162).

Výsledkom zlepšenia poskytnutého týmto vynálezom je modulovanie uvoľňovania, absorpcie, podávania alebo konverzie inhibítora takým spôsobom, ktorý buď redukuje rýchlosť rastu aktívnej časti liečiva, čo sa meria prostredníctvom plazmatických koncentrácií, a/alebo oddaľuje absorpciu liečiva alebo prekursora aktívnej časti liečiva. Štandardom, s ktorým sa porovnáva nameraná redukcia rýchlosti rastu a/alebo oddialenie nástupu absorpcie, je prostriedok s okamžitým uvoľňovaním podávaný rovnakým spôsobom, v rovnakom čase a v rovnakých podmienkach použitím rovnakej časti.

Tieto ciele je možné dosiahnuť ktorýmkoľvek z množstva prostriedkov. Určitými príkladmi sú: prostriedky s riadeným uvoľňovaním; technológie pot'ahovaných guľôčok; technológia kapsulovej mikropumpy; infúzia so šikmou plošinou; suspenzie a vehikulá, ktoré vytvárajú zásobu, ako napríklad podávanie tixotropných prípravkov. Príklady a spôsoby opisujúce a vysvetľujúce ako vyrobiť prostriedky tohto typu sú dostupné v textoch, ako napríklad Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydanie, Mack Publishing Co. Easton, Pennsylvania, USA, 18042 alebo ďalšie dodatky alebo v Drugs and Pharmaceutical Sciences, zv. 29 a "Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Second Edition", editor Joseph R. Robinson a Vincent H. Lee, vydavateľ Marcel Dekker Inc.

Aby sa dosiahlo oddialenie nástupu absorpcie alebo zníženie rýchlosti rastu, je tiež možné manipulovať formu liečiva prostredníctvom podávania liečiva v polymorfnej forme, ako solvát, hydrát alebo podobne; alebo napríklad použitím prekursorov alebo solí.

Spôsob podávania nie je kritickým faktorom. Tento vynález sa aplikuje nezávisle na spôsobe podávania. Najviac sa bude aplikovať pri prostriedkoch podávaných orálne, bukálne, nazálne, inhaláciou, čapíkmi, IV injekciou, podkožne alebo intramuskulárnou injekciou. Môže byť aplikovaný aj na topické prípravky, ako napríklad hojivé masti, masti a kožné náplastové technológie, ako aj IP injekcie alebo okulárne prípravky.

Výhodným uskutočnením je aspoň 10 minútové oddialenie nástupu zvýšenia plazmatických koncentrácií, hoci užitočným a uskutočniteľným je aj oddialenie niečo medzi 10 a 45 minútami, povedzme 30 minút alebo viac (1 hodinu alebo viac). Toto načasovanie oddialenia sa aplikuje na všetky formy uskutočňovania tohto vynálezu, nie len na výhodné prípravky, ako napríklad tablety s riadeným uvoľňovaním. Je ho možné merať vo vzťahu k nástupu absorpcie pri tablete s okamžitým uvoľňovaním (IR), hoci IR formulácia je len jedným z možných štandardov.

10% redukcia rýchlosti zvýšenia plazmatickej koncentrácie liečiva je prahom na eliminovanie alebo redukcii výskytu alebo závažnosti vedľajších účinkov pri danej dávke liečiva alebo na zvýšenie množstva liečiva, ktoré sa podáva buď v jedinom časovom bode, alebo použitím titračnej alebo infúznej techniky. Takáto redukcia sa stanovuje porovnaním s prostriedkom s okamžitým uvoľňovaním podávaným rovnakým spôsobom. Napríklad, ak sa zvolí orálny spôsob podávania ako spôsob uskutočnenia, potom je tableta alebo kapsula s okamžitým uvoľňovaním štandardom, oproti ktorému sa meria 10% redukcia rýchlosti zvyšovania. Rozsah tohto vynálezu zahŕňa aj väčšiu redukcii rýchlosti zvyšovania, tzn. 10 až 25%, vrátane 15 až 20% alebo 20 až 25% alebo vyššie percento.

Na účely tohto vynálezu je výhodné vyrobiť produkt, ktorý obsahuje približne 1 mg až 200 mg, výhodnejšie 5 až 100 mg, najvýhodnejšie medzi 5 alebo 10 až 60 mg účinnej zložky. Ďalšími výhodnými dávkovými množstvami v rámci týchto rozsahov sú 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 alebo 90 mg na prípravok.

Výhodnou metodológiou na redukcii rýchlosti rastu a/alebo na oddialenie nástupu absorpcie sú technológie s riadeným uvoľňovaním. To zahŕňa formulovanie liečiva s excipientami, ktoré modulujú a predlžujú čas, počas ktorého sa účinná zložka uvoľňuje z nosiča. Tu sa používa výraz "riadené uvoľňovanie" (CR). Tento

typ formulácie sa niekedy opisuje ako formulácia s nepretržitým uvoľňovaním alebo ako dodávací systém, ktorý neuvoľňuje okamžite. Výraz "riadené uvoľňovanie" je mienený ako pokrývajúci akúkoľvek formuláciu, ktorá môže byť charakterizovaná ako majúca uvoľňovací profil, pri ktorom sa časť liečiva, ktoré obsahuje, uvoľňuje po čase, buď epizodicky alebo kontinuálne v priebehu určitého času. Zahŕňa aj prípravky, pri ktorých je počiatočné uvoľnenie liečiva oddialené následkom vonkajšej bariéry alebo potiahnutia, ktoré je selektívne rozpustné v prostredí, v ktorom je formulácia umiestnená, alebo prípravok, pri ktorom sa potiahnutie nerozruší v prostredí, do ktorého je formulácia najprv zavedená, alebo potom táto migruje do iného prostredia, v ktorom sa vonkajšie potiahnutie rozpustí alebo rozruší a potom sa liečivo v priebehu určitého času uvoľňuje. Ako ďalšia ilustrácia a vysvetlenie, môžu byť tieto dodávacie systémy charakterizované: i) oddialeným uvoľňovaním, ii) riadeným alebo predĺženým uvoľňovaním, iii) miestne špecifickým uvoľňovaním alebo iv) receptorovým uvoľňovaním. Podrobnejšie vysvetlenie týchto rôznych systémov je dostupné v Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. vydanie, Mack Publishing Co. Easton, Pennsylvania, USA, 18042 alebo ďalšie dodatky alebo v Drugs and Pharmaceutical Sciences, zv. 29 a "Controlled Drug Delivery: Fundamentals and Applications, Second Edition", editor Joseph R. Robinson a Vincent H. Lee, vydavateľ Marcel Dekker Inc.

Výhodnými formami podľa tohto vynálezu sú orálne prostriedky s oddialeným uvoľňovaním. Tieto systémy môžu byť závislé na rozpúšťaní, ako sú ilustrované enkapsulovanými rozpúšťacími produktami alebo matricovými rozpúšťacími produktami. Alebo môžu byť formulované použitím osmotických systémov alebo iónových výmenných živíc. Najvýhodnejším prístupom je poskytnúť orálny produkt s riadeným uvoľňovaním založený na matricovej rozpúšťacej technológii.

Oddialenie nástupu absorpcie a redukcia rýchlosti absorpcie korelovali s redukciami vedľajších účinkov, keď sa známy PDE4 inhibítor podával pacientom v orálnom CR prípravku obsahujúcom trojnásobné množstvo liečiva v porovnaní s tabletkou s okamžitým uvoľňovaním, ktorá nebola dobre tolerovaná. Pozorovalo sa, že CR tabletky vedie k redukcii rýchlosti absorpcie, ktorá je reflektovaná redukciami rýchlosti rastu plazmatických koncentrácií, ale o niekoľko hodín neskôr poskytujú

$C_{max}$ , ktoré je vyššie ako  $C_{max}$  spojené s negatívnymi vedľajšími účinkami pri tabletke s okamžitým uvoľňovaním. Teda, keď sa pacientovi podá tabletka s okamžitým uvoľňovaním silne koreluje  $C_{max}$  a vedľajšie účinky. Táto korelácia nebola pozorovaná pri CR formulácii, hoci viedla k vyššiemu  $C_{max}$ . Nie je jasné, či výsledky pozorované pri CR prípravku sú závislé alebo súvisia s jedným alebo oboma týmito pozorovaniami alebo s iným faktorom alebo kombináciou faktorov, ako napríklad  $T_{max}$ ,  $k_a$ ,  $T_{lag}$  (absorpčný lag čas) alebo nejakým iným faktorom alebo fenoménom. Bez ohľadu na to čo je podstatným mechanizmom, výsledkom je, že teraz je možné významne zvýšiť množstvo PDE4 inhibítora podávané v konkrétnom časovom bode a vylúčiť stimulácie tolerability spojené s PDE4 inhibítormi v určitých segmentoch populácie. A dostať sa k plazmatickým hladinám, ktoré poskytujú terapeutický účinok pri cieľovom ochorení.

Prostriedky s riadeným uvoľňovaním, ktoré sú ako príklady uvedené v tomto vynáleze, je možné pripraviť výberom excipientov z akéhokoľvek množstva alebo typu materiálov, ktoré poskytujú požadovaný profil riadeného uvoľňovania potrebný na vylúčenie vedľajších účinkom, zatiaľ čo umožňujú významné zvýšenie liečiva obsiahnutého vo formulácii, v porovnaní s prípravkom s okamžitým uvoľňovaním. Bez toho, aby to bolo mienené ako obmedzenie, výhodný prístup používa matricovú rozpúšťaciu technológiu založenú na polyméroch kyseliny akrylovej. Karbomér je neoficiálnym označením týchto materiálov. Sú to polyméry s vysokou molekulovou hmotnosťou pripravené zosieťovaním akrylových kyselín s alkylsacharózou alebo alylétermi pentaerytritolu. Takéto polyméry sú známe aj pod názvom akritamér alebo karbopol. Chemický názov a CAS registračné číslo tejto triedy je karboxy-polymetylén [54182-57-9]. Príkladnými karbomérmi sú karbomér 910 [91315-32-1], karbomér 934 [9007-16-3], karbomér 934P [9003-01-4] a karbomér 940 [76050-42-5]. Tieto polyméry obsahujú 56 až 68 % karboxykyselinových skupín, počítané na suchej báze. Na modifikáciu a manipuláciu rýchlosti uvoľňovania je možné použiť zmes dvoch alebo viacerých karbomérov s rozdielnou molekulovou hmotnosťou. Príklady sú uvedené nižšie. Okrem toho môže výhodná formulácia obsahovať väzobné činidlo, plnivá, mazivá a podobne.

Výhodnými excipientami na ovplyvňovanie rýchlosti uvoľňovania sú karboméry, najmä kombinácia dvoch alebo viacerých rozdielnych karbomérov. Výnimočne výhodné sú tie karboméry, ktoré sú známe ako Karbopoly a sú vyrábané firmou BF Goodrich. Výhodnými karbomérmi sú: karbomér 934P (Karbopol 974P) a karbomér 941P (Karbopol 971P).

Výhodný farmaceutický prostriedok bude obsahovať približne 1 až 25 % hmotn. liečiva, výhodne množstvo medzi 3 a 20 % a voliteľne množstvo medzi približne 5 a 15 %. Iné konkrétne množstvá sú uvedené v príkladoch nižšie. Čo sa týka karbomérov, na realizáciu účinku riadeného uvoľňovania je možné použiť jeden alebo viac karbomérov. Výhodné je v danej formulácii použiť dva karboméry. Keď sa pripravuje formulácia obsahujúca kyselinu uvedenú vyššie, používa sa jeden alebo oba z dvoch karbomérov, každý v rozsahu medzi 0 a 9 %. Tieto percentá sú hmotnostné/hmotnostné percentá. Ďalšie konkrétne výhodné percentá karbomérov sú uvedené nižšie v príkladoch.

Nasledujúce príklady sú poskytnuté na ilustráciu toho ako vyrobiť a použiť vynález. Vôbec nie sú mienené žiadnym spôsobom ani do žiadnej miery ako obmedzenie rozsahu vynálezu. Nižšie uvedené nároky definujú rozsah vyhradený pôvodcom.

#### Prehľad obrázkov na výkresoch

Na obrázku 1 je graf plazmatických hladín Ariflo® pre niekoľko dávok podávaných vo forme vylučovacích tabliet.

Na obrázku 2 je stĺpcový graf negatívnych účinkov spojených s niekoľkými odlišnými dávkami Ariflo® podávanými vo forme tabliet s okamžitým vylučovaním.

Na obrázku 3 je graf priemernej ustálenej plazmatickej koncentrácie vo vzťahu k časovému profilu dvoch CR formulácii a jednej IR formulácii, ktoré obsahujú Ariflo®.

## Príklady uskutočnenia vynálezu

### Príklad 1

#### Tabletky s okamžitým uvoľňovaním

Tabletky s okamžitým uvoľňovaním, ktoré boli použité v patientských štúdiách skúmajúcich tolerovateľnosť Ariflo® u ľudí, boli pripravené štandardným spôsobom a obsahovali zložky uvedené v tabuľke 1.

#### Tabuľka 1

##### Tabletky s okamžitým uvoľňovaním

Zložky	Množstvo (mg/tabletku)	Množstvo (mg/tabletku)	Množstvo (mg/tabletku)
Ariflo®	5,0	10,0	15,0
Monohydrát laktózy	113,0	108	103
Mikrokryštalická celulóza	70,0	70,0	70,0
Sodný glykolát škrobu	10,0	10,0	10,0
Stearan horečnatý	2,0	2,0	2,0
Opadry White OY-S-9603	5,0	5,0	5,0
Celková hmotnosť tabletky (mg)	205,0	205,0	205,0

### Príklad 2

#### Liečba s IR formuláciami a výskyt nežiadúcich účinkov

Na stanovenie bezpečnosti, tolerovateľnosti a farmakokinetík Ariflo® u zdravých mužov sa uskutočňovala dvojito slepá, placebom kontrolovaná, paralelná skupinová štúdia.

Vybralo sa deväťdesiatštyri mužov, nefajčiarov vo veku 18 až 45 rokov, u ktorých nebola známa intolerancia teofylínu alebo teofylínových derivátov. Subjekty

na prvý deň dostali jedinou dávku obsahujúcu 2, 4, 7, 10, 15 alebo 20 mg/placebo, o 48 hodín neskôr dostali subjekty rovnakú dávku ako v prvý deň a tak isto ďalších 6,5 dňa. Každou dávkou bola kapsula obsahujúca excipienty a bola vyrobená ako je ilustrované v príklade 1. Inštrukcie boli také, aby sa každá kapsula brala orálne s vodou 2 hodiny pred jedlom. Čas medzi fázou jedinej dávky a fázou opakovaných dávok bol vyplnený placebom, aby sa udržal súlad v dávkovom režime.

Na obrázku 1 sú uvedené plazmatické hladiny pre každú dávku v každom časovom bode, kedy bola odoberaná krv.

Formy negatívnych účinkov boli zhrnuté pred podaním dávky a potom v 12 hodinových intervaloch v priebehu štúdie a znova po štúdiu. Zaznamenané boli aj spontánne hlásené negatívne účinky.

Celkovo bolo hlásených 236 podávkových negatívnych účinkov u 68 z 94 subjektov vystavených medikácii. Len 12 z nich bolo klasifikovaných ako ťažké a nastali u 9 subjektov. Tieto zahŕňali nauzeu, bolesť hlavy, dávenie, dyspepsiu, bolesť chrbta a závraty. V tabuľke 2 sú uvedené najčastejšie negatívne účinky spôsobené dávkou objavujúce sa pri liečbe.

Tabuľka 2

Negatívne účinky: IR formulácia

Negatívny účinok	Placebo	20 mg*	15 mg	10 mg	7 mg	4 mg*	2 mg
Bolesť hlavy	6	6	5	3	6	8	3
Závraty	5	9	1	1	1	2	2
Nauzea	3	12	6	3	0	5	1
Dávenie	0	7	1	0	1	2	1
Bolesť brucha	0	5	0	0	2	0	0
Triašky	0	3	0	0	0	0	0
Zvýšenie ALT	3	0	2	4	0	1	0
Zvýšenie AST	1	0	0	2	0	0	0
Exponované subjekty	23	18#	9	10	9	16	9

\* Zahŕňa subjekty, ktoré boli vyňaté v dôsledku chyby v dávkovaní

# V dvoch 20 mg kohortách neukončil štúdiu žiadny subjekt

Obrázok 2 sumarizuje údaje o negatívnych účinkoch z tabuľky 2 vo forme stĺpcového grafu.

Výskyt negatívnych účinkov v skupinách do 10 mg a vrátane 10 mg bol nerozlíšiteľný od placebo. Pri 15 mg bola pozorovaná nauzea s jednou epizódou dávenia. Tieto účinky nastali len v deň 1 alebo v prvý deň fázy opakovaného dávkovania a nevyskytli sa žiadne predĺžené epizódy nauzey v priebehu týždňa dávkovania. Nauzea bola hlásená aj pri placebe. Pri 20 mg z profilu negatívnych účinkov v deň 1 a v prvý deň fázy opakovaného dávkovania vyplynulo, že zlúčenina nie je dobre tolerovaná a štúdia sa ukončila. Charakteristikami, ktorými sa líšila 15 mg skupina od 20 mg skupiny nebolo len zvýšenie výskytu nauzey, ale aj objavenie sa dávenia, závratov, bolesti brucha a triások u významného počtu subjektov.

### Príklad 3

#### Dávková titračná štúdia

Na stanovenie tolerovateľnosti a farmakokinetík zvyšujúcich sa dávok Ariflo® (do 60 mg na deň v rozdelených dávkach) u zdravých najedených mužských dobrovoľníkov sa uskutočňovala dvojito slepá, placebom kontrolovaná dávková eskalačná štúdia v dvoch častiach.

Štúdia sa uskutočňovala podávaním tabletky s okamžitým uvoľňovaním pripravenej podľa príkladu 1 a obsahujúcej 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg a 30 mg (alebo placebo) subjektom, multiplicitne, po raňajkách a večeri v súlade s nasledujúcim rozpisom zvyšujúcej sa dávky:

Dni 1 až 3	10 mg SP-207499, multiplicitne alebo placebo, multiplicitne
Dni 4 až 6	15 mg SP-207499, multiplicitne alebo placebo, multiplicitne
Dni 7 až 9	20 mg SP-207499, multiplicitne alebo placebo, multiplicitne

Dni 10 až 12	25 mg SP-207499, multiplicitne alebo placebo, multiplicitne
Dni 13 až 15	30 mg SP-207499, multiplicitne alebo placebo, multiplicitne

Táto štúdia ukázala, že použitím dávkového eskalačného režimu (10, 15, 20, 25 a 30 mg, multiplicitne, so stravou, 3 dni pre každú dávkovú hladinu) s IR formuláciou podľa príkladu 1 sa dosiahla dobrá tolerancia 30 mg multiplicitnej dávky. Priemerné plazmatické krvné hladiny Ariflo® sú uvedené v grafe na obrázku 1 ako čiara prerušovaná vyplnenými krúžkami.

#### Príklad 4

Formulácia s riadeným uvoľňovaním - rôzne dávky liečiva

Pripravila sa sada tabletiiek s riadeným uvoľňovaním obsahujúcich 5 rôznych koncentrácií liečiva. Tabletky sa pripravili nasledovne, použitím excipientov uvedených v tabuľke 3.

#### Miešanie

Zmesi sa vyrobili použitím komponentov uvedených v tabuľke 3. Všetky excipienty okrem liečiva, okrem stearanu horečnatého, sa umiestnili do miešača a zmiešali sa. Potom sa pridal stearan horečnatý a miešalo sa ďalšie 3 minúty. V priebehu procesu miešania sa excipienty a liečivo zmiešali, preosiali sa cez sito a potom sa znova zmiešali.

#### Stláčanie

Približne 350 mg každej zmesi sa stláčalo do tabletiiek. Použila sa cieľová tabletová sila 10 kp.

#### Tabuľka 3

Zloženie tabletiiek

Zložka	Hmotnosť zložky v miligramoch				
	20	30	40	50	60
Liečivo (Ariflo®)	20	30	40	50	60
Fosforečnan vápenatý	259	249	239	229	219
Karbomér 934P	9	9	9	9	9
Karbomér 941P	9	9	9	9	9
Stearan horečnatý	3	3	3	3	3
Opadry White OY-S-9603	7,5	7,5	7,5	7,5	7,5
Purifikovaná voda	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Celková hmotn. tabletky (mg)	307,5	307,5	307,5	307,5	307,5

Opadry White sa suspendovala v purifikovanej vode a táto suspenzia sa použila na potiahnutie tabletiiek. Potom ako sa tabletky potiahli, voda sa odparila a netvorila žiadnu časť finálneho produktu.

Typický *in vitro* rozpúšťací profil týchto tabletiiek je uvedený v tabuľke 4.

Tabuľka 4

Rozpúšťací profil

Čas (hodiny)	% uvoľnenia
0	0
1	9
3	38
5	63
8	83
12	95

Príklad 5

Formulácia s riadeným uvoľňovaním

Tri sady formulácií s riadeným uvoľňovaním boli pripravené použitím miešacích a stláčacích techník opísaných v príklade 4. Jedna sada bola formulovaná tak, aby poskytla vysokú rýchlosť uvoľňovania. Druhá a tretia formulácia boli navrhnuté tak, aby poskytli strednú a nízku rýchlosť uvoľňovania. Konkrétne detaily pre každú sadu tabletiiek sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5

Tabuľka zložiek

	Rýchla (% w/w)	Stredná (% w/w)	Pomalá (% w/w)
Liečivo (Ariflo®)	3,3	3,3	3,3
Fosforečnan vápenatý (bezvodný)	88,0	88,5	88,5
Karbomér 934P	5,4	3,3	0,0
Karbomér 941P	0,0	1,6	4,9
Stearan horečnatý	1,0	1,0	1,0
Opadry White OY-S-9603	2,4	2,4	2,4
Purifikovaná voda	q.s.	q.s.	q.s.

Opadry White sa suspendovala v purifikovanej vode a táto suspenzia sa použila na potiahnutie tabletiiek. Potom ako sa tabletky potiahli, voda sa odparila a netvorila žiadnu časť finálneho produktu.

Tieto formulácie poskytli *in vitro* rozpúšťacie údaje (% uvoľnenia) uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6

Uvoľňovací profil v priebehu času

Čas (hodiny)	Rýchla	Stredná	Pomalá
0	0	0	0
1	21	15,3	8
2	41	28	15
3	68	43	22
5	97	68	36
8	100	87	51
12	100	98	69
18	-	-	90
24	-	-	101

#### Príklad 6

##### Formulácie s riadeným uvoľňovaním

Prípravili sa tabletky s riadeným uvoľňovaním obsahujúce päť rozličných dávok liečiva. Zložky a množstvo každej zložky na dávku liečiva sú uvedené v tabuľke 7. Tabletky sa pripravili ako je opísané v príklade 3.

#### Tabuľka 7

##### Prípravky formulácií s riadeným uvoľňovaním

Zložky jadra tabletky	20 mg	30 mg	40 mg	50 mg	60 mg
Ariflo®	20,0	30,0	40,0	50,0	60,0
Fosforečnan vápenatý (bezvodný)	259,0	249,0	239,0	415,0	498,0
Karbomér 934P (Karbopol 947P)	9,0	9,0	9,0	15,0	15,0
Karbomér 941P (Karbopol 971P)	9,0	9,0	9,0	15,0	15,0
Stearan horečnatý	3,0	3,0	3,0	5,0	5,0

Celková hmotnosť jadra tabletky	300,0	300,0	300,0	500,0	500,0
Potahová zložka					
White Opadry (OY-S-9603)	7,5	7,5	7,5	12,5	12,5
Celková hmotnosť tabletky	307,5	307,5	307,5	512,5	512,5

#### Príklad 7

#### Porovnanie IR tabletky a CR tabletky

V prvej štúdii sa Ariflo<sup>®</sup> podávalo vo forme bežných tabletiiek s okamžitým uvoľňovaním (IR) v rozsahu jednotlivých alebo multiplicitných dávok. 15 mg tabletky (podávaná jednotlivo a opakovane) bola pomerne dobre tolerovaná, ale jednotlivá 20 mg dávka bola tak slabo tolerovaná, že sme sa nepokúšali o multiplicitné dávkovanie. Pozorovalo sa, že tento problém tolerovateľnosti nejakým spôsobom súvisí s plazmatickými koncentráciami, keďže negatívne skúsenosti (pováčšine gastrointestinálne) boli pozorované pri  $C_{max}$  alebo v blízkosti  $C_{max}$ .  $C_{max}$  pri 15 mg IR tabletky nastáva približne po 2 hodinách. Zatiaľ čo 15 mg dávka Ariflo<sup>®</sup> v IR tabletky bola veľmi účinná na liečbu COPD, určité typy astmy neodpovedali optimálne na takúto dávku dodanú vo forme tabletky s okamžitým uvoľňovaním. Na dosiahnutie denných dávok vyšších ako 15 mg a vyvinuli multiplicitné alternatívne dávkovacie stratégie, ktoré mohli zvýšiť celkovú dennú expozíciu (oblasť pod krivkou), a na druhej strane mohli prekonať problém, ktorým sa ukázali byť s koncentráciou súvisiace GI negatívne skúsenosti pri  $C_{max}$  s IR tabletkou. Skúmala sa CR formulácia na základe pozorovania v jednej štúdii, že 30 mg multiplicitný režim IR tabletky mohol dosiahnuť ciele tolerovateľnosti a zvýšiť AUC prostredníctvom vzostupného titračného režimu, pri ktorom sa dávka progresívne zvyšovala od 10 do 30 mg, multiplicitne (obrázok 3: čiara s vyplnenými krúžkami). Toto bola nová informácia vo vzťahu k PDE4 inhibítorm, tzn. že pomalým zvyšovaním dávkových hladín sa vylúčila väčšina alebo všetky stimulácie tolerovateľnosti a zároveň sa

umožnilo zvýšenie dávky. Potom sa vyvinuli CR formulácie, aby sa zistilo, či CR vlastnosti chránia pacientov pred rýchlym rastom koncentrácie a vysokým koncentračným vrcholom pozorovaným pri IR tabletky a spojeným s netolerovateľnými negatívnymi skúsenosťami.

Porovnávali sa kandidátske CR formulácie s rôznymi rozpúšťacími profilmi. Použila sa formulácia označená ako "stredná" v tabuľke 5 vyššie. Štúdie u ľudí ukázali, že opakované dávkovacie režimy, 60 mg multiplicitne alebo 30 mg multiplicitne, boli dobre tolerované a zároveň zvyšovali AUC (obrázok 1). Nebolo možné stanoviť mieru, do akej sa oddialenie nástupu absorpcie (lag čas) alebo redukcia rýchlosti rastu podieľali na lepšej tolerovateľnosti týchto dvoch CR formulácií. Táto práca ani nenehovala možnosť, že na posilnení pozorovanej tolerovateľnosti sa môže podieľať jeden alebo viacero iných farmakokinetických faktorov (napr.  $T_{max}$ ,  $k_a$ , atď.). Bez ohľadu na to, že mechanizmus (mechanizmy) účinku ostáva nejasný, výsledky sú zrejmé: významne sa zvýšilo AUC a vedľajšie účinky sa značne minimalizovali alebo vôbec sa nevyskytli. Ani celková biologická dostupnosť (AUC) sa významne nezmenila formulovaním Ariflo® do CR tabletky opísanej v príklade 4. Tabuľka 8 uvádza výsledky týchto štúdií, ktoré ako IR formulácie používali formulácie opísané v príklade 1.

Tabuľka 8

PK parametre v stabilizovanom stave (CR a IR, 60 a 30 mg/deň)

Parameter	Riadené uvoľňovanie*		Okamžité uvoľňovanie*		
	2 x 30 mg UID (n = 7)	30 mg multiplicitne (n = 8)	30 mg multiplicitne (n = 8)	15 mg multiplicitne (n = 8)	15 mg multiplicitne (n = 15)
Denná dávka	60 mg	60 mg	60 mg	30 mg	30 mg
$C_{max}$ [ $\mu$ l/ml]	4,13 (25 %) 2,92 - 5,35	2,43 (36 %) 1,09 - 3,75	3,05 (18 %) 2,37 - 3,96	1,34 (24 %) 1,02 - 1,79	1,70 (28 %) 0,98 - 2,48

AUC (0-24) [ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$ ]	40,5 (19 %) 30,3 - 50,4	39,9 (34 %) 18,9 - 60,4	43,0 (26 %) 31,5 - 61,2	18,4 (30 %) 14,2 - 27,7	20,0 (35 %) 8,93 - 32,2
$C_{\text{predávka}}$ (am.) [ $\mu\text{g}/\text{ml}$ ]	0,62 (34 %) 0,29 - 0,82	1,58 (31 %) 1,44 - 2,47	0,96 (44 %) 0,60 - 1,71	0,40 (49 %) 0,19 - 0,74	0,47 (48 %) 0,11 - 0,92
Pomer vrchol- najnižší bod [ $C_{\text{max}}/C_{\text{min}}$ ]	9,6 (42 %) 5,1 - 14,8	2,3 (29 %) 1,6 - 3,2	3,5 (31 %) 2,0 - 5,4	3,9 (42 %) 2,4 - 7,1	4,3 (48 %) 2,2 - 10,8
$T_{\text{max}}$ [h]	6,0 4,0 - 8,0	6,0 2,0 - 8,0	2,0 1,0 - 4,0	2,5 2,0 - 6,0	3,0 1,5 - 4,0

Farmakokinetické (PK) údaje sú prezentované ako priemer, koeficient variácie medzi subjektami a rozsah (medián a rozsah  $T_{\text{max}}$ ).

\* Podávané s jedlom

Obrázok 3 znázorňuje graf koncentrácie Ariflo v plazme vo vybraných časových bodoch v priebehu 24 hodín v ng/ml. Línia prerušovaná krúžkami predstavuje údaje z dávkovej titračnej štúdie podľa príkladu 3. Bodkovaná čiara prerušovaná vyplnenými trojuholníkmi odráža plazmatické hladiny pozorované u človeka po podávaní 30 mg formulácie s riadeným uvoľňovaním Ariflo®, druhý stĺpec pod označením "Riadené uvoľňovanie" v tabuľke 8 (tabletká: tabuľka 5: stredná rýchlosť uvoľňovania). Posledná, čiarkovaná línia prerušovaná vyplnenými trojuholníkmi, odráža plazmatické hladiny pozorované u človeka po podávaní dvoch 30 mg CR tabletiiek naraz, prvý stĺpec pod označením "Riadené uvoľňovanie" v tabuľke 8 (tabletká: tabuľka 5: stredná rýchlosť uvoľňovania).

Príklad 8

Účinok stravy

Boli navrhnuté štúdie na skúmanie účinku stravy a antacidov na biologickú dostupnosť a rýchlosť absorpcie Ariflo®. V prvej štúdii dostali subjekty (n = 28) jednu 15 mg Ariflo® tabletku s okamžitým uvoľňovaním pripravenú podľa príkladu 7 pri dvoch príležitostiach; nalačno a po raňajkách s vysokým obsahom tuku definovaných podľa US Food and Drug Administration. V tabuľke 9 sú uvedené podrobnosti o raňajkách s vysokým obsahom tuku.

Tabuľka 9

2 plátky toastov; 20 g mála; 50 g džemu;
2 plátky slaniny; 2 vyprážené vajcia (alebo 80 ml vajička na mätko);
1 porcia vyprážených zemiakov, približne 125 g;
20 g masla pridaného k slanine, vajičkam, zemiakom;
20 g roztierateľného syra so 60 % tuku (napr. Philadelphia) alebo 200 ml plnotučného mlieka;
káva bez kofeínu alebo ovocný čaj, cukor.

Liečba bola randomizovaná a dávky sa podávali v týždenných intervaloch. 48 hodín po podaní dávky sa odoberali vzorky krvi a plazmatické koncentrácie Ariflo® (merané LC/MS/MS) sa podrobili štandardnej farmakokinetickej (PK) analýze.

Jedlo s vysokým obsahom tuku redukovalo rýchlosť absorpcie ( $T_{max}$  2 hodiny,  $C_{max}$  40 %), ale nemalo žiadny vplyv na biologickú dostupnosť (AUC nezmenené), v porovnaní s jedlom, ktoré si subjekty sami vybrali.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok s riadeným uvoľňovaním na zvýšenie dávky alebo systémovej expozície liečiva inhibujúceho PDE4, oproti dávke podávanej na liečenie v jedinom časovom bode aspoň približne dvojnásobne, a na redukcii závažnosti, alebo eliminácie alebo vylúčenia výskytu jedného alebo viacerých vedľajších účinkov, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje liečivo a aspoň jeden farmaceuticky prijateľný excipient schopný vytvárať prostriedok s riadeným uvoľňovaním, ktorý oddiaľuje výskyt detegovateľných množstiev uvedeného liečiva v plazme, pričom výsledná rýchlosť rastu plazmatickej koncentrácie uvedeného liečiva je aspoň približne o 10 % nižšia ako rýchlosť pri prostriedku s okamžitým uvoľňovaním obsahujúcom rovnaké množstvo liečiva podávané pacientovi rovnakým spôsobom.

2. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje liečivo v množstve približne 1 až 25 % hmotn., približne 0 až 10 % hmotn. karbopolu 971P, 0 až 10 % hmotn. karbopolu 874P a ďalšie farmaceuticky prijateľné excipienty do 100 % hmotn.

3. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivom je kyselina *cis*-4-kyano-4-[3-(cyklopentyloxy)-4-metoxyfenyl]cyklohexán-1-karboxylová alebo jej soľ, ester, prekurzor alebo fyzikálna forma, v množstve medzi 10 a 60 mg.

4. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov. 1, 2 alebo 3, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že liečivom je roflumilast.