



H U 0 0 0 2 2 4 3 1 4 B 1

(19) **HU****MAGYAR KÖZTÁRSASÁG**
Magyar Szabadalmi Hivatal(11) Lajstromszám: **224 314**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 98 02252**(22) A bejelentés napja: **1996. 07. 15.**(40) A közzététel napja: **1999. 01. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértékesítőben: **2005. 07. 28.**(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 31/445**

A 61 K 9/52

A 61 P 25/00

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/GB 96/01690(87) A nemzetközi közzétételi szám: **WO 9703673**

(30) Elsőbbségi adatok:

9514451.5**1995. 07. 14.****GB**

(73) Jogosult:

MEDEVA EUROPE Limited, London (GB)

(72) Feltalálók:

Baker, Helen Frances, Cambridge (GB);**Gilbert, Julian Clive, Cambridge (GB)**

(74) Képviselő:

**Somlai Mária, S. B. G. & K. Szabadalmi Ügyvivői
Iroda, Budapest**(54) **d-Treo-metil-fenidátot tartalmazó, késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítmény**

(57) Kivonat

A találmány tárgya d-treo-metil-fenidátot (dtmp-t) tartalmazó késleltetett hatóanyag-felszabadítású gyógyszerkészítmény, továbbá a találmány oltalmi körébe tartozik a dtmp alkalmazása metil-fenidát-kezeléssel szemben érzékeny rendellenességben szenvedő alany kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására is.

A találmány szerinti késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítmények felnőttek esetén kényszeres vásárlási rendellenesség, narkolepszia vagy hiperszomnia, illetőleg gyerekek esetén figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmazható.

HU 224 314 B1

A találmány tárgya metil-fenidátot tartalmazó, késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítmény.

A metil-fenidát egy ismert hatóanyag, amelyet elsősorban hiperaktív gyerekek kezelésére alkalmaznak; ez egy törzskönyvezett vegyület.

A metil-fenidát egy királis molekula. Az enantiomerek tulajdonságait valamelyest vizsgálták már, bár a hatóanyagot még mindig racemát alakjában alkalmazzák. Általában úgy vélik, hogy a hatóanyag a d-treo-metil-fenidát (leírásunkban dtmp-nek rövidítjük), és antipódja (ltmp) gyorsabban metabolizálódik.

A metil-fenidátot gyakran késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítményben alkalmazzák. Így például racém metil-fenidátot tartalmazó bevont tablettát adnak be a hatóanyag gyógyászati hatásos szintjének fenntartására a keringésben. Ez a készítmény nem biztosít kielégítő vagy reprodukálható adagolást.

Srinivas és munkatársai [Pharmaceutical Research, 10 (1): 14, (1993)] a metil-fenidátot tartalmazó ismert, késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítmények egy további hátrányát írják le, nevezetesen hogy a hatóanyag szérumszintje rágással növekszik. Sok gyerek megrágja a tablettákat, és így szükségtelenül nagy dózist kaphatnak a hatóanyagból.

Patrick és munkatársai [Biopharmaceutics and Drug Disposition 10: 165–171 (1989)] ismertetik a késleltetett hatóanyag-felszabadítású, metil-fenidátot tartalmazó készítmények abszorpcióját az azonnali hatóanyag-felszabadítású készítményekével összehasonlítva. A metil-fenidát optimális dózisaként gyerekek számára 0,5–0,7 mg/kg/nap dózist javasolnak.

Találmányunk alapjául az a felismerés szolgál, hogy bár létezik modell a királis hatóanyag-eloszlásra, és az egyes enantiomerek és lebomlási termékeik koncentrációja az idő függvényében egy alanyban mérhető, ez gyenge modell az enantiomerek hatásosságának megértésére. Mivel egy kezdeti szakasz után a késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítménynek ideális esetben a lehető legegyszerűbben kell leadnia a hatóanyagot, egy racemát – azaz két rokon vegyület – beadásával az enantiomerek közötti kölcsönhatást figyelmen kívül hagyják. Meglepő módon azt találtuk – és ez a felismerés találmányunk alapját képezi –, hogy jelentős kölcsönhatás lép fel az enantiomerek között, és a dtmp viszonylag lineáris kinetikát követ a klinikailag hatásos dózistartományon belül egy megfelelő modellben, ezért alkalmas késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítményben való alkalmazásra. Az alábbiakban ismertetjük azokat a kísérleteket és adatokat, amelyekben ez a felismerés alapul.

A találmányunk értelmében alkalmazott dtmp lényegében mentes antipódjától (ltmp), például legalább 70%, előnyösen legalább 90%, még előnyösebben legalább 95% mennyiségben van jelen. A dtmp lehet lényegében enantiomertiszta. Alkalmazható bármilyen megfelelő só formájában, például hidrokloridja alakjában.

A dtmp-t beadhatjuk ugyanazon a módon, ami ismert a racém metil-fenidátra, késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítményben, például bevont tablettában. Beadható bármilyen más szokásos késle-

tetett hatóanyag-felszabadítású készítményben, bármilyen alkalmas beadási módon. A szokásos dozírozási paraméterek alkalmazhatók, azaz a szakemberek gyakorlatában ismert vagy ahhoz igazított paraméterek.

A találmány szerinti készítményeket ismert célokra alkalmazhatjuk, például figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség (ADHD) kezelésére pubertáskor előtt gyerekeknél, vagy felnőtteknél, serkentőként narkotikus hatású fájdalomcsillapítókkal kezelt rákbetegeknél, depresszió kezelésére (például AIDS-es betegeknél), kényszeres vásárlási rendellenesség, narkolepszia és hiperszomnia kezelésére. A metil-fenidátot tartalmazó ismert készítményekkel ellentétben a találmányunk szerinti készítmény az alábbi előnyök bármelyikével vagy mindegyikével rendelkezhet: lineáris kinetika a klinikailag hatásos dózistartományon belül, az alkalmazott gyógyszerhatóanyag mennyiségének csökkenése, csökkent mellékhatások (beleértve az anorexiát, álmatlanságot, gyomorfájást és fejfájást), csökkent hozzászokási veszély, csökkent C_{max} -érték, csökkent hatóanyag-szint még megrágás esetén is, a kezelt személyek viselkedési ingadozásainak csökkent volta, csökkent kölcsönhatás ltmp-vel és más hatóanyagokkal, és kisebb eltérések az etetett és az éheztetett alanyok között.

A készítmény jellegének szabályozásával szabályozható az in vitro oldódás, és így igazodunk a metil-fenidát-hidrokloridra az USA National Formulary (NF) által megadott hatóanyagprofilhoz, vagy azt meg is haladjuk. Egészséges alanyban beadva továbbá a C_{max} legalább 50%-ának megfelelő dtmp-szérumszintet érhetünk el legalább 8 órás időtartamon át, például 8–16, 8–12 vagy 8–10 óráig. Így például előnyben részesíthető egy rövidebb felszabadítási időszak, vagy egy más időtartam a szérumszintnek a C_{max} -érték egy más aránya alá esése előtt.

A szérumszintet úgy is szabályozhatjuk, hogy az magas maradjon a nap folyamán egy reggeli dózis bevétele után, és csökkenjen este, mielőtt bármilyen nemkívánatos hatása lehetne az alvási tevékenységre. A szérumszint előnyösen legalább a C_{max} 50%-a 8 óra után és kisebb, mint a C_{max} 25%-a 12–16 óra után.

A találmány szerinti készítmény lehet egy egység-adag, úgymint egy tablettá, kapszula vagy szuszpenzió. Lehet mátrix, bevonatos, tárolós, ozmotikus, ioncserés vagy sűrűségcserés formában. Tartalmazhat egy oldható polimer bevonatot, amely oldódik vagy erodálódik beadás után. Egy másik megoldás értelmében jelen lehet egy oldhatatlan bevonat, például egy polimerből, amelyen a hatóanyag áthatol, mint egy tárolóból, diffundál, például egy porózus mátrixon keresztül, vagy ozmotikus cserén megy át. A késleltetett hatóanyag-felszabadítású készítmény egy másik lehetséges formája a sűrűségcserén alapul, például ha a készítmény beadás hatására átalakul, például mikrorészecskékből gélle, úgy, hogy a hatóanyag kidiffundál vagy áthatol. Alkalmazhatók ionalapú gyanták is, melyek a hatóanyagot ioncserével bocsátják ki, és amelyeknél a felszabadítás sebességét a hatóanyag kationos vagy anionos formájának alkalmazásával lehet szabályozni.

Előnyös olyan találmány szerinti készítményt alkal-

mazni, ami ellenáll a rágásnak, például mikronizált részecskéket, amelyek egyenként vannak bevonva, és rágás hatására nem bocsátják ki azonnal a hatóanyagot, vagy akár elveszik a kedvet megrágásuktól konzisztenciájukkal. A különböző hatások a dtmp alkalmazása és/vagy az ltmp hiánya következtében léphetnek fel.

Az alábbiakban ismertetjük a d-treo-metil-fenidát és racemátja összehasonlító farmakodinamikáját. A kísérletterv az Aoyama és munkatársai által leírtakon alapul [J. PharmacobioDyn., 13: 647–652, (1990)]. Hím Wistar-patkányoknak metil-fenidát-hidrokloridot vagy annak d-izomerjét adjuk a következő névleges dózisszinteken:

racemát: 1,5, 3, 4,5 vagy 6 mg bázis/testtömeg-kilogramm

d-izomer: 0,75, 1,5, 2,25 vagy 3 mg bázis/testtömeg-kilogramm

Vérmentákat veszünk a dózisok beadása előtt, és 7 perccel, 15 perccel, 30 perccel, 45 perccel, 1 órával, 1,5 órával, 2 órával, 3 órával, 4,5 órával, 6 órával és 8 órával a dózisok beadása után. A mintákat centrifugáljuk a plazma elválasztására. A plazmaminták dtmp-tartalmát folyadékkromatográfiás tömegspektroszkópiával vizsgáljuk.

Az eredmények az 1. ábrán láthatók. Az 1. ábra a görbe alatti terület (AUC) összehasonlítása az idő függvényében kapott dtmp-plazmakoncentrációnak dtmp és

metil-fenidát esetében (egyenértékű dtmp-mennyiség-geknél), a dtmp-koncentrációk egy tartományában dozírozva. Mindkét görbe nemlineáris kinetikát mutat, ami egy szétválasztási pontban nyilvánul meg mindegyik görbénél. Ahogy az alkalmazott dózist növeljük, az abszorbeált mennyiség (azaz az AUC) lineáris módon növekszik a szétválasztás eléréséig, amikor az abszorbeált mennyiség drámai módon megnő. Ez a szétválasztás a klinikailag lényeges tartományon belül (16–140 ng.h/ml emberekben) lép fel racemát adagolása esetén, de meglepő módon ezen a tartományon kívül jelenik meg dtmp adagolása esetén.

Ez azt jelenti, hogy a racemát szokásos adagolása, ami a hatóanyag növekvő mennyiségeinek alkalmazását jelenti, nem szabályozható kielégítő módon. Megvan annak a lehetősége, hogy egy szükségtelenül nagy dózist adnak be.

A dtmp beadásának meglepő módon jótékony hatása van, amennyiben a klinikailag lényeges tartományon belül a szérumban egy viszonylag lineáris dtmp AUC szintet érünk el (alsó görbe). A szétválási pont a klinikailag lényeges tartományon kívül helyezkedik el, ezért a hatóanyag áramlása a keringési rendszerbe és abból ki jobban szabályozható. Ez alkalmassá teszi a dtmp-t egy késleltetett hatóanyag-felhasználású készítményben való alkalmazásra.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. d-Treo-metil-fenidátot (dtmp-t) tartalmazó késleltetett hatóanyag-felhasználású gyógyszerkészítmény.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amely megfelel a metil-fenidát-hidroklorid NF hatóanyag-felhasználási profiljának, vagy lassabb oldódás tekintetében felül is múlja azt.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti készítmény, mely egységadagonként 20 mg-nál kevesebb dtmp-t tartalmaz.

4. A 3. igénypont szerinti készítmény, mely egységadagonként 15 mg-nál kevesebb dtmp-t tartalmaz.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynek oldható, erodálható vagy más módon módosított bevonata van, vagy olyan oldhatatlan bevonata van, amelyen a dtmp a használat során átmegy.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely mikronizált dtmp-t tartalmaz.

7. Az 1–6. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egészséges alanyok csoportjának beadva átlagosan a C_{max} legalább 50%-ának megfelelő dtmp-szérumszintet biztosít legalább 8 órán át.

8. A 7. igénypont szerinti készítmény, amely a szérumszintet 8–12 órán át biztosítja.

9. A 7. vagy 8. igénypont szerinti készítmény, amely a C_{max} 25%-ánál kisebb szérumszintet biztosít 12–16 óra után.

10. Az 1–9. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amely egészséges alanyok legalább 2 mg dózisban beadva 2–20 ng/ml C_{max} -értéket eredményez.

11. A 7–10. igénypontok bármelyike szerinti készítmény, amelynek megrágása lényegében nem befolyásolja a C_{max} -értéket.

12. Dtmp alkalmazása metil-fenidát-kezeléssel szemben érzékeny rendellenességben szenvedő alany kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására, amely gyógyszer késleltetett hatóanyag-leadású készítmény, és olyan mennyiségű dtmp-t tartalmaz, amely elegendő a maximális szérumszint legalább 50%-ának megfelelő szérumszint legalább 8 órán át való fenntartására.

13. A 12. igénypont szerinti alkalmazás olyan gyógyszer előállítására, ahol legalább a kezdő dózis kisebb, mint 15 mg dtmp naponta.

14. A 12. vagy 13. igénypont szerinti alkalmazás, felnőttek kényszeres vásárlási rendellenességeinek, narkolepsziájának vagy hiperszomniájának kezelésére alkalmas gyógyszer előállítására.

15. A 12. vagy 13. igénypont szerinti alkalmazás figyelemhiányos hiperaktivitási rendellenesség kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmény előállítására.

16. A 12–15. igénypontok szerinti alkalmazás olyan gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a dtmp mennyisége kisebb, mint 1 mg/kg/nap.

17. A 16. igénypont szerinti alkalmazás olyan gyógyszerkészítmény előállítására, ahol a dtmp mennyisége kisebb, mint 0,5 mg/kg/nap.

18. Dtmp alkalmazása metil-fenidát-kezeléssel szemben érzékeny rendellenességben szenvedő alany kezelésére alkalmas késleltetett hatóanyag-leadású készítmény előállítására, ahol a beadott dtmp mennyisége 16–140 ng.h/ml dtmp-szérumszintet biztosít.

**AUC összehasonlítás di-izomerre; d-izomer, illetve
racemát adagolás**

