

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 20360 A**

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9820083**

(51) MPK⁶: **A61K 9/70**, **A61K 31/445**

(22) Datum prijave: **14.12.1998**

(45) Datum objave: **30.04.2001**

(86) Mednarodna patentna prijava:
14.12.1998 WO PCT/US98/26560

(30) Prednostna pravica:

15.12.1997 US 60/069510;
30.09.1998 US 09/163351

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 99/30694, 24.06.1999

(72) Izumitelja: **MANTELLE Juan, Miami, Florida 33176, US;**
DIXON Terese A., Miami, Florida 33186, US

(73) Nosilec: **NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.,**
11960 S.W. 144th Street, Miami, Florida 33186, US

(74) Zastopnik: **Dušan Borštar, univ.dipl.inž.str., Nova ulica 11, 1230 Domžale, SI**

(54) **SREDSTVA IN METODE ZA ZDRAVLJENJE MOTENJ V ZVEZI Z NEURAVNOVEŠENOSTJO
TER HIPERAKTIVNIH MOTENJ V ZVEZI Z NEURAVNOVEŠENOSTJO S POMOČJO METILFENIDATA**

(57) Izum se nanaša na metode za zdravljenje motenj v zvezi neuravnovešenostjo (ADD) ter hiperaktivnostnih motenj v zvezi neuravnovešenostjo (ADHD) kot tudi na sredstva za topično uporabo metilfenidata v farmacevtsko spremljivem gibkem končnem siste-

mu, kjer je metilfenidat prisoten v količini, ki pri doziranju skozi pacientovo kožo ali sluznico zadostuje za doseganje kinetike v bistvu ničtega reda v časovnem obdobju vsaj 10 ur.

NOVEN PHARMACEUTICALS INC.

MPK: A 61 K 9/70

**Sredstva in metode za zdravljenje motenj v zvezi z neuravnovešenostjo ter
hiperaktivnostnih motenj v zvezi z neuravnovešenostjo
s pomočjo metilfenidata**

PODROČJE IZUMA

Izum se nanaša na sredstva in metode za zdravljenje motenj v zvezi z neuravnovešenostjo (ADD) ter hiperaktivnostnih motenj v zvezi z neuravnovešenostjo (ADHD) s pomočjo topične uporabe metilfenidata v farmacevtsko sprejemljivem adhezivnem nosilcu ter v količini, ki zadostuje za doseganje kinetike v bistvu ničtega reda v obdobju vsaj 10 ur.

OZADJE IZUMA

Motnje v zvezi z neuravnovešenostjo (ADD) ter hiperaktivnostne motnje v zvezi z neuravnovešenostjo (ADHD) (večkrat in skupaj označene kot "AD") predstavljajo razvojne motnje v sposobnosti samokontrole. Povezane so s problemi stanja napetosti, obvladovanja impulzivnosti in stopnje aktivnosti. Ti problemi se odražajo v poslabšanju volje ali zmožnosti posameznikov, da bi lahko v določenem času obvladovali svoje vedenje ter da bi se lahko zavedali namenov in posledic svojega ravnanja.

Metilfenidat je tradicionalno v rabi kot izbrano zdravilo za zdravljenje AD tako pri otrocih kot tudi pri odraslih, in sicer iz več razlogov. Metilfenidat, kakršen je opisan v US 2,957,880, predstavlja stimulans centralnega živčnega sistema. Dasiravno ne gre za amfetamin, metilfenidat podobno deluje na možgane. Tačas komercialno dostopna oblika doziranja (tablete *Ritalin*®) in razpoložljiva moč tablet ne omogoča izvajanja učinkovitega zdravljenja preko celotnega obdobja pacientove budnosti. Metilfenidat ima kratko dobo učinkovanja, ki znaša 2 do 4 ure. Komercialno je dostopna tableta metilfenidata s kontroliranim sproščanjem, ki pa je na voljo zgolj v eni jakosti. Ta proizvod, ki je bil sicer razvit zaradi odpravljanja potrebe po večkratnem zaužitju tablete v obdobju šolskega dne pri učencih ter zaradi redukcije doziranja na bodisi enkrat ali dvakrat na dan, ne omogoča učinkovitega zdravljenja v pretežnem obdobju pacientive budnosti.

Trenutno uporabljan način uživanja metilfenidata pri ADHD kaže številne pomanjkljivosti, ki se kažejo v fluktuacijah stopnje v krvi pri tabletah s takojšnjim sproščanjem, neprimernosti ukrepanja s pogostejšim doziranjem (npr. zaradi nezmožnosti otrok za natančno nadziranje časa in/ali sramovanja zaradi zdravljenja); nadalje v težavah v zvezi s požiranjem celih tablet pri majhnih otrocih, razpoložljivosti zgolj dveh vrst tablet s takojšnjim sproščanjem in z zadržanim sproščanjem, ki sta na voljo, neučinkovitosti doziranja glede BID (vedenjskih duševnih motenj) preko pretežnega dela obdobja pacientove budnosti kot tudi v možnosti zlorabe zdravila.

Topična uporaba zdravil prinaša več prednosti v primerjavi s konvencionalnim oralnim zauživanjem. Prednosti se kažejo v priročnosti, neprekinjenosti terapije, izboljšanju pacientovega počutja, enostavnosti prekinitve, eliminaciji metaboličnih

obremenitev jeter, višji stopnji kontrole koncentracije v krvi ter v splošnem izboljšanju terapije.

Izraz "topičen" ali "topično" je uporabljen v konvencionalnem pomenu in se pri sesalcih nanaša na neposreden kontakt z nanosom na določeno lokacijo, ki je lahko katerakoli anatomsko lokacija vključno s kožo ali sluznico ali otdelim tkivom kot so zobje ali nohti.

Uporabljeni izraz "doziranje" označuje kakršenkoli način sistematičnega zauživanja.

Uporabljeni izraz "sluznica" ali "sluznični" se nanaša na ustne, obrazne, vaginalne, rektalne, nosne, črevesne in očne površine.

Dasiravno imajo topični sistemi uporabe vrsto prednosti, pa se mnogoterih zdravil zaradi splošno znanih zadrževalnih lastnosti kože na ta način ne da enostavno dozirati. Molekule, ki prehajajo iz okolja v kožo z dotikom, morajo najprej prodreti v usnjico (*stratum corneum*), namreč zunanjo otdelo plast kože ter skozi vsakršno snov na njeni površini. Zatem morajo molekule prodreti v živo pokožnico (epidermis) ter v podkožje, preden skozi stene kapilar vstopijo v sistemsko cirkulacijo. Na tej poti pa ima vsako od omenjenih tkiv med prodiranjem taiste molekule različen zadrževalni učinek. Največjo oviro vsekakor predstavlja usnjica (*stratum corneum*), namreč zapleten sestav kompaktno keratiniziranih celičnih ostankov skupaj z izvenceličnimi lipidnimi preostanki, kar predstavlja največjo oviro pri absorpciji topičnih snovi oziroma pri transdermalnem doziranju zdravil.

V stroki so znani topični sistemi, ki predvidevajo sredstva za transdermalno doziranje različnih zdravil, pri čemer je omenjen tudi metilfenidat, tako npr. v US 5,601,839; *Quan et al.*, kjer je opisan transdermalni sistem uporabe zdravil. Sistem uporabe zdravila vključuje osnovno zdravilo, pri katerem pKa znaša 8,0 ali več. Izhajajoč iz opisa je za pospeševanje pronicanja zahtevana uporaba triacetina. Omenjeni vir (*Quan et al.*) kot prednostna "osnovna zdravila" našteva oksibutin, skopolamin, fluoksetin, epinefrin, morfin, hidromorfon, atropin, kokain, buprenorfin, klorpromazin, imipramin, desipramin, metilfenidat, metamfetamin, lidokain, prokain, pindolol, nadolol in karisoprodol. Nadalje je v US 5,614,178 (*Bloom et al.*) opisana snov za topično uporabo, ki obsega učinkovito količino farmacevtsko aktivne substance, zamrežen kationski polimer z visoko molekularno težo; ne-ionsko površinsko aktivno sredstvo, alkiloksiliran eter ter farmacevtsko sprejemljiv nosilec. V omenjenem viru (*Bloom et al.*) je naštetih cela vrsta različnih zdravil, ki naj bi jih bilo mogoče uporabiti pri topičnem sistemu uporabe. Še nadalje je v US 5,629,019 (*Lee et al.*) opisana snov za transdermalno uporabo, ki vsebuje hidroforen pospeševalec pronicanja, pri čemer je ta hidroforen pospeševalec pronicanja predhodno mikroniziran in stabiliziran v inertnem nosilcu. Tovrstne snovi lahko vključujejo biološko aktivne substance, ki zagotavljajo povečano prepustnost kože ali sluznice za aktivno sredstvo. V omenjenem viru (*Lee et al.*) je navedenih preko 100 prednostnih sredstev, ki jih je mogoče vključiti v transdermalno uporabo.

Zato navkljub obstoju več različnih topičnih sistemov uporabe v stroki obstoji potreba po nadaljnjem izboljšanju postopka doziranja metilfenidata pacientu. Na tej osnovi je bil razvit nov sistem topične uporabe, pri katerem se med doziranjem aktivne snovi, v tem primeru metilfenidata, doseže v bistvu kinetiko ničtega reda v časovnem obdobju vsaj 10 ur.

BISTVO IZUMA

Predmet pričujočega izuma je ponuditi sredstvo za topično uporabo metilfenidata. Omenjeni cilj je dosežen z realizacijo metilfenidata na farmacevtsko sprejemljivem topičnem nosilcu v količini, ki med uporabo na pacientovi koži ali sluznici zadostuje za doseganje kinetike v bistvu ničtega reda v trajanju vsaj 10 ur.

Navedeni cilj je dosežen tudi z realizacijo sredstva za topično uporabo metilfenidata v gibkem končnem sistemu, v katerem je metilfenidat prisoten v količini, ki zadostuje za omogočanje stopnje doziranja od približno 0,5 mg/24h do približno 100 mg/24h, s čimer pri pacientu dosežemo terapevtsko učinkovito dozo.

Pri prednostni izvedbi nosilec obsega tudi adhezijsko sredstvo. Nadaljnji cilj pričujočega izuma je zagotoviti metilfenidat v prej omenjenem sredstvu v obliki baze ali bazne/bazične kombinacije soli ali v obliki estra.

Pri nadaljnji izvedbi izuma s preparat v nosilcu dozira približno 0,5 mg na 24 ur , in sicer gre prednostno preparat, ki vsebuje vsaj približno 26,4 mg metilfenidata v obliki baze na 10 cm².

Pri drugi izvedbi izuma sredstvo vsebuje tudi pospeševalec.

Še nadaljnji predmet pričujočega izuma je zdravljenje motenj v zvezi z neuravnovešenostjo ter hiperaktivnostnih motenj v zvezi z neuravnovešenostjo pri otrocih ali odraslih z uporabo transdermalnega sistema doziranja v količinah, ki zadostujejo za doseganja prej omenjene kinetike ničtega reda.

Predhodni in tudi drugi cilji so doseženi zahvaljujoč izumu, ki je usmerjen v uporabo topičnega sistema doziranja metilfenidata, pri čemer se metilfenidat predpisuje v količini, ki zadostuje za doseganje kinetike ničtega reda v obdobju pacientove budnosti.

Nadaljnje cilje, zlačilnosti in prednosti predstavljenega izuma je mogoče razbrati iz podrobnejšega opisa prednostnih izvedb, ki sledi.

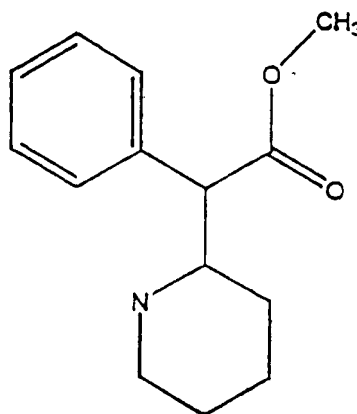
Sl. 1 kaže objavljene stopnje metilfenidata v krvi v časovnem obdobju pri (a) dveh s 5 urnim presledkom danih dozah tablet s takojšnjim učinkovanjem, pri (b) eni dozi tablete s postopnim učinkovanjem in rezultate (c), pridobljene v tkzv. *in vitro flux* študiji. Graf ponazarja podaljšanje trajanja doziranja v bistvu ničtega reda iz transdermalnega sistema.

Sl. 2 kaže vrste kinetike doziranja, ki lahko izhajajo iz eksperimentalnih modifikacij v prikazani formulaciji, kar je razvidno iz rezultatov *in vitro* študije. Tako kot na sl. 1 so bili za primerjavo vključeni tudi podatki za dve dozi tablet s takojšnjim učinkovanjem ter za eno dozo s postopnim učinkovanjem.

Sl. 3 kaže počasnejši pričetek s podaljšanim trajanjem pri doziranju v bistvu ničtega reda, kar je bilo evidentirano z rezultati iz tkzv. *in vitro flux* študije. Za primerjavo je spet vključeno doziranje tablet s sl. 1 in 2.

PODROBEN OPIS PREDNOSTNIH IZVEDB

Splošna formula metilfenidata je sledeča:



Gre za štiri enantiomere, ki so (2R:2'R)-(+)-*threo*-enantiomer, (2S:2'S)-(-)-*threo*-enantiomer, (2R:2'S)-(+)-*erythro*-enantiomer, in (2S:2'R)-(-)-*erythro*-enantiomer, vendar je samo d-*threo*-metilfenidat signifikantno aktiven. Komercialno dostopen *Ritalin* je 50:50 d-*threo*-metilfenidat: 1-*threo*-metilfenidat. Degradacijski produkti ali presnovki metilfenidata so prav takov bistvu neaktivni.

Ekvivalent metilfenidata v obliki baze za potrebe tega izuma so farmacevtsko sprejemljivi kisli dodatki in kvaternarne soli bazičnega metilfenidata. Zlasti prednostne so soli šibkih kislin. Različne anorganske in organske kisline z metilfenidatom tvorijo farmacevtsko sprejemljive soli. Soli se tvorijo s kislinami kot je žveplena, fosforna, klorovodikova, bromovodikova, jodovodikova, sulfaminska, citronska, mlečna, maleinska, jabolčna, sukcinilna (*Bernsteinova*), vinska, cimetna, očetna, benzoična, glukonska, askorbinska in podobne kisline. Možno je tudi tvoriti kvaternalne amonijeve soli z množico organskih estrov žveplove, hidrohalčne ter aromatskih solfonskih kislin. Med tovrstnimi estri so metil klorid in bromid, etil klorid, propil klorid, butil klorid, izobutil klorid, benzil klorid in bromid, fenetil bromid, naftimetil klorid, dimetil sulfat, metil benzensulfat, etil toluensulfonat, etilen klorohidrin, propilen klorohidrin, alil bromid, metilalil bromid in krotil bromid.

Topična sredstva, ki so bila obravnavana pri predpisovanju metilfenidata v skladu s pričujočim izumom, so na voljo v gibkem, končnem sestavu.

Uporabljeni izraz "adhezjsko sredstvo" v najširšem pomenu označuje naraven ali sintetičen polimer, ki je primeren za nalepljenje na mesto topične uporabe, vključuje pa bioadhezjska sredstva (označene tudi kot sluznična adhezjska sredstva) ter na pritisk občutljiva adhezjska sredstva, ki so v stroki splošno znana. Polimer je adhezjsko sredstvo v kontekstu pomena tega izraza, če ima sam kot tak lastnosti lepila ali če deluje kot lepilo z dodatkom sredstev za izboljšanje

oprijemljivosti, mehčal, sredstev za zamreženje ali drugih dodatkov. Zlasti prednostna adhezijska sredstva so akrili, naravni in sintetični kavčuki, naravne in sintetične gume, polisiloksani, poliakrilati, polivinilpirolidoni, vinilpirolidoni, blok kopolimeri stirena ter njihove zmesi. Zlasti primerna bioadhezijska sredstva ali sluznična adhezijska sredstva vključujejo naravne ali sintetične polisaharide in polimere poliakrilne kisline ter njihove zmesi. Uporabljeni izraz "polisaharidi" pomeni ogljikove hidrate, ki so s hidrolizo razgradljivi na dve ali več molekul monosaharida ali njegovega derivata. Prednostni polisaharidi vključujejo celulozna gradiva in naravno gumo. Taka adhezijska sredstva je mogoče uporabiti posamično ali tudi v blendih dveh ali več ali pa tudi v kombinaciji (npr. v plasteh).

Bilo pa je ugotovljeno, da je metilfenidat, še zlasti v obliki baze; lahko nestabilen in v prisotnosti funkcionalnih skupin kislin, vsebovanih v adhezijskih sredstvih, pospeševalcih, ekscipientih in drugih komponentah topičnega sredstva, podvržen degradaciji. Zdi se, da je najhujši degradant/metabolit ritalinična kislina, povečanje pa je desetkratno pri vsakem 1%-tnem povečanju teže te kisline v vsaki funkcionalni komponenti. Ta degradacija lahko v znatni meri zmanjša količino učinkovitega enantiomera med hrambo v topični snovi, s tem pa se zmanjša količina učinkovitega metilfenidata, ki je na voljo pri doziranju zdravila.

Upoštevajoč povedano, so prednostni tisti akrilni polimeri, ki so ne-funkcionalni, hidroksi funkcionalni ali najmanj kislo funkcionalni. Pojem "najmanj kislo funkcionalni akril" označuje akrilni polimer, ki vsebuje ne več kot 5 utež. % kislih funkcionalnih monomerov, prednostno ne več kot 1 utež. %, še bolj prednostno pa ne več kot približno 0,6 utež. % kislega funkcionalnega monomera glede na težo akrilnega polimera.

Nadaljnja nestabilnost v smislu pri končnem izdelku nezaželene porumenelosti je bilo mogoče opaziti v prisotnosti vinil acetata. Dasiravno so bili vinil acetat ter

adhezijske snovi, vsebujoče monomerne enote vinil acetata, kot npr. etilen/vinil acetatni polimeri, ocenjeni kot učinkoviti, njihova uporaba vendarle ni tako prednostna kot uporaba drugih spodaj naštetih adhezijskih sredstev.

Nadalje je bilo ugotovljeno, da uporaba substituiranega (ali amin-kompatibilnega) polisiloksana prav tako poveča stabilnost ter zmanjša degradacijo topičnih sredstev. Poleg zmanjšanja količine ritalinske kisline se zdi, da taki polimeri polisiloksana zmanjšajo celotno reaktivnost sredstva ter torej pojavljanje drugih degradacijskih produktov kot so *erythro*-enantiomeri. "Substituiran" polimer polisiloksana je tak, ki je bil kemično obdelan zaradi redukcije ali eliminacije s silicijem vezane hidroksilne vsebine, prednostno s pomočjo substitucije z radikali ogljikovodikov kot je npr. metilna skupina. Ilustrativni primeri substituiranih polisiloksanov so npr. razvidni v US 35,474, ki je torej upoštevan, komercialno pa so na voljo pri Dow Corning Corporation pod njihovimi serijskimi označbami Bio-PSA X7-4100, -4200 in -4300.

Izraz "gibek končen sestav" pomeni trdno obliko, ki se je zmožna prilagajati površini, s katero pride v stik, in ki je zmožna obdržati stik v takšni trdni obliki ter s tem omogočiti topično uporabo brez neželene fiziološke reakcije in brez omembe vredne dekompozicije zaradi vlažnega stika med doziranjem pacientu.

Ilustrativni primeri primernih adhezijskih sredstev kot tudi gibkih končnih dozirnih sestavov so opisani v US 5,474,783 in US 5,665,386, oba omenjena patenta pa sta bila prenešena na Noven Pharmaceuticals, Inc., Miami, Florida (tukaj upoštevano). Preostali gibki končni sestavi, ki so v stroki znani, obsegajo filme, obliže, prelive in trakove kot tudi večplastne dozirne sestave, ki so prepojeni z zdravilom ali pa je slednje vsebovano v eni ali več posameznih plasteh kot rezervoar zasnovanega dozirnega sklopa, kjer je zdravilo vgrajeno ali vsebovano v rezervoarju ali depozitu ločeno od adhezijskega sredstva, ki je pritrjeno na kožo ali sluznico.

Razen tega je mogoče vpojnost metilfenidata povečati z ustreznim dodajanjem sredstva, ki povečuje topnost metilfenidata v topičnem sistemu za doziranje in kakršno je npr. polivinilpirolidon.

Seveda pa sredstvo po pričujočem izumu lahko vsebuje tudi sredstva, za katera je znano, da pospešujejo doziranje zdravila skozi kožo. Tovrstna sredstva označujejo kot sredstva za izboljšanje prodiranja skozi kožo, pospeševalci, adjuvanti in sorpcijski promotorji, za potrebe te prijave pa so vsa skupaj označena s "pospeševalci". Ta vrsta sredstev obsega tista z vsakovrstnimi mehanizmi delovanja vključno s tistimi, ki so namenjena izboljšanju vpojnosti in difuzivnosti zdravila v večkratnem polimeru, in tistimi, ki izboljšajo perkutno adsorpcijo, npr. s spreminjanjem sposobnosti povrhnjice za zadrževanje vlage, mehčanjem kože, izboljšanjem prepustnosti kože, delovanjem v smislu penetracijskega pomagala ali sredstva za odpiranje lasnih foliklov ali s spreminjanjem stanja kože vključno z mejno plastjo. Nekatera od teh sredstev imajo enega ali več mehanizmov delovanja, vendar v osnovi služijo za doziranje zdravila.

Nekatere primere pospeševalcev predstavljajo polihidrogenski alkoholi kot je dipropilen glikol, propilen glikol in polietilenglikol, ki izboljšajo topnost zdravila, olja kot je olivno olje, skvalen in lanolin, maščobni etri kot sta cetil eter in oleil eter, maščobno-kislinski estri kot je izopropil miristat, ki izboljša sposobnost difuzije zdravila, urea in njeni derivati kot je alantoin, ki vpliva na zmožnost zadrževanje vlage v kerotinu, polarna topila kot so dimetildecilfosfoksid, metiloktilauolfoksid, dimetillaurilamid, dodecilpirolidon, isosorbitol, dimetilacetonid, dimetilsulfoksid, decilmetilsulfoksid in dimetilformamid, ki vplivajo na prepustnost keratina, salicilna kislina, ki mehča keratin, amino kisline, ki predstavljajo pomagala za penetracijo, benzil nikotinat, ki odpira lasne folikle, ter alifatske površinsko aktivne snovi z višjo molekularno maso kot so lauril sulfatne soli, ki spreminjajo površinsko stanje kože in prejetih zdravil. Preostala

sredstva vključujejo oleinske in linoleinske kisline, askorbinsko kislino, pantenol, butiliran hidroksitoluen, tokoferol, tokoferil acetat, tokoferil linoleat, propil oleat in izopropil palmitat.

Pred sedanjim sredstvom in metodo zdravljenja AD so metilfenidat predpisovali v dozah (tablete s takojšnjim učinkom ali tablete s postopnim učinkovanjem, in sicer brez upoštevanja potrebe po "obdobju spečnosti" pri pacientih v začetnem obdobju zdravljenja. Obstoji namreč časovni okvir, ki je označen kot "obdobje spečnosti", ki se prične približno 30 minut pred koncem periode učinkovitosti predhodne doze in traja še približno 30 do 60 minut po koncu periode učinkovitosti taiste doze. To pomeni časovno obdobje v trajanju 60 do 90 minut, ko pacient lahko leže in mirno zaspi. Pri daljšem odlašanju se lahko pojavijo reakcijski simptomi, ki pacientu preprečujejo spanec. Rezultat tega je nespečnost, ki pa ni posledica predoziranja zdravila, marveč premajhne koncentracije zdravila v krvi. Reakcija se odraža v povrnitvi AD simptomov po prenehanju učinkovanja zdravila. Med omenjenim obdobjem reakcije so simptomi AD pravzaprav lahko še hujši kot so bili pred doziranjem.

V okviru pričujočega izuma so izumitelji ugotovili, da je metilfenidat mogoče v človeško telo vnašati s pomočjo topičnega doziranja, in sicer z namenom zdravljenja AD, pri čemer se predpisuje oz. dozira količine, ki so potrebne za doseganje kinetike v bistvu ničtega reda v časovnem obdobju budnosti pacienta. Sedanje sredstvo je primerno za postopno doziranje metilfenidata pacientu na način topične uporabe. Če želimo pri pacientu doseči terapevtsko učinkovito dozo, znaša doza od približno 0,5 mg/24h do približno 100 mg/24h, bolj prednostno pa od približno 2,5 mg/24h do približno 20 mg/24h. Pri oralnem zaužitju metilfenidata znaša dnevna doza približno 10-60 mg. Topični način uporabe lahko pomeni med 20-180 mg metilfenidata ali učinkovito količino, ki v sistemu ne bo kristalizirala. Količina metilfenidata pri topičnem načinu uporabe lahko zadostuje za doziranje

vsaj 60 mg zdravila pacientu. Dimenzije dozirne obloge naj bi znašale med približno 2 cm² do približno 60 cm². Prednostni način uporabe po izumu omogoča doziranje približno 5 mg v 24 urah in vsebuje približno 26,4 mg baze metilfenidata na 10 cm².

Izraz "fluks" tukaj pomeni absorpcijo zdravila skozi kožo ali sluznico, opisan pa je s prvim Fickovim difuzijskim zakonom:

$$J = -D(dC_m/dx),$$

kjer J predstavlja fluks v g/cm²/s; D je difuzijski koeficient zdravila skozi kožo ali sluznico v cm²/s, medtem ko je dC_m/dx gradient koncentracije zdravila na koži ali sluznici.

Izumitelji so ugotovili, da je območje prepustnosti normalne človeške kože za metilfenidat razmeroma široko, in da se ta prepustnost ne spreminja zgolj od posameznika do posameznika ter od lokacije do lokacije, marveč je odvisna tudi od kemične oblike zdravila. Zato je prednostno, če je metilfenidat pri topični uporabi na voljo v obliki baze ali v kombinaciji baze/bazične soli, ali kot ester.

Uporabljeni izraz "terapevtsko učinkovita doza" pomeni dozo metilfenidata, s katero dosežemo terapevtski učinek, tako pri otrocih kot tudi pri odraslih pa se običajno nahaja v območju od približno 0,05 mg/kg do približno 1,0 mg/kg na dan, še bolj prednostno pa od približno 0,075 mg/kg do približno 0,3 mg/kg na dan.

Možnost doseganja kinetike doziranja v bistvu ničtega reda v vsaj 10 urah je izvedljiva z zagotovitvijo zadostne količine metilfenidata v topičnem sredstvu, tako da se 15 do 40% zdravila dozira v prvih 10 urah. S pomočjo difuzijskega kinetičnega modeliranja je mogoče ponazoriti, da so stopnje izrabe manjše kot 20

do 25% snovi, kinetike pa, dasiravno prvega reda, so vendarle v bistvu ničtega reda glede na to, da bistveno ne odstopajo od modela ničtega reda pri tej stopnji izrabe.

Pri prednostni izvedbi za doseganje vsaj 10 urnega doziranja vsaj v bistvu ničtega reda so v uporabljeni snovi vključeni zgoraj opisani polimeri kot akrili brez ali s kar najmanj funkcionalnimi skupinami. Uporaba takšnih polimerov omogoča, da se v snov naložijo zadostne količine metilfenidata, tako da se shrani metilfenidat v aktivni obliki, ki je potreben za vsaj 10-urno doziranje v bistvu ničtega reda.

Po izumu je predvideno doziranje metilfenidata v terapevtskih količinah in v neprekinjenih obdobjih ter v sistemih za topično uporabo, ki v smislu nadziranja intenzitete vstopanja zdravila prvenstveno temelji na prepustnosti kože ali sluznice. Prav tako je predvideno, da doziranje zdravila poteka s pomočjo sistema s kontrolirano intenziteto, pri čemer sam sistem nadzira največjo intenziteto, s katero se zdravilo dozira skozi kožo ali sluznico.

Uporabljeni izraz "v bistvu ničtega reda" pomeni doziranje metilfenidata skozi kožo ali sluznico z intenziteto, ki je - ko je doseženo stanje enakomernosti - približno konstantna. Tipična spremenljivost, ki je predvidena v okviru tega pomena, znaša približno 30% do približno 40% razlike od povprečne vrednosti deleža metilfenidata v krvi v stanju enakomernosti (3-10 ur po zaužitju).

PRIMERI

V ilustracijo sistemov za topično uporabo ter sredstev, ki so predvidena po izumu, so vključeni sledeči primeri izvedbe. Ti primeri pa naj bi v ničemer ne omejevali obsega izuma. Utežni procenti v primerih se, v kolikor ni drugače navedeno, nanašajo na težo sistema v suhem stanju.

V obravnavanih primerih so bila uporabljena sledeča komercialno razpoložljiva adhezijske sredstva: "Duro-Tak 87-4194, 87-2510 in 87-2097 so blagovne znamke NATIONAL STARCH AND CHEMICAL CORPORATION, Bridgewater, N.J. za poliakrilatna adhezijske sredstva in organske raztopine.

"Bio-PSA X7-4602, X7-4102, X7-4403, X7-4201, X7-4402 in Q7-4502 so blagovne znamke DOW CORNING CORPORATION MEDICAL PRODUCTS, Midland, MI za polisiloksanska adhezijska sredstva in organske raztopine.

"Gelva-Multipolymer Solution (GMS) 1151 in 7882" sta blagovni znamki Monsanto Company, Saint Louis, MO za poliakrilatna adhezijska sredstva in organske raztopine.

"KOLLIDON 12, 17, 30, 90 in VA 64" so blagovne znamke BASF Aktiengesellschaft, Ludwigshafen, Nemčija, za polivinilpirolidonske polimere in kopolimer vinilacetata/vinilpirolidona.

Metilfenidat je stimulans centralnega živčnega sistema, ki ga tačas kot Ritalin® in Citedrin® prodaja Novartis Pharmaceuticals Corporation.

Primer 1

Snov za topično doziranje je bila pripravljena na sledeč način: Zmes 60 delov silikonskega adhezijskega sredstva (30 delov Bio-PSA X7-4602 in 30 delov Bio-PSA Q7-4502) z dodanimi 20 deli akrilnega adhezijskega sredstva (Duro-Tak 87-4194) in 20 deli metilfenidata smo v posodi mešali, dokler nismo dobili homogene mešanice. Z mešanico smo zatem premazali razprostrto podlogo, nakar smo sestav vodili skozi peč ter tako odstranili hlapljiva topila. Po zaključku tega koraka smo plast zdravila in adhezijskega sredstva namestili na nosilni material ter tako dobljeno enoto zvili v role oz. svitke, primerne za skladiščenje.

Fluks oz. prestopanje metilfenidata skozi kožo mrtveca *in vitro* v skladu z gornjo formulacijo kaže prepustnost kože $5\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$ do $40\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$.

Primer 2 (študija 688 (3.4))

Snov je bila pripravljena iz 30 utež.% baze metilfenidata, 40 utež.% Duro-Tak 87-2296 in 30 utež.% Bio-PSA X7-4403. Profil fluksa je prikazan na sl. 1.

Primer 3 (študija 688 (3.5))

Snov je bila pripravljena iz 20 utež.% baze metilfenidata, 20 utež.% Duro-Tak 87-2296 in 56 utež.% Bio-PSA X7-4403 ter 4 utež.% oleilnega alkohola. Profil fluksa je prikazan na sl. 1.

Primer 4 (Študija 697 (Formula 1/7))

Snov je bila pripravljena iz 20 utež.% baze metilfenidata, 40 utež.% Duro-Tak 87-2296 in 40 utež.% Bio-PSA X7-4403. Profil fluksa je prikazan na sl. 2.

Primer 5 (študija 697 (Formula B/6))

Snov je bila pripravljena iz 20 utež.% baze metilfenidata, 20 utež.% Duro-Tak 87-2296 in 60 utež.% Bio-PSA X7-4403. Profil fluksa je prikazan na sl. 2.

Primer 6 (študija 715 (/5))

Snov je bila pripravljena iz 20 utež.% baze metilfenidata, 20 utež.% Duro-Tak 87-4194, 30 utež.% Bio-PSA X7-4602 in 30 utež.% Bio-PSA X7-4502.. Profil fluksa je prikazan na sl. 3.

Primeri 7-9

Komponenta (utež.% suho)	Primer 7	Primer 8	Primer 9
Akrilno adhezijsko sredstvo (Duro-Tak 87-2510)	10-20	10-20	10-20
Polisiloksansko adhezijsko sredstvo (Bio-PSA X7-4102)	60-70	0	30-35
Polisiloksansko adhezijsko sredstvo (Bio-PSA X7-4402)	0	60-70	30-35
Baza metilfenidata	20	20	20

Primer (%teže/težo v suhem)	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
Bio-PSA X7-4602 (silikonsko adhezijsko sredstvo)	30	30	30	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bio-PSA Q7-4502 (silikonsko adhezijsko sredstvo)	30	30	30	60	60	60	60	60	30	70	50	70	-	-	-	-	-	-	-	-
Duro-Tak 87-4194 (Akrilno adhezijsko sredstvo)	20	30	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-	-	-	-
GMS 1151 (Akrilno adhezijsko sredstvo)	-	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-	-	-	40
Duro-Tak 87-2510 (Akrilno adhezijsko sredstvo)	-	-	-	-	-	20	-	-	20	-	20	25	-	70	40	20	30	-	-	-
Duro-Tak 87-2097 (Akrilno adhezijsko sredstvo)	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	10	10	40	60	60	30	30	30
GMS 7882 (Akrilno adhezijsko sredstvo)	-	-	-	-	-	-	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	50	60	10
Metilfenidat v obliki baze (AKTIVEN)	20	10	20	20	20	20	20	20	20	30	30	5	20	20	20	20	10	20	10	20

Izrecno je vključena zahteva za priznanje prednostne pravice na osnovi ameriške prijave (tkzv. *Provisional Application*) št. 60/069,510, ki je bila vložena dne 15. decembra 1997 in je obsegala opis, izvleček, zahtevke in skice.

Za:

NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.

a. b. c. d. e. f. g. h. i. j. k. l. m. n. o. p. q. r. s. t. u. v. w. x. y. z. aa. ab. ac. ad. ae. af. ag. ah. ai. aj. ak. al. am. an. ao. ap. aq. ar. as. at. au. av. aw. ax. ay. az. ba. bb. bc. bd. be. bf. bg. bh. bi. bj. bk. bl. bm. bn. bo. bp. bq. br. bs. bt. bu. bv. bw. bx. by. bz. ca. cb. cc. cd. ce. cf. cg. ch. ci. cj. ck. cl. cm. cn. co. cp. cq. cr. cs. ct. cu. cv. cw. cx. cy. cz. da. db. dc. dd. de. df. dg. dh. di. dj. dk. dl. dm. dn. do. dp. dq. dr. ds. dt. du. dv. dw. dx. dy. dz. ea. eb. ec. ed. ee. ef. eg. eh. ei. ej. ek. el. em. en. eo. ep. eq. er. es. et. eu. ev. ew. ex. ey. ez. fa. fb. fc. fd. fe. ff. fg. fh. fi. fj. fk. fl. fm. fn. fo. fp. fq. fr. fs. ft. fu. fv. fw. fx. fy. fz. ga. gb. gc. gd. ge. gf. gg. gh. gi. gj. gk. gl. gm. gn. go. gp. gq. gr. gs. gt. gu. gv. gw. gx. gy. gz. ha. hb. hc. hd. he. hf. hg. hh. hi. hj. hk. hl. hm. hn. ho. hp. hq. hr. hs. ht. hu. hv. hw. hx. hy. hz. ia. ib. ic. id. ie. if. ig. ih. ii. ij. ik. il. im. in. io. ip. iq. ir. is. it. iu. iv. iw. ix. iy. iz. ja. jb. jc. jd. je. jf. jg. jh. ji. jj. jk. jl. jm. jn. jo. jp. jq. jr. js. jt. ju. jv. jw. jx. jy. jz. ka. kb. kc. kd. ke. kf. kg. kh. ki. kj. kk. kl. km. kn. ko. kp. kq. kr. ks. kt. ku. kv. kw. kx. ky. kz. la. lb. lc. ld. le. lf. lg. lh. li. lj. lk. ll. lm. ln. lo. lp. lq. lr. ls. lt. lu. lv. lw. lx. ly. lz. ma. mb. mc. md. me. mf. mg. mh. mi. mj. mk. ml. mm. mn. mo. mp. mq. mr. ms. mt. mu. mv. mw. mx. my. mz. na. nb. nc. nd. ne. nf. ng. nh. ni. nj. nk. nl. nm. no. np. nq. nr. ns. nt. nu. nv. nw. nx. ny. nz. oa. ob. oc. od. oe. of. og. oh. oi. oj. ok. ol. om. on. oo. op. oq. or. os. ot. ou. ov. ow. ox. oy. oz. pa. pb. pc. pd. pe. pf. pg. ph. pi. pj. pk. pl. pm. pn. po. pp. pq. pr. ps. pt. pu. pv. pw. px. py. pz. qa. qb. qc. qd. qe. qf. qg. qh. qi. qj. qk. ql. qm. qn. qo. qp. qq. qr. qs. qt. qu. qv. qw. qx. qy. qz. ra. rb. rc. rd. re. rf. rg. rh. ri. rj. rk. rl. rm. rn. ro. rp. rq. rr. rs. rt. ru. rv. rw. rx. ry. rz. sa. sb. sc. sd. se. sf. sg. sh. si. sj. sk. sl. sm. sn. so. sp. sq. sr. ss. st. su. sv. sw. sx. sy. sz. ta. tb. tc. td. te. tf. tg. th. ti. tj. tk. tl. tm. tn. to. tp. tq. tr. ts. tu. tv. tw. tx. ty. tz. ua. ub. uc. ud. ue. uf. ug. uh. ui. uj. uk. ul. um. un. uo. up. uq. ur. us. ut. uu. uv. uw. ux. uy. uz. va. vb. vc. vd. ve. vf. vg. vh. vi. vj. vk. vl. vm. vn. vo. vp. vq. vr. vs. vt. vu. vv. vw. vx. vy. vz. wa. wb. wc. wd. we. wf. wg. wh. wi. wj. wk. wl. wm. wn. wo. wp. wq. wr. ws. wt. wu. wv. ww. wx. wy. wz. xa. xb. xc. xd. xe. xf. xg. xh. xi. xj. xk. xl. xm. xn. xo. xp. xq. xr. xs. xt. xu. xv. xw. xx. xy. xz. ya. yb. yc. yd. ye. yf. yg. yh. yi. yj. yk. yl. ym. yn. yo. yp. yq. yr. ys. yt. yu. yv. yw. yx. yy. yz. za. zb. zc. zd. ze. zf. zg. zh. zi. zj. zk. zl. zm. zn. zo. zp. zq. zr. zs. zt. zu. zv. zw. zx. zy. zz.

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Sredstvo za topično uporabo metilfenidata, obsegajoče metilfenidat v gibkem končnem sistemu, kjer je metilfenidat prisoten v zadostni količini za doseganje kinetike v bistvu ničtega reda pri doziranju skozi pacientovo kožo ali sluznico v časovnem obdobju vsaj 10 ur.
2. Sredstvo po zahtevku 1, označeno s tem, da se metilfenidat nahaja v obliki baze.
3. Sredstvo po zahtevku 1, označeno s tem, da se metilfenidat nahaja v obliki kombinacije baze/bazične soli ali estra.
4. Sredstvo po zahtevku 1, označeno s tem, da metilfenidat obsega pretežno d-*threo*- enantiomer metilfenidata.
5. Sredstvo po zahtevku 1, označeno s tem, da nadalje obsega tudi adhezijsko sredstvo.
6. Sredstvo po zahtevku 5, označeno s tem, da je adhezijsko sredstvo izbrano iz skupine, ki sestoji iz akrilov, naravne in sintetične gume, bioadhezijskih sredstev, polisiloksanov, poliakrilatov, polivinilpirolidonov, kopolimerov vinilpirolidonov, blok polimerov stirena ter zmesi le-teh.
7. Sredstvo po zahtevku 6, označeno s tem, da adhezijsko sredstvo vključuje bioadhezijsko sredstvo, izbrano iz skupine, ki sestoji iz naravnih ali umetnih polisaharidov in polimerov poliakrilnih kislin.

8. Sredstvo po zahtevku 7, označeno s tem, da je naravni polisaharid naravna guma.
9. Sredstvo po zahtevku 6, označeno s tem, da adhezijsko sredstvo vključuje polisiloksan, ki je nasičen ali amino-kompatibilen polimer polisiloksana.
10. Sredstvo po zahtevku 6, označeno s tem, da adhezijsko sredstvo vključuje akril, ki je nefunkcionalen ali kar najmanj funkcionalen polimer.
11. Sredstvo po zahtevku 6, označeno s tem, da adhezijsko sredstvo vključuje poliakrilat, ki je polimer brez vsebnosti vinil acetata.
12. Sredstvo po zahtevku 1, označeno s tem, da se doziranje v kožo ali sluznico vrši v časovnem obdobju od približno 12 ur do približno 20 ur.
13. Sredstvo po zahtevku 1, označeno s tem, da se doziranje v kožo ali sluznico vrši v časovnem obdobju od približno 14 ur do približno 16 ur.
14. Sredstvo po zahtevku 2, označeno s tem, da je baza metilfenidata v snovi prisotna v količini vsaj 26,4 mg na 10 cm².
15. Uporaba metilfenidata, topično doziranega s pomočjo gibkega končnega sistema, kjer je metilfenidat prisoten v količini, ki pri pacientu, ki ga potrebuje, zadostuje za doseganje kinetike v bistvu ničtega reda v obdobju vsaj 10 ur, za pripravo zdravila za zdravljenje motenj v zvezi neuravnovešenostjo ter hiperaktivnostnih motenj v zvezi neuravnovešenostjo.

16. Sredstvo za topično doziranje metilfenidata, označeno s tem, da obsega metilfenidat v gibkem končnem sistemu, kjer je metilfenidat prisoten v količini, ki zadostuje za intenziteto doziranja od približno 0,5 mg/24h do približno 100 mg/24h, s čimer se pri pacientu zagotovi terapevtsko učinkovito dozo.
17. Sredstvo po zahtevku 16, označeno s tem, da znaša intenziteta doziranja od približno 2,5 mg/24h do približno 20 mg/24h.
18. Sredstvo po zahtevku 16, označeno s tem, da znaša terapevtsko učinkovita doza od približno 0,05 mg/kg/dan do približno 1,0 mg/kg/dan.
19. Sredstvo po zahtevku 16, označeno s tem, da znaša terapevtsko učinkovita doza od približno 0,075 mg/kg/dan do približno 0,3 mg/kg/dan.
20. Uporaba metilfenidata, topično doziranega s pomočjo gibkega končnega sistema, kjer je metilfenidat prisoten v količini, ki zadostuje za intenziteto doziranja of približno 0,5 mg/24h do približno 100 mg/24h, s čimer se pri pacientu zagotovi terapevtsko učinkovito dozo, za pripravo zdravila za zdravljenje motenj v zvezi neuravnovešenostjo ter hiperaktivnostnih motenj v zvezi neuravnovešenostjo.
21. Sredstvo po zahtevku 17, označeno s tem, da znaša terapevtsko učinkovita doza od približno 0,05 mg/kg/dan do približno 1,0 mg/kg/dan.
22. Sredstvo po zahtevku 17, označeno s tem, da znaša terapevtsko učinkovita doza od približno 0,075 mg/kg/dan do približno 0,3 mg/kg/dan.

23. Postopek izdelave sredstva za zdravljenje motenj v zvezi neuravnovešenostjo ter hiperaktivnostnih motenj v zvezi neuravnovešenostjo, vsebujočega gibek končen metilfenidat za topično doziranje, kjer je metilfenidat prisoten v količini, ki zadostuje za doziranje od približno 0,5 mg/24 h do približno 100 mg/24 h ter s tem za doseganje terapevtsko učinkovite doze pri pacientu, označen s tem, da obsega korak vnašanja metilfenidata v nosilec, ki je primeren za sproščanje metilfenidata po stiku s pacientovo kožo ali sluznico.

24. Postopek po zahtevku 23, označen s tem, da nosilec vsebuje adhezijski polimer.

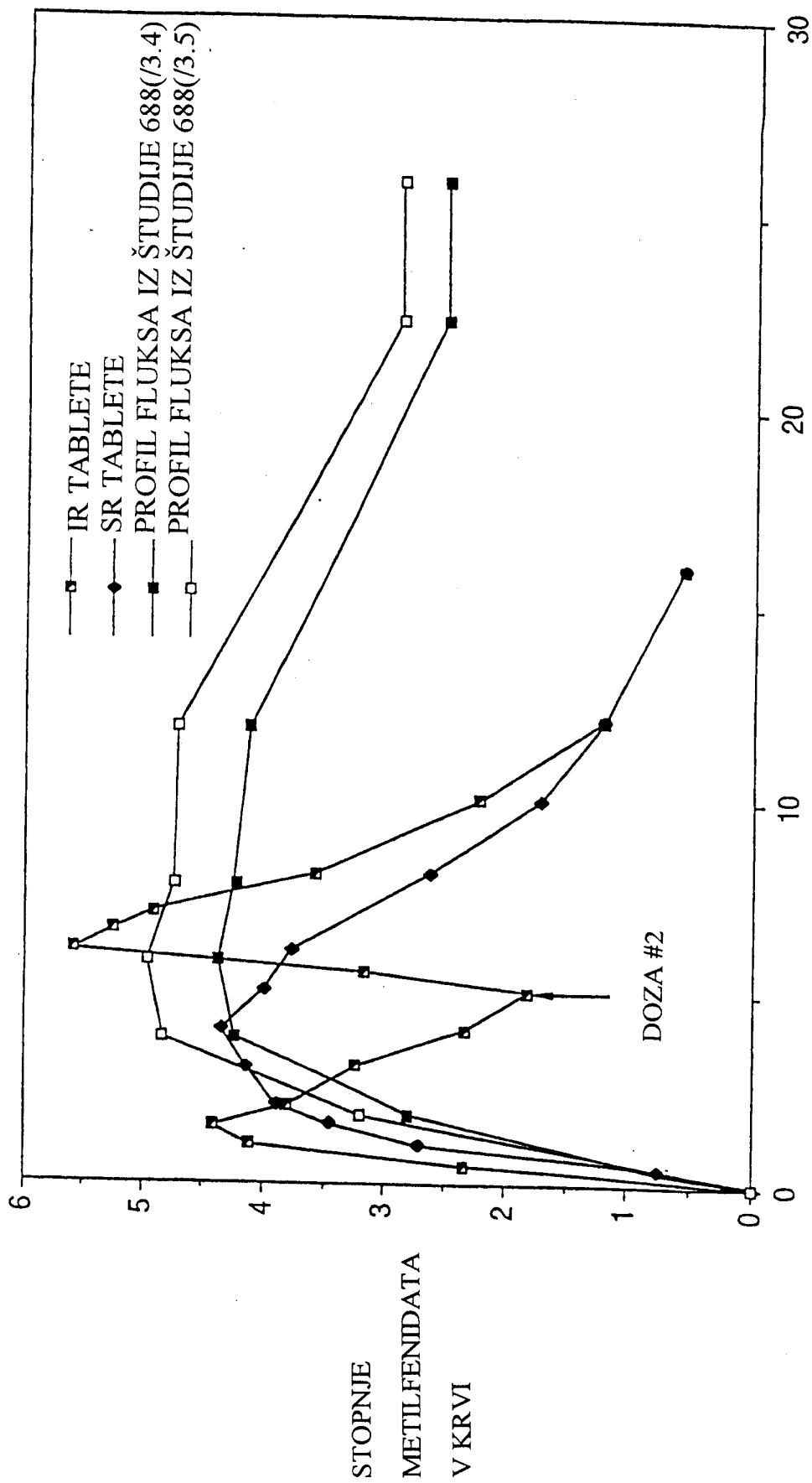
25. Postopek po zahtevku 24, označen s tem, da nosilec vsebuje enega ali več akrilnih polimerov ter polisiloksan.

26. Postopek po zahtevku 25, označen s tem, da se v nosilec, ki vsebuje adhezijski polimer, metilfenidat vnese z mešanjem metilfenidata z raztopino adhezijskega polimera, s čimer se tvori zmes, z zmesjo pa se zatem prevleče podlogo oz. oblogo oz. blazinico za oddajanje zdravila, razen tega pa se odstrani vsa hlapljiva topila.

Za:

NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.

PATENTNI ZASTOPNIK - PATENT ATTORNEY / PATENT ANWALT
Dipl. ing. Dašan BORŠTAR s.p.
Domžale, SLOVENIJA (SI)

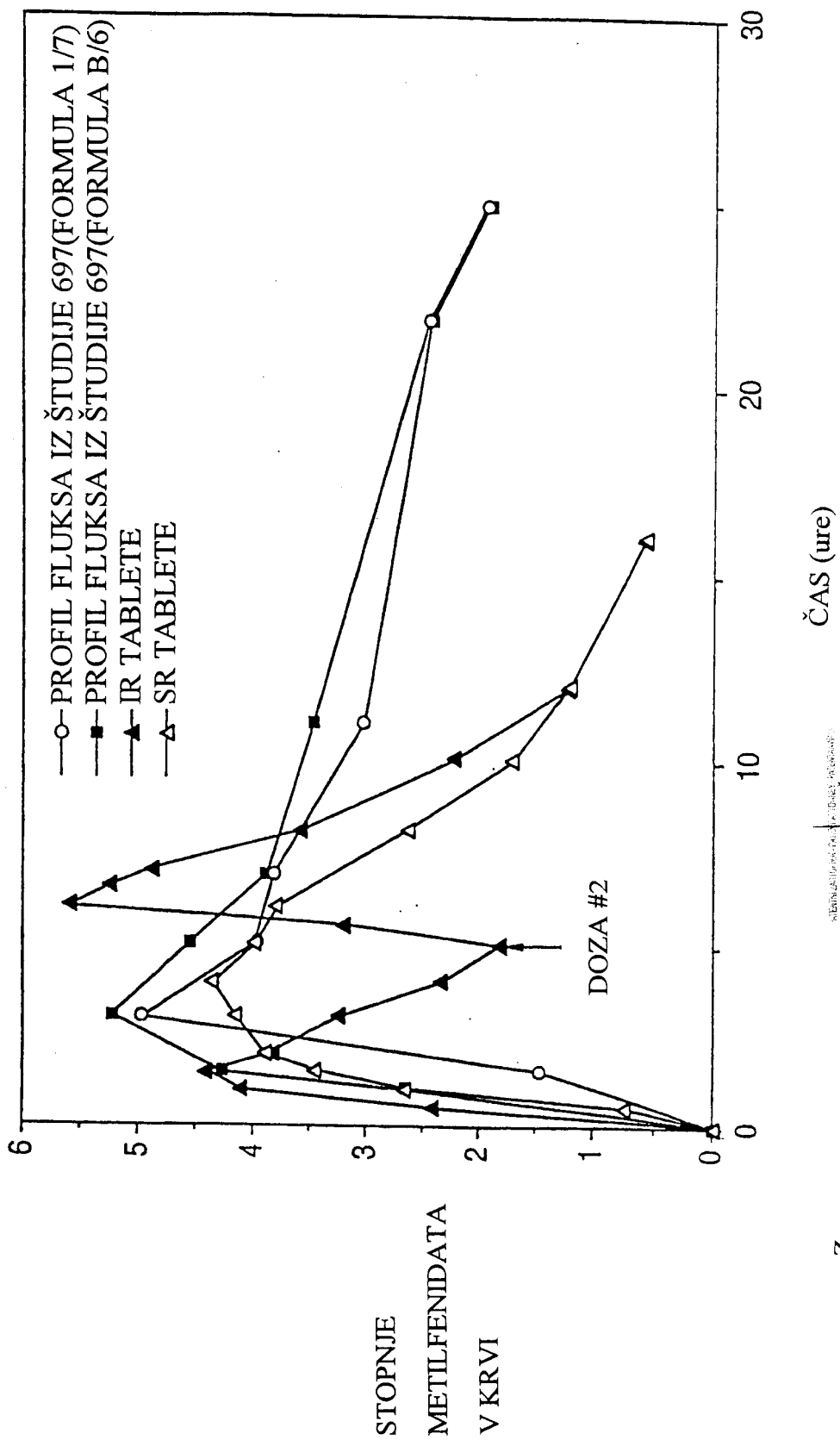


Za:
NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.

ALBANY COUNTY
Drug Data
307425

ČAS (ure)

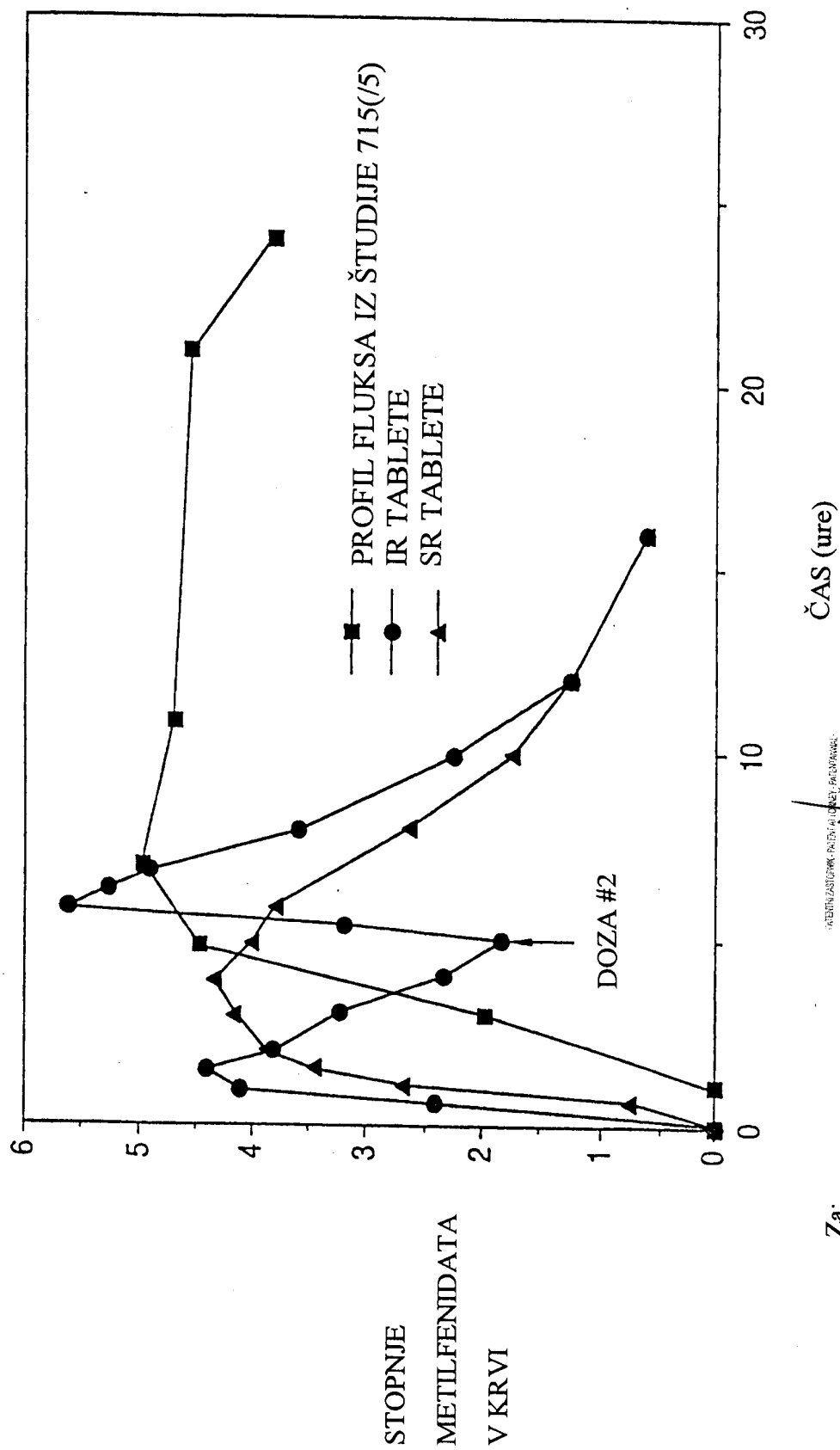
Sl. 1



Za:
NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.

NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.
201 King Street, Suite 200
BOSTON, MA 02111

Sl. 2



Za:
NOVEN PHARMACEUTICALS, INC.

INTERNAŠIONALNA FARMACEUTIČKA
Družba, d.o.o. (NPI)
Družba, d.o.o. (NPI)

Sl. 3