



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 173 559** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) МПК<sup>7</sup> **A 61 K 38/11, 9/08, A 61 P 5/10**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 99100320/14, 10.06.1997  
(24) Дата начала действия патента: 10.06.1997  
(30) Приоритет: 20.06.1996 US 08/667,047  
(43) Дата публикации заявки: 27.11.2000  
(46) Дата публикации: 20.09.2001  
(56) Ссылки: WO 9501183 A1, 12.01.1993.  
Лекарственные препараты в России.  
Справочник ВИДАЛЬ. - М.: АстраФармСервис,  
1995, с.235 и 236. МАШКОВСКИЙ М.Д.  
Лекарственные средства. - М.: Медицина. ч.1,  
1993, с.641.  
(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную  
фазу: 20.01.1999  
(86) Заявка РСТ:  
SE 97/01010 (10.06.1997)  
(87) Публикация РСТ:  
WO 97/48379 (24.12.1997)  
(98) Адрес для переписки:  
193036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",  
Поликарпову А.В.

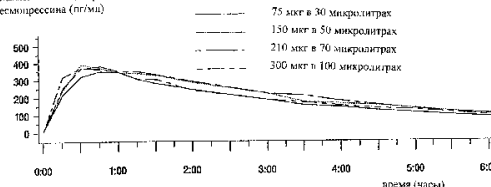
(71) Заявитель:  
Ферринг Б.В. (NL)  
(72) Изобретатель: БЕНГТССОН Бенгт (NL)  
(73) Патентообладатель:  
Ферринг Б.В. (NL)  
(74) Патентный поверенный:  
Поликарпов Александр Викторович

### (54) НАЗАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ДЕСМОПРЕССИНА

(57) Фармацевтическая композиция предназначена для разового эффективного и создающего стойкий плазменный уровень назального введения десмопрессина. Композиция представляет собой водный раствор, имеющий объем от 5 до 45 мкл. Раствор содержит от 0,5 до 2 мг/мл соединения, выбранного из группы, состоящей из десмопрессина, десмопрессина ацетата и фармацевтически приемлемой соли десмопрессина. Средство для доставки десмопрессина выполнено в виде назального распылительного насоса или устройства многократного дозирования для капельного назального введения десмопрессина. Композиция и средство применяются для

лечения мочевых расстройств, таких, как несахарный диабет, недержание мочи, общий энурез и ночной энурез. Изобретение обеспечивает стойкие плазменные уровни десмопрессина при использовании малых объемов лекарственного средства, что приводит к его экономии. 3 с. и 9 з.п.ф-лы, 1 ил.

Назальное введение водного раствора десмопрессина ацетата  
плазменная концентрация  
десмопрессина (пг/мл)





(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 173 559** <sup>(13)</sup> **C2**  
(51) Int. Cl.<sup>7</sup> **A 61 K 38/11, 9/08, A 61 P 5/10**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 99100320/14, 10.06.1997  
(24) Effective date for property rights: 10.06.1997  
(30) Priority: 20.06.1996 US 08/667,047  
(43) Application published: 27.11.2000  
(46) Date of publication: 20.09.2001  
(85) Commencement of national phase: 20.01.1999  
(86) PCT application:  
SE 97/01010 (10.06.1997)  
(87) PCT publication:  
WO 97/48379 (24.12.1997)  
(98) Mail address:  
193036, Sankt-Peterburg, a/ja 24,  
"NEVINPAT", Polikarpovu A.V.

(71) Applicant:  
Ferring B.V. (NL)  
(72) Inventor: BENGTSOON Bengt (NL)  
(73) Proprietor:  
Ferring B.V. (NL)  
(74) Representative:  
Polikarpov Aleksandr Viktorovich

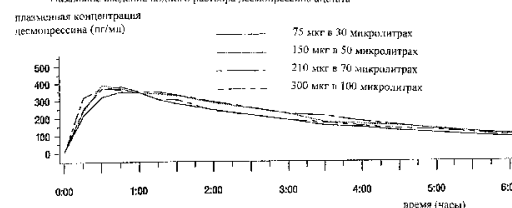
(54) **ADMINISTRATION OF DESMOPRESSIN BY NASAL ROUTE**

(57) Abstract:

FIELD: pharmacy. SUBSTANCE: invention relates to a pharmaceutical composition designated for a single effective administration of desmopressin providing stable plasma level of drug. Composition is an aqueous solution with volume from 5 to 45 mcl. Solution has from 0.5 to 2 mg/ml of compound taken among the group consisting of desmopressin, desmopressin acetate and pharmaceutically acceptable desmopressin salt. Agent for delivery of desmopressin is made as nasal spraying pump or unit for multiple dosing for drop nasal administration of desmopressin. Composition and agent are used for treatment of patients

with urinary disorders, for example, diabetes insipidus, enuresis, total enuresis and night enuresis. Invention provides stable plasma levels of desmopressin and use of small volumes of medicinal agent. EFFECT: enhanced effectiveness, decreased consumption of drug. 12 cl, 1 dwg, 1 ex

Пазавляе введеніе розчину десмопресіну апетата



Изобретение относится к назальному введению десмопрессина, десмопрессина ацетата и других фармацевтически приемлемых солей десмопрессина, а также к оптимальным композициям для такого введения.

Назальное введение представляет собой привлекательный способ применения для доставки лечебных пептидов. Однако в этой области существуют проблемы, связанные с созданием оптимальных условий для интраназального депонирования пептидных лекарств, которые должны преодолеть барьер назальной слизистой оболочки, проникнуть в большой круг кровообращения и должны быть доставлены в эффективной форме в предназначенные периферические органы-мишени. К тому же, большинство известных пептидов, пригодных для назального введения, дороги, а в настоящее время имеется тенденция к расточительному "чрезмерному" введению этих дорогих назальных пептидов. Таким образом, имеется необходимость в усовершенствовании назального введения пептидов.

Известно, что дозирование с помощью назального насоса объемов менее 50 мкл неприемлемо, так как невозможно гарантировать точность дозировки и возможности эффективной доставки к органам-мишеням; с другой стороны, больший объем, превышающий 150 мкл, считается неприемлемым в этой области, поскольку известно, что он приводит к захлебыванию (F. Moren, *Aerosols in Medicine*. Moren et al., Eds., page 346, Elsevier Scientific, Amsterdam (1993)).

Имеется потребность в точной доставке и экономной системе для эффективного назального введения пептидов. В частности, существует потребность в точной и оптимальной системе доставки для эффективного назального введения десмопрессина (далее по тексту также называемого DDAVP)

Задача данного изобретения заключается в создании фармацевтической композиции десмопрессина, десмопрессина ацетата или других фармацевтически приемлемых солей десмопрессина в виде разовой дозы для назального введения, представляющей собой усовершенствование, обеспечивающее оптимальную, эффективную доставку к периферическим мишеням.

Другая задача данного изобретения заключается в создании водного основного раствора десмопрессина, десмопрессина ацетата или соли десмопрессина.

Еще одна задача данного изобретения заключается в том, чтобы предложить средство для назального введения водного основного раствора десмопрессина, десмопрессина ацетата или других фармацевтически приемлемых солей десмопрессина для многократного и стойкого дозирования объема от 5 до 75 мкл, более предпочтительно - объема от 10 до 50 мкл, в особенности объема от примерно 20 до 45 мкл.

Еще одной задачей данного изобретения является создание способа назального введения удобным образом десмопрессина, десмопрессина ацетата или другой фармацевтически приемлемой соли десмопрессина, так что стойкие эффективные

концентрации подаются в плазму пациента.

Дополнительной задачей данного изобретения является создание способа изготовления лекарственного средства для лечения мочевых расстройств, выбранных из группы, состоящей из несахарного диабета, недержания мочи, общего энуреза и ночного энуреза.

Эти и другие задачи станут очевидны специалистам в этой области после ознакомления с преимуществами данной заявки.

Для задач данного описания десмопрессин (DDAVP) представляет собой 1-(3-меркаптопропионовая кислота)-8-D-аргинин-вазопрессин. Термин "назальное" включает в себя термин "интраназальное", что в данном контексте означает доставку лекарств через назальную слизистую оболочку.

Данное изобретение включает в себя фармацевтическую композицию в виде разовой дозы для назального введения, которая содержит водный раствор, имеющий объем от примерно 5 до примерно 75 мкл, причем раствор содержит от примерно 0,1 до примерно 2,0 мг/мл соединения, выбранного из десмопрессина, десмопрессина ацетата или фармацевтически приемлемой соли десмопрессина. Раствор может иметь объем от примерно 10 до примерно 50 мкл; от примерно 20 до примерно 45 мкл; или примерно 35 мкл. Соединение в растворе составляет от примерно 0,1 до примерно 0,5 мг/мл или от примерно 0,5 до примерно 2,0 мг/мл.

Данное изобретение также включает в себя средство для доставки вместе с назальным распылительным насосом или устройством для капельного назального введения для многократного дозирования объема от примерно 5 до примерно 75 мкл водного раствора, содержащего от примерно 0,1 до примерно 2,0 мг/мл десмопрессина, десмопрессина ацетата или фармацевтически приемлемой соли. Раствор в средстве для доставки имеет объем от примерно 10 до примерно 50 мкл; от примерно 20 до примерно 45 мкл; или примерно 35 мкл.

Другим аспектом данного изобретения является способ подачи стойких плазменных уровней назально введенного десмопрессина, десмопрессина ацетата или фармацевтически приемлемой соли десмопрессина, при объеме от примерно 10 до примерно 50 мкл водного раствора, содержащего десмопрессин, десмопрессина ацетат или фармацевтически приемлемую соль десмопрессина в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 2,0 мг/мл в растворе. Данный способ является полезным для лечения мочевых расстройств, таких как несахарный диабет, недержание мочи, общий энурез и ночной энурез.

На чертеже представлены в графической форме результаты исследования, проведенного в связи с данным изобретением.

В соответствии с данным изобретением предложены разовые дозы фармацевтических композиций в форме водных растворов, имеющих объем от 5 до 75 мкл и содержащих от 0,1 до 2,0 мг/мл десмопрессина, десмопрессина ацетата или молярно соответствующего количества его фармацевтически приемлемой соли.

Композиции по данному изобретению являются полезными для лечения различных мочевых расстройств, таких как расстройства, ассоциированные с несахарным диабетом, недержанием мочи и энурезом, в частности ночным энурезом.

Водный раствор предпочтительно имеет объем от 10 до 75 мкл. Более предпочтителен объем от 15 до 50 мкл и в особенности объем от 20 до 45 мкл. Вне зависимости от предпочтительных объемов для водного раствора предпочтительно, чтобы концентрация десмопрессина варьировала от 0,1 до 0,5 мг на 1 мл или от 0,5 до 2,0 мг на 1 мл.

В соответствии с данным изобретением предложен герметичный контейнер, предназначенный специально для использования с назальным распылительным насосом или устройством для капельного назального введения для многократного дозирования объема от 5 до 75 мкл, более предпочтительно объема от 10 до 50 мкл, в особенности объема от 20 до 45 мкл водного основного раствора десмопрессина, десмопрессина ацетата или другой фармацевтически приемлемой соли десмопрессина.

Герметичный контейнер дозирует разовые стойкие дозы основного раствора, содержащего от 0,1 до 0,5 мг на 1 мл или от 0,5 до 2,0 мг на 1 мл десмопрессина ацетата или молярно соответствующего количества десмопрессина или другой пригодной фармацевтически приемлемой соли десмопрессина. Распылительный насос или устройство для капельного введения могут быть объединены с контейнером и могут быть свободными. Распылительный насос предпочтительно относится к типу насосов с предварительным сжатием и предназначен для доставки объема в диапазоне от 5 до 75 мкл.

Композиция в виде разовой дозы и основной раствор по данному изобретению могут содержать контролирующие осмотическое давление агенты, такие как хлорид натрия; консерванты, такие как хлорбутанол или бензалконийхлорид; забуферивающий агент, такой как натрий-фосфатный или натрий-цитратный буферы, предназначенные для поддержания pH от примерно 4 до примерно 6, а предпочтительно около 5; а также агенты, усиливающие абсорбцию, такие как соли желчных кислот, монолауриловые эфиры макрогелей и производные фузидата.

Другие фармацевтически приемлемые растворы и композиции в герметичных контейнерах для использования с распылительным насосом или устройством для капельного назального введения для дозирования разовой дозы фармацевтической композиции десмопрессина, десмопрессина ацетата или других фармацевтически приемлемых солей десмопрессина в молярных диапазонах, эквивалентных описанным здесь, также входят в объем данного изобретения.

Также описано изготовление лекарственного средства для лечения мочевых расстройств, выбранных из группы, состоящей из несахарного диабета, недержания мочи, общего энуреза и ночного энуреза, причем это лекарственное средство

включает в себя соединение, выбранное из группы, состоящей из десмопрессина, десмопрессина ацетата и фармацевтически приемлемой соли десмопрессина, и это лекарственное средство включает в себя от примерно 10 до примерно 75 мкл водного раствора, содержащего указанное соединение в диапазоне от примерно 0,1 до примерно 2,0 мг/мл указанного раствора.

Изобретение основано на полученных данных о том, что интраназальное введение десмопрессина ацетата в концентрации примерно 1,5 мкг/мл имеет результатом по существу одинаковый концентрационный профиль десмопрессина в плазме, независимо от вводимого количества, в диапазоне от 25 до 100 мкл для взрослых, и является равным образом эффективным при таком диапазоне введения. Эта модель распространяется даже на еще меньшие объемы: для взрослых, такие как объем от 10 до 15 мкл, а для детей - на объем менее 10 мкл, такой как объем примерно от 5 до 7 мкл.

Доступные в настоящее время на рынке измеряющие распылительные насосы непригодны для воспроизводимого дозирования объемов менее примерно 50 мкл. Это является следствием отсутствия стимула к разработке и продаже подобных насосов, поскольку отношение объем/концентрация/плазменный уровень десмопрессина в соответствии с данным изобретением описано впервые исключительно в данном описании.

Нижеследующий пример демонстрирует независимость действия плазменного десмопрессина от введенного объема раствора десмопрессина с определенными концентрациями десмопрессина ацетата.

Пример. Приготовили основной раствор, содержащий 0,3 мг десмопрессина ацетата на 1 мл в дистиллированной воде. Шести здоровым добровольцам мужского пола вводили различные дозы этого основного раствора. Введение производили в виде назального аэрозоля с помощью измеренных распылительных насосов, снабженных распылительными насадками.

В каждую ноздрю каждого добровольца вводили следующие дозы: 75 мкг в 25 мкл, 150 мкг в 50 мкл, 210 мкг в 70 мкл и 300 мкг в 100 мкл. Объединенные результаты суммированы на приведенном на чертеже графике. В то время как в плазменном профиле десмопрессина имелись индивидуальные отклонения, отношение объем дозы/плазменный профиль было по существу одинаковым для всех обследованных лиц.

На чертеже показано, что в пределах исследованного диапазона доз действие плазменного уровня не зависит от введенного объема раствора десмопрессина с определенной концентрацией десмопрессина ацетата (1,5 мкг/мл). Это отношение сохраняется также для более широкого диапазона концентраций, такого как от 0,1 до 2 мкг/мл, а также для десмопрессина и его фармацевтически приемлемых солей помимо ацетата.

Исходя из данного описания могут оказаться приемлемыми различные изменения и модификации данного изобретения. Эти изменения и дополнения должны рассматриваться как входящие в

объем данного изобретения, как определено формулой изобретения.

### Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция в виде разовой дозы для назального введения, представляющая собой водный раствор, имеющий объем от примерно 5 до примерно 45 мкл, причем указанный раствор содержит от примерно 0,5 до примерно 2,0 мг/мл соединения, выбранного из группы, состоящей из десмопрессина, десмопрессина ацетата и фармацевтически приемлемой соли десмопрессина.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный раствор имеет объем от примерно 10 до примерно 45 мкл.

3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный раствор имеет объем от примерно 20 до примерно 45 мкл.

4. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный раствор имеет объем примерно 35 мкл.

5. Композиция по п.1 для лечения мочевых расстройств, выбранных из группы, состоящей из несахарного диабета, недержания мочи, общего энуреза и ночного энуреза.

6. Средство для доставки десмопрессина в виде назального распылительного насоса или устройства для капельного назального введения при многократном дозировании

объема от примерно 5 до примерно 45 мкл водного раствора, содержащего от примерно 0,5 до примерно 2,0 мг/мл десмопрессина, десмопрессина ацетата или фармацевтически приемлемой соли десмопрессина.

7. Средство по п.6, отличающееся тем, что указанный раствор имеет объем от примерно 10 до примерно 45 мкл.

8. Средство по п.6, отличающееся тем, что указанный раствор имеет объем от примерно 20 до примерно 45 мкл.

9. Средство по п.6, отличающееся тем, что указанный раствор имеет объем примерно 35 мкл.

10. Способ получения устойчивых плазменных уровней десмопрессина путем назального введения соединения, выбранного из группы, состоящей из десмопрессина, десмопрессина ацетата и фармацевтически приемлемой соли десмопрессина, в объеме от примерно 10 до примерно 45 мкл водного раствора, содержащего указанное соединение в диапазоне от примерно 0,5 до примерно 2,0 мг/мл указанного раствора.

11. Способ по п.10, отличающийся тем, что указанный объем находится в диапазоне от примерно 20 до примерно 45 мкл.

12. Способ по п.10 для лечения мочевых расстройств, выбранных из группы, состоящей из несахарного диабета, недержания мочи, общего энуреза и ночного энуреза.