

(19)



REPUBLIKA SLOVENIJA
Urad RS za intelektualno lastnino

(10) **SI 9720040 A**

Popravljen verzija *

(12)

PATENT

(21) Številka prijave: **9720040**

(51) MPK⁶: **A61K 38/11**, A61K 9/08,
A61K 9/72, A61M 15/08

(22) Datum prijave: **10.06.1997**

(45) Datum objave: **31.08.1999**

(86) Mednarodna patentna prijava:
10.06.1997 WO PCT/SE97/01010

(30) Prednostna pravica:
20.06.1996 US 08/667047

(87) Objava mednarodne patentne prijave:
WO 97/48379, 24.12.1997

(72) Izumitelj: **Bengtsson Bengt, S-224 60 Lund, SE**

(73) Nosilca: **FERRING B.V., P.O. Box 3129, NL-2130 KC Hoofddorp, NL ;**
FERRING AB, P.O. Box 30047, S-200 61 Malmoe, SE

(74) Zastopnik: **ITEM, poslovno svetovanje, d.o.o., Resljeva 16, 1000 Ljubljana, SI**

(54) **FARMACEVTSKI SESTAVEK ZA NAZALNO APLIKACIJO DESMOPRESINA**

[57] Farmacevtski sestavek v obliki posamične oz. enkratne doze, za nazalno aplikacijo, za doseganje učinkovitega in konstantnega nivoja v plazmi, ki obsega vodno raztopino z volumnom od okoli 5 do 75 mikro litrov in okoli 0,2 do okoli 2,0 mg/ml desmopresin acetata, molarno odgovarjajočo množino desmo-

presina ali farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina. Sestavek je koristen za oskrbo oz. zdravljenje urinarnih motenj, kot so diabetes insipidus, inkontinence in enureze.

SI 9720040 A

* Popravek objavljen: 31.12.1999 (BIL 1999/6)

INID kode popravljenih podatkov so navedene v oglatem oklepaju: []

FERRING B.V. [NL/NL]

FERRING AB [SE/SE]

FARMACEVTSKI SESTAVEK ZA NAZALNO APLIKACIJO DESMOPRESINA

PODROČJE IZUMA

Predmetni izum se nanaša na sestavek za nazalno aplikacijo (uporaba farmacevtske oblike za nos) desmopresina, desmopresin acetata in drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina, ter na optimalne sestavke za tako aplikacijo.

OZADJE IZUMA

Nazalna aplikacija je privlačen način za dajanje terapevtskih peptidov. Vendar pa v stanju tehnike manjkajo optimalni pogoji za intranazalno odlaganje peptidnih zdravil, ki morajo premagati oviro nosne sluznice, se vključiti v sistemski obtok in se odlagati v ciljnih perifernih organih. Poleg tega je večina znanih peptidov, ki so primerni za nazalno aplikacijo, dragih in v veljavni praksi se te drage nazalne peptide potratno »predozira«. Zato obstaja v praksi potreba po izboljšanju nazalne aplikacije peptidov.

Odmerjanje volumnov pod 50 μ l s črpalko za nos je po poročilih nesprejemljivo, saj ni zagotovljena natančna doza in verjetnost učinkovitega oddajanja v ciljne organe; po drugi strani pa smatrajo večji volumen, nad 150 μ l, v stroki kot neprimeren, ker je znano, da to vodi do izlivanja: F. Moren, *Aerosols in Medicine*. Moren et al., Eds. stran 346, Elsevier Scientific, Amsterdam (1993).

Obstaja potreba po natančnem odmerjanju in ekonomičnem sistemu za učinkovito nazalno aplikacijo peptidov. Obstaja posebno potreba po natančnem in optimalnem aplikacijskem sistemu za učinkovito nazalno aplikacijo desmopresina (v nadaljevanju tudi »DDAVP«).

NAMENI OZ. PREDMETI IZUMA

Kot prvi predmet izuma nudimo posamično oz. enkratno dozo farmacevtskega sestavka desmopresina, desmopresin acetata, ali drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina, namenjenega za nazalno aplikacijo, pri čemer je ta sestavek izboljšava, ki nudi optimalno učinkovito oddajanje v periferne cilje.

Po nadaljnjem predmetu izuma nudimo pripomoček za nazalno aplikacijo vodne osnovne (vnaprej pripravljene) raztopine desmopresina, desmopresin acetata ali drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina, za večkratno in dosledno oz. konstantno dajanje 5 do 75 μ l, bolj prednostno volumna 10 do 50 μ l in zlasti volumna okoli 20 do 45 μ l.

Po še nadaljnjem predmetu nudimo metodo za nazalno aplikacijo desmopresina, desmopresin acetata, ali drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina, na primeren način, tako, da apliciramo v plazmo pacienta konstantne, učinkovite koncentracije.

Po še dodatnem predmetu izuma nudimo postopek za proizvodnjo zdravila za zdravljenje urinarnih motenj iz skupine *diabetes insipidus*, *incontinentia urinae*, splošne enureze in nočne enureze.

Ti in drugi predmeti bodo razvidni strokovnjakom, ki bodo imeli na voljo predloženi opis.

POVZETEK IZUMA

Za namene predmetnega opisa je desmopresin (DDAVP) 1-(3-merkaptopropionska kislina)-8-D-arginin vazopresin. Izraz »nazalni« obsega izraz »intranazalni«, kar v kontekstu pomeni aplikacijo zdravil skozi nosno sluznico.

Predmetni izum vključuje farmacevtski sestavek za nazalno aplikacijo v obliki posamične oz. enkratne doze, ki obsega vodno raztopino z volumnom od okoli 5 do okoli 75 μ l, z raztopino, ki vsebuje od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml spojine izbrane izmed desmopresina, desmopresin acetata, ali drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina. Raztopina ima lahko volumen od okoli 10 do okoli 50 μ l; od okoli 20 do okoli 45 μ l ali okoli 35 μ l. Spojine je lahko od okoli 0.1 do okoli 0.5 mg/ml ali okoli 0.5 do okoli 2.0 mg/ml v raztopini.

Izum vključuje tudi pripomoček za aplikacijo v povezavi s črpalko za pršilo za nos, ali s pripravo za aplikacijo kapljic za nos, namenjen za večkratno apliciranje volumna okoli 5 do okoli 75 μ l vodne raztopine, ki vsebuje od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml desmopresina, desmopresin acetata, ali drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina. Raztopina v aplikacijskem pripomočku ima volumen od okoli 10 do okoli 50 μ l; od okoli 20 do okoli 45 μ l; ali okoli 35 μ l.

Nadaljnji aspekt izuma je metoda za doseganje konstantnih nivojev v plazmi za nazalno aplicirani desmopresin, desmopresin acetat, ali druge farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina, pri okoli 10 do okoli 50 μ l vodne raztopine, ki vsebuje desmopresin, desmopresin acetat, ali druge farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina, v območju okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml v raztopini. Metoda je koristna za zdravljenje urinarnih motenj, kot so *diabetes insipidus*, *incontinentia urinae*, splošne enureze in nočne enureze.

KRATEK OPIS SKICE

Slika 1 prikazuje grafične rezultate raziskav v zvezi s predmetnim izumom.

PODROBEN OPIS IZUMA

V skladu s predmetnim izumom dajemo na voljo posamične oz. enkratne doze farmacevtskega sestavka v obliki vodne raztopine z volumnom od 5 do 75 μ l in vsebnostjo 0.1 do 2.0 mg/ml desmopresina, desmopresin acetata, ali molarno odgovarjajoče množine njihovih farmacevtsko sprejemljivih soli.

Sestavki po predmetnem izumu so koristni za oskrbo oz. zdravljenje raznih urinarnih motenj, kot so tiste, ki so povezane z *diabetes insipidus*, inkontinence in enureze, zlasti nočne enureze.

Vodna raztopina ima prednostno volumen 10 do 75 μ l. Bolj prednosten je volumen 15 do 50 μ l, posebno prednostno okoli 20 do 45 μ l. Neodvisno od prednostnih volumnov za vodno raztopino je prednostno območje za koncentracijo desmopresina od 0.1 do 0.5 mg/ml, ali od 0.5 do 2.0 mg/ml.

V skladu s predmetnim izumom nudimo tesno zaprt vsebnik, ki je specifičen za uporabo s črpalko za pršilo za nos ali pripravo za aplikacijo kapljic za nos, namenjen za večkratno dajanje volumna 5 do 75 μ l, bolj prednostno volumna 10 do 50 μ l in zlasti volumna okoli 20 do 45 μ l, vodne osnovne (vnaprej pripravljene) raztopine desmopresina, desmopresin acetata ali druge farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina.

Tesno zaprt vsebnik odmerja posamične oz. enkratne, konstantne doze osnovne raztopine, ki vsebuje od 0.1 do 0.5 mg/ml ali od 0.5 do 2.0 mg/ml desmopresin acetata ali molarno odgovarjajoče množine desmopresina ali neke druge primerne farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina. Črpalka za pršilo ali priprava za aplikacijo po kapljicah sta lahko integrirana z vsebnikom in sta lahko izvedena za enkratno uporabo. Črpalka za pršilo je prednostno pre-kompresijskega tipa in načrtovana za aplikacijo volumna v območju 5 do 75 μ l.

Sestavek za posamično oz. enkratno dozo in osnovna raztopina v skladu s predmetnim izumom lahko vsebuje sredstva za kontrolo osmotskega tlaka, kot je natrijev klorid; konzervirna sredstva kot klorbutanol ali benzalkonijev klorid; pufno sredstvo kot natrijev fosfat ali natrijeve citratne pufre, ki naj vzdržujejo pH od okoli 4 do okoli 6, prednostno okoli 5; ter sredstva za izboljšanje absorpcije, kot so soli žolčne kisline, monolavritri makrogolov in derivati fuzidata.

Druge farmacevtsko sprejemljive raztopine in sestavki v tesno zaprtih vsebnikih, namenjene za uporabo s črpalko za pršilo ali pripravo za aplikacijo kapljic za nos, za dajanje posamezne oz. enkratne doze farmacevtskega sestavka desmopresina, desmopresin acetata in drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina v molarjih območjih, ki so ekvivalentni tukaj opisanim, so vsekakor v obsegu opisa predmetnega izuma.

Opisujemo tudi izdelavo zdravila za zdravljenje urinarnih motenj, izbranih iz skupine, ki obstaja iz *diabetes insipidus*, *incontinentia urinae*, splošne enureze in nočne enureze, pri čemer obsega zdravilo spojino, izbrano iz skupine, ki obstaja iz desmopresina, desmopresin acetata in drugih farmacevtsko sprejemljivih soli desmopresina, pri čemer obsega zdravilo od okoli 10 do okoli 75 μ l vodne raztopine, katera vsebuje navedeno spojino v območju od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml navedene raztopine.

Izum bazira na ugotovitvi, da povzroči intranazalna aplikacija desmopresin acetata v koncentraciji okoli $1.5 \mu\text{g}/\mu\text{l}$ pretežno enak profil koncentracije desmopresina v plazmi - neodvisno od aplicirane množine - v območju od 25 do 100 μl za odrasle, ter je enako učinkovit pri takem območju aplikacije. Ta vzorec sega celo do nižjih volumnov za odrasle, kot je volumen 10 do 15 μl , ter pri otrocih do volumna pod 10 μl , kot do volumna okoli 5 do 7 μl .

Na tržišču sedaj dostopne črpalke za odmerjanje pršila niso koristne za ponovljivo aplikacijo volumnov pod okoli 50 μl . To je posledica pomanjkanja vzpodbude za razvoj in marketing tovrstnih črpalk, ker je razmerje:

volumen/koncentracija/nivo desmopresina v plazmi v skladu s predmetnim izumom prvič razodeto s predloženim opisom.

Naslednji Primer prikazuje neodvisnost učinka desmopresina v plazmi od apliciranega volumna raztopine desmopresina v dani koncentraciji desmopresin acetata.

PRIMER

Pripravili smo osnovno raztopino, ki je vsebovala na 1 ml 0.3 mg desmopresin acetata v destilirani vodi. Spreminjali smo doze te osnovne raztopine in jih aplicirali šestim zdravim moškim prostovoljcem. Aplikacija je bila v obliki pršila za nos z uporabo dozirnih pršilnih črpalk z glavami za razprševanje v obliki megle.

Naslednje doze smo aplicirali v vsako nosnico vsakega človeškega prostovoljca: 75 μg v 25 μl , 150 μg v 50 μl , 210 μg v 70 μl , ter 300 μg v 100 μl . Skupni rezultati so zbrani v diagramu narisanim na Sliki 1. Sicer so bile prisotne individualne variacije v profilu desmopresina v plazmi, vendar je bilo razmerje med volumnom doze in profilom v plazmi pretežno enako za vse testirane posameznike.

Slika 1 kaže, da v preiskovanem območju doziranja učinek nivoja v plazmi ni odvisen od apliciranega volumna raztopine desmopresina z dano koncentracijo desmopresin acetata ($1.5 \mu\text{g}/\mu\text{l}$). To razmerje velja tudi za širše območje koncentracij, kot npr. od 0.1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ do 2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, ter za desmopresin in farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina, ki so različne od acetata.

Na osnovi pregleda predloženega opisa je možno upoštevati razne modifikacije in spremembe predmetnega izuma. Te spremembe in variacije so namenoma vključene v obseg in zamisel predmetnega izuma, kot je definiran z naslednjimi zahtevki.

Za:

FERRING B.V. [NL/NL]

FERRING AB [SE/SE]

AVRELIJA GRIGORIUP

Ljubljana

PATENTNI ZAHTEVKI

1. Farmacevtski sestavek v obliki posamičnih oz. enkratnih doz, namenjen za nazalno aplikacijo, značilen po tem, da obsega:
 vodno raztopino z volumnom od okoli 5 do okoli 75 μ l; in
 da navedena raztopina vsebuje od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml spojine izbrane iz skupine, ki obstaja iz desmopresina, desmopresin acetata in farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina.
2. Sestavek po zahtevku 1, značilen po tem, da ima navedena raztopina volumen od okoli 10 do okoli 50 μ l.
3. Sestavek po zahtevku 1, značilen po tem, da ima navedena raztopina volumen od okoli 20 do okoli 45 μ l.
4. Sestavek po zahtevku 1, značilen po tem, da ima navedena raztopina volumen okoli 35 μ l.
5. Sestavek po zahtevku 1, značilen po tem, da je od okoli 0.1 do okoli 0.5 mg/ml navede spojine v navedeni raztopini.
6. Sestavek po zahtevku 1, značilen po tem, da je od okoli 0.5 do okoli 2.0 mg/ml navede spojine v navedeni raztopini.
7. Pripomoček za aplikacijo povezan s črpalko za nazalno pršilo ali pripravo za nazalno aplikacijo po kapljicah, namenjeno za večkratno dajanje volumna od okoli 5 do okoli 75 μ l vodne raztopine, ki vsebuje od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml desmopresina, desmopresin acetata ali farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina.
8. Pripomoček po zahtevku 7, značilen po tem, da ima navedena raztopina volumen od okoli 10 do okoli 50 μ l.

9. Pripomoček po zahtevku 7, značilen po tem, da ima navedena raztopina volumen od okoli 20 do okoli 45 μ l.

10. Pripomoček po zahtevku 7, značilen po tem, da ima navedena raztopina volumen okoli 35 μ l.

11. Zdravilo za oddajanje konstantnih nivojev peptidne spojine v plazmo, značilno po tem, da je nazalen aplikacijski pripravek spojine, ki je izbrana izmed desmopresina, desmopresin acetata in farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina, pri čemer okoli 10 do okoli 75 μ l vodne raztopine vsebuje navedeno spojino v območju od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml navedene raztopine.

12. Zdravilo po zahtevku 11, značilno po tem, da je navedeni volumen v območju od okoli 10 do okoli 50 μ l.

13. Zdravilo po zahtevku 11, značilno po tem, da je navedeni volumen v območju od okoli 20 do okoli 45 μ l.

14. Zdravilo po zahtevku 11, značilno po tem, da je zdravilo za zdravljenje urinarnih motenj iz skupine *diabetes insipidus*, *incontinentia urinae*, splošne enureze in nočne enureze.

15. Postopek za pripravo zdravila za zdravljenje urinarnih motenj iz skupine, ki obsega *diabetes insipidus*, *incontinentia urinae*, splošne enureze in nočno enurezo, značilen po tem, da zdravilo vsebuje spojino, izbrano iz skupine, ki obstaja iz desmopresina, desmopresin acetata in farmacevtsko sprejemljive soli desmopresina, pri čemer vsebuje zdravilo okoli 10 do okoli 75 μ l vodne raztopine, ki vsebuje navedeno spojino v območju od okoli 0.1 do okoli 2.0 mg/ml navedene raztopine.

Za:

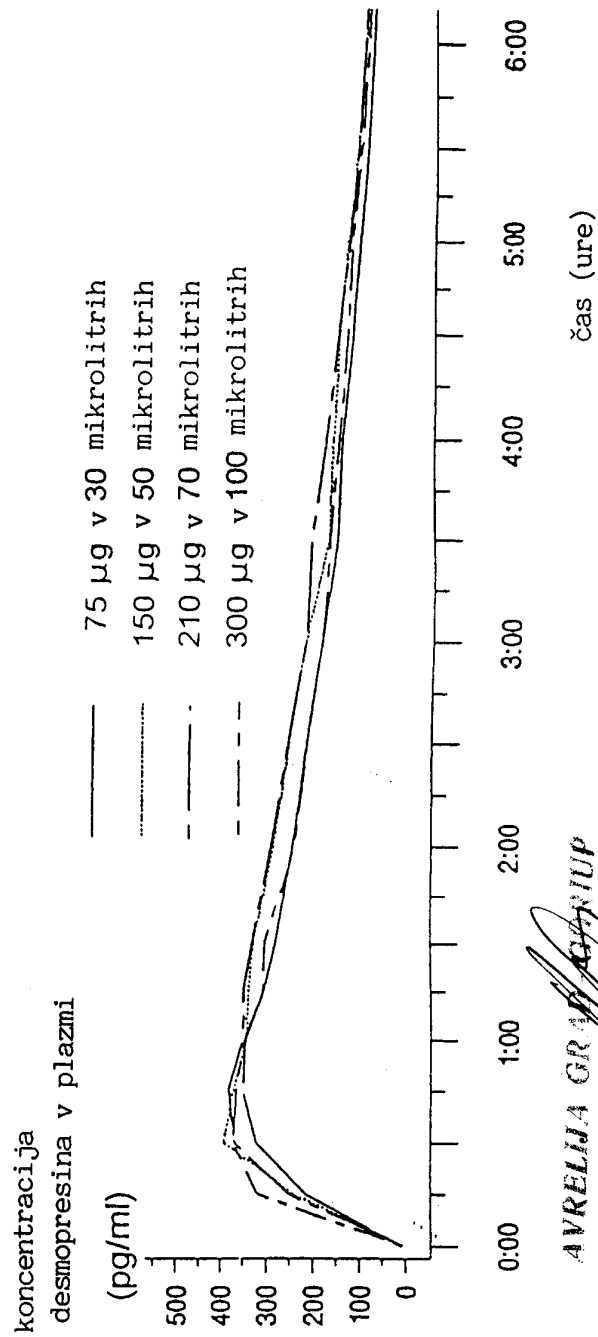
FERRING B.V. [NL/NL]

FERRING AB [SE/SE]

AVRELIJA G. GORIUP

Ljubljana

Nazalna aplikacija vodne raztopine desmopresin acetata



AVRELIJA GRAD

d. o. o.

Liubljana