

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

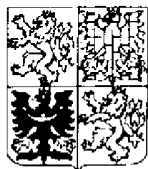
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

4201-98

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10. 06. 97**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **20.06.96**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **96/667047**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **14. 04. 99**
(Věstník č. 4/99)

(86) PCT číslo: **PCT/SE97/01010**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 97/48379**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

A 61 K 9/00
A 61 K 38/11

(71) Přihlášovatel:

FERRING B. V., Hoofddorp, NL;

(72) Původce:

Bengtsson Bengt, Lund, SE;

(74) Zástupce:

**Čermák Karel Dr., Národní 32, Praha 1,
11000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Farmaceutický prostředek pro nasální
podání desmopresinu**

(57) Anotace:

Farmaceutický prostředek pro jednotlivé nasální podání zajišťující účinné a stejné plasmatické hladiny, který obsahuje vodný roztok mající objem od asi 5 do asi 75 .ml.l a s koncentrací od asi 0,2 do asi 2,0 mg/ml desmopresinacetatu, molárně ekvivalentního množství desmopresinu nebo farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu. prostředek je použitelný pro léčbu poruch močení jako je diabetes inspidus, močová inkontinence, enuresa a noční enuresa.

CZ 4201-98 A3

Farmaceutický prostředek pro nasální podání desmopresinu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nasálního podání desmopresinu, desmopresinacetatu a jiných farmaceuticky přijatelných solí desmopresinu a optimálních prostředků pro takové podání.

Dosavadní stav techniky

Nasální podání je atraktivním způsobem pro podání terapeutických peptidů. Nicméně, v oboru chybí definování optimálních podmínek pro intarnasální depozici peptidových léčiv, za kterých by peptidy překonávaly nasální slizniční bariéru, vstupovaly by do systémové cirkulace a byly by dopraveny, v účinné formě, do požadovaných cílových orgánů. Kromě toho, většina ze známých peptidů vhodných pro nasální podání jsou velmi nákladné a současným trendem je nadbytečné podání takových nákladných nasálních peptidů. Proto v oboru existuje potřeba zlepšeného nasálního podání peptidů.

Je popsáno, že objemy podávané nasální pumpou menší než 50 μ l jsou nepřijatelné, protože přesná dávka a pravděpodobnost účinného podání do cílových orgánů není zajištěna; a na druhé straně, vyšší objemy, nad 150 μ l, jsou v oboru považovány za nevhodné, protože vedou k zahlcení: F. Morén, Aerosols in Medicine, Morén et al., Eds., str. 346, Elsevier Scientific, Amsterdam (1993).

V oboru existuje potřeba přesného podání a ekonomického systému pro účinné nasální podání peptidů. Konkrétně, existuje

potřeba systému pro přesné a optimální účinné nasální podání desmopresinu (zde označován též "DDAVP").

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek obsahující desmopresin, desmopresinacetat nebo jiné farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu v jedné dávce pro nasální podání, kde prostředek je vylepšený, umožňující optimální, účinné podání do periferních cílů.

Jiným předmětem vynálezu je vodný zásobní roztok desmopresinu, desmopresinacetatu nebo soli desmopresinu.

Jiným předmětem vynálezu jsou prostředky pro nasální podání vodného zásobního roztoku desmopresinu, desmopresinacetatu nebo jiných farmaceuticky přijatelných solí desmopresinu, pro opakované a stejné podání objemu 5 až 75 μ l, lépe objemu od 10 do 50 μ l, a zejména objemu přibližně 20 až 45 μ l.

Ještě jiným předmětem vynálezu je způsob pro nasální podání desmopresinu, desmopresinacetatu nebo jiných farmaceuticky přijatelných solí desmopresinu vyhovujícím způsobem, při kterém jsou podány stejné, účinné koncentrace do plasmy pacienta.

Dalším předmětem vynálezu je způsob pro výrobu léku pro léčbu poruch močení vybraných ze skupiny skládající se z diabetes insipidus, močové inkontinence, enuresy a enuresis nocturna.

Tyto a další předměty předkládaného vynálezu budou

odborníkům v oboru jasné po prostudování této přihlášky.

Pro účely této přihlášky je desmopresin (DDAVP)
1-(3-merkaptopropionová kyselina)-8-D-arginin vasopresin.
Termín "nasální" zahrnuje význam "intaranasální" podání léku
přes nosní sliznici.

Vynález obsahuje jednodávkový farmaceutický prostředek pro
nasální podání obsahující vodný roztok mající objem od
přibližně 5 do přibližně 75 μ l, s roztokem obsahujícím od
přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml sloučeniny vybrané z
desmopresinu, desmopresinacetatu nebo farmaceuticky přijatelné
soli desmopresinu. Roztok může mít objem od asi 10 do asi 50
 μ l; od asi 20 do asi 45 μ l; nebo okolo 35 μ l. Sloučenina je v
roztoku přítomná v koncentraci od přibližně 0,1 do přibližně
0,5 mg/ml nebo přibližně od 0,5 do přibližně 2,0 mg/ml.

Vynález také zahrnuje prostředky pro podání nasálním sprayem
nebo prostředkem pro nasální podání ve formě kapek, které jsou
určeny pro opakované podání objemu od přibližně 5 do přibližně
75 μ l vodného roztoku obsahujícího od přibližně 0,1 do
přibližně 2,0 mg/ml desmopresinu desmopresinacetatu nebo
farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu. Roztok může mít v
prostředku pro podání objem od asi 10 do asi 50 μ l; od asi 20
do asi 45 μ l; nebo okolo 35 μ l.

Jiným aspektem vynálezu je způsob pro podání shodných
plasmatických hladin nasálně podaného desmopresinu,
desmopresinacetatu nebo farmaceuticky přijatelné soli
desmopresinu, při podání od přibližně 10 do přibližně 50 μ l
vodného roztoku obsahujícího desmopresin, desmopresinacetat

nebo farmaceuticky přijatelnou sůl desmopresinu v koncentraci od přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml v roztoku. Způsob je použitelný pro léčbu poruch močení jako je diabetes insipidus, močová inkontinence, enuresa a enuresis nocturna.

Popis obrázků na připojených výkresech

Obrázek 1 znázorňuje graficky výsledky výzkumu spojeného s předkládaným vynálezem.

Podle předkládaného vynálezu jsou poskytnuty jednodávkové farmaceutické prostředky ve formě vodných roztoků majících objem od 5 do 75 μ l a obsahující od 0,1 do 2,0 mg/ml desmopresinu, desmopresinacetatu nebo molárně odpovídající množství jejich farmaceuticky přijatelné soli.

Prostředky podle předkládaného vynálezu jsou použitelné pro léčbu různých poruch močení jako jsou poruchy spojené s diabetes insipidus, inkontinencí a enuresou, zejména s enuresis nocturna.

Vodný roztok má výhodně objem 10 až 75 μ l. Výhodnějším objemem je objem 15 až 50 μ l a zejména objem 20 až 45 μ l. Nezávisle na výhodných objemech pro vodný roztok je výhodná koncentrace desmopresinu v rozmezí od 0,1 do 0,5 mg na ml, nebo od 0,5 do 2,0 mg na ml.

Předkládaný vynález poskytuje uzavřený kontainer pro specifické použití s nasální sprayovou pumpou nebo prostředek pro nasální podání ve formě kapek, pro opakované podání objemu

5 až 75 μ l, lépe objemu 10 až 50 μ l a nejlépe objemu 20 až 45 μ l vodného zásobního roztoku desmopresinu, desmopresinacetatu nebo jiné farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu.

Uzavřený kontainer podává jednotlivé, stejné dávky zásobního roztoku obsahujícího od 0,1 do 0,5 mg na ml nebo 0,5 až 2,0 mg na ml desmopresinacetatu nebo molárně odpovídajícího množství desmopresinu nebo jiné vhodné, farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu. Sprayová pumpa nebo prostředek pro podání po kapkách může být integrován s kontainerem a může být pro jedno použití. Sprayová pumpa je výhodně před-stlačeného typu a je navržena pro podání objemu v rozmezí od 5 do 75 μ l.

Jednodávkový prostředek a zásobní roztok podle předkládaného vynálezu mohou obsahovat činidla kontrolující osmotický tlak, jako je chlorid sodný; konzervační činidla jako je chlorbutanol nebo benzalkoniumchlorid; pufrovací činidla jako je pufr skládající se z fosforečnanu sodného nebo citratu sodného, které udržují pH okolo 4 až 6, výhodně okolo 5; a činidla zvyšující absorpci jako jsou soli žlučových kyselin, monolauryl ethery makrogolů a deriváty fusidatu.

Jiné farmaceuticky přijatelné roztoky a prostředky v uzavřených kontainerech pro použití se sprayovou pumpou nebo prostředkem pro nasální podání ve formě kapek pro podání jedné dávky farmaceutického prostředku obsahujícího desmopresin, desmopresinacetat nebo jiné farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu v ekvivalentním molárním množství spadají do rozsahu předkládaného vynálezu.

Také je zde popsána výroba léčiva pro léčbu poruch močení

vybraných ze skupiny skládající se z diabetes insipidus, močové inkontinence, enuresy a enuresis nocturna, kde léčivo obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny skládající se z desmopresinu, desmopresinacetatu a farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu, kde léčivo obsahuje od přibližně 10 do přibližně 75 μ l vodného roztoku obsahujícího uvedenou sloučeninu v koncentraci od přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml uvedeného roztoku.

Vynález je založen na objevu, že intranasální podání desmopresinacetatu v koncentraci přibližně 1,5 μ g/ μ l způsobí v podstatě stejný profil plasmatické koncentrace desmopresinu nezávislý na podaném množství v rozmezí od 25 do 100 μ l pro dospělé a je stejně účinné jako takové rozmezí podání. Toto platí i pro menší objemy pro dospělé, jako je objem 10 až 15 μ l, a pro děti pro objemy pod 10 μ l, jako je objem okolo 5 až 7 μ l.

Na trhu v současnosti dostupné měřitelné sprayové pumpy nejsou použitelné pro reprodukovatelné podání objemů pod 50 μ l. Toto je způsobeno chybením podnětu pro vývoj a prodej takových pump, protože vztahy objem/koncentrace/plasmatická hladina desmopresinu podle předkládaného vynálezu jsou popsány poprvé v této přihlášce.

Následující příklady demonstrují nezávislost účinku plasmatického desmopresinu na podaném objemu roztoku desmopresinu s danou koncentrací desmopresinacetatu.

Příklady provedení vynálezu

Příklad

Připraví se zásobní roztok obsahující 0,3 mg desmopresinacetatu na ml destilované vody. Různé dávky tohoto zásobního roztoku se podají šesti zdravým dobrovolníkům mužského pohlaví. Podání je provedeno ve formě nasálního spraye za použití sprayové pumpy s rozprašovačem s měřitelnou dávkou.

Následující dávky byly podány do každé nosní dírky každého lidského dobrovolníka: 75 μg ve 25 μl , 150 μg ve 50 μl , 210 μg ve 70 μl a 300 μg ve 100 μl . Souborné výsledky jsou shrnuty v grafu na obrázku 1. Ačkoliv byly přítomny individuální variace v plasmatickém profilu desmopresinu, vztahy objem dávky/plasmatický profil byly v podstatě stejné pro všechny testované jedince.

Obrázek 1 ukazuje, že - v rozsahu testovaných dávek - je plasmatická hladina nezávislá na podaném objemu roztoku desmopresinu dané koncentrace desmopresinacetatu (1,5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$). Tento vztah je také zachován pro širší rozsah koncentrací, jak například od 0,1 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ do 2 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, a pro desmopresin a farmaceuticky přijatelné soli desmopresin jiné než acetat.

Různé modifikace a změny předkládaného vynálezu mohou být provedeny na základě tohoto popisu. Tyto změny a modifikace spadají do rozsahu a duchu předkládaného vynálezu, jak je definován následujícími patentovými nároky.

P a t e n t o v é n á r o k y

1. Jednodávkový farmaceutický prostředek pro nasální podání obsahující:

vodný roztok mající objem od přibližně 5 do přibližně 75 μ l;
kde

uvedený roztok obsahuje od přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml sloučeniny vybrané ze skupiny skládající se z desmopresinu, desmopresinacetatu a farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu.

2. Prostředek podle nároku 1, kde uvedený roztok má objem od přibližně 10 do přibližně 50 μ l.

3. Prostředek podle nároku 1, kde uvedený roztok má objem od přibližně 20 do přibližně 45 μ l.

4. Prostředek podle nároku 1, kde uvedený roztok má objem přibližně 35 μ l.

5. Prostředek podle nároku 1, kde uvedená sloučenina má koncentraci od přibližně 0,1 do přibližně 0,5 mg/ml v uvedeném roztoku.

6. Prostředek podle nároku 1, kde uvedená sloučenina má koncentraci od přibližně 0,5 do přibližně 2,0 mg/ml v uvedeném roztoku.

7. Prostředky pro podání nasální sprayovou pumpou nebo prostředkem pro nasální podání ve formě kapek, které jsou určeny pro opakované podání objemu od přibližně 5 do přibližně

75 μ l vodného roztoku obsahujícího od přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml desmopresinu, desmopresinacetatu nebo farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu.

8. Prostředek podle nároku 7, kde uvedený roztok má objem od přibližně 10 do přibližně 50 μ l.

9. Prostředek podle nároku 7, kde uvedený roztok má objem od přibližně 20 do přibližně 45 μ l.

10. Prostředek podle nároku 7, kde uvedený roztok má objem přibližně 35 μ l.

11. Způsob pro podání stejných plasmatických hladin peptidové sloučeniny v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje nasální podání uvedené sloučeniny, která je vybrána ze skupiny skládající se z desmopresinu, desmopresinacetatu a farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu, v objemu od přibližně 10 do přibližně 75 μ l vodného roztoku obsahujícího uvedenou sloučeninu v koncentraci od přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml uvedeného roztoku.

12. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený objem je v rozmezí od přibližně 10 do přibližně 50 μ l.

13. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedený objem je v rozmezí od přibližně 20 do přibližně 45 μ l.

14. Způsob podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m,

že uvedeným způsobem jsou léčeny poruchy močení vybrané ze skupiny skládající se z diabetes insipidus, močové inkontinence, enuresi a noční enuresi.

15. Způsob výroby léku pro léčbu poruch močení vybraných ze skupiny skládající se z diabetes insipidus, močové inkontinence, enuresi a noční enuresi v y z n a č u j í c í s e t í m, že lék obsahuje sloučeninu vybranou ze skupiny skládající se z desmopresinu, desmopresinacetatu a farmaceuticky přijatelné soli desmopresinu, kde lék obsahuje od přibližně 10 do přibližně 75 μ l vodného roztoku obsahujícího uvedenou sloučeninu v koncentraci od přibližně 0,1 do přibližně 2,0 mg/ml uvedeného roztoku.

Obr. 1

Nasální podání vodného roztoku desmopresinacetatu

