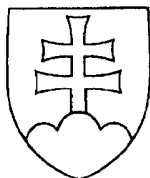


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

282 844

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:

A61K 38/11

- (21) Číslo prihlášky: **1650-95**
(22) Dátum podania prihlášky: **22. 6. 1994**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **3. 12. 2002**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2002**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **084 894**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **29. 6. 1993**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **US**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **6. 11. 1996**
Vestník ÚPV SR č.: **11/1996**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **22. 11. 2002**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/SE94/00623**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO95/01183**

- (73) Majiteľ: **Ferring B.V., Hoofddorp, NL;**
(72) Pôvodca: **Harris Alan, Malmö, SE;**
(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Vodná kompozícia na nazálne podanie desmopresínu**

- (57) Anotácia:
Je opísaná vodná kompozícia na nazálne podanie syntetického analógu vazopresínu (desmopresín; 1-deamino-8-D-arginín-vazopresín) obsahujúca ho v množstve 2,5 až 7,5 µg na 100 µl. Kompozícia môže ďalej obsahovať činidlo upravujúce osmotický tlak, ako je chlorid sodný, ochranné látky, akými sú chlórbutanol alebo benzalkóniumchlorid a pufer stabilizujúci pH 4 až 6. Preferované sú pufre obsahujúce citrát a/alebo fosfát.

SK 282844 B6

Oblasť techniky

Predložený vynález je kompozícia na sprejové doručovanie 1-deamino-8-D-arginín-vazopresínu (desmopresínu) na nosnú sliznicu.

Doterajší stav techniky

Desmopresín, 1-(3-merkaptopropiónová kyselina)-8-D-arginín-vazopresín (ďalej tu skrátene ako „DDAVP“) je analóg neurohypofyzeálneho peptidu vazopresínu. DDAVP je indikovaný pri liečbe rôznych lekárskeho stavov, ako je nepravidelné močenie alebo diurea, najmä tých, ktoré sú spojené s diabetes insipidus a nočným pomočovaním.

DDAVP je v súčasnosti dostupný ako vodná nazálna sprejová kompozícia, ktorá je podávaná pomocou dávkovacieho sprejového čerpadla. Napríklad MINIRIN[®] nosný sprej, Ferring AB, Švédsko, obsahuje 10 µg acetátu desmopresínu na 100 µl, 0,5 % chlórbutanolu (hmotn./obj.) ako chrániacej látky a chlorid sodný. Intranazálne podanie asi 200 µl MINIRIN[®] spreja, obsahujúceho asi 20 µg desmopresínu poskytuje antidiuretický účinok trvajúci u väčšiny dospelých pacientov asi 8 až 12 hodín.

V malom množstve prípadov je na podobné účely vyžadovaná dávka až do 40 µg (400 µl).

Pri väčšine nazálnych podaní je kapacita povrchu ľudskej dutiny obmedzená kvôli udržaniu vodných roztokov. U väčšiny dospelých je kapacita asi 400 µl. Aby bola terapeutická systémová absorpcia nazálne podávaných liečiv účinná, musí vehikulum nesúce liečivo zostať v kontakte s hlienom epitelia počas dostačujúceho časového obdobia.

400 µl objem je blízky maximálnemu objemu pre známe sprejové kompozície obsahujúce desmopresín. Nazálne sprejové kompozície majúce nízke koncentrácie by mohli pokryť širšie rozmedzie pacientov, ako sú tí, ktorí sú veľmi mladí alebo starí. Napriek tomu aj takéto zriedené koncentrácie musia byť doručované v nepatrných dávkach kvôli potencii DDAVP. Onopak, asi 100 µl (obsahujúcich dávku 10 µg) známych roztokov, obsahujúcich DDAVP je najnižší dávkový objem, ktorý by mohol byť bežne reprodukovateľný v jednej dávke sprejového čerpadla a ešte je terapeuticky účinný.

Harris a spol., J. Pharm. Sci. 77 (1988) 337 - 339 na základe pokusov so zdravými dobrovoľníkmi uvádza, že podané množstvo desmopresínu vo väčšom objeme, ak je podané v jedinej dávke, je absorbované v podstate menej účinne ako to isté množstvo v menšom objeme (pozri obr. 1, Harris, ibid.). Tieto zistenia sú úplne v súlade so zisteniami Anika a spol., J. Pharm. Sci. 73 (1984) 684 - 685, z testov uskutočňovaných na opiciach rhesus s nazálnymi podaniami roztokov, obsahujúcich decapeptid acetát nafarelinu. Obe dva uprednostňujú vyššie koncentrácie a odrádzajú od použitia zriedenejších roztokov.

Známe výsledky získané s desmopresínom sú založené na analýze plazmových hladín desmopresínu a faktora VIII:C. O uvoľnení faktora VIII:C do plazmy je známe, že je stimulované vysokými dávkami desmopresínu. Dávka podaná intranazálne v takýchto pokusoch bola približne 300 µg, asi desaťnásobok priemernej dávky podávanej pacientom s urinárnymi poruchami.

V odbore teda existuje problém dosiahnutia rovnováhy medzi terapeutickou dávkou potrebnou a dávkou, ktorý je spojený s DDAVP nazálnymi kompozíciami. V odbore existuje potreba presne dávkovaných, ľahko podávaných a trvale reprodukovateľných nazálnych doručovacích kompozícií, obsahujúcich DDAVP.

Objektom predloženého vynálezu je poskytnutie nazálnej sprejovej kompozície, obsahujúcej desmopresín, ktorá umožní účinné doručenie pre širší okruh pacientov, zahŕňajúcich pacientov veľmi mladých aj prestarnutých.

Ďalším objektom je poskytnutie vodnej kompozície na nazálne podanie medzi 2,5 a 7,5 µg desmopresínu na 100 µl, ktorá umožňuje konzistentné doručenie optimálnych terapeutických dávok DDAVP.

Ďalšie objekty zahŕňajú poskytnutie uzatvoreného kontajnera na doručenie DDAVP nazálnych kompozícií, zostáv obsahujúcich uzatvorený kontajner a sprejové čerpadlo, a použitie kompozície, kontajnera a zostavy v liečbe urinárnych porúch.

Podstata vynálezu

Teraz bolo s prevzatím zistené, že známy vzťah medzi koncentráciou desmopresínu vo vodnom nosiči na podanie nazálnym sprejom, kde uvedená koncentrácia je koncentrácia desmopresínu aspoň 1 µg na 1 µl a príjmom desmopresínu nosnou sliznicou, kde tento vzťah odráža od použitia zriedenejších roztokov, neplatí pre podstatne nižšie koncentrácie desmopresínu, ako sú koncentrácie v rozmedzí 2,5 µg až 7,5 µg na 100 µl.

V súlade s vynálezom je opísaná vodná nazálna sprejová kompozícia, obsahujúca medzi 2,5 µg a 7,5 µg desmopresínu na 100 µl, kde preferovaná koncentrácia je asi 5 µg desmopresínu na 100 µl vodnej kompozície. Teraz bolo neočakávane zistené, že toto optimum rozmedzia poskytuje ideálne nazálne doručovacie podmienky na optimálne terapeutické účinky desmopresínu.

Vo výhodnej realizácii prípravok podľa vynálezu obsahuje činidlo upravujúce osmotický tlak, ako je chlorid sodný, a chrániacu látku, ako je chlórbutanol alebo kvartérny aminový chrániacu látku, ako je benzalkóniumchlorid.

Podľa ďalšej realizácie ďalej kompozícia obsahuje pufer, výhodne pufer, obsahujúci citrát a/alebo fosfát. Pufer použitý v predložených kompozíciách by mal udržiavať pH od asi 4 do asi 6, výhodne pH asi 5.

Osobitne sú preferované kompozície, ktoré obsahujú tak benzalkóniumchlorid, ako aj uvedený pufer, ktoré robia DDAVP nazálne kompozície podľa predloženého vynálezu stabilné pri teplote miestnosti s životnosťou presahujúcou jeden rok.

Navyše kompozícia podľa vynálezu môže obsahovať látky zvyšujúce absorpciu, ako sú žľozové soli, monolaurylétery mackrogolov, fosfolipidy a fusidátové deriváty.

Je výhodné pre kompozície podľa vynálezu podávať odmernej dávke alebo jej násobkoch, aby uvedená odmerná dávka obsahovala od 2,5 µg do 7,5 µg desmopresínu rozpusteného v od 50 µl do 150 µl vodného nosiča kvôli poskytnutiu koncentrácie desmopresínu v uvedenom nosiči v dávke od 2,5 µg 7,5 µg na 100 µl, kvôli dosiahnutiu plazmového profilu získanému jedným alebo násobným nazálnym podaním rovnakého množstva desmopresínu rozpusteného v uvedenom nosiči v podstate vyššej koncentrácii.

Pre kompozíciu podľa vynálezu podávanú v odmernej dávke alebo jej násobku je tiež výhodné, aby uvedená odmerná dávka obsahovala od asi 2,5 µg do 7,5 µg desmopresínu rozpusteného v od 50 µl do 150 µl vodného nosiča, kvôli dosiahnutiu plazmového profilu v podstate zodpovedajúceho, na báze desmopresínovej hmotnosti jednotkovej dávky, plazmovému profilu desmopresínu získateľnému nazálnym podaním odmeranej dávky desmopresínu, obsa-

hujúcej podstatne vyššie množstvo desmopresínu v zodpovedajúcom menšom objeme vodného nosiča v rozmedzí od 50 µl do 150 µl.

Vodnou desmopresínovou sprejovou kompozíciou je možné plniť zatvorený kontajner použiteľný v spojení so sprejovým čerpadlom. Kontajner a čerpadlo môžu byť integrované ako jednotka a môžu byť tiež rozoberateľné. Je preferované, aby čerpadlo bolo dávkovacie tlakové sprejové čerpadlo. Čerpadlo je výhodne tvarované na doručenie dávky v rozmedzí od 2,5 do 7,5 µg desmopresínu pri jednom stlačení, s optimálnym množstvom asi 5 µg.

Kompozícia podľa vynálezu sa používa na účinnú terapiu rôznych urinárnych porúch, ako je diabetes insipidus, inkontinencia a pomočovanie, najmä nočné pomočovanie.

Prehľad obrázku na výkrese

Obrázok graficky znázorňuje terapeutickú bioekvivalenciu známych nazálnych DDAVP nazálnych roztokov a DDAVP vodných nazálnych kompozícií podľa predloženého vynálezu, sú uvedené hladiny desmopresínu v plazme.

Vynález bude teraz podrobnejšie opísaný pomocou nasledujúcich príkladov.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava testovaných roztokov

Boli pripravené dve nazálne sprejové kompozície, obsahujúce acetát desmopresínu (DDAVP), (A a B), pri aseptických podmienkach, rozpustením nasledujúcich zložiek v 1 l Millipore[®]-filtrovanj vody.

Kompozícia	A	B
acetát desmopresínu	100 mg	50 mg
chlórbutanol*	5 g	5 g
chlorid sodný	9 g	9 g

*1,1,1-trichlór-2-metylpropan-2-ol

pH bolo upravené na 3,5 až 5,0 2N HCl. A predstavuje súčasnú známu kompozíciu, ktorá bola pripravená na porovnanie, zatiaľ čo B predstavuje kompozíciu vyrobenú podľa predloženého vynálezu.

Príklad 2

Porovnávacie testy

24 zdravým dobrovoľníkom mužom bolo podaných 40 µg desmopresínu vo forme kompozície A z príkladu 1 (podanie 4 x 100 µl = 400 µl dávka). Po intervale aspoň jedného týždňa bol rovnakým subjektom podaný desmopresín vo forme kompozície B (podanie 8 x 100 µl = 800 µl dávka). Boli použité komerčne dostupné sprejové čerpadlá na odmeriavanie dávky vyrobené firmou Erich Pfeiffer AG, Rudolfzell, Nemecko.

Krv bola odoberaná venipunktúrou pred podaním (kontrola) a v čase 5, 15, 30, 45, 60 a 90 minút a 2, 4, 6 a 8 hodín po podaní. Plazmový desmopresín bol stanovený pomocou RIA podľa Harrise a spol., J. Pharm.Sci. 77 (1988) 337 - 338 (štatistické spracovanie dát pozri Harris ibid., str. 338).

Výsledky sú graficky znázornené na obr. 1, ktorý predstavuje plazmové hladiny desmopresínu ako funkciu času. Z obr. je zrejme, že kompozícia (A) a kompozícia podľa predloženého vynálezu (B) je bioekvivalentná. Je tiež zrejme, že kompozícia (B) má podstatne širší rozsah podania.

Príklad 3

Dlhá doba životnosti kompozície

Nazálna sprejová kompozícia podľa predloženého vynálezu, majúca životnosť väčšiu ako jeden rok pri teplote miestnosti, bola pripravená rozpustením v 1000 ml Millipore[®]-filtrovanj vody: 50 mg acetátu desmopresínu, 1,0 g benzalkoniumchloridu, 6,3 g chloridu sodného, 1,56 g kyseliny citrónovej a 2,43 g dvoj sodného hydrogenufosforečnanu.

Aj keď tu boli opísané rôzne realizácie predloženého vynálezu, je možné, aby odborník v odbore mohol modifikovať; rôzne činidlá a reakčné podmienky a získať, podobné výsledky. Takéto modifikácie sú považované za patriace do rozsahu predloženého opisu.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Vodná kompozícia na nazálne podanie desmopresínu, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 2,5 µg až 7,5 µg desmopresínu na 100 µl vodnej kompozície.

2. Kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje 5 µg desmopresínu na 100 µl.

3. Kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ďalej obsahuje činidlo upravujúce osmotický tlak.

4. Kompozícia podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že činidlom upravujúcim osmotický tlak je chlorid sodný.

5. Kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ďalej obsahuje ochrannú látku.

6. Kompozícia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ochrannou látkou je chlórbutanol.

7. Kompozícia podľa nároku 5, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ochrannou látkou je kvartérny amín.

8. Kompozícia podľa nároku 7, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že kvartérnym aminom je benzylkoniumchlorid.

9. Kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ďalej obsahuje pufer udržiavajúci pH na 4,0 až 6.

10. Kompozícia podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pufer obsahuje citrát a/alebo fosfát.

11. Kompozícia podľa nároku 9, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že pufer udržiava pH na 5,0.

12. Kompozícia podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že ďalej obsahuje aspoň jedno činidlo zvyšujúce absorpciu.

13. Kompozícia podľa nároku 12, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že sa činidlo zvyšujúce absorpciu zvolí zo skupiny zahŕňajúcej žľové soli, molauryletery makrogolov, fosfolipidy a fusidátové deriváty.

14. Vodná kompozícia na nazálne podanie desmopresínu, **v y z n a č u j ú c a s a t ý m**, že obsahuje:

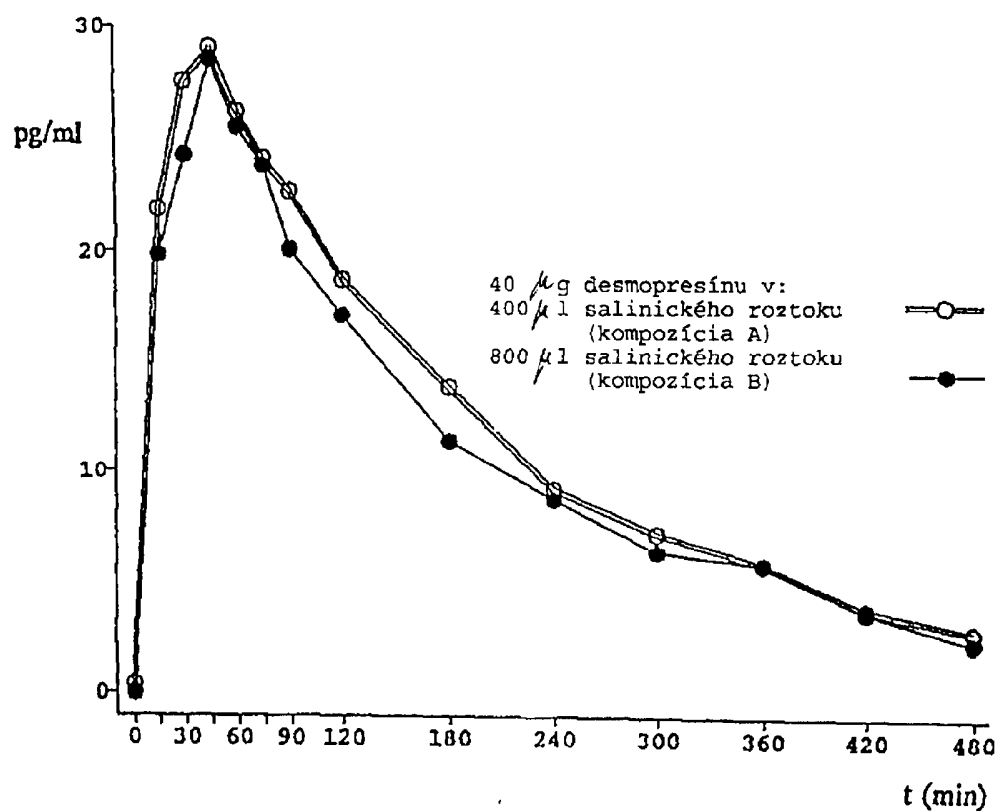
a) medzi 2,5 µg a 7,5 µg desmopresínu na 100 µl,

b) benzalkoniumchlorid,

c) činidlo zvyšujúce absorpciu, vybrané zo skupiny zahŕňajúcej žľové soli, monolauryletery makrogolov, fosfolipidy a fusidátové deriváty a

d) pufer, obsahujúci fosfát a citrát, kde pufrovacia kapacita tohto pufru je v podstate na pH od 4 do 6.

I výkres



Obr.

Koniec dokumentu
