

(11) Patent numeris: **4621**

(51) Int. Cl.⁶: **A61K 9/00**
A61K 38/11

(21) Paraiškos numeris: **98-188**

(22) Paraiškos padavimo data: **1998 12 18**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1999 11 25**

(45) Patent paskelbimo data: **2000 02 25**

(86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/SE97/01010**

(86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1997 06 10**

(85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1998 12 18**

(31, 32, 33) Prioritetas: **667047, 1996 06 20, US**

(72) Išradėjas:

Bengt Bengtsson, SE

(73) Patent savininkas:

Ferring BV, P.O. Box 3129, NL-2130 KC Hoofddorp, NL

(74) Patentinis patikėtinis:

Reda Žabalienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Nazalinis desmopresino įvedimas

(57) Referatas:

Išradimas skirtas medicinai, konkrečiau - nazaliniam desmopresino acetato ir kitų farmaciškai priimtinių desmopresino druskų įvedimui ir optimalioms tokio įvedimo kompozicijoms.

Išradimas skirtas medicinai, konkrečiau – nazaliniam desmopresino, desmopresino acetato ir kitų farmaciškai priimtinių desmopresino druskų įvedimui ir optimalioms tokio įvedimo kompozicijoms.

Nazalinis įvedimas yra patogus terapinių peptidų įvedimo būdas. Tačiau nėra aiškos optimalios peptidinių vaistų, kurie turi įveikti nosies gleivinės barjerą, įeiti į sistemos cirkuliaciją ir efektyviausiai pasiekti skirtą periferinį organą, intranazalinio nusodinimo sąlygos. Be to, dauguma žinomų tinkamų nazaliniam įvedimui peptidų yra brangūs, todėl toks tokių brangių peptidų nazalinio įvedimo būdas yra nepateisinamai išlaidus. Tokiu būdu, yra būtina tobulinti peptidų nazalinį įvedimą.

Nustatyta, kad nazaliniais purkštukais paskirstomi mažesni nei 50 μ l tūriai yra nepriimtini dozės tikslumo prasme, ir todėl išlieka tikimybė, kad vaistai nepasieks skirtus organus efektyviausiu būdu; antra vertus, tūriai, didesni nei 150 μ l, taip pat yra netinkami, nes tai sukelia kraujavimą (F. Moren, *Aerosols in Medicine*. Moren et al., 346 psl., Elsevier Scientific, Amsterdam, 1993).

Tuo būdu, yra reikalinga tiksli peptidų paskirstymo ir ekonomiška efektyvaus nazalinio įvedimo sistema. Konkrečiau, reikalinga tiksli ir optimali paskirstymo sistema, skirta efektyviam desmopresino (toliau taip pat – “DDAVP”) nazaliniam įvedimui.

Šio išradimo tikslas yra pateikti vienkartinę patobulintos sudėties desmopresino, desmopresino acetato ar kitų farmaciškai priimtinių desmopresino druskų dozę nazaliniam įvedimui, užtikrinant optimalų, efektyvų pristatymą į periferinius organus.

Kitas šio išradimo tikslas yra pateikti desmopresino, desmopresino acetato ar desmopresino druskos vandens pradinį tirpalą.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti desmopresino, desmopresino acetato ar kitų farmaciškai priimtinių desmopresino druskų vandens pradinio tirpalo nazalinio įvedimo priemonę, skirtą daugkartiniam ir pastoviam tūrių nuo 5 iki 75 μ l, geriau – nuo 10 iki 50 μ l, geriausiai – nuo 20 iki 45 μ l, įvedimui.

Dar kitas šio išradimo tikslas yra pateikti tokį patogų desmopresino, desmopresino acetato ar kitų farmaciškai priimtinių desmopresino druskų nazalinio įvedimo būdą, kad pastovios, efektyvios koncentracijos patektų į paciento plazmą.

Papildomas šio išradimo tikslas yra pateikti šlapiminių ligų iš necukrinio diabeto, šlapimo nevaldymo, paprastos enurezės ir naktinės enurezės grupės medikamentų gamybos būdą.

Šie ir kiti tikslai šios srities specialistams paaiškės iš šio aprašymo.

Desmopresinas (DDAVP) yra 1-(3-merkaptopropiono rūgšties)-8-D-arginino vazopresinas. Terminas "nazalinis" apima terminą "intranazalinis" ir reiškia vaistų įvedimą per nosies gleivinę.

Išradime aprašyta vienkartinės nazalinio įvedimo dozės farmacinė kompozicija, susidedanti iš nuo 5 iki 75 μ l vandens tirpalo, turinčio nuo 0,1 iki 2,0 mg/ml cheminio junginio, parinkto iš desmopresino, desmopresino acetato ar farmaciškai priimtinos desmopresino druskos. Tirpalo tūris gali būti nuo 10 iki 50 μ l, nuo 20 iki 45 μ l, arba 35 μ l. Cheminio junginio yra nuo 0,1 iki 0,5 mg/ml arba nuo 0,5 iki 2,0 mg/ml.

Taip pat išradime aprašytas purškiklis ar prietaisas daugkartiniam nuo 5 iki 75 μ l vandens tirpalo, turinčio nuo 0,1 iki 2,0 mg/ml desmopresino, desmopresino acetato ar farmaciškai priimtinos desmopresino druskos, nazaliniam įvedimui lašelių pavidalu. Tirpalo tūris skirstymo priemonėje yra nuo 10 iki 50 μ l, nuo 20 iki 45 μ l, arba 35 μ l.

Kitas šio išradimo aspektas yra desmopresino, desmopresino acetato ar farmaciškai priimtinos desmopresino druskos pastovių plazmos lygių, t.y. nuo 10 iki 50 μ l vandens tirpalo, turinčio nuo 0,1 iki 2,0 mg/ml desmopresino, desmopresino acetato ar farmaciškai priimtinos desmopresino druskos, nazalinio įvedimo būdas. Būdas yra naudingas tokių šlapiminių ligų, kaip cukraligė, šlapimo nelaikymas, paprastoji enurezė ir naktinė enurezė gydymui.

Fig.1 grafiškai atvaizduoti tyrimų, susietų su šiuo išradimu, rezultatai.

Pagal šį išradimą pateikiamos nuo 5 iki 75 μ l tūrio vienkartinės vandens tirpalo pavidalo farmacinių kompozicijų dozės, kurių sudėtyje yra nuo 0,1 iki 2,0

mg/ml desmopresino, desmopresino acetato ar grammolekuliškai atitinkantis jo farmaciškai priimtinos druskos kiekis.

Šio išradimo kompozicijos yra naudingos įvairių šlapiminių ligų, pavyzdžiui, susijusių su cukralige, šlapimo nelaikymu ir neurezėmis, ypač – naktinėmis neurezėmis, gydymui.

Vandens tirpalo tūris paprastai yra nuo 10 iki 75 μ l. Geriau tinka tūriai nuo 15 iki 50 μ l, o ypač – nuo 20 iki 45 μ l. Nepriklausomai nuo vandens tirpalo tūrių, pageidautina, kad desmopresino koncentracija būtų nuo 0,1 iki 0,5 mg/ml arba nuo 0,5 iki 2,0 mg/ml.

Šiame išradime pateiktas sandarus konteineris naudojamas su purškikliu ar nazaliniu lašinimo prietaisu ir yra skirtas daugkartiniam nuo 5 iki 75 μ l, geriau – nuo 10 iki 50 μ l, geriausiai – nuo 20 iki 45 μ l desmopresino, desmopresino acetato ar kitos farmaciškai priimtinos desmopresino druskos vandens tirpalo įvedimui.

Sandarus konteineris išduoda vienkartinės, pastovias pradinio tirpalo, turinčio nuo 0,1 iki 0,5 mg/ml ar nuo 0,5 iki 2,0 mg/ml desmopresino acetato ar grammolekuliškai atitinkantį desmopresino ar kitos tinkamos, farmaciškai priimtinos desmopresino druskos kiekį, dozes. Purškiklis ar nazalinio lašinimo prietaisas gali būti pagaminti išvien su konteineriu ir gali būti vienkartiniai. Geriausiu atveju purškiklis yra vidinio slėgio purškiklis ir skirtas paskirstyti nuo 5 iki 75 μ l tūrius.

Vienkartinės dozės kompozicija ir pradinis tirpalas pagal šį išradimą gali turėti osmosinį slėgį kontroliuojančius agentus, tokius, kaip natrio chloridas; konservantus, tokius, kaip chlorbutanolis ar benzalkonio chloridas; buferinį agentą, tokį, kaip natrio fosfatas ar natrio citrato buferiai, skirti išlaikyti pH nuo 4 iki 6, geriau – 5; ir pagerinančius absorbciją agentus, tokius, kaip tulžies rūgšties druskos, monolaurilo eteriai ir dariniai.

Kiti farmaciškai priimtini tirpalai ir kompozicijos, esantys sandariuose konteineriuose, skirti naudojimui su purškikliu ar nazaliniu lašinimo prietaisu, išduodantys desmopresino, desmopresino acetato ar kitų farmaciškai priimtinių desmopresino druskų farmacinės kompozicijos vienkartinę dozę, kurios

grammolekulinis ekvivalentas atitinka aprašytuosius aukščiau, taip pat yra šio išradimo ribose.

Taip pat išradime atskleista medikamento, skirto gydyti šlapimines ligas, tokias kaip necukrinis diabetas, šlapimo nelaikymas, paprastoji enurezė ir naktinė enurezė, gamyba, medikamentas turi cheminį junginį, parinktą iš grupės, susidedančios iš desmopresino, desmopresino acetato ir farmaciškai priimtinos desmopresino druskos, medikamentas turi nuo 10 iki 75 μl vandens tirpalo, kuriame yra nuo 0,1 iki 2,0 mg/ml šio cheminio junginio.

Išradimas pagrįstas tuo, kad intranazalinis 1,5 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ koncentracijos desmopresino acetato įvedimas padidina iš esmės tą pačią desmopresino koncentracijos charakteristiką plazmoje, nepriklausomai nuo įvesto kiekio, svyruojančio nuo 25 iki 100 μl suaugusiems, ir yra lygiai taip pat efektyvus. Suaugusiems šios apimtys yra net mažesnės – nuo 10 iki 15 μl , o vaikams – mažiau 10 μl , pavyzdžiui, nuo 5 iki 7 μl .

Sutinkami prekyboje dozuojami puršikliai nėra naudingi mažesnių nei 50 μl tūrių daugkartiniam įvedimui. Tai yra dėl nepakankamo dėmesio, skiriamo tokių puršiklių gamybai ir realizavimui, nes šiame išradime priklausomybė tūris/koncentracija/desmopresino plazmos lygis pirmą kartą atskleista unikalčiai.

Pirmame pavyzdyje pademonstruotas desmopresino plazmos nepriklausomumo nuo duotų desmopresino acetato koncentracijų desmopresino tirpalo įvesto tūrio efektas.

1 PAVYZDYS

Distiliuotame vandenyje buvo paruoštas pradinis tirpalas, turintis 0,3 mg/ml desmopresino acetato. Skirtingos šio pradinio tirpalo dozės buvo paskirtos šešioms sveikiems savanoriams vyrams. Vaistai buvo nazališkai įpurkšti, naudojant dozuojamus purkštuvus.

Sekančios dozės buvo paskirtos į kiekvieno savanorio šnervę: 75 μg 25 mikrolitruose, 150 μg 50 mikrolitru, 210 μg 70 mikrolitru ir 300 μg 100 mikrolitru. Rezultatai atvaizduoti fig.1. Nors desmopresino plazmos charakteristikoje buvo stebimos įvairios variacijos, santykis dozės tūris/plazmos charakteristika buvo iš esmės toks pat pas visus testuojamus individus.

Fig.1 parodė, kad, dozei svyruojant minėtose ribose, plazmos lygio efektas nepriklauso nuo įvesto duotos desmopresino acetato koncentracijos ($1,5 \mu\text{g}/\mu\text{l}$) desmopresino tirpalo tūrio. Šis santykis galioja ir koncentracijoms, svyruojančioms platesnėse ribose, tokiose, kaip nuo $0,1$ iki $2,0 \mu\text{g}/\mu\text{l}$, ir kitoms nei acetato farmaciškai priimtinioms desmopresino druskoms bei desmopresinui.

Galimi įvairūs šio išradimo patobulinimai, neišeinantys iš jame atskleistos idėjos ribų, nustatytų toliau sekančia apibrėžtimi.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Vienkartinės dozės farmacinė kompozicija, skirta nazaliniam įvedimui, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad susideda iš:
 - vandens tirpalo, kurio tūris nuo 5 iki 75 μ l; ir
 - įvesto į tirpalą nuo 0,1 iki 2,0 mg/ml cheminio junginio, parinkto iš grupės, susidedančios iš desmopresino, desmopresino acetato ir farmaciškai priimtinos desmopresino druskos.
2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirpalo tūris yra nuo 10 iki 50 μ l.
3. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirpalo tūris yra nuo 20 iki 45 μ l.
4. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirpalo tūris yra 35 μ l.
5. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirpale yra nuo 0,1 iki 0,5 mg/ml cheminio junginio.
6. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirpale yra nuo 0,5 iki 2,0 mg/ml cheminio junginio.
7. Priemonė, susijusi su nazaliniu purkštuku ar lašinimo prietaisu, skirta daugkartiniam nuo 5 iki 75 μ l vandens tirpalo, turinčio nuo 0,1 iki 2,0 mg/ml desmopresino, desmopresino acetato ar farmaciškai priimtinos desmopresino druskos, nazaliniam įvedimui.
8. Priemonė pagal 7 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirpalo tūris yra nuo 10 iki 50 μ l.

9. Priemonė pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad tirpalo tūris yra nuo 20 iki 45 μ l.
10. Priemonė pagal 7 punktą, besiskirianti tuo, kad tirpalo tūris yra 35 μ l.
11. Kompozicija pagal 1-6 punktus, besiskirianti tuo, kad skirta gydyti šlapimines ligas, parinktas iš grupės, susidedančios iš necukrinio diabeto, šlapimo nelaikymo, paprastosios enurezės ir naktinės enurezės.

Fig. 1

