



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

**(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**

(21)(22) Заявка: 2020125871, 04.01.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

05.01.2018 US 62/613,939;

15.03.2018 US 62/643,657

(43) Дата публикации заявки: 07.02.2022 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 05.08.2020

(86) Заявка РСТ:

US 2019/012405 (04.01.2019)

(87) Публикация заявки РСТ:

WO 2019/136291 (11.07.2019)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,  
ООО "Юридическая фирма Городисский и  
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

**ИМПЕЛ НЬЮРОФАРМА, ИНК. (US)**

(72) Автор(ы):

**ХОКМАН, Джон, Д. (US),****СЭТТЕРЛИ, Келси, Х. (US),****ШРУСБЕРИ, Стивен, Б. (US),****ЮМЭНС, Скотт, Б. (US),****ФУЛЛЕР, Кристофер (US)****(54) ИНТРАНАЗАЛЬНАЯ ДОСТАВКА ДИГИДРОЭРГОТАМИНА С ПОМОЩЬЮ ПРЕЦИЗИОННОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ДОСТАВКИ В ОБОЯТЕЛЬНУЮ ОБЛАСТЬ****(57) Формула изобретения**

1. Способ неотложного лечения мигрени с аурой или без нее, включающий: введение субъекту, страдающему мигренью, эффективной дозы жидкой фармацевтической композиции, содержащей дигидроэрготамин (DHE) или его соль, причем дозу вводят с помощью устройства для интраназальной доставки, которое обеспечивает после интраназального введения:

(а) среднюю пиковую концентрацию ( $C_{max}$ ) DHE в плазме, составляющую по меньшей мере 750 пг/мл,

(б) со средним временем достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) DHE менее 45 минут, и

(с) со средним значением  $AUC_{0-inf}$  DHE в плазме, составляющим по меньшей мере 2500 пг\*ч/мл.

2. Способ по п. 1, в котором доза составляет не более 2,0 мг DHE или его соли.

3. Способ по п. 2, где доза составляет менее 2,0 мг DHE или его соли.

4. Способ по п. 3, где доза находится в диапазоне от 1,2 до 1,8 мг DHE или его соли.

5. Способ по п. 4, где доза находится в диапазоне от 1,4 до 1,6 мг DHE или его соли.

6. Способ по п. 5, в котором доза составляет примерно 1,45 мг DHE или его соли.

7. Способ по любому из пп. 1-6, в котором дозу вводят в виде нескольких разделенных

доз.

8. Способ по п. 7, в котором дозу вводят в виде двух разделенных доз.
9. Способ по п. 8, в котором в каждую ноздрю вводят по одной разделенной дозе.
10. Способ по любому из пп. 7-9, в котором дозу вводят в течение не более 1 минуты.
11. Способ по п. 10, в котором дозу вводят в течение не более 45 секунд.
12. Способ по п. 11, в котором дозу вводят в течение не более 30 секунд.
13. Способ по любому из пп. 7-12, в котором объем жидкой композиции, вводимой в разделенной дозе, составляет 140-250 мкл.
14. Способ по п. 13, в котором объем жидкой композиции, вводимой в разделенной дозе, составляет 175 мкл-225 мкл.
15. Способ по п. 14, в котором объем жидкой композиции, вводимой в разделенной дозе, составляет примерно 200 мкл.
16. Способ по любому из пп. 1-15, в котором жидкая композиция содержит соль ДНЕ.
17. Способ по п. 16, в котором жидкая композиция содержит мезилат ДНЕ.
18. Способ по п. 17, в котором жидкая композиция содержит мезилат ДНЕ в концентрации 2,5-7,5 мг/мл.
19. Способ по п. 18, в котором жидкая композиция содержит 3,5-6,5 мг/мл мезилата ДНЕ.
20. Способ по п. 19, в котором жидкая композиция содержит 4,0 мг/мл мезилата ДНЕ.
21. Способ по любому из пп. 1-20, в котором жидкая композиция дополнительно содержит кофеин.
22. Способ по п. 21, в котором жидкая композиция содержит кофеин в концентрации 10 мг/мл.
23. Способ по любому из пп. 1-22, в котором жидкая композиция дополнительно содержит декстрозу.
24. Способ по п. 23, в котором жидкая композиция содержит декстрозу в концентрации 50 мг/мл.
25. Способ по любому из пп. 1-24, в котором жидкая композиция содержит 4,0 мг/мл мезилата ДНЕ, 10,0 мг/мл кофеина и 50 мг/мл декстрозы.
26. Способ по любому из пп. 1-25, в котором после введения дозы среднее значение  $C_{\max}$  ДНЕ составляет по меньшей мере 1000 пг/мл.
27. Способ по п. 26, в котором после введения дозы среднее значение  $C_{\max}$  ДНЕ составляет по меньшей мере 1200 пг/мл.
28. Способ по любому из пп. 1-27, в котором после введения дозы среднее значение  $AUC_{0-\text{inf}}$  ДНЕ в плазме составляет по меньшей мере 3000 пг\*ч/мл.
29. Способ по п. 28, в котором после введения дозы среднее значение  $AUC_{0-\text{inf}}$  ДНЕ в плазме составляет по меньшей мере 4000 пг\*ч/мл.
30. Способ по п. 29, в котором после введения дозы среднее значение  $AUC_{0-\text{inf}}$  ДНЕ в плазме составляет по меньшей мере 5000 пг\*ч/мл.
31. Способ по п. 30, в котором после введения дозы среднее значение  $AUC_{0-\text{inf}}$  ДНЕ в плазме составляет по меньшей мере 6000 пг\*ч/мл.
32. Способ по любому из пп. 1-31, в котором после введения дозы средняя пиковая концентрация ( $C_{\max}$ ) 8'-ОН-ДНЕ в плазме составляет по меньшей мере 50 пг/мл.
33. Способ по п. 32, в котором после введения дозы среднее значение  $C_{\max}$  8'-ОН-ДНЕ составляет по меньшей мере 55 пг/мл.
34. Способ по любому из пп. 1-33, в котором после введения дозы среднее значение  $AUC_{0-\text{inf}}$  8'-ОН-ДНЕ в плазме составляет по меньшей мере 1000 пг\*ч/мл.

35. Способ по любому из пп. 1-34, в котором устройство для интраназальной доставки представляет собой активируемое вручную дозирующее устройство для интраназального введения, приводимое в действие с помощью пропеллента.
36. Способ по п. 35, в котором перед первой ручной активацией жидкая фармацевтическая композиция и пропеллент не находятся в контакте внутри устройства.
37. Способ по п. 36, в котором жидкая фармацевтическая композиция содержится во флаконе, а пропеллент содержится в баллоне, причем баллон представляет собой баллон под давлением.
38. Способ по п. 37, в котором между последовательными ручными активациями жидкая фармацевтическая композиция во флаконе и пропеллент в баллоне не находятся в контакте внутри устройства.
39. Способ по п. 38, в котором каждая ручная активация приводит в контакт дозированный объем жидкой фармацевтической композиции и отдельно дозированный объем пропеллента в камере для дозы устройства.
40. Способ по п. 39, в котором при контакте пропеллента с жидкой фармацевтической композицией в камере для дозы устройства образуется спрей жидкой фармацевтической композиции при выталкивании состава через сопло устройства.
41. Способ по п. 40, в котором сопло имеет множество просветов, и спрей выбрасывается одновременно через это множество просветов сопла.
42. Способ по любому из пп. 35-41, в котором пропеллент представляет собой пропеллент на основе гидрофторалкана.
43. Способ по п. 42, в котором пропеллент представляет собой гидрофторалкан-134а.
44. Способ по любому из пп. 38-41, в котором до первой активации флакон не является составной частью устройства и выполнен с возможностью присоединения к нему.
45. Способ по п. 44, в котором флакон выполнен с возможностью присоединения к устройству через резьбовое соединение.
46. Способ по любому из пп. 1-45, в котором субъект страдает мигренью с аурой.
47. Способ по любому из пп. 1-45, в котором субъект страдает мигренью без ауры.
48. Способ по любому из пп. 1-47, в котором у субъекта проявлен по меньшей мере один продромальный симптом мигрени.
49. Способ по любому из пп. 1-48, в котором субъект страдает ассоциированной с менструацией мигренью.
50. Способ по любому из пп. 1-49, в котором субъект страдает мигренью, которая не реагирует на лекарственные средства на основе триптана.
51. Способ по любому из пп. 1-50, в котором субъект самостоятельно вводит жидкую фармацевтическую композицию.
52. Способ неотложного лечения мигрени с аурой или без нее путем интраназального введения дигидроэрготамина (DHE) или его соли, включающий:  
введение дозы жидкой фармацевтической композиции, содержащей дигидроэрготамин (DHE) или его соль, с помощью устройства для интраназальной доставки, которое обеспечивает после интраназального введения:
- (a) среднюю пиковую концентрацию ( $C_{max}$ ) DHE в плазме, составляющую по меньшей мере 750 пг/мл,
  - (b) со средним временем достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) DHE менее 45 минут, и
  - (c) со средним значением  $AUC_{0-inf}$  DHE в плазме, составляющим по меньшей мере 2500 пг\*ч/мл.
53. Способ по п. 52, в котором устройство для интраназальной доставки представляет собой активируемое вручную дозирующее устройство для интраназального введения,

приводимое в действие с помощью пропеллента.

54. Способ по п. 53, в котором при контакте пропеллента с жидкой фармацевтической композицией внутри камеры для дозы устройство выбрасывает спрей жидкой фармацевтической композиции через сопло устройства.

55. Способ по п. 54, в котором сопло имеет множество просветов, и спрей выбрасывается одновременно через множество просветов сопла.

56. Набор для неотложного лечения мигрени с аурой или без нее, включающий:  
флакон, внутри которого герметично содержится по меньшей мере одна эффективная доза жидкой фармацевтической композиции, содержащей дигидроэрготамин (DHE) или его соль, и

устройство,

причем флакон выполнен с возможностью присоединения к устройству, и

причем устройство после присоединения флакона представляет собой активируемое вручную дозирующее устройство для интраназального введения, приводимое в действие с помощью пропеллента, способное обеспечить после интраназального введения дозу жидкой фармацевтической композиции:

(а) среднюю пиковую концентрацию ( $C_{max}$ ) DHE в плазме, составляющую по меньшей мере 750 пг/мл,

(b) со средним временем достижения  $C_{max}$  ( $T_{max}$ ) DHE менее 45 минут, и

(c) со средним значением  $AUC_{0-inf}$  DHE в плазме, составляющим по меньшей мере 2500 пг\*ч/мл.

57. Набор по п. 56, в котором устройство содержит баллон, причем баллон представляет собой баллон под давлением, содержащий пропеллент.

58. Набор по п. 57, в котором после присоединения флакона к устройству и до первой ручной активации жидкая фармацевтическая композиция и пропеллент не находятся в контакте внутри устройства.

59. Набор по п. 58, в котором между последовательными ручными активациями жидкая фармацевтическая композиция во флаконе и пропеллент в баллоне не находятся в контакте внутри устройства.

60. Набор по п. 58 или 59, в котором каждая ручная активация приводит в контакт дозированный объем жидкой фармацевтической композиции и отдельно дозированный объем пропеллента в камере для дозы устройства.

61. Набор по п. 60, в котором при контакте пропеллента с жидкой фармацевтической композицией в камере для дозы устройства образуется спрей жидкой фармацевтической композиции при выталкивании состава через сопло устройства.

62. Набор по любому из пп. 56-61, в котором жидкая фармацевтическая композиция во флаконе содержит соль DHE.

63. Набор по п. 62, в котором жидкая композиция содержит мезилат DHE.

64. Набор по п. 63, в котором жидкая композиция содержит мезилат DHE в концентрации 2,5-7,5 мг/мл.

65. Набор по п. 64, в котором жидкая композиция содержит 4,0 мг/мл мезилата DHE.

66. Набор по п. 65, в котором жидкая композиция содержит 4,0 мг/мл мезилата DHE, 10,0 мг/мл кофеина и 50 мг/мл декстрозы.

67. Набор по любому из пп. 56-66, в котором флакон содержит не более 2 мл жидкой фармацевтической композиции.

68. Набор по п. 67, в котором флакон содержит приблизительно 1 мл жидкой фармацевтической композиции.

69. Набор по любому из пп. 57-68, в котором баллон под давлением содержит количество пропеллента, достаточное для введения не более одной дозы жидкой

фармацевтической композиции.

70. Набор по любому из пп. 57-68, в котором баллон под давлением содержит количество пропеллента, достаточное для введения более одной дозы жидкой фармацевтической композиции.

71. Устройство для доставки лекарственной формы для интраназального введения, содержащее:

корпус, который выполнен с возможностью удержания пользователем, причем корпус содержит верхнюю часть и ручку актуатора, выполненную с возможностью перемещения относительно верхней части корпуса, когда пользователь прикладывает усилие к ручке актуатора;

баллон, содержащий пропеллент, причем баллон выполнен с возможностью высвобождения по меньшей мере части пропеллента при активации баллона;

камеру для дозы, которая сообщается с возможностью переноса текучей среды с баллоном и выполнена с возможностью приема лекарственной формы для интраназального введения и пропеллента; и

сопло, расположенное на дистальном конце камеры для дозы, причем сопло выполнено с возможностью введения в ноздрю пользователя.

72. Устройство по п. 71, дополнительно содержащее соединение, которое соединяет баллон и камеру для дозы, причем соединение содержит первое ответвление, выполненное с возможностью соединения с баллоном, второе ответвление, выполненное с возможностью соединения с флаконом, содержащим лекарственную форму для интраназального введения, и третье ответвление, выполненное с возможностью соединения с соплом.

73. Устройство по п. 72, дополнительно содержащее односторонний клапан, расположенный во втором ответвлении и выполненный с возможностью предотвращения попадания высвобожденного пропеллента из первого ответвления во второе ответвление.

74. Устройство по п. 73, дополнительно содержащее пружину растяжения, которая соединена с корпусом на первом конце и с ручкой актуатора на втором конце, причем пружина выполнена с возможностью увеличения порогового усилия, необходимого для активации баллона.

75. Устройство по п. 74, в котором пороговое усилие, необходимое для активации баллона, больше порогового усилия, необходимого для активации дозирующего насоса флакона, содержащего лекарственную форму для интраназального введения, настолько, что усилие, прикладываемое пользователем к ручке актуатора, приводит к высвобождению лекарственной формы для интраназального введения в камеру для дозы до того, как высвобожденный пропеллент попадет в камеру для дозы.

76. Устройство по п. 75, в котором ручка актуатора содержит направляющий элемент, который выполнен с возможностью охвата по меньшей мере части баллона.

77. Устройство по п. 76, в котором направляющий элемент простирается по длине баллона и захватывает первый конец баллона напротив второго конца баллона, который выполнен с возможностью высвобождения по меньшей мере части пропеллента.

78. Устройство по п. 77, в котором при приложении пользователем усилия направляющий элемент передает это усилие на баллон, тем самым активируя баллон.

79. Устройство по п. 71, дополнительно содержащее носовой конус, интегрированный с корпусом, причем носовой конус выполнен с возможностью направлять или выравнивать устройство во время введения в нос пользователя.

80. Устройство по п. 71, дополнительно содержащее диффузор, расположенный на первом конце камеры для дозы таким образом, что высвобожденный пропеллент проходит через диффузор.

81. Устройство по п. 80, в котором диффузор выполнен с возможностью преобразования жидкого пропеллента в газообразный пропеллент, когда высвобожденный пропеллент проходит через диффузор.

82. Устройство по п. 80, в котором диффузор представляет собой пористый элемент.

83. Устройство по п. 71, в котором камера для дозы дополнительно выполнена с возможностью последовательного приема лекарственной формы для интраназального введения, а затем пропеллента.

84. Способ по любому из пп. 1-50, в котором лицо, осуществляющее уход за субъектом, вводит субъекту жидкую фармацевтическую композицию.

A 1 7 8 5 2 1 0 2 0 2 R U

R U 2 0 2 0 1 2 5 8 7 1 A