



УКРАЇНА

(19) UA (11) 91490 (13) C2

(51) МПК (2009)

A61K 9/22

A61K 47/32

A61K 31/192 (2006.01)

A61K 31/245 (2006.01)

A61K 31/554

A61K 31/137

A61K 31/167

A61P 1/08 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

A61P 5/00

A61P 9/02 (2006.01)

A61P 25/18 (2006.01)

A61P 25/20 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ТРИВАЛОГО КОНТРОЛЬОВАНОГО ВИВІЛЬНЕННЯ НА ОСНОВІ ЗАРЯДЖЕНИХ ПОЛІМЕРІВ

1

(21) а200503867

(22) 25.04.2003

(24) 10.08.2010

(86) РСТ/ЕР2003/004316, 25.04.2003

(31) 10/278,912

(32) 24.10.2002

(33) US

(31) 60/438,501

(32) 08.01.2003

(33) US

(46) 10.08.2010, Бюл.№ 15, 2010 р.

(72) ЛЕВІН ГОВАРД Л., US/US, БОЛОНЬЯ ВІЛЬЯМ ДЖ., US/FR

(73) КОЛУМБІА ЛАБОРАТОРІС (БЕРМУДА) ЛІМІТЕД, ВМ

(56) US 2002/0012674 A1, 31.01.2002

WO 00/10536 A, 02.03.2000

(57) 1. Біоадгезивна фармацевтична композиція, що містить іонний терапевтичний агент та іонний полімер, яка **відрізняється** тим, що композиція вільна від масляної фази і полімер є достатньо іонізованим, щоб забезпечити зв'язування з терапевтичним агентом для надання можливості композиції контрольованого вивільнення терапевтичного агента протягом тривалого періоду часу, і композиція на час введення перебуває у формі гелю, причому терапевтичний агент є катіонним або аніонним терапевтичним агентом, вибраним з антигістамінів, нейролептиків, антигіпертензивних засобів, антиблювотних засобів, седативних аген-

2

тів, протидіабетичних засобів, антихолінергічних засобів, антигормонів та гормонів.

2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що полімер є аніонним полімером і терапевтичний агент є катіонним терапевтичним агентом, вибраним з амітриптиліну, амантадину, меклізину, дифенгідраміну, гідроксизину, атропіну, бупренорфіну, морфію, бромокриптину, бупропіону, буспірону, буторфанолу, хлоропромазину, кліндаміцину, клонідину, кломіфену, циклобензаприну, доксазозину, фентанілу, флуоксетину, лейпроліді, октреотиду, ондансетрону, піоглітазону, оксибутиніну, ралоксифену і тиклопідину.

3. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що полімер є катіонним полімером і композиція додатково містить біоадгезивний агент.

4. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що полімер є аніонним полімером, терапевтичний агент є аніонним терапевтичним агентом, вибраним з напроксену, фенобарбіталу, фоскарнету, ганцикловіру, ацикловіру, цидофовіру, фанцикловіру, пенцикловіру, фозиноприлу, дивалпроксу, цефуроксиму, правастатину, рабепразолу та варфарину, причому композиція додатково містить катіонний комплексоутворювальний агент, який формує комплекс з терапевтичним агентом, і цей комплекс приєднується до аніонного полімеру.

5. Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що полімер є достатньо іонізованим, щоб забезпечити зв'язування з комплексом терапевтичного агента, а також для надання композиції біоадгезивності.

(13) C2

(11) 91490

(19) UA

6. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що полімер є достатньо іонізованим, щоб забезпечити біoadгезію.
7. Композиція за п. 6, яка **відрізняється** тим, що полімером є біoadгезивний, здатний до набрякання у воді, але водонерозчинний поперечноштитий полімер полікарбонової кислоти.
8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що полімер містить полікарбофіл.
9. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент вивільнюється протягом щонайменше близько 6 годин.
10. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент вивільнюється протягом щонайменше близько 12 годин.
11. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент вивільнюється протягом щонайменше близько 24 годин.
12. Композиція за п. 11, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент вивільнюється протягом двох-трьох днів.
13. Композиція за п. 12, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент вивільнюється протягом близько 3-5 днів.
14. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент є катіонним терапевтичним агентом, вибраним з амітриптиліну, амантадину, меклізину, дифенгідраміну, гідроксизину, атропіну, бупренорфіну, морфію, бромокриптину, бупропіону, буспірону, буторфанолу, хлоропромазину, кліндаміцину, клонідину, кломіфену, циклобензаприну, доксазозину, фентанілу, флуоксетину, лейпроліді, октреотиду, ондансетрону, піоглітазону, оксibuтиніну, ралоксифену і тиклопідину.
15. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент містить один або більше з амітриптиліну, амантадину, меклізину, дифенгідраміну, гідроксизину або атропіну.
16. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент містить один або більше з бупренорфіну, морфію, бромокриптину, бупропіону, буспірону, буторфанолу, хлоропромазину, кліндаміцину, клонідину або кломіфену.
17. Композиція за п. 14, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент містить один або більше з

циклобензаприну, доксазозину, фентанілу, флуоксетину, лейпроліді, октреотиду, ондансетрону, піоглітазону, оксibuтиніну, ралоксифену та тиклопідину.

18. Композиція за п. 4, яка **відрізняється** тим, що терапевтичний агент є аніонним агентом, вибраним з напроксену, фенобарбіталу, фоскарнету, ганцикловіру, ацикловіру, цидофовіру, фанцикловіру, пенцикловіру, фозиноприлу, дивалпроксу, цефуроксиму, правастатину, рабепразолу та варфарину.

19. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що гель гідратований.

20. Застосування іонного терапевтичного агента та іонного полімеру у виробництві медикаменту для введення на поверхню слизової, яке **відрізняється** тим, що медикамент готують вільним від масляної фази і таким, що контрольовано вивільнює терапевтичний агент протягом тривалого періоду часу шляхом хімічного зв'язування з полімером, причому полімер є достатньо іонізованим для забезпечення зв'язування з терапевтичним агентом і терапевтичний агент є катіонним або аніонним терапевтичним агентом, вибраним з антигістамінів, нейролептиків, антигіпертензивних засобів, антиблювотних засобів, седативних агентів, протидіабетичних засобів, антихолінергічних засобів, антигормонів та гормонів.

21. Застосування за п. 20, яке **відрізняється** тим, що терапевтичний агент містить один або більше з амітриптиліну, амантадину, меклізину, дифенгідраміну, гідроксизину, атропіну, бупренорфіну, морфію, бромокриптину, бупропіону, буспірону, буторфанолу, хлоропромазину, кліндаміцину, клонідину, кломіфену або циклобензаприну, доксазозину, фентанілу, флуоксетину, лейпроліді, октреотиду, ондансетрону, піоглітазону, оксibuтиніну, ралоксифену або тиклопідину.

22. Застосування за п. 20, яке **відрізняється** тим, що терапевтичний агент містить один або більше з напроксену, фенобарбіталу, фоскарнету, ганцикловіру, ацикловіру, цидофовіру, фанцикловіру, пенцикловіру, фозиноприлу, дивалпроксу, цефуроксиму, правастатину, рабепразолу або варфарину.

Винахід стосується систем доставки для яка сприяє контрольованому вивільненню терапевтичного агента. Більш конкретно, винахід відноситься до системи контрольованого довготривалого вивільнення, яка містить іонний терапевтичний агент та іонний полімер, де полімер є достатньо іонізованим, щоб забезпечити контрольоване вивільнення терапевтичного агента протягом тривалого періоду часу, і де композиція не потребує емульсійної системи для введення терапевтичного агента.

Винахід також стосується способу лікування або запобігання хвороби або хворобливих станів у ссавців, шляхом застосування нових композицій. До того ж, цей винахід також стосується як фармацевтичної композиції для лікування або запобі-

гання тазового болю, пов'язаного з аритмією матки, так і способу лікування або запобігання такого болю. Композиція і спосіб зосереджуються на локальному, місцевому застосуванні терапевтичних агентів для абсорбції в локальну тканину для запобігання або лікування основних анормальних або небажаних м'язових скорочень, які викликають біль або дискомфорт, а не лише полегшують або замасковують виникаючий біль або дискомфорт, не впливаючи на їх причини. Винахід також стосується фармацевтичної композиції для лікування або запобігання безплідності, пов'язаної з аритмією матки, також як і способу лікування або запобігання такої безплідності.

Як використовується тут, "довготривале вивільнення" терапевтичного агента означає, що те-

рапевтичний агент вивільняється за певний період часу, наприклад, за 6 годин або 24 години, або 72 години, а не безпосередньо. "Контрольоване вивільнення" - це інша проблема. Ліки могли б вивільнятися за 72 години, але погодинна швидкість вивільнення могла б бути довільною, наприклад, 600% або більше. Така композиція характеризувалася б як довготривала, але не контрольована (якщо тільки окремий зразок вивільнення був запланований і не випадковий). Мета винаходу, яка задовольняється за допомогою застосування емульсійної системи, полягає не тільки в підтримуванні результату, але і в його контролюванні, для того щоб забезпечити швидкість вивільнення в контрольованій формі, часто рівномірну швидкість вивільнення, але необов'язково з попередньо вирішеними, цілеспрямованими змінами швидкості вивільнення через якийсь проміжок часу. Результат - це довготривале контрольоване вивільнення.

В попередніх композиціях полікарбофіл і подібні полімери були використані для того, щоб подовжити дію ліків, застосовуючи емульсійну систему для контролювання їх вивільнення. У випадку сульфату тербуталіну і прогестерону, контрольоване довготривале вивільнення забезпечується використанням емульсійної системи.

Ми вперше продемонстрували контрольоване, "apparent-zero-order" вивільнення, тобто за одиницю часу вивільняється постійна кількість ліків, для цих композицій. Проте, усі попередні композиції включали масляну фазу, використовуючи емульсійну систему.

Приклади наших попередніх композицій, що мають масляну фазу, включають наступні: композиції тербуталіну, розкриті в патенті США 6126959 і в заявках на видачу патенту США 09/510527 і 09/877218; композиції прогестерону та прогестину, розкриті в патентах США 5543150; 5985861; 6054447; 6126959; і 6306914; і в заявках на видачу патенту США: 09/510527; 09/833259; і 09/877218.

Специфічні приклади цих композицій, що містять як масляну, так і водну фази, такі.

Композиція прогестерону	
Карбопол (карбомер) 974Р	1,00%
NOVEON® AA1 (полікарбофіл)	2,00%
Гліцерин	12,90%
Вестран (легкий рідкий парафін)	4,20%
Myverol	1,00%
Собінова кислота	0,08%
Прогестерон	8,00%
Вода	70,82%
Композиція тербуталіну	
Тербуталіну сульфат	0,40%
Карбопол 974Р	3,00%
Полікарбофіл	2,00%
Гліцерин	12,90%
Легкий рідкий парафін	4,20%
Поліглікозилгліцериди (Labrafil)	1,00%
Метилпарабен	0,18%
Собінова кислота	0,08%
Вода	76,24%

Інші патенти та заявки, в яких розкриті композиції полікарбофілу та терапевтичного агента, в яких використовуються як масляна, так і водна фази, включають патент США 4615697; 4795436; 4983392; 5225196; 5474768; 5667492; 5968500; і

6248358; та заявки на видачу патенту США 09/593603; 09/596073; 09/748753; 10/089796; і 10/278910.

Заявка на видачу патенту США 09/877218 розкриває окремі композиції тербуталіну, які не містять масляну фазу. В тій заявці, тербуталін знаходиться у вологій гранульованій формі, яка згодом висихає. Полімери примішуються тільки після того, як гранулят висохне. Тому, композиція тербуталіну не гідратована і утворює комплекс між полімером і терапевтичним агентом як в даному винаході. Відповідно, ці композиції тербуталіну забезпечують безперервне контрольоване вивільнення терапевтичного агента через інший механізм ніж в даному винаході.

Раніше, для того, щоб сформувати нерозчинні комплекси для інших цілей, використовувалися полімери поліакрилової кислоти. Наприклад, в патенті США 3427379 розкрито, що декстрометорфан НС1 може утворювати комплекс з полімером поліакрилової кислоти, особливо з карбомером 934Р, для того, щоб подолати його неприємну гіркоту, оскільки нерозчинні ліки не мають ніякого смаку. В даному випадку комплекс створений в позбавленій смаку фармацевтичній композиції, як наприклад суспензія для ковтання. Як тільки продукт проковтується і досягає кислотного оточення шлунку полімер поліакрилової кислоти репротонізується і весь декстрометорфан стає доступним для негайного поглинання. Єдина мета винаходу за патентом США 3427379 полягає в маскуванні гіркоти, а не в подовженні або контролюванні вивільнення декстрометорфану.

Прогестерон є частково розчинним в масляній та водній фазах у більшості з суспензій, створюючи систему контрольованого вивільнення. В цьому прикладі, прогестерон, акумульований в ліофільній фракції та суспендований в гелі, створює резервуар для тривалого вивільнення. Незначна кількість прогестерону також розчиняється у водній фазі. Для вагінального введення, також як і для всіх інших шляхів введення, тільки ліки у водній фракції доступні для дифузії в матку або абсорбції в кровообіг. Таким чином, наприклад, абсорбція прогестерону з прогестеронового гелю не залежить від присутності відповідної локальної гідратації, тому що прогестерон, розчинений у водній фазі, є доступним негайно. Зокрема абсорбція прогестерону з прогестеронового гелю не залежить від надзвичайно мінливого ступеня вагінальних секретів, оскільки є оболонка для маслорозчинних продуктів прогестерону та інших негідратованих композицій.

В емульсійній системі масляна і водна фази знаходяться в динамічній рівновазі. Наприклад, оскільки прогестерон поширюється в тканину або кров з водної фази, то він замінюється прогестероном, який закумульований в масляній фазі або суспензійному резервуарі, таким чином гарантуючи постійне і контрольоване вивільнення прогестерону. Біоадгезивна система доставки в прогестеронному гелі, що базується на полікарбофілі, гарантує довготривале вивільнення прогестерону. Дивись Фіг.1А. В цих композиціях контрольоване вивільнення ліків забезпечує емульсійна система, а не полікарбофіл.

В спробі лікування тазового болю з обмеженим успіхом були виготовлені окремі фармацевтичні композиції. Тазовий біль може бути переривчастий або періодичний, або він може бути постійним і сильним, але він часто пов'язується з аритмією матки - анормальними, безладними або порушеними скороченнями матки. Тазовий біль часто переживається протягом менструації, як болюча менструація, або дисменорея. Жінки з хронічним тазовим болем, пов'язаним з менструацією, часто один день кожного місяця знаходяться в ліжку, а також можуть мати додатковий вихідний день кожного місяця через сильний біль. Тазовий біль може також викликатися тазовими інфекціями і хворобами сечового тракту або кишки.

Безплідність також може пов'язуватися з аритмічними станами матки, включаючи дисменорею. Дивись заявку на видачу патенту США 10/089796. Дисритмії матки можуть впливати на швидкість переносу сперми, впливаючи на фертильність. Виникнення скорочень уздовж жіночого тракту (матка і фаллопієві труби) є первинним двигуном, що забезпечує швидке просування сперми від цервікальної області до дистального кінця труб, де відбувається запліднення. Виникаючи в зворотному напрямку скорочення матки перешкоджають цьому нормальному механізму перенесення.

Хронічний тазовий біль є звичайним в групі жінок репродуктивного віку. Він спричиняє непрацездатність та фізичні страждання і призводить до істотних витрат на охорону здоров'я. Скрізь для жінок існує приблизно 5% ризику виникнення хронічного тазового болю за деякий період часу протягом тривалості їх життя. В хворих з попереднім діагнозом запальна хвороба тазу цей ризик збільшується вчетверо, до приблизно 20%. Недавні епідеміологічні дані в Сполучених Штатах показали, що 14,7% жінок в репродуктивному віці повідомляють про хронічний тазовий біль. 15% цих жінок з хронічним тазовим болем повідомляють про втрачений робочий час і 45% повідомляють про знижену продуктивність праці. В Сполучених Штатах 10% амбулаторних гінекологічних консультацій стосуються хронічного тазового болю і 40% лапароскопій зроблені для хронічного тазового болю.

Патогенезис хронічного тазового болю неповністю зрозумілий. Часто дослідження лапароскопією можуть виявити ендометріози, від м'яких до помірних, або можуть не виявити ніякого очевидного приводу для болю. Є окремі можливі пояснення виникнення хронічного тазового болю, включаючи невиявлений синдром подразненої кишки, судин гіпотеза, згідно з якою причиною болю є розширені тазові вени, в яких потік крові помітно знижений, змінений спинний мозок та обробка мозку подразнювачами у жінок з постійним тазовим болем. Оскільки патофізіологія хронічного тазового болю добре не вивчена, то його лікування часто є незадовільним і обмежується полегшенням симптомів. Зараз головні підходи до лікування включають симптоматичне медикаментозне лікування болю, хірургію або можливо психотерапію і консультацію.

Дуже мало відомо про ефективне фармакологічне лікування хронічного тазового болю, не дивлячись на факт, що це є дуже загальний хронічний

больовий синдром. Були використанні окремі різноманітні фармакологічні класи медикаментів для полегшення симптоматичного болю і дискомфорту у пацієнтів з хронічними больовими синдромами, а не для лікування або запобігання причин, що лежать в їх основі: нестероїдні протизапальні ліки, антиконвульсанти, місцеві анестетики та опіоїди. Незначна кількість досліджень зосередилася на фактичному лікуванні або запобіганні причин захворювання - дискінетичні скорочення матки - з метою лікування або запобігання хронічного тазового болю.

Дисменорея, асоційована з болем, зазвичай пов'язана з менструальним циклом, і може бути первинною або повторною. Більшість жінок зазнають первинну дисменорею деякий час протягом їхнього життя. Біль являє собою гострі протягом декількох перших днів менструального періоду спазми або судоми. Він може поширюватися на спину, стегна та глибокий таз. Інколи виникають нудота та блювання. Повторна дисменорея може бути наслідком ендометріозів або цервікальних стенозів, або, якщо пов'язана з важким менструальним потоком, фіброїдів, аденоміозів або великих ендометріальних поліпів.

З метою забезпечення місцевої або регіональної блокади на довготривалі періоди зараз клініцисти використовують місцеві анестезуючі засоби, що вводяться через катетер або шприц до вузла, в якому має відбуватися блокування болю. Це вимагає повторного введення місце блокування болю за період часу, більший ніж один день, анестезуючого засобу або у вигляді великої таблетки, або через постійний катетер, з'єднаний з інфузійним насосом. Недоліком цих способів є потенційна можливість спричинення незворотних пошкоджень нервів або оточуючих тканин внаслідок коливань концентрації і високих рівнів анестезуючого засобу. Крім того, анестезуючий засіб, введений цими методами, загалом не обмежується цільовою областю та не доставляється в лінійній, безперервній формі. У всіх випадках, аналгезія рідко продовжується довше ніж шість-дванадцять годин, зазвичай від чотирьох до шести годин. У випадку насоса, інфузійні потоки важко направляти та зберігати, хворий обмежений в русі, коли хворий - це малюк або розумово відсталый пацієнт, то випадково може відбутися від'єднання насоса.

Патент США 5700485 розкриває спосіб і пристрій для введення місцевого анестезуючого засобу в комбінації з біодеградуєчим полімером, поміщеними в мікросфери. Пролонговане вивільнення анестезуючого засобу одержують шляхом введення разом з глюкокортикоїдом.

Внаслідок того, що висока системна анестезуюча концентрація може викликати роздратування або опік піхви, також як і інші шкідливі побічні ефекти, є необхідність утримувати системну циркуляцію анестезії на низькому рівні. Тому, є потреба в композиції, з якої місцеві анестезуючі засоби поширювалися б переважно в шийку протягом тривалого періоду часу, гарантуючи достатню анестезію для лікування тазового болю, обумовленого аритмічними станами, доки системна циркуляція утримується на низькому рівні.

Подібним чином, високі системні рівні іншого антиаритмічного терапевтичного агента можуть призвести до несприятливих побічних ефектів, деякі з них можуть бути важкими. Багато з класичних антиаритмічних (і інших антидисритмічних) агентів самі по собі мають здатність викликати коронарну аритмію.

Інші шкідливі побічні ефекти включають, без обмеження, нудоту, стерте або жовте бачення, преципітацію глаукоми, запор, судоми, тремор, аплазію кісткового мозку, легеневий фіброз, гіпотензію, зниження частоти серцевих скорочень, діарею і викликану діареєю гіпокалемію, імунологічні реакції, такі як, наприклад, тромбоцитопенія, гепатити або депресія кісткового мозку. Тому, при використанні антидисритмічного агента для лікування або запобігання маткової аритмії необхідно уникати системних рівнів, які могли б спонукати коронарні проблеми або інші несприятливі побічні ефекти.

Таким чином, є потреба в композиції, яка повинна доставляти антиаритмічні лікувальні агенти для лікування або попередження тазового болю, викликаного аритмією, або лікування або запобігання безплідності, асоційованої з аритмією, в певне і переважне місце. Композиція повинна уникати високих рівнів в крові терапевтичного агента, здатних викликати шкідливі побічні ефекти, доти, поки в локальних тканинах досягнуться рівні терапевтичного агента, достатні для забезпечення бажаного терапевтичного антиаритмічного ефекту.

Винахід стосується біоадгезивної фармацевтичної композиції, що містить іонний терапевтичний агент та іонний полімер. Композиція не базується на емульсійній системі, а полімер здатен достатньо іонізується для того, щоб забезпечити зв'язування з терапевтичним агентом для контрольованого вивільнення терапевтичного агента протягом тривалого періоду часу. В переважному втіленні іонний полімер є біоадгезивним, водонабрякаючим, але нерозчинним у воді поперечно зшитим полімером полікарбонової кислоти, таким як полікарбофіл. В іншому втіленні винаходу, в якому може використовуватися аніонний полімер, терапевтичний агент є аніонним та утворює комплекс з катіонним комплексоутворюючим агентом. В цих композиціях терапевтичний агент зазвичай вивільняється протягом приблизно 6 годин, переважно - за приблизно 12 годин, ще краще - мінімум за 24 години, і найкраще всього - за період від приблизно двох до трьох днів. В конкретному втіленні, терапевтичний агент вивільняється протягом 3,5 днів. Композиції винаходу загалом мають форму гелю або таблетки, але й інші форми доставки також представлені винаходом.

Згідно з одним характерним втіленням винаходу фармацевтична композиція формується для лікування або запобігання тазового болю або для лікування або запобігання безплідності, пов'язаної з матковими аритміями. В цьому втіленні композиція містить терапевтично ефективну кількість іонного антиаритмічного агента та біоадгезивного, водонабрякаючого але водонерозчинного поперечно зшитого полімера полікарбонової кислоти, де композиція не базується на емульсійній системі, а вивільнення терапевтичного агента є контрольо-

ваним протягом тривалого періоду часу завдяки хімічному зв'язку з полімером, який є достатньо іонізованим для того, щоб забезпечити утворення зв'язку з терапевтичним агентом.

Винахід, крім того, стосується способу лікування або запобігання хвороби або стану ссавця шляхом застосування розкритої композиції. В конкретному втіленні хвороба або стан - це тазовий біль. В іншому втіленні спосіб застосовують для лікування та запобігання безплідності. В одному втіленні терапевтичний агент вивільняється протягом одного дня після введення.

На Фіг.1А показано водну і масляну фази полікарбофільної системи доставки, з якої терапевтичний агент (прогестерон) дифундує в тканину з водної фази і замінюється у водній фазі прогестероном з масляного резервуару, що гарантує постійне та контрольоване вивільнення терапевтичного агента.

На Фіг.1В показано систему доставки, яка відрізняється від масляної фази та містить іонний терапевтичний агент та іонний полімер, в якій частина терапевтичного агента закомплексована з полімером для розширеної доставки, а інша частина терапевтичного агента знаходиться в розчині для негайного вивільнення після доставки.

На Фіг.2 показано композицію негативно заряджених аніонних полімерів, завдяки яким утворюється водневий зв'язок з вагінальним епітелієм, а також зв'язування катіонних лікувальних агентів або катіонних комплексів.

Даний винахід стосується біоадгезивної фармацевтичної композиції, вільної від масляної фази. Біоадгезивна композиція містить іонний полімер та іонний терапевтичний агент. Іонний полімер загалом достатньо іонізований для виникнення зв'язку з терапевтичним агентом, щоб вивільнення терапевтичного агента було контрольованим протягом тривалого періоду часу.

Іонний полімер може бути аніонним або катіонним. Зазвичай, якщо використовують катіонний полімер, то композиція додатково містить біоадгезивний агент. Прикладами біоадгезивних агентів є карбомери - високомолекулярні поперечно зшиті полімери акрилової кислоти. Carbopol® 934, 940, 974, і 980 - це характерні приклади таких карбомерів.

В необмежених зразках композиції за винаходом полімером є біоадгезивний, водонабрякаючий, але водонерозчинний поперечно зшитий полімер полікарбонової кислоти. Специфічний приклад такого полімеру - полікарбофіл. Полікарбофіл був використаний для імітування слизистого секрету (муцину), який є негативно зарядженим, глікопротеїновим компонентом слизу, який відповідальний за його прикріплення до основи епітеліальних поверхонь. Полікарбофіл - це слабо поперечно зшитий полімер. Полікарбофіл також є слабою полікислотою, яка містить багаточисельні карбоксильні радикали (COO^-) - джерело його негативних зарядів. Ці кислотні радикали забезпечують утворення водневого зв'язку з поверхнею клітини. Водневі зв'язки є слабкими, але коли вони чисельні, наприклад як у полікарбофілі, то спорідненість до водневих атомів на поверхні клітини є достатньо сильною для того, щоб забезпечити

приєднання на тривалий період часу. Негативно заряджений полімер демонструє високу спорідненість до водневих атомів на поверхні клітини. Водонерозчинний полімер, подібний до полікарбофілу, залишається приєднаним до клітин епітеліального слизу зазвичай аж до 3-5 днів. Негативно заряджений полімер зв'язується з поверхневими клітинами через водневий зв'язок, результатом чого є біоадгезія фармацевтичної композиції.

Даний винахід загалом корисний з будь-яким іонним терапевтичним агентом. Зазвичай аніонний терапевтичний агент зв'язується з катіонним полімером, тоді як катіонний терапевтичний агент зазвичай зв'язується з аніонним полімером. Проте, в одному з втілень винаходу аніонний терапевтичний агент використовується з аніонним полімером. В такому втіленні, композиція також включає комплексують агент з доступною катіонною частиною після об'єднання з терапевтичним агентом, який міг би бути окремою молекулою або просто частиною композиції, приєднаною до комплексують агента. Катіонна частина є доступною для приєднання до аніонного полімеру. Проте, комплексують агент не перешкоджає терапевтичному агенту бути біодоступним до чи після абсорбції в тіло. Прикладами таких придатних комплексують агентів є сполуки, які містять або мають додаткові амонійні частинки.

Катіонні терапевтичні агенти, які можуть використовуватись згідно з винаходом, включають будь-який агент, здатний утворювати сіль або комплекс з аніонами. Необмежені приклади таких катіонних терапевтичних агентів включають антигістаміни, антипсихотичні засоби, антигіпертензивні засоби, антиблювотні засоби, заспокійливі агенти, протиінфекційні засоби, агенти для полегшення болю, антидіабетичні засоби, знеболювальні засоби, антихолінергічні засоби, антигормони або гормони. Специфічні приклади включають амітрифілін, амантадин, амідарон, меклізін, дифенгідрамін, гідроксизин, атропін, лідокаїн, бензокаїн, прокаїн, бупренорфін, морфій, бромокріптин, бупропіон, буспірон, буторфанол, хлоропромазин, кліндаміцин, клонідин, кломіфен, циклобензаприн, доксазозин, фентанфол, флуоксетин, лепролід, октеотид, ондансетрон, піоглітазон, оксibuтинін, ралоксифен, тіклопідин і тербуталін.

Аніонні терапевтичні агенти включають будь-який агент, здатний утворювати сіль або комплекс з катіонами. Для аніонних терапевтичних агентів, що використовуються з катіонним полімером, зазвичай водневе зв'язування не відіграє істотної ролі, але їх вивільнення залишається контрольованим і тривалим. Водневе зв'язування та асоційовані біоадгезивні властивості, пов'язані з ним, проте, зазвичай присутні в тих втіленнях винаходу, де аніонний терапевтичний агент, закомплексований з катіонним комплексують агентом.

Необмежені приклади аніонних терапевтичних агентів, корисних для даного винаходу, включають напроксен, фенотербітал, фоскарнет, ганцикловір, ацикловір, цидофовір, фанцикловір, пенцикловір, фозиноприл, дівапрокс, цефутоксим, правастатин, рабепразол і варфарин.

В іншому втіленні винаходу, композиції включають суміш як катіонних, так і аніонних полімерів. В цих втіленнях протилежно заряджені ліки з'єднуються з полімером ще до змішування полімерів. Винахід, крім того, містить композиції, що містять один або більше терапевтичних агентів. Коли використовується декілька терапевтичних агентів, то вони можуть мати один і той самий або різні іонні заряди, залежно від специфічності фармацевтичної композиції і природи іонних полімерів, що використовуються в ній.

При розробці специфічної композиції для лікування тазового болю, був розроблений новий підхід для забезпечення контрольованого вивільнення ліків, шляхом використання полімерів поліакрилової кислоти, без застосування емульсійної системи. Переважно масляна фаза відсутня в цих нових композиціях. З цих нових композицій терапевтичний агент вивільняється протягом приблизно 6 годин, переважно - протягом приблизно 12 годин і більш переважно - протягом 24 годин. Зазвичай терапевтичний агент вивільняється протягом двох-трьох днів.

В одному з втілень винаходу композиції є пристосованими для вагінальної доставки антиаритмічного агента, завдяки застосуванню полімерів поліакрилової кислоти, таких як полікарбофіл, за відсутності масляної фази. В одному специфічному прикладі цього втілення винаходу, як детально описано нижче, лідокаїн є терапевтичним агентом а полікарбофіл - це полімер, що використовується:

Інгредієнти	Ваговий відсоток
Лідокаїну гідрохлорид	6,150
Очищена вода USP, EP	77,690
Гліцерил (Veg. Orig.) 99,5% USP, EP	12,900
NATROSOLE®250 HHR	2,000
NOVEON®AA1 USP	1,000
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,180
Собінова кислота NF, EP	0,080

В цьому втіленні винаходу частина активного інгредієнта, лідокаїну, утворює нерозчинний комплекс з полімером поліакрилової кислоти, полікарбофілом, і деяка частина залишається в композиції у вигляді розчину. Нерозчинний комплекс суспендований в гелі. Частина, яка знаходиться в розчині, вивільняється негайно, а частина, яка входить до складу комплексу з полікарбофілом, повільно вивільняється з комплексу, оскільки розчинена частина дифундує з композиції. Будь-який аніонний полімер виконував би ту ж саму роль в композиції, що й, наприклад, Carborol 974P. В даному випадку, він є полімером сам по собі, а не емульсійною системою, яка відповідала за контрольоване вивільнення лідокаїну.

Фіг.1A і 1B ілюструють відмінності між системами доставки типу емульсії, показаними на Фіг.1A, від присутньої вільної від масла системи доставки. Емульсійна система доставки на Фіг.1A містить терапевтичний агент 10, диспергований в масляній фазі 20 і водній фазі 30. Терапевтичний агент 10 дифундує 15 в клітини тканини або крові 40 з водної фази 30. Масляна фаза 20 потім діє як

резервуар, замінюючи терапевтичний агент 10, який дифундував 15 з водної фази 30, де терапевтичний агент 10 з масляної фази 20 дифундує 25 у водну фазу 30.

На відміну від емульсійної системи доставки на Фіг.1А, присутня система доставки, Фіг.1В, не містить масляну фазу. Дана композиція містить іонний полімер 35 і іонний терапевтичний агент, де частина терапевтичного агента 12 хімічно зв'язується з іонним полімером 35 і частина терапевтичного агента 14 вільна. Вільний терапевтичний агент 14 вивільнився і поглинувся клітинами тканини або крові 40 при введенні вільної від масла композиції, тоді як зв'язаний терапевтичний агент 12 поповнює поглинений вільний терапевтичний агент 14 шляхом тривалого контрольованого вивільнення.

Далі на Фіг.2 показано детальне уявлення одного втілення даного винаходу. В цьому втіленні композиція 50 містить аніонний полімер 60, який хімічно зв'язує катіонний терапевтичний агент 65. Аніонний полімер 60 зазвичай слабо переохресно зшитий 70 і вигідно має численні карбоксильні радикали 60 для зв'язування катіонного терапевтичного агента 65. Композиція 50 має достатньо карбоксильних радикалів 60, щоб також приєднатися до епітеліальних клітин слизової поверхні.

Для даного винаходу придатними є не тільки ліки самі по собі, а й солі цих ліків. Солі іонізуються протягом гідратації композиції, або протягом виробничого процесу, або протягом введення пацієнтові.

Окремі переваги винаходу включають наявність здатності точно визначити, яка кількість ліків у композиції буде доступною для негайного вивільнення і яка пропорція буде тривалою і контрольованою. Це також є простішим і дешевшим способом виробництва гелю тільки з водною фазою і без ніякою масляної фази.

Даний винахід міг би використовуватися в гелеподібних композиціях, приготованих таким чином, що полімер гідратується протягом процесу виробництва, дозволяючи утворювати комплекс між полімером і терапевтичним агентом. Термін "гель", що тут використовується, позначає желеподібні напівтверді матеріали, що звичайно мають найвищий ступінь еластичності, як наприклад гелі, желе, клеї, креми, мазі, або подібні матеріали.

Підготовка желеподібної композиції зазвичай включає гідратацію полімерів шляхом змішування іонного полімеру з водою протягом кількох годин, доки не відбудеться повна гідратація, доки не буде отримана гладка, homogenna, позбавлена згустків желеподібна полімерна суміш. Інші наповнювачі, як наприклад сорбінова кислота, гліцерин, метилпарабен, зазвичай включаються протягом змішування. Коли полімери цілком гідратовані, додається терапевтичний агент і суміш перемішується доки не утворюється однорідна суспензія.

Композиції даного винаходу можуть також виготовлятися у вигляді таблеток. Виробництво таблеток винаходу може здійснюватися згідно з методами, добре відомими спеціалістам в даній галузі, вони часто включають спосіб вологого формування таблеток. При підборі придатного процесу виробництва необхідно враховувати чутливість те-

рапевтичного агента до вологи або рН. Необхідно мати на увазі, що терапевтичні агенти, які є чутливими до вологи або рН, можуть метаболізуватися або деградувати якимось іншим чином під впливом вологи або рН, що може відбуватися протягом виробничого процесу включення терапевтичного агента, наприклад, в гель або таблетку. Час і ступінь експозиції вологи або рН на терапевтичний агент в подальшому може впливати на термін його придатності. Таким чином, ці міркування необхідно враховувати при підборі процесу виробництва для кожного конкретного продукту.

Наприклад, для терапевтичних агентів, які істотно не чутливі до вологи, вологе гранулювання може проводитися при змішуванні терапевтичного агента з целюлозою, крохмалем для формування гранул. Композиція перемішується доти, поки терапевтичний агент і полімер повністю не будуть гідратовані. Гранулят може бути висушений теплим повітрям або змішуванням з тальком, двоокисом кремнію та стеаратом магнію. Суміш далі пресують, формуючи таблетки. В переважному варіанті втілення для водонабрякаючого полімеру та чутливого до вологи терапевтичного агента останній додають тільки після того, як гранулят висушили, щоб на нього не вплинула волога. Полімер може також додаватися з тальком, двоокисом кремнію і стеаратом магнію після того, як гранулят висохне. Таким шляхом можна отримати однорідне розповсюдження активного інгредієнта. Тоді композиція гідратувалась би при введенні користувачу, а не протягом процесу виробництва.

Винахід також можна застосовувати в таблеткових композиціях, в яких комплекс утворюється під час використання продукту, тобто композиція гідратується та комплекс полімер-терапевтичний агент утворюється, коли продукт застосовується пацієнтом. Як альтернатива, винахід міг би практикуватися при виробництві таблеток в такий спосіб, при якому гідратація полімеру та формування комплексу полімер-терапевтичний агент відбувається в процесі виробництва.

В специфічному втіленні винаходу, як стисло обговорено вище, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, вільної від масляної фази, яка містить ефективну кількість терапевтичного агента, призначеного для скорочення або полегшення маткової аритмії за допомогою нормалізації відтворення нервових імпульсів та/або передачі нервових імпульсів до клітин або до клітинних комунікацій (тобто, швидше, повільніше, або більш послідовно), спричиненої аномальними або небажаними скороченнями, разом з фармацевтично прийнятним біоадгезивним носієм. Такі антиаритмічні терапевтичні агенти включають місцеві анестезуючі засоби, класичні антиаритмічні засоби, поєднані з коронарними антиаритмічними засобами, блокаторами кальцієвих каналів, аутокоїдними засобами, такими як простагландини та простагландинові блокатори, нестероїдні протизапальні ліки ("NSAIDS"), COX-інгібітори, інгібітори тромбосансинтази та лейкотрієнові інгібітори. Цей варіант втілення також детально обговорюється в заявці на видачу патенту США 10/089796, на який далі посилаються в цьому описі. Наступне обговорення служить зразком даного винаходу і в загальному

тільки торкається його втілення. А тому це обговорення ніяким чином не обмежує винахід.

Місцеві анестезуючі засоби загалом визначаються як ліки, що можуть використовуватися для забезпечення місцевої нечутливості або полегшення болю, за допомогою запобігання відтворення нервових імпульсів, які змінюють відчуття болю. Місцеві анестезуючі засоби, корисні для даного винаходу, можуть включати будь-який анестезуючий засіб, добре відомий фахівцям в даній галузі. Лідокаїн - це анестезуючий засіб, якому віддається перевага при використанні в даному винаході. Інші місцеві анестезуючі засоби, які можуть використовуватися, включають кокаїн, хлоропрокаїн, тетрауїн, прілокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн, левобупівакаїн, артикаїн, ропівакаїн, фенол, бензокаїн, прамоксин, диклонін, етідокаїн, прокаїн, пропракаїн, дибукаїн і прамоксин.

Класичні антиаритмічні засоби загалом використовуються для лікування або запобігання коронарних аритмій. Такі терапевтичні агенти включають, наприклад, лідокаїн, фенітоїн, мексілетин, токаїнад, прокаїнамід, гуїнідин, дизопурамід, моріцизин, пропафенон, флекаїнід, соталол, бретидіум, аміодарон, верапаміл, дилтіазем, дігосин, дігітоксин, аденозин, пропранолол, есмолол, і N-ацетилпрокаїнамід.

Блокатори кальцієвих каналів використовуються як коронарні антиаритмічні агенти завдяки їх дії на вузлах SA і AV. Ці агенти прагнуть також зменшити коронарний судинний опір і збільшити коронарний потік крові. Приклади блокаторів кальцієвих каналів включають, без обмеження, амлодипін, бепридил, дилтіазем, фелодипін, ісрадипін, нікардипін, ніфедипін, німодепін і верапаміл. Найзагальнішими побічними ефектами, що можуть викликатися надмірною вазодилатацією, можуть бути запаморочення, гіпотензія, головний біль, зниження чутливості пальців (дізестезія) і нудота. Інші побічні ефекти включають запор, погіршення ішемії міокарду і периферійного або легеневого набряку.

Простагландини і віднесені до них сполуки, названі ейкозаноїдами через їх загальне структурне походження. Ейкозаноїди також включають лейкотрієни і тромбоксан A₂. Часто простагландини є потужними вазодилаторами та/або судинозвужуючими засобами. Деякі простагландини знижують тиск крові в системі та збільшують потік крові до більшості органів, тоді як інші в загальному збільшують серцевий вихід. Лейкотрієни мають тенденцію зменшувати коронарний потік крові, а тромбоксан A₂ - це потенційний судинозвужуючий засіб.

Інгібітори ейкозаноїдів або біосинтезу ейкозаноїдів включають блокатори простагландину, інгібітори тромбоксансинтази, інгібітори лейкотрієну, NSAIDS (нестероїдні протизапальні ліки) та інгібітори COX. Блокування або перешкодження біосинтезу або біоактивності різних ейкозаноїдів або передвісників ейкозаноїдів може також збільшувати або зменшувати кількість скорочень, не впливаючи на ритм. Це може відбуватися через непрямий механізм за допомогою дії периферійної або попередньої діяльності або синтезу.

Інгібітори тромбоксансинтази включають, наприклад, пірмагрел та дазоксібін.

Інгібітори лейкотрієну включають, наприклад, зілеутон.

NSAIDS включають, наприклад, диклофенак, етодолак, фенпрофен, лабіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенат, фенамову кислоту, мелоксікам, набуметон, напроксин, оксaproзин, піроксікам, суліндак, андохнетин.

Інгібітори COX включають, наприклад, аспірин, селекоксіб, рофекоксіб і валдекоксиб.

Біоадгезивний носій включає біоадгезивний водонабрякаючий водонерозчинний поперечно зшитий полікарбосильний полімер Переважний носій, який може знаходитися у формі гелю, містить полікарбофільну основу, призначену надати контрольоване, відстрочене вивільнення місцевого анестетика через вагінальну слизову оболонку. Подібні композиції для введення різноманітних терапевтичних агентів для інших цілей розкриті в патенті США 5543150 та 6126959, зміст якого подано тут для довідки.

Патент США 5543150 розкриває і заявляє застосування подібних вагінальних композицій для відстроченого вивільнення прогестерону для забезпечення ефекту першого випускання в матку (FIRST UTERINE PASS EFFECT): направлена, локальна доставка прогестерону має результатом секреторну трансформацію ендометрію, в той час як в сироватці крові підтримуються дуже низькі рівні прогестерону. Так само патент США 6126959 розкриває і заявляє застосування та інші подібні композиції відстроченого вивільнення для вагінальної доставки терапевтичних агентів для забезпечення локальної ефективності без спричинення шкідливих рівнів терапевтичних агентів в сироватці крові.

Винахід також стосується способу лікування або запобігання тазового болю, який включає введення композиції вагінально. Таке введення демонструє терапевтичну вигоду при лікуванні або запобіганні тазового болю, пов'язаного з матковими аритміями.

Винахід також стосується способу лікування або запобігання безплідності, який включає введення композиції вагінально. Таке введення демонструє терапевтичну вигоду при лікуванні або запобіганні безплідності, пов'язаної з матковими аритміями.

Переважно, в цьому втіленні, композиція вводиться в дозуваннях, які містять від близько 0,1% до 12,5% терапевтичного агента, залежно від того, який терапевтичний агент застосовується. Наприклад, лідокаїн може вводитися як терапевтичний агент в дозуваннях 2%, 5%, і 10%, тоді як тербуталін зазвичай вводиться в дозуванні від 0,1% до 1%.

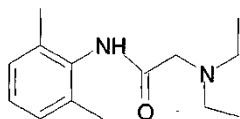
Композиція винаходу вигідно доставляється до слизової поверхні, такої як, наприклад, вагінальна, булакальна, ректальна, очна або інші поверхні. Композиція може бути застосована вагінально або може формуватися як будь-яка інша відповідна вагінальна композиція, як наприклад, але без обмеження, гель або крем, або навіть як таблетка. Після введення композиція дифундує через вагі-

нальну слизову оболонку в тканину-мішень. Полегшення болю забезпечується лікуванням або запобіганням причини або джерела болю, наприклад, збільшення або аритмії скорочень.

Терапевтичні агенти з негайних композицій цього втілення винаходу поширюються в міометрій у високих концентраціях, щоб змінити дисфункціональні скорочення матки для контролю за болем, який з цим пов'язаний. Системна циркуляція терапевтичного агента залишається на низькому рівні, надаючи можливість уникати несприятливих системних побічних ефектів. В залежності як від терапевтичного агента так і композиції, яка може модифікуватися для відстрочення або скорочення тривалості вивільнення терапевтичного агента, вивільнення і ефективність терапевтичного агента може легко продовжуватися протягом як мінімум 48 годин або більше.

Переважаючим місцевим анестезуючим засобом для використання в даному винаході є лідокаїн.

Лідокаїн - це антиаритмічний агент, як і більшість місцевих анестетиків. Його хімічна формула - 2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід. Його молекулярна вага - 234,34. Його структурна формула така:



Лідокаїн є надзвичайно надійним, ефективним анестезуючим засобом, якщо він доставлений локально в місце дії - проте високі рівні лідокаїну в сироватці крові також можуть викликати несприятливі побічні ефекти. Час його напівжиття складає від 1,5 до 2 годин, що є достатньо тривалим для того, щоб здійснювати його практичне застосування у композиціях відстроченого вивільнення.

Спеціально вибрана композиція для доставки лікарського засобу може включати композицію поперечно зшитого полімера полікарбонової кислоти, в основному описаної в патенті США 4615697 ("патент '697"), зміст якого включений в даний опис для довідки. В основному, як мінімум близько 80% мономерів полімеру в такій композиції повинні містити як мінімум одну функціональну карбоксильну групу. Перехресно зшитий агент повинен бути присутній в достатній для забезпечення біоадгезивності кількості для того, щоб дозволити системі залишатися приєднаною до цільових епітеліальних поверхонь протягом часу, достатнього для внесення бажаного дозування. Безперечно, більш високі дози можуть легко виготовлятися за одним із ноу-хау та вивільнятися більш повільно протягом тривалішого періоду часу; ключовий чинник - це кількість терапевтичного агента, введена за одиницю часу, тоді як концентрація композиції може змінюватися обернено пропорційно кількості композиції в одиниці дозування, або змінюватися прямо пропорційно тривалості вивільнення терапевтичного агента. Іншими словами, більш висока концентрація терапевтичного агента у композиції може доставлятися повільніше та/або в меншій дозі композиції, щоб досягти тієї ж повної норми доставки терапевтичного агента.

Для вагінального введення в цьому втіленні винаходу композиція переважно залишається приєднаною до епітеліальних поверхонь протягом приблизно 24-48 годин. Такі результати можуть вимірюватися клінічно за різні періоди часу за допомогою тестування зразків з піхви на зниження pH внаслідок безперервної присутності полімеру. Цей рівень біоадгезивності в загальному досягається, коли поперечно зшитий агент присутній в кількості приблизно від 0,1 до 6% полімеру, краще близько від 1 до 2%. Біоадгезія також може вимірюватися із застосуванням комерційно доступних зовнішніх тензіометрів (приладів для вимірювання поверхневого натягу рідин), які використовуються для визначення сили адгезії (тривалості прилипання).

Полімерна композиція може бути скоректована для забезпечення певної швидкості контрольованого вивільнення місцевого анестезуючого засобу, як наприклад лідокаїну, шляхом зміни кількості перехресно зшитого агента в полімері. Придатні перехресно зшиті агенти включають дивінілгліколь, дивінілбензол, N,N-діалілакриламід, 3,4-дигідрокси-1,5-гексادیєн, 2,5-диметил-1,5-гексادیєн та подібні агенти.

Переважними полімерами для застосування в такій композиції є полікарбофіл, U.S.P., який комерційно доступний від Noveon, Inc., Cleveland, Ohio під торговою маркою NOVEON®-AA1. Полікарбофіл це перехресно зшита з дивінілгліколем поліакрилова кислота.

Інші корисні біоадгезивні полімери, які можуть застосовуватись в такій композиції системи доставки лікарського засобу, згадуються в патенті '697. Наприклад, вони включають перехресно зшиті полімери поліакрилової кислоти з 3,4-дигідрокси-1,5-гексادیєном та перехресно зшиті полімери поліметакрилової кислоти з дивініл бензолом.

Зазвичай ці полімери не використовувалися в формі своїх солей, тому що це зменшило б їх здатність до біоадгезії, а також перешкодило б утворенню зв'язків з іонними лікарськими засобами. Двовалентні солі, як наприклад солі кальцію, викликають найбільше зменшення біоадгезивності. Одновалентні солі, як наприклад натрієві солі, зазвичай значно не зменшують біоадгезивність.

Такі біоадгезивні полімери можуть бути приготовані шляхом традиційної радикальної полімеризації з використанням таких ініціаторів, як пероксид бензоїлу, азобісізобутиронітрил та їм подібні. Приклади приготування корисних біоадгезивів наведено в патенті '697.

Біоадгезивна композиція може бути у формі гелю, крему, таблетки, пілюлі, капсули, супозиторію, плівки або інших фармацевтично прийнятних форм, які прилипають до слизової оболонки та легко не змиваються з неї. Переважними композиціями для даного винаходу є композиції у формі гелю.

Крім того, добавки з патенту '697 можуть примішуватися до перехресно зшитого полімеру в композиції для досягнення максимально бажаної ефективності системи доставки або для зручності хворого. Такі добавки включають, без обмеження, один або більше з наступних: замасувачі, пластифікатори, консерванти, гелеутворювачі, таблет-

коутворювачі, плівкоутворювачі, супозиторійутворювачі, пілкульоутворювачі, кремоутворювачі, дезінтегруючі агенти, агенти для покриття, в'язучі речовини, розчинники, барвники, ароматизатори, зволожувачі, агенти для контролю за в'язкістю, підкислювачі та інші подібні загальновикористовувані агенти.

Це втілення даної композиції може доставлятися у піхву різноманітними способами, відомими з рівня техніки, такими як (без обмеження) плунжер, спринцювання або вручну. В одному зі способів доставки використовується пристрій, подібний описаному в патенті США D345211 та D375352. Ці пристрої - це довгасті порожнисті трубчаті контейнери з одним кінцем, здатним відкриватися та іншим кінцем, який містить більшість композиції, що доставляється в запечатаному контейнері, який може відносно легко використовуватися хворим. Вказані контейнери також зберігають композицію і терапевтичний агент в запечатаному, стерильному оточенні аж до використання. При застосуванні такий контейнер відкривають і розкритий кінець вводять в піхву, а інший кінець стискають для доставки вмісту контейнера в піхву.

Це втілення даного винаходу тому може бути використане для лікування причин, що лежать в основі болю, за допомогою доставки достатньої кількості терапевтичного агента до враженої захворюванням тканини протягом тривалого періоду часу. Система доставки забезпечує постійне джерело ліків, які досягають концентрацій, що впливають на скоротливість тканини, в той час як система концентрація утримується на достатньо низькому рівні, щоб запобігти виникненню несприятливих результатів.

Місцевий анестезуючий засіб загалом використовується в його основній або в непротонованій формі. В цій формі, анестезуючі засоби є тільки

слабко розчинними у воді. В іншій формі анестезуючі засоби можуть використовуватися як розчинні у воді солі, як наприклад гідрохлориди. Непроторована форма анестезуючого засобу необхідна для забезпечення дифузії через клітинні мембрани до місця дії. Різновиди Катіоноактивні види переважно взаємодіють з Na⁺ каналами. В переважному варіанті втілення анестезуючий засіб використовується в його основній формі та суспендованим в гелі або желеподібній таблетці для доставки.

Місцеві анестезуючі засоби, як наприклад лідокаїн, діють на мускул матки як антиаритмічний агент і змінюють дискінезію матки, таким чином запобігаючи виникненню болю, викликаного дискінезією, а не частотою скорочень. Анестезуючі засоби також запобігають виникненню ендометріозів за допомогою обмеження ретроградної менструації, викликані аритмічними скороченнями, та можуть також допомогти проходженню сперми жінкам з безплідністю, пов'язаною з м'яким ендометріозом, викликаним дисменореєю.

Типові оральні або ін'єкційні форми анестезуючих засобів повинні досягти високих рівнів крові для того, щоб досягти достатніх для демонстрації антиаритмічної активності рівнів в тканинах матки. Навіть у випадку так званих "trigger-point" ін'єкцій існує прагнення викликати більш високі рівні в крові та дійсно справжні незручності щодо результативного і комфортного введення у порівнянні з даними композиціями.

Приклади

Наступні зразки композицій можуть бути приготовані згідно з даним винаходом. Вони також присутні в заявці на видачу патенту США 10/089 796. Всі інгредієнти подані у відсотковому вмісті за вагою.

	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6
Лідокаїну гідрохлорид USP	6,15	6,15	6,15	6,15	6,15	6,15
Полікарбофіл USP	1,00	0,75	1,25	1,50	1,00	0,75
NATROSOL®250 HHX	2,00	2,25	1,50	1,50	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	15,00	12,90
Собінова кислота NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Вода очищена USP/BP	77,69	77,69	77,94	77,69	77,59	77,94

	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9	Пр. 10	Пр. 11
Лідокаїну гідрохлорид USP	12,30	12,30	12,30	2,45	2,45
Полікарбофіл USP	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75
Carbopol 974P NF	-	1,00	1,50	-	-
NATROSOL®250 HHX	2,00	1,00	-	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Собінова кислота NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Вода очищена USP/BP	70,85	70,82	71,32	80,66	80,91

	Пр. 12	Пр. 13	Пр. 14	Пр. 15	Пр. 16	Пр. 17
Ібупрофен	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Полікарбофіл USP	1,00	0,75	1,25	1,50	1,00	0,75
NATROSOL®250 ННХ	2,00	2,25	1,50	1,50	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	15,00	12,90
Собінова кислота NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Вода очищена USP/BP	81,34	81,34	81,59	81,34	79,24	81,59

	Пр. 18	Пр. 19	Пр. 20	Пр. 21	Пр. 22
Ібупрофен	5,00	5,00	5,00	1,25	1,25
Полікарбофіл USP	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75
Carbopol 974P NF	-	1,00	1,50	-	-
NATROSOL®250 ННХ	2,00	1,00	-	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Собінова кислота NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Вода очищена USP/BP	78,12	78,12	78,62	81,87	82,12

	Пр. 23	Пр. 24	Пр. 25	Пр. 26	Пр. 27	Пр. 28
Ділтіазем	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50	2,50
Полікарбофіл USP	1,00	0,75	1,25	1,50	1,00	0,75
NATROSOL®250 ННХ	2,00	2,25	1,50	1,50	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	15,00	12,90
Собінова кислота NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Вода очищена USP/BP	81,34	81,34	81,59	81,34	79,24	81,59

	Пр. 29	Пр. 30	Пр. 31	Пр. 32	Пр. 33
Ділтіазем	3,50	3,50	3,50	3,50	3,50
Полікарбофіл USP	1,00	1,00	1,00	1,00	0,75
Carbopol 974P NF	-	1,00	1,50	-	-
NATROSOL®250 ННХ	2,00	1,00	-	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Собінова кислота NF/EP	0,08	0,08	0,08	0,08	0,08
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Вода очищена USP/BP	79,62	79,62	80,12	81,87	82,12

Приклад композиції тербуталіну

Тербуталіну сульфат	0,40%
Carbopol 974P NF	3,00%
Полікарбофіл	2,00%
Гліцерин	12,90%
Метилпарабен	0,18%
Собінова кислота	0,08%
Вода	81,44%

Нелімітуючий приклад придатної композиції для вагінальної доставки антааритмічних засобів містить полікарбофі, карбопол, NATROSOL® 250 ННХ, гліцерин, собінову кислоту, метилгідроксбензоат та очищену воду, змішані з антадритмічними засобами, переважно лідокаїном або ібупрофеном.

Собінова кислота та метилгідроксбензоат є консервантами, які можна замінити іншими відомими консервантами, такими як, наприклад, бензойна кислота, пропілпарабен або пропіонова кислота.

Carbopol® - це гелеутворювач, переважно Carbopol® 974P, але його можна замінити іншими гелеутворювачами, але не обмежуючись Carbopol® 934P, Carbopol® 940 або Carbopol 980.

Фактично, будь-який карбомер, відомий з рівня техніки як гелеутворювач, міг би використовуватися з винаходом.

NATROSOL® 250 ННХ є агентом для збільшення в'язкості, але його можна замінити іншими агентами для збільшення в'язкості, такими як, наприклад, метилцелюлоза або пропілцелюлоза.

Гліцерин - це зволожувач; альтернативні зволожувачі включають, наприклад, пропіленгліколь та дипропіленгліколь.

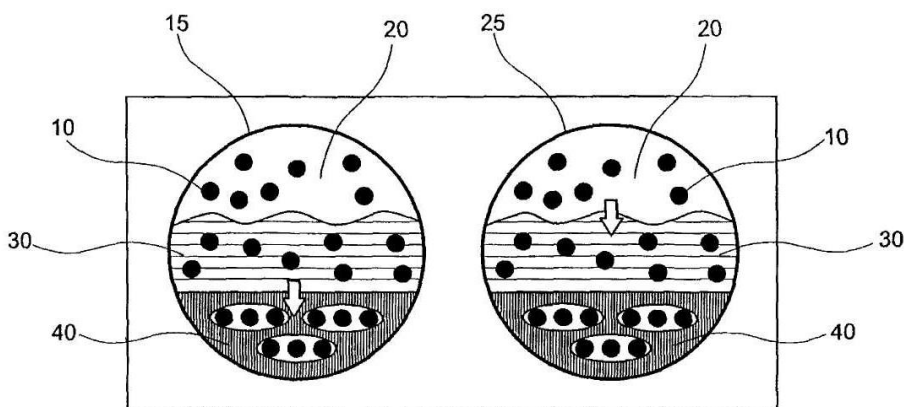
Для спеціаліста, обізнаного в даній галузі, є очевидним, що композицію можна змінювати з метою впливу на певні властивості. Наприклад, концентрація біоадгезивного полімеру може бути зменшена з метою забезпечення збільшеної або зменшеної адгезії. В'язкість може змінюватися за допомогою зміни рН або за допомогою зміни концентрації полімеру або гелеутворювача. РН також може змінюватися, оскільки впливає на норму вивільнення або біоадгезивність композиції. Всі інгредієнти є добре відомими і загальнодоступними від постачальників, знаних в промисловості.

Тому, в цьому втіленні даний винахід забезпечує застосування і композиції для вагінального введення анта-дисритмічних засобів для лікування тазового болю, пов'язаного з аритмією. Композиції довготривалого вивільнення дозволяють здійснювати ефективне місцеве лікування без досягнення таких рівнів в крові, які б були достатніми для індукування шкідливих побічних ефектів.

Будь-які публікації та всі заявки на видачу патентів, згадані в цьому описі, є рівнем техніки, до якого належить даний винахід. Всі публікації і

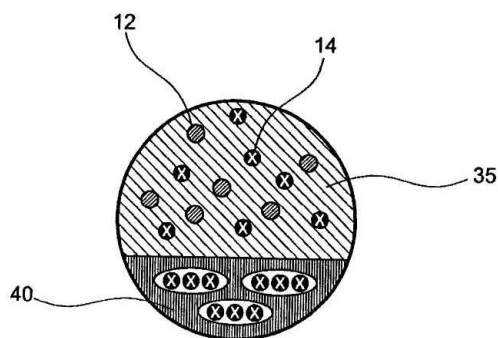
патентні заявки, згадані тут, об'єднані таким чином, нібито кожна індивідуальна публікація або заявка була спеціально та індивідуально включена для довідки.

Є зрозумілим, що винахід не обмежується якоюсь однією з проілюстрованих тут композицій. Таким чином, всі доцільні модифікації можуть бути приготовані спеціалістом, обізнаним в даній галузі, посилаючись на викладений тут опис, або шляхом шаблонних експериментувань з ними в межах сутності та об'єму винаходу, які визначені в формулі винаходу.

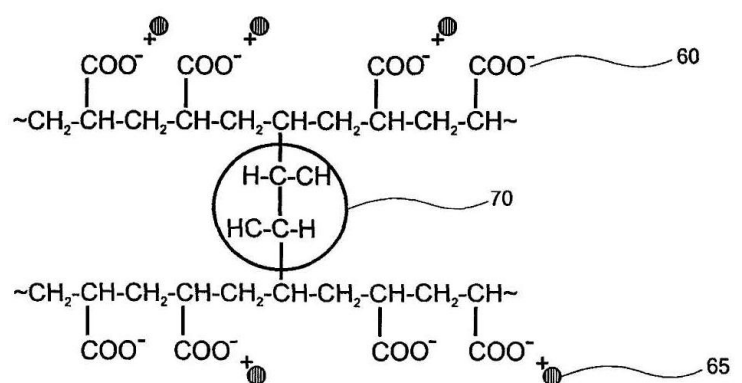


ПРОТОТИП

ФІГ. 1А



ФІГ. 1В



ФІГ. 2