



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90076** (13) **C2**

(51) МПК (2009)

A61K 33/40**A61K 31/78** (2006.01)**A61K 47/32****A61K 9/00****A61P 15/02** (2006.01)МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ**ОПИС**
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) НИЗЬКОКОНЦЕНТРОВАНІЙ ПЕРОКСИД ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АБО ЗАПОБІГАННЯ ВАГІНАЛЬНИМ ЗА-
РАЖЕННЯМ**

1

(21) 20040403209
(22) 28.10.2002
(24) 12.04.2010
(86) PCT/EP02/12043, 28.10.2002
(31) 10/278,910
(32) 24.10.2002
(33) US
(31) 60/330,683
(32) 29.10.2001
(33) US
(46) 12.04.2010, Бюл.№ 7, 2010 р.
(72) БОЛОГНА ВІЛЬЯМ ДЖ., US/FR, ЛЕВАІН ГО-
ВАРД Л., US/US
(73) КОЛУМБІА ЛАБОРАТОРІС (БЕРМУДА) ЛІМІ-
ТЕД, ВМ
(56) US 4781923 A, 01.11.1988
US 5741525 A, 21.04.1998
WO 9507699 A1, 23.03.1995
WO 9610989 A1, 18.04.1996
WO 9913862 A2, 25.03.1999
WO 0010536 A1, 02.03.2000
US 4615697 A, 07.10.1986
US 5376006 A, 27.12.1994
UA 98052496 A, 29.12.1999
RU 2104034 C1, 10.02.1998
(57) 1. Фармацевтична вагінальна композиція для
лікування або профілактики вагінальної інфекції,
яка містить джерело пероксиду та біоадгезивну
лікарську форму тривалого вивільнення, що міс-
тить біоадгезивний, що розбухає у воді, нерозчин-
ний у воді, перехреснозшитий полікарбоксільний
полімер, та містить джерело пероксиду у кількості
від 0,002% до 20% за вагою, а композиція розроб-
лена таким чином, що після її локального введен-
ня пацієнтові пероксид вивільняється за період
принаймні 12 годин у кількості, достатній для збі-
льшення концентрації кисню у вагіні та зниження
до терапевтичного рівня рН вагіни, без стериліза-
ції вагіни або істотного зниження нормально-
бажаної локальної флори вагіни.

2

2. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що
пероксид вивільняється за період принаймні 24
годин.
3. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що
полімером є полікарбофіл.
4. Композиція за п.2, яка **відрізняється** тим, що
містить джерело пероксиду у кількості від 0,01мг
до 500мг.
5. Композиція за п.3, яка **відрізняється** тим, що
містить джерело пероксиду у кількості від 0,1мг до
75 мг.
6. Композиція за п.2, яка **відрізняється** тим, що
джерелом пероксиду є пероксид карбаміду.
7. Композиція за п.6, яка **відрізняється** тим, що
містить пероксид карбаміду у кількості від 0,01%
до 15% за вагою.
8. Композиція за п.7, яка **відрізняється** тим, що
полімером є полікарбофіл.
9. Композиція за п.8, яка **відрізняється** тим, що
містить пероксид карбаміду у кількості від 0,1% до
0,25%.
10. Композиція за п.9 у формі однократного дозу-
вання, яка **відрізняється** тим, що вона розробле-
на для введення в кількості від приблизно 1г до
приблизно 2г в дозі.
11. Композиція за п.2, яка **відрізняється** тим, що
пероксид вивільняється за період принаймні 48
годин.
12. Композиція за п.1, яка **відрізняється** тим, що
пероксид вивільняється за період принаймні 72
годин.
13. Композиція за п.2, яка **відрізняється** тим, що
кількість пероксиду в композиції становить від
0,0035 мг до 350 мг.
14. Композиція за п.13, яка **відрізняється** тим, що
кількість пероксиду становить від 0,01мг до 100мг.
15. Фармацевтична вагінальна композиція для
лікування або профілактики вагінальної інфекції,
яка містить джерело пероксиду та біоадгезивну
лікарську форму тривалого вивільнення, що міс-
тить біоадгезивний, що розбухає у воді, нерозчин-
ний у воді, перехреснозшитий полікарбоксільний

C2
(13)**90076**
(11)**UA**
(19)

полімер, причому містить джерело пероксиду у кількості від 0,002% до 20% за вагою, а композиція розроблена таким чином, що після її локального введення пацієнтові пероксид вивільняється у кількості менше ніж 0,1% за вагою за годину, а рівень pH вагіни знижується до терапевтичного рівня, без стерилізації вагіни або істотного знищення нормально-бажаної локальної флори вагіни.

16. Композиція за п.15, яка **відрізняється** тим, що полімером є полікарбофіл.

17. Композиція за п.16, яка **відрізняється** тим, що містить джерело пероксиду у кількості від 0,01мг до 500мг.

18. Композиція за п.17, яка **відрізняється** тим, що містить джерело пероксиду у кількості від 0,1мг до 75 мг.

19. Композиція за п.18 у формі однократного дозування, яка **відрізняється** тим, що вона розроблена для введення в кількості від приблизно 1г до приблизно 2,5г в дозі, а кількість пероксиду в композиції становить від приблизно 0,01мг до приблизно 100 мг.

20. Композиція за п.19, яка **відрізняється** тим, що кількість пероксиду становить від 0,1мг до 75мг.

21. Композиція за п.15, яка **відрізняється** тим, що джерелом пероксиду є пероксид карбаміду.

22. Композиція за п.21, яка **відрізняється** тим, що містить пероксид карбаміду у кількості від 0,01% до 15% за вагою.

23. Композиція за п.15, яка **відрізняється** тим, що пероксид вивільняється за період принаймні 24 годин.

24. Композиція за п.16, яка **відрізняється** тим, що пероксид вивільняється за період принаймні 48 годин.

25. Спосіб лікування або профілактики вагінальної інфекції, який полягає у введенні пацієнтові ефективної кількості композиції за пп.1, 15 або 20.

26. Фармацевтична вагінальна композиція для лікування або профілактики вагінальної інфекції, яка містить джерело пероксиду та біоадгезивну лікарську форму тривалого вивільнення, що містить біоадгезивний, що розбухає у воді, нерозчинний у воді, перехреснозшитий полікарбоксильний полімер, причому композиція містить менше ніж 0,1% за вагою пероксиду і розроблена таким чином, що після її локального введення пацієнтові концентрація кисню у вагіні збільшується до терапевтичного рівня і рівень pH вагіни знижується до терапевтичного рівня, без стерилізації вагіни або істотного знищення нормально-бажаної локальної флори вагіни.

27. Композиція за п.26, яка **відрізняється** тим, що полімером є полікарбофіл.

28. Композиція за п.27, яка **відрізняється** тим, що джерелом пероксиду є пероксид карбаміду.

29. Композиція за п.28, яка **відрізняється** тим, що кількість пероксиду становить від 0,034% до 0,085% за вагою.

30. Композиція за п.26 у формі однократного дозування, яка **відрізняється** тим, що вона розроблена для введення в кількості приблизно 2,5 г в дозі.

31. Композиція за п.26, яка **відрізняється** тим, що кількість пероксиду становить від 0,01мг до 100мг.

Цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування або запобігання вагінальних заражень. Фармацевтична композиція загалом містить синергічну суміш біоадгезиву, складу тривалого вивільнення, який вивільнює і підтримує дуже низьку концентрацію пероксиду за тривалий період часу, забезпечуючи переважно вивільнення кисню, поки зменшення pH зменшується протягом деякого часу, але без надмірних концентрацій пероксиду. Винахід також відноситься до способу лікування вагінальних заражень, використовуючи фармацевтичну композицію, яка розкривається в даному винаході.

Вагінальні зараження - це загальна проблема серед жінок. Бактеріальний вагінозис (БВ) - це найзагальніша форма інфекційного вагініту, приймаючи до уваги 45% симптоматичних випадків, і приблизно присутній в 15% несимптоматичних випадків у сексуально активних жінок. Дивіться Breen, J. ed, The gynecologist and the Older Patient, pp.304-305 (1988). Вважається, що це полімікробіологічне вагінальне зараження призводить до зростання кількості анаеробних організмів з супутнім зменшенням лактобацили у вагіні. Зменшення кількості лактобацили у вагіні має подвійний ефект, тобто, (i) зменшення конкуренції за поживні речовини, і (ii) зменшення кількості присутньої молочної кислоти, таким чином передбачається розмно-

ження опортуністичних патогенів у вагіні, чий приріст звичайно пригнічується лактобацилом. Вважають, що основні патогени, пов'язані з БВ, є *Gardnerella vaginalis* та анаеробами різновидів *Mobiluncus*. Проте, вважають, що численні інші патогенні анаероби також залучені до етіології вагінозису. Дивіться Kaufman et al., Benign Diseases of the Vulva and Vagina, 3rd ed, pp.401-418 (1989). Таким чином, БВ вважається широким спектром заражень, що вимагає широкого спектру лікування.

В Сполучених Штатах виділення та неприємний запах, що виникають внаслідок БВ, призводять до відвідування мільйонами жінок кабінету лікаря щорічно у пошуках полегшення. Навіть більша кількість, приблизно 30% всіх дорослих Американських жінок, використовують спринцювання, що вони купують без рецепту. Ідея змивання неприємних виділень за допомогою кислотного спринцювання має спрощену привабливість. З медичної точки зору, спринцювання засуджується, оскільки дослідження показали зв'язок між спринцюванням та PID (Тазове Запальне Захворювання), зміщеною вагітністю, трубним безпліддям або зменшеною народжувальністю. До того ж, спринцювання є шкідливим, внаслідок того, що воно також вимиває нормальну і корисну бактеріальну флору,

залишаючи середовище, схильне до повторного БВ.

Найбільш проблематичним аспектом БВ є його вплив на якість ембріональної імплантації і його можливість викликати передчасні пологи. Розповсюдженість БВ у вагітних жінок була відмічена в межах від 13 до 31%. БВ протягом вагітності пов'язаний із збільшенням ризику пізнього викидня, передчасних пологів, післяпологовим ендометріом і низькою вагою народжених немовлят. Останні дослідження показали, що БВ пов'язаний із збільшенням ризику викидня в першому триместрі у жінок, що підлягали заплідненню in-vitro.

Заявка США, №09/748,753 розкриває композиції, корисні при запобіганні викиднів і передчасних пологів, пов'язаних з бактеріальним вагінозисом за допомогою буферизації вагінального рН. Композиція, описана в заявці, містить терапевтично ефективну кількість водного рН-буферизуючого нерозчинного у воді біоадгезиву, але набухаючого у воді зшитого полікарбоксильного кислотного полімеру, що забезпечує терапевтичний ефект без необхідності будь-якого додаткового лікувального агенту, за допомогою буферизації вагінального рН до нормального, кислотного рН, несприятливого до збудників.

З клінічної точки зору, БВ представляє собою поверхнєве вагінальне зараження з декількома дратівливими симптомами і без запальної реакції. Деякі помітні симптоми включають неприємний запах, підвищений вагінальний рН більший, ніж близько 5,0, рідкі однорідні виділення, присутність клітин *gardnerella* і високе співвідношення сукцинат/лактат (не менш ніж 0,4). Дивіться, наприклад, Livengood et al., "Bacterial Vaginosis: Diagnostic and Pathogenic findings during Topical Clindamycin Therapy," *Am. J. Obstet gynecol*, Vol.163, No.2, p.515 (August 1990).

Вважають, що композиція органічних кислот у вагіні змінює в основному молочну кислоту ($pK_a=3,86$) до бурштинової кислоти ($pK_{a1}=4,27$, $pK_{a2}=5,64$) в результаті зменшення лактобацилу, який виробляє молочну кислоту, і збільшення *Mobiluncus*, який виробляє бурштинову кислоту. Це змінення в кислотному складі спричиняє підвищення вагінального рН. Незрозуміло, чи є зміна в кислотності причиною або результатом зараження. Проте відомо, що певні небажані анаероби виростають краще у вищому рН, ніж звичайно присутні у вагіні. Таким чином вважають, що зниження вагінального рН до нормального здорового рівня є ефективною мірою проти симптомів зараження, якщо зараження не є безпосереднім.

Крім того, відомо, що запах амінів, який виникає в вагіні під час БВ, збільшується при вищих рН, тому що непроторовані леткі аміни є більш розповсюдженими при вищому рН - оскільки оточуюче середовище стає більш основним. Додатково, очікується, що вищий рівень рН дозволяє небажаним анаеробам вирости і виникати неприємному запаху амінів, що пов'язаний з бактеріальним зараженням вагінозису.

В патенті США, №6,017,521 ("патент 521") розкривається спосіб лікування БВ за допомогою типового контакту люмінальної поверхні вагінальних

епіталіальних клітин з ефективною кількістю рН-буферизуючої водної композиції, яка складається із води та ефективної кількості набухаючого у воді, але нерозчинного у воді зшитого рН-буферизуючого біоадгезивного полімеру, в якому принаймні 80% мономерів, що містить згаданий полімер, містять принаймні одну карбоксильну групу. Композиція знаходиться в контакт з вагінальними клітинами певний проміжок часу, достатній, щоб знизити рН вагіни до кислотного рН. Композиція, що викладена патентом 521 не містить будь-яких лікувальних агентів.

Точна роль виникшого H_2O_2 лактобацилу є найбільш незрозумілою. Це може бути результатом окремих факторів, найважливішим з яких є концентрація. Спроможність зафіксувати виникший H_2O_2 лактобацилу не означає, що вони присутні в достатній концентрації, щоб окиснити вагіну та зробити оточуюче середовище ворожим до анаеробів. Рішення, що було запропоновано багатьма дослідниками полягає в додаванні високої концентрації виникшого H_2O_2 лактобацилу до вагіни як засобу, який виключає зараження. Технічні труднощі, пов'язані з такими проектами запобігли будь-якому досліднику з розробкою по справжньому життєздатної терапії.

Інші спроби були зроблені, щоб ввести H_2O_2 у вагінальний підкислений матеріал. Проте, ті спроби провалились з двох причин. По-перше, H_2O_2 є нестабільним в гелі і не може зберігатись при комерційному використанні. По-друге, концентрація H_2O_2 , яка прагне бути вивільненою швидко вцілому, викликаючи "викидний ефект", не тільки знищує анаероби, але і стерилізує вагіну, що робить жінок більш схильними до повторних вагінальних заражень.

Таке лікування розкрито в патенті США №5,741,525 ("патент 525"). Патент 525 розкриває способи підтримки або збільшення нормальної захисної функції вагінальної флори за допомогою введення терапевтично ефективної кількості композиції, яка містить пероксид гідрогену в кількості приблизно 0,1% до приблизно 3,0%. Патент 525 показує, що "кількості пероксиду нижче приблизно 0,1% були знайдені неприйнятними, щоб мати будь-який значущий перешкоджаючий ефект для великої різноманітності мікроорганізмів." (Патент 525, колонка 5, лінії 57-59). Концентрації пероксиду гідрогену, що відображені патентом 525, корисні при лікуванні БВ, проте, є часто шкідливими для розмноження корисних бактерій і можуть викликати сильне вагінальне роздратування і навіть вагінальні пероксидні опіки. До того ж, лікування легко призводить до раптових викидів пероксиду, вбиваючи істотне число бактерій і залишаючи можливість як переколонізуватись корисній бактеріальній флорі, так і призвести до повторного БВ.

Таким чином, постає необхідність ефективної фармацевтичної композиції для лікування вагінальних заражень, таких як БВ, що не має "викидного ефекту", спричиняючи вагінальне роздратування і надмірне пригнічення або знищення корисної бактеріальної флори. До того ж, необхідна фармацевтична композиція, що лікує БВ без стерилізації або без істотного вбивства нормально-

бажаної локальної вагінальної флори вагіни і без залишення її сприйнятливим до повторного БВ. Існує також необхідність у фармацевтичній композиції, яка є простою у використанні і залишається такою ж ефективною, досягаючи балансу між перешкодою небажаних мікроорганізмів, поки досягається сприятливе оточуюче середовище для корисної місцевої флори. Даний винахід успішно розкриває усі необхідні деталі, що описано нижче.

Винахід відноситься до фармацевтичної композиції для лікування або запобігання вагінальних заражень. Фармацевтична композиція включає синергічну суміш джерела пероксиду та біоадгезиву, полімерного складу тривалого вивільнення. В першому втіленні винаходу, синергічна суміш розроблена таким чином, щоб вивільняти пероксид протягом періоду часу, який є звичайно принаймні 12 годин і часто більш ніж 48 годин. В подальшому втіленні винаходу синергічна суміш вивільняє пероксид в кількості меншій, ніж 0,1 ваг.% за годину. В додатковому втіленні винаходу синергічна суміш включає менш ніж 0,1 ваг.% пероксиду. Пероксид, вивільнений в кожному з цих втілень, знаходиться в кількості, достатній, щоб терапевтично збільшити кисневу концентрацію, тоді як полімер тривалого вивільнення знижує рН, таким чином, достатнього для припинення розмноження анаеробних організмів, відповідальних за БВ, також, без стерилізації вагіни або без істотного вбивства нормально-бажаної локальної вагінальної флори. За умови, що анаеробним організмам не дозволяється превалювати над оточенням, БВ повинен запобігатися або лікуватися.

Біоадгезив, полімерний склад тривалого вивільнення, переважно включає біоадгезив, набухаючий у воді, але нерозчинний у воді зшитий карбоксильний полімер. Необмежуваним прикладом такого полімеру є полікарбофіл.

В одному переважному втіленні, синергічна суміш включає пероксид карбаміду як джерело пероксиду з полікарбофілом як полімером.

Винахід, крім того, відноситься до способу лікування або запобігання вагінального зараження. Композиція є вагінально введеною в людину при необхідності такого лікування терапевтично ефективною кількістю фармацевтичних вагінальних композицій, що розкриваються в даному винаході, без, в основному, несприятливого впливу на нормально-бажану локальну флору.

Даний винахід заснований на використанні несподівано низьких концентрацій пероксиду протягом тривалого періоду часу забезпечуючи необхідний результат за допомогою лікування або запобігання вагінальних заражень без пероксидної стерилізації вагіни, або істотного вбивства нормально-бажаної локальної вагінальної флори, або без викликання істотного подразнення чутливих тканин вагіни.

Фраза "нормально-бажана локальна вагінальна флора" означає бактерії, які звичайно проживають у вагіні здорової жінки. Нормальна флора включає, наприклад сімейство молочно-кислотних бактерій в людському тілі, як наприклад, бацила Tissier. Мікроби, які складають нормальну флору, добре відомі (наприклад, дивіться Principles and

Practice of Infectious Diseases, 3rd Ed., 1990, г. Mandell et al, ed., Churchill Livingstone fee. New York).

Фраза "істотне вбивство" використовується в даному винаході для визначення істотної стерилізації сприятливих бактерій вагіни, що звичайно знаходяться в здоровому вагінальному оточуючому середовищі, там, де наявність кількості нормально-бажаної локальної вагінальної флори не є достатньою і необхідно безпечно переколонізувати вагіну до завершення режиму лікування.

Крім того, термін "вагінальне зараження" включає будь-який вид мікроорганізму, що заражає вагіну пацієнта, який не є нормально-бажаною локальною вагінальною флорою, як наприклад бактеріальне або дріжджове зараження, що особливо включає БВ.

Термін "джерело пероксиду", що використовується в даному винаході є сполукою, що може виділяти пероксид. Щоб проілюструвати значення джерела пероксиду у відношенні до пероксиду, розглянемо наступний приклад. Якщо використувати від 0,1 ваг.% до 0,25 ваг.% пероксиду карбаміду (джерело пероксиду) у вагінальній фармацевтичній композиції, кількість пероксиду на зниженні частини карбаміду була б близько від 0,034 ваг.% до 0,085 ваг.% пероксиду.

Термін "доза" або "форма дозування", що використовується в описі та у формулі винаходу, означає фізично дискретну кількість фармацевтичної композиції прийнятну для використання як дозування людськими жінками суб'єктами. Кожна доза містить завчасно встановлену кількість джерела пероксиду, розрахованого так, щоб призводити до бажаного терапевтичного ефекту в асоціації з необхідним фармацевтичним засобом. Кількість композиції пероксиду в дозі, звичайно може змінюватися, щоб забезпечити вивільнення пероксиду в різних концентраціях або в різних кількостях протягом різних періодів часу.

Першим втіленням даного винаходу є фармацевтична вагінальна композиція, що використовується при лікуванні вагінальних заражень, особливо БВ. Композиція звичайно містить синергічну суміш біоадгезиву, складу тривалого вивільнення, який містить пероксид. Пероксид вивільняється в кількості, достатній, щоб терапевтично збільшити концентрацію кисню, тоді як полімер тривалого вивільнення також зменшує рН, дозволяючи ефективно лікувати або запобігати БВ без стерилізації вагіни або без істотного вбивства нормально-бажаної локальної вагінальної флори.

В частковому втіленні винаходу, розроблена вагінальна композиція, щоб вивільнювати пероксид протягом періоду, принаймні, 12 годин, переважно протягом періоду, принаймні, 24 години і навіть більш переважно протягом, принаймні, 48 годин. Розробляють інші склади композиції, щоб вивільнювати пероксид протягом періоду, принаймні, 72 годин та, принаймні, 96 годин. Більший період часу перекривається однією дозою, меншою за звичайне дозування, яке було б потрібне, якщо були б бажані послідовні дози.

В подальшому необмежувачому втіленні винаходу, вагінальна композиція включає синергічну

суміш, що вивільнює пероксид в кількості меншій ніж 0,1% пероксиду за годину. Переважно, пероксид вивільнюється в кількості меншій ніж 0,085% пероксиду за годину. Композиції, розкриті в даному винаході, що вивільнюють низькі рівні пероксиду, є несподівано ефективними при лікуванні і запобіганні вагінального зараження без негативних ефектів вищих концентрацій.

Деякі жінки відчувають нестачу природної флори лактобацилу, що виробляє пероксид. У цих жінок склади, розкриті в даному винаході, використовуються, щоб замінити функціонування цих організмів, і щоб забезпечити більш сприятливе оточуюче середовище для іншої нормально-бажаної локальної вагінальної флори.

В альтернативному втіленні винаходу, фармацевтична вагінальна композиція включає менше ніж 0,1% пероксиду в композиції, яка вводиться пацієнту. В цьому втіленні, кількість пероксиду, що буде вивільнюватися протягом часу, є наднизькою, незважаючи на це є достатньою, щоб лікувати або запобігати вагінальним зараженням.

Джерело пероксиду можуть вибирати з множини як органічних так і неорганічних джерел. Типові форми джерел пероксиду використовуються для лікування слизової оболонки та зв'язаної епітеліальної тканини, і частково використовуються в препаратах зубного відбілювання. Переважно, джерело пероксиду є одним з наступних форм: пероксид гідрогену, що включає його комплекси (наприклад, пероксид карбаміду); пероксиди алкілу (наприклад, пероксид дитрет-бутилу); пероксиди бензилу (наприклад, пероксид бензоїлу); пероксикислоти (наприклад, м-хлоропербензойна кислота, пероксодисірчана кислота та її солі, пероксомоносірчана кислота та її солі); естери пероксикислот (наприклад, трет-бутил пербензоат) діалкілнітрооксиди (наприклад, дитрет-бутилу нітрооксид).

Переважаючі джерела пероксиду включають пероксид карбаміду, пероксиди алкілу, пероксиди бензилу або діалкілнітрооксиди. Більш переважним, проте, джерелом пероксиду є пероксид карбаміду.

Переважаючі біоадгезивна полімерна система винаходу має перевагу в існуючій здатності до стримування у вагіні та забезпеченні тривалого вивільнення пероксиду за відносно довгі періоди часу, тобто, від 48 до 72 годин або більше і забезпечуючи рН буферизації в нормальному фізіологічному діапазоні. В порівнянні, найбільш доставляючі ліки системи звільняються з вагінальних стін менш ніж за чотири години. Полімер утримує джерело пероксиду та повільно вивільнює його протягом часу. Переважаючі біоадгезивний носій включає біоадгезив, набухаючий у воді, але нерозчинний у воді зшитий полікарбоксильний полімер. Частково переважно, біоадгезив може знаходитися у формі гелю, що складається на основі полікарбофілу, що розроблений, щоб надати контрольоване, тривале вивільнення пероксиду протягом часу.

Композиція звичайно вивільнює пероксид протягом періоду, принаймні 12 годин і переважно протягом періоду, принаймні, 24 годин. Проте, більш переважно, пероксид вивільняється протя-

гом періоду, принаймні, 48 годин і іноді навіть більш, ніж 72 години. Подібні склади тривалого вивільнення, хоча з іншими агентами лікування, описані в патенті США №5,543,150 та №6,126,959, зміст якої включений в дану заявку у вигляді посилання.

Специфічний склад доставки пероксиду, вибраний переважно, включає біоадгезив, нерозчинний у воді, набухаючий у воді, зшитий полікарбоксильний кислотний полімерний склад. Приклад такого складу в основному описується в патенті США, №4,615,697 ("патент 697"), зміст якого включений в дану заявку у вигляді посилання. Звичайно, принаймні близько 80% мономерів полімеру в такому складі повинні містити принаймні одну карбоксільну функціональну групу. Агент зшивання повинен бути присутній в такій кількості, щоб забезпечити достатню біоадгезію, щоб дозволити системі залишитися приєднаною до об'єктів епітеліальних поверхонь протягом достатнього часу, щоб дозволити бажане дозування, що має місце.

Для вагінального введення, склад переважно залишається приєднаним до епітеліальних поверхонь протягом періоду, приблизно від 24 до 48 годин або більше. Такі результати можуть вимірюватися клінічно протягом різних періодів часу, за допомогою перевірки зразків вагіни для зниження рН завдяки безперервній присутності полімеру. Цей рівень біоадгезії загалом досягається, коли зшитий агент присутній в приблизно від 0,1 до 6 вагових відсотках полімеру, переважно, приблизно від 1 до 2 вагових відсотках. Біоадгезія може також вимірюватися, використовуючи комерційно доступні поверхневі тензіометри, що використовуються для вимірювання сили адгезії.

Полімерний склад може бути скоректовано, щоб управляти ступінню вивільнення пероксиду, за допомогою зміни кількості зшиваючого агента в полімері. Прийнятні зшиваючі агенти включають дивінілгліколь, дивінілбензол, N,N-діалілакриламід, 3,4-дигідрокси-1,5-гексадієн, 2,5-диметил-1,5-гексадієн і подібні агенти.

Переважним полімером для використання в такому складі є полікарбофіл, U.S.P., який комерційно доступний від Noveon, Inc., Клівленд, Огайо під торговою маркою NOVEON®-AA1. Полікарбофіл - це поліакрилова кислота зшита із дивінілгліколем.

Інші корисні біоадгезивні полімери, які можуть використовуватися в таких складах, доставляючих ліки системних складах, згадані в патенті 697. Наприклад, ці склади включають поліакрилові кислотні полімери, зшиті з 3,4-дигідрокси-1,5-гексадієном та поліметакрилові кислотні полімери, зшиті з дивінілбензолом.

Звичайно, ці полімери не використовувалися в їх сольовій формі, тому що це істотно зменшило б їх біоадгезивну здатність. Двовалентні солі, як наприклад солі кальцію, являють найбільше зменшення біоадгезії. Одновалентні солі, як наприклад натрієві солі, не прагнуть суттєво зменшити біоадгезію.

Такі біоадгезивні полімери можуть бути одержані традиційно радикально вільними способами полімеризації, що використовують ініціатори, такі

як пероксид бензоїлу, азобісізобутиронітрил, та подібні. Подібні підготовки корисних біоадгезивів описані в патенті 697.

Біоадгезивний склад може знаходитися у формі гелю, крему, таблетки, пілюлі, капсули, супозиторію, плівки або в будь-якій іншій прийнятній фармацевтичній формі, що твердо тримається на слизовій оболонці і не змивається легко. Переважним складом для даного винаходу є форма гелю.

Добавки, як наприклад ті, що викладені у патент 697 можуть бути змішаними із зшитим полімером у складі для максимально бажаної ефективності доставляючої системи або для зручності пацієнта. Такі добавки, наприклад і без обмеження даного винаходу, включають змащувальний матеріал, пластифікуючі агенти, консерванти, гелеутворювачі, таблеткоутворювачі, пілولةутворювачі, утворювачі супозиторію, плівкоутворювачі, кремоутворювачі, руйнуючі агенти, покривачі, зшивачі, розріджувачі, фарбуючі агенти, смакові агенти та/або ароматизатори, зволожувачі, агенти контролю в'язкості, агенти регулювання pH, та подібні агенти.

Переважаю, пероксид може бути доставлений, і вагінальний pH може бути зменшений протягом тривалого періоду часу за допомогою використання біоадгезиву полікарбофілу. Полікарбофіл - це полімер незначно зшитий з дивінілгліколем. Полікарбофіл є також слабкою полікислотою, що містить численні карбоксильні радикали, які є джерелом негативних зарядів. Ці кислотні радикали дозволяють гідроген зв'язуватись з клітиною поверхні. Водневі зв'язки є слабкими, але у випадку з полікарбофілом вони є численними і таким чином, сильними. Полікарбофіл є нерозчинним у воді полімером і залишається приєднаним до вагінальних епітеліальних клітин протягом їх життєдіяльності, звичайно від 3 до 5 днів. Оскільки полікарбофіл є слабкою полікислотою з надзвичайно високою буферизуючою ємністю, це підтримує вагінальний pH у фізіологічних межах менших ніж 5, і таким чином, допомагає захистити від зараження. Було показано ефект стійкості протягом більш, ніж 96 годин. Полікарбофіл має рKa 4,3 і що зі всіма хорошими буферами він пристосує закриті оточуюче середовище до свого рKa.

Полімер, описаний в патенті 697 може бути скоректований, щоб управляти нормою вивільнення пероксиду, наприклад, за допомогою зміни кількості зшиваючого агента. Загалом, норма вивільнення джерела пероксиду у складі є безперервно близько нуля, відповідно вивільняючи кількість наявного джерела пероксиду, після малого викиду вивільненої початкової стадії. Відповідно, композиція була б легко розроблена за допомогою навичок, відомих з рівня техніки, таким чином, що тривалість і норма вивільнення скоректовані, щоб доставити відповідну кількість пероксиду. Типова композиція полімеру перебуває на місці звичайно протягом близько 48 годин.

Необмежуючий приклад прийнятного складу для вагінальної доставки пероксиду охоплює полікарбофіл, карбомер, Natrosol® 250 ННХ, гліцерин, сорбінову кислоту, метилгідроксибензоат та очищену водневу суміш з джерелом пероксиду, пере-

важно пероксидом карбаміду або пероксид бензоїлу.

Сорбінова кислота і метилгідроксибензоат є консервантами, які можуть бути замінені на інші відомі консерванти, як наприклад бензойну кислоту, пропілпарабен або пропіонову кислоту.

Карбомер - це гелеутворювач, переважно Carbopol 974Р, але може замінюватися на інший гелеутворювач, включаючи, але не обмежуючи Carbopol 934Р, Carbopol 980, метилцелюлозу або пропілцелюлозу.

Natrosol® 250 ННХ - це агент поліпшення в'язкості, який може бути замінений іншими відомими агентами поліпшення в'язкості, як наприклад метилцелюлоза або пропілцелюлоза. Natrosol® 250 ННХ є комерційно доступним від Hercules, Inc., розташований в Веллінгтон, Делавер.

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

Оскільки буде очевидним кваліфікованому спеціалісту в даній області техніки, композиція може змінюватися, щоб впливати на певні властивості. Наприклад, концентрація біоадгезивного полімеру може бути скоректована, щоб забезпечити більшу або меншу біоадгезію. В'язкість може змінюватися за допомогою зміни pH або за допомогою зміни концентрації полімеру або гелеутворювача. pH також може змінюватися за обставин, щоб впливати на норму вивільнення або біоадгезивності складу. Всі інгредієнти добре відомі і легко доступні від відомих в промисловості постачальників.

В переважному втіленні, винахід включає вагінальну композицію, яка містить полікарбофіл і пероксид карбаміду в синергічній суміші, розроблену, щоб вивільняти пероксид протягом, принаймні 24 годин.

Переважаю, відсоток джерела пероксиду, що входить до фармацевтичної композиції є звичайно між 0,01% і 15%, але більш переважно між 0,1% і 10% і найбільш переважно між 0,25% і 7%.

Загалом, наявність джерела пероксиду в кількості дозування фармацевтичної вагінальної композиції, де кількість дозування знаходиться в межах між 0,5г і 2,5г, і джерело пероксиду знаходиться в кількості, приблизно, 0,01мг і 500мг. Переважаю, проте, джерело пероксиду присутнє в композиції в кількості між, приблизно, 0,1мг до 75мг і більш переважно в кількості 1мг до 50мг.

Кількість пероксиду у складі є звичайно між 0,0035мг до 350мг. Переважаю, проте, склад звичайно містить між 0,01мг до 100мг і більш переважно між 0,1мг і 75мг пероксиду.

Даний винахід, крім того, відноситься до способу лікування або запобігання вагінального зараження суб'єкту. Спосіб відноситься до введення вагінальної синергічної суміші біоадгезиву, складу тривалого вивільнення, що вивільнює і підтримує низьку концентрацію пероксиду.

Спосіб може використовуватися, щоб підтримувати нормальну вагінальну діяльність флори. Наприклад, якщо пацієнт є вагітним і особливо, якщо вони сприйнятливі до викиднів, кількість дозування фармацевтичних композицій, описаних в

даному винаході, може бути введена пацієнту для лікування або запобігання БВ. Як обговорено вище, БВ протягом вагітності має вплив щодо якості ембріонального імплантування та потенційно може викликати передчасні пологи. Даний винахід корисний при запобіганні або лікуванні БВ у вагітної жінки або жінках, що намагаються завагітніти, і таким чином скоротити ризик викидню та низької ваги народжених немовлят.

Композиції, описані в даному винаході, можуть вводитися пацієнту за допомогою введення у вагінальну порожнину, використовуючи аплікатори, що є відомими із рівня техніки, як наприклад (без обмеження даного винаходу) плунжеру, спринцювання та вручну. Одним із способів доставки є використання пристрою, подібного до того, що описаний в патентах США на промисловій зразок №D345,211 та D375.352. Ці пристрої є продовгуватими порожніми трубчастими контейнерами, з одним кінцем, здатним до відкривання та іншим кінцем, що містить більшість композиції, які доставляються в закритому контейнері, який може використовуватися, відносно легко пацієнтом. Контейнери, також, містять склад та лікувальний агент, і є закритими, стерильними до використання. При використанні, такий контейнер відкривається і відкритий кінець вставляється в вагіну, тоді як інший кінець натискають, щоб доставити вміст контейнера у вагіну, як наприклад введення там-

пона або інших матеріалів, або протизаплідних засобів. "Заповнений" продукт може таким чином містити одиничну дозу або багаторазові дози продукту.

Кількість фармацевтичної вагінальної композиції, що міститься в дозі, є загалом принаймні близько 0,5г, і не є більшою, ніж приблизно 3г. Типова і дійсна переважна доза знаходиться в вигляді гелю в діапазоні, приблизно від 0,75г до приблизно 2г і більш переважно приблизно від 1г до 1,5г в дозі.

Переважно, доза може бути розроблена таким чином, щоб приймати її кожного разу двічі або більше днів, або не частіше одного або менше разів на тиждень. Переважно, доза розроблена таким чином, що дозу приймають тільки один раз на день і більш переважно двічі в тиждень або навіть щотижня.

Приклади

Наступні приклади ілюструють переважні склади винаходу. Всі відсотки базуються на вагових відсотках одержаного складу, якщо не вказано інше та все в цілому дорівнює 100ваг.%. Джерела перексиду, що використовуються для ілюстративних цілей в цих прикладах, були перексидом карбаміду і перексидом бензоїлу, але як пояснено вище, можуть використовуватися окремі різні джерела перексиду.

Таблиця

| | | | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|
| Пероксид карбаміду альтернативні склади | | | | | |
| Пероксид карбаміду | 0,10% | 0,10% | 0,25% | 1,00% | 0,25% |
| Полікарбофіл USP | 2,00% | 2,00% | 2,00% | 2,00% | 1,00% |
| Carbopol 974P | 1,00% | 1,00% | 1,00% | 1,00% | - |
| Natrosol® 250 HNH | - | - | - | - | 2,00% |
| Гліцерин USP/BP | 12,90% | 15,00% | 12,90% | 12,90% | 12,90% |
| Сорбінова кислота NF/EP | 0,08% | 0,80% | 0,08% | 0,08% | 0,08% |
| Метилгідроксибензоат | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% |
| Очищена вода | 83,74 | 80,92% | 83,59% | 82,84% | 83,59% |
| УСЬОГО | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Пероксид карбаміду альтернативні склади | | | | | |
| Пероксид карбаміду | 0,25% | 5,00% | 5,00% | 10,00% | 14,00% |
| Полікарбофіл USP | 1,00% | 2,00% | 1,00% | 2,00% | 2,00% |
| Carbopol 974P | - | 1,00% | - | 1,00% | 1,00% |
| Natrosol® 250HNH | 2,00% | - | 2,00% | - | - |
| Гліцерин USP/BP | 14,00% | 12,90% | 12,90% | 12,90% | 12,90% |
| Сорбінова кислота NF/EP | 0,08% | 0,08% | 0,08% | 0,08% | 0,08% |
| Метилгідроксибензоат | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% |
| Очищена вода | 82,49% | 78,84% | 78,84% | 73,84% | 69,84% |
| УСЬОГО | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Пероксид бензоїлу альтернативні склади | | | | | |
| Пероксид бензоїлу | 0,20% | 0,20% | 0,50% | 0,50% | 0,50% |
| Полікарбофіл USP | 2,00% | 2,00% | 2,00% | 1,00% | 1,00% |
| Carbopol 974P | 1,00% | 1,00% | 1,00% | - | - |
| Natrosol® 250HNH | - | - | - | 2,00% | 2,00% |
| Гліцерин USP/BP | 12,90% | 15,00% | 12,90% | 12,90% | 14,00% |
| Сорбінова кислота NF/EP | 0,08% | 0,80% | 0,08% | 0,08% | 0,08% |
| Метилгідроксибензоат | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% |
| Очищена вода | 83,64% | 80,82% | 83,34% | 83,34% | 82,24% |
| УСЬОГО | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| Пероксид бензоїлу альтернативні склади | | | | | |
| Пероксид бензоїлу | 1,00% | 5,00% | 5,00% | 10,00% | 14,00% |

Продовження таблиці

| | | | | | |
|-------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Полікарбофіл USP | 2,00% | 2,00% | 1,00% | 2,00% | 2,00% |
| Carbopol 974P | 1,00% | 1,00% | - | 1,00% | 1,00% |
| Natrosol® 250 ННХ | - | - | 2,00% | - | - |
| Гліцерин USP/BP | 12,90% | 12,90% | 12,90% | 12,90% | 12,90% |
| Сорбінова кислота NF/EP | 0,08% | 0,08% | 0,08% | 0,08% | 0,08% |
| Метилгідроксибензоат | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% | 0,18% |
| Очищена вода | 82,84% | 78,84% | 78,84% | 73,84% | 69,84% |
| УСЬОГО | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |

Згадані вище складі можуть бути скоректовані, щоб максимізувати індивідуальну доставляючу систему, що використовують. Наприклад, відзначимо, що склад з 14% пероксиду карбаміду звичайно використовувався б з режимом дозування, що потребує менш частих введень композиції. З композиції, що має високу концентрацію пероксиду, низька концентрація пероксиду могла б вивільнятися протягом тривалішого періоду, мінімізуючи кількість дози, потрібної для введення щодня або щотижня.

Будь-які і всі публікації і заявки на патент, згадані в цьому описі, вказують на рівень техніки, до

якого належить цей винахід. Всі публікації і заявки на патент в даному винаході об'єднані за допомогою посилання такою ж мірою, як кожна індивідуальна публікація або заявка на патент була зокрема і конкретно вказана у вигляді посилання.

Слід розуміти, що винахід не має обмежень точною конфігурацією як ілюстровано і описано в даному винаході. Відповідно, всі відповідні модифікації легко досягаються за допомогою рівня техніки, розкритого в даному винаході, або стандартним експериментуванням, вважають, що зміст і межі винаходу визначаються формулою винаходу.