



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 95691

(13) C2

(51) МПК (2011.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 9/00

A61P 15/00

A61K 31/167 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ВАГІНАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ

1

2

(21) а200912788

(22) 09.12.2009

(24) 25.08.2011

(31) 60/330,684

(32) 29.10.2001

(33) US

(31) 10/278,912

(32) 24.10.2002

(33) US

(62) 20040403211, 28.04.2004

(46) 25.08.2011, Бюл.№ 16, 2011 р.

(72) ЛЕВАІН ГОВАРД Л., US, БОЛОГНА ВІЛЬЯМ
ДЖ., US, ДЕ ЗІГЛЕР ДОМІНІК, СН/СН(73) КОЛУМБІА ЛАБОРАТОРІС (БЕРМУДА) ЛІМІ-
ТЕД, ВМ

(56) WO 91/06290 A, 16.05.1991

WO 98/56323 A, 17.12.1998

(57) 1. Фармацевтична вагінальна композиція для зниження або полегшення маткової дисритмії, яка містить антидисритмічний лікувальний агент у концентрації від 1 % до 12,5 % за вагою та фармацевтично прийнятний біоадгезивний носій, який вивільняє лікувальний агент протягом тривалого періоду часу після введення, в якій антидисритмічний лікувальний агент вибирають з прилокаїну, мепівакаїну, бупівакаїну, ропівакаїну, етидокаїну,

мексилетину, морицизину, пропафенону, флекаїніду та прокаїнаміду.

2. Композиція для застосування за п. 1, яка **відрізняється** тим, що носій містить біоадгезивний, такий, що набухає у воді, нерозчинний у воді, перехресно зшитий полімер полікарбоксильної кислоти.

3. Композиція для застосування за п. 2, яка **відрізняється** тим, що полімер містить полікарбофіл.

4. Застосування антидисритмічного лікувального агента та фармацевтично прийнятного біоадгезивного носія, який вивільняє лікувальний агент протягом тривалого періоду часу після введення, у виробництві ліків для вагінального введення для зниження або полегшення маткової дисритмії, яке **відрізняється** тим, що антидисритмічний лікувальний агент присутній у концентрації від 1 % до 12,5 % за вагою і його вибирають з прилокаїну, мепівакаїну, бупівакаїну, ропівакаїну, етидокаїну, мексилетину, морицизину, пропафенону, флекаїніду та прокаїнаміду.

5. Застосування за п. 4, яке **відрізняється** тим, що носій містить біоадгезивний, такий, що набухає у воді, нерозчинний у воді, перехресно зшитий полімер полікарбоксильної кислоти.

6. Застосування за п. 5, яке **відрізняється** тим, що полімер містить полікарбофіл.

Посилання до відповідної заявки

Дана заявка підтверджує пріоритет попередньої заявки США, №60/330,684, зареєстрованої 29 жовтня 2001, зміст якої включений в дану заявку у вигляді посилання.

Галузь техніки до якої відноситься винахід

Цей винахід відноситься до фармацевтичної композиції для зниження або запобігання тазового болю, пов'язаного з маточною дисритмією, і також до її застосування у виробництві ліків. Цей винахід сфокусований частково на локальному, типовому використанні лікувальних агентів абсорбції в лока-

льних тканинах, щоб запобігати або лікувати біль в основі якого лежать анормальні або небажані стиснення мускулу, які викликають біль або дискомфорт, краще, ніж просто полегшуючи або пригнічуючи біль, що виникає, або дискомфорт без ефективного результату.

Суть винаходу

Тазовий біль може бути переривистий або періодичний, або може бути хронічним і різким, але він часто пов'язаний з маточною дисритмією - абнормальними, розладними, хаотичними скороченнями матки. Тазовий біль часто відчувають протя-

(13) C2

(11) 95691

(19) UA

гом менструації, як болючу менструацію, або дисменорею. Жінки з хронічним тазовим болем, пов'язаним з менструацією, часто проводять один день кожного місяця в ліжку, а також можуть мати додатковий день кожного місяця зі зменшеної діяльності через серйозність болю. Тазовий біль може також викликатися тазовими зараженнями і хворобами сечового тракту або кишечника.

Хронічний тазовий біль є звичайним у жінок в групі репродуктивного віку. Це викликає непрацездатність та нездужання і приводить до істотних витрат на охорону здоров'я. Усюди жінка має приблизно 5% ризику наявності хронічного тазового болю за деякий період часу протягом життя. У пацієнтів з попереднім діагнозом тазової запальної хвороби цей ризик збільшений вчетверо до приблизно 20%. Недавні епідеміологічні дані Сполучених Штатів показали, що 14,7% жінок в репродуктивному віці повідомляють про хронічний тазовий біль. В сумі, 15% цих жінок з хронічним тазовим болем повідомляють про втрачений робочий час і 45% повідомляють про зменшення робочої продуктивності. В Сполучених Штатах 10% амбулаторних гінекологічних консультацій направлені на хронічний тазовий біль і 40% лапароскопій виявляють хронічний тазовий біль.

Патогенез хронічного тазового болю є недостатньо зрозумілим. Часто, дослідження лапароскопією може виявити ендометріозіс, м'яко-помірний, або може не виявити ніякого очевидного приводу для болю. Є окремі можливі пояснення для хронічного тазового болю, включаючи невиявлений больовий синдром кишки, судинну гіпотезу, де біль викликаний тазовими венами, в яких потік крові помітно зменшений і таким чином впливає на функціонування спинного мозку і головного мозку, викликаючи у жінок хронічний тазовий біль. Оскільки патофізіологія хронічного тазового болю не добре зрозуміла, його лікування часто є незадовільним і обмеженим для полегшення симптому. В даний час, головні підходи до лікування включають симптоматичне лікування болю ліками, хірургічним втручанням, або можливо психотерапією і консультуванням.

Дуже мало відомо про ефективне фармакологічне лікування хронічного тазового болю, не зважаючи на той факт, що це є дуже загальним хронічним больовим синдромом. Декілька окремих фармакологічних класів ліків були використані, щоб полегшити симптоматичний біль та дискомфорт, краще ніж лікують або запобігають лежачій в основі причини у пацієнтів з хронічними больовими синдромами: нестероїдні антизбудливі ліки, антиконвульсанти, місцеві анестезуючі засоби і опіоїди. Дуже мало досліджень зосередилося на існуючому лікуванні або запобіганні лежачої в основі причини – маточні дискінетичні стиснення - у відповідності до лікування або запобігання при хронічному тазовому болю.

Дисменорею пов'язують з болем, звичайно зв'язаним з менструальним циклом, і яка може бути первинною або вторинною. Більшість жінок відчувають первинну дисменорею деякий час протягом їх життя. Біль викликає судому або загострюється принаймні декілька перших днів менструального періоду. Він може віддаватися у спині,

стегнах, або глибоко в тазі. В деяких випадках відбувається нудота або блювання. Вторинна дисменорея може проявлятися завдяки ендометріозісу або шийковому стенозу або, якщо це пов'язано з сильним менструальним потоком, фіброїдам, анденоміозісу, або великими ендометральними поліпами.

Для того, щоб забезпечити місцеву або регіональну блокаду протягом тривалого періоду, клінічні лікарі в даний час вводять місцеві анестезуючі засоби, що призначаються через катетер або шприц в місце, де біль має блокуватися. Це вимагає повторного введення, де біль має блокуватися за період більший, ніж один день, або як кулька, або через присутній катетер, сполучений з насосом вливання. Ці методи мають недолік потенційного спричинення необоротного ушкодження нервів або оточуючих тканин завдяки коливанням концентрації і високого рівня анестезуючого засобу. Крім того, анестезуючий засіб, що вводиться такими методами, є в цілому необмеженим в зазначеній області, не доставляється в лінійній, безперервній формі. У всіх випадках, знеболювання рідко триває довше, ніж від шести до дванадцяти годин, звичайно від чотирьох до шести годин. У випадку з насосом, лінійні вливання є утрудненими через положення і безпеку, пацієнт обмежується, заморожуючи рухливість і, коли пацієнт є малюком або розумово ослабленим, може випадково від'єднатися насос.

Патент США, № 5,700,485 розкриває метод і пристрій для введення місцевого анестезуючого засобу, поєднаного з полімером, що біорозкладається, з'єднаним з мікросферами. Пролонговане вивільнення анестезуючого засобу досягається за допомогою введення глюкокортикоїду.

Завдяки тому, що висока систематична анестезуюча концентрація може викликати роздратування або опіки у вагіні, також як і інші шкідливі побічні ефекти, є необхідність утримувати систематичне розповсюдження низької анестезії. Таким чином, існує потреба в складі, в якому місцеві анестезуючі засоби поширювалися б переважно в шийку за пролонгований період часу, гарантуючи достатню анестезію для лікування тазового болю завдяки дисритмічним умовам, поки утримується низьке систематичне розповсюдження.

Подібним чином, високі систематичні рівні інших анти-дисритмічних лікувальних агентів можуть привести до несприятливих побічних ефектів, деякі з яких можуть бути серйозними. Багато класичних анти-аритмічних (і інших анти-дисритмічних) агентів безпосередньо мають здатність викликати коронарну аритмію. Інші шкідливі побічні ефекти включають, без обмеження, нудоту, одутлий або жовтизнаний вигляд, пролапс глаукоми, запор, приступи, тремтіння, аплазію кісткового мозку, легеневий фіброз, гіпотонію, зниження серцевої активності, діарею і викликаючи пронос гіпокалемію, і імунологічні реакції, як наприклад, тромбоцитопенія, запалення печінки, або депресія кісткового мозку. Таким чином, використання анти-дисритмічного агента для лікування або запобігання маточної дисритмії повинно ретельно уникати систематичних рівнів, які могли б викликати коронарні проблеми або інші небажані побічні ефекти.

Відповідно, існує потреба в складі, що повинен у визначеному місці і переважно, доставляти анти-дисритмічні лікувальні агенти, щоб лікувати або запобігати тазовому болю в результаті дисритмії, або лікувати або запобігати безплідності, пов'язаної з дисритмією. Склад повинен уникати рівнів крові агента лікування, достатньо високого, щоб викликати шкідливі побічні ефекти, протягом досягнення достатніх місцевих тканинних рівнів агента лікування, щоб забезпечити бажаний терапевтичний анти-дисритмічний ефект.

Скорочений опис винаходу

Даний винахід відноситься до фармацевтичної вагінальної композиції для зниження або полегшення маточної дисритмії, що містить анти-дисритмічний лікувальний агент у концентрації від 1% до 12,5% за вагою та фармацевтично прийнятний біоадгезивний носій, який вивільняє лікувальний агент протягом тривалого періоду часу після введення, в якій анти-дисритмічний лікувальний агент вибирають з прилокаїну, мепівакаїну, бупівакаїну, ропівакаїну, етидокаїну, мексилетину, морицизину, пропафенону, флекаїніду та прокаїнамиду.

Винахід також відноситься до застосування анти-дисритмічного лікувального агента та фармацевтично прийнятного біоадгезивного носія, який вивільняє лікувальний агент протягом тривалого періоду часу після введення, у виробництві ліків для вагінального введення при зниженні або полегшенні маткової дисритмії, причому анти-дисритмічний лікувальний агент присутній у концентрації від 1% до 12,5% за вагою і його вибирають з прилокаїну, мепівакаїну, бупівакаїну, ропівакаїну, етидокаїну, мексилетину, морицизину, пропафенону, флекаїніду та прокаїнамиду.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає ефективну кількість лікувального агента, призначену для зменшення або полегшення маточної дисритмії за допомогою нормалізації розповсюдження нервових імпульсів та/або нервових імпульсів або клітинно-клітинної комунікації (тобто, швидше, повільніше, або більш послідовно), що викликає абнормальне або небажане стиснення, разом з фармацевтично прийнятним біоадгезивним носієм. Такі анти-дисритмічні лікувальні агенти включають місцеві анестезуючі засоби, класичні "антиаритміки", які звичайно пов'язані з використанням для лікування коронарних дисритмій, блокувальники каналу кальцію і агенти автокоїда, як наприклад простагландини, і блокувальники простагландину, нестероїдні анти-збудливі ліки ("NSAIDS"), COX-інгібітори, інгібітори тромбоксан синтази та інгібітори лейкотрину.

Місцеві анестезуючі засоби загалом визначаються як ліки, які можуть використовуватися, щоб забезпечити місцеве знеболення або полегшення болю, за допомогою запобігання розповсюдження нервових імпульсів, що передають або повідомляють про відчуття болю. Місцеві анестезуючі засоби, які використовуються у даному винаході, можуть включати будь-який такий анестезуючий засіб, відомий з будь-якого звичайного рівня техніки. Лідокаїн є переважним анестезуючим засобом для використання у даному винаході. Інші місцеві анестезуючі засоби, які можуть використовувати-

ся, включають кокаїн, хлоропрокаїн, тетракаїн, прілокаїн, мепівакаїн, бупівакаїн, левобупівакаїн, артикаїн, ропівакаїн, фенол, безнокаїн, прамоксин, диклонін, етидокаїн, прокаїн, пропараккаїн, дибукаїн та прамоксин.

Класичні анти-аритмічні агенти загалом використовуються для лікування або запобігання коронарних аритмій. Такі лікувальні агенти включають, наприклад, лідокаїн, фенітоїн, мексилетин, токаїнід, прокаїнамід, хінідин, диспірамід, морицизин, пропафенон, флекаїнід, соталол, бретиліум, амідарон, верапаміл, дилтіазем, дигоксин, дигітоксин, анденозин, пропранолол, есмолол та N-ацетил прокаїнамід.

Блокувальники каналу кальцію використовуються як коронарні анти-аритмічні агенти внаслідок їх дій на SA і AV нарости. Ці агенти прагнуть також зменшити коронарний судинний опір і збільшити коронарний потік крові. Приклади блокувальників каналу кальцію включають, без обмеження, амлодипін, беприділ, дилтіазем, фелодипін, ізрадипін, нікардипін, ніфедипін, німодипін та верапаміл. Найзагальніші побічні ефекти викликаються надмірним судинорозширенням, і можуть викликати запаморочення, гіпотонію, головний біль, пальцеподібну дисестезію та нудоту. Інші побічні ефекти включають запор, погіршення ішемії міокарду, і периферійний або легеневий набряк.

Простагландини і подібні сполуки називаються ейкозаноїдами, через їх загальне структурне походження. Ейкозаноїди також включають лейкотріни та тромбоксан A₂. Простагландини часто є сильними судинорозширювачами та/або судиннозвужувачами. Без сумніву, простагландини скорочують систематичний кров'яний тиск і збільшують потік крові в більшість органів, поки інші загалом збільшують серцевий вихід. Лейкотріни прагнуть скоротити коронарний потік крові, й тромбоксан A₂ є могутнім судиннозвужувачем.

Інгібітори ейкозаноїдів або ейкозаноїд біосинтезу включають блокувальники простагландину, інгібітори тромбоксан синтази, інгібітори лейкотріну, інгібітори NSAIDS (Не Стероїдні Анти-Збудливі Ліки) та COX інгібітори. Блокувальники або речовини, які заважають біосинтезу або біоактивності різноманітних ейкозаноїдів або попередників ейкозаноїду, можуть також збільшити або зменшити число стиснень, не впливаючи на ритм. Це може відбуватися через непрямий механізм за допомогою дії периферійної або попередньої активності або синтезу.

Інгібітори тромбоксан синтази включають, наприклад, пірмагел та дазоксиден.

Інгібітори лейкотріну включають, наприклад, циліютон.

NSAIDS включають, наприклад, діклофенак, етодолак, фенпрофен, лурбіпрофен, ібупрофен, індометацин, кетопрофен, кеторолак, меклофенат, фенарову кислоту, мелоксикам, набуметон, напроксин, оксапрозин, піроксикам, суліндак та толметін.

Інгібітори COX включають, наприклад, аспірин, целококсиб, рофекоксиб та валдекоксиб.

Біоадгезивний носій включає біоадгезив, набухаючий у воді, але нерозчинний у воді зшитий кар-

боксильний полімер. Переважно, носій, який може знаходитися у формі гелю, містить основу полікарбофіл, що розроблений таким чином, щоб надати контрольоване, тривале вивільнення місцевого анестезуючого засобу через вагінальну слизову оболонку. Подібні склади для введення різних лікувальних агентів для інших цілей описані в патентах США, №5,543,150 та №6,126,959, зміст яких включений в дану заявку у вигляді посилання.

Патент США, №5,543,150 відкриває і заявляє використання подібних тривало-вивільняючих вагінальних складів з прогестероном, щоб забезпечити перший маточний пропускний ефект: направлений, місцево доставляючий прогестерон, щоб проводити секреторні перетворення виділення ендометріуму протягом підтримання дуже низьких рівнів сироватки крові прогестерону. Так само, патент США, №6,126,959 розкриває та заявляє використання та композицію інших подібних складів тривалого вивільнення для вагінальної доставки лікувальних агентів, щоб проводити місцеву дієвість, також не викликаючи шкідливих рівнів крові лікувального агента.

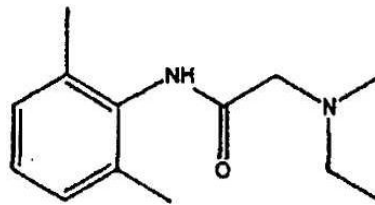
Винахід також відноситься до лікування або запобігання тазового болю, який включає введення вагінальної композиції. Таке введення демонструє терапевтичну перевагу при лікуванні або запобіганні тазового болю, пов'язаного з маточною дисритмією.

Переважно, композиція вводиться в дозах, які містять від 1% до 12,5% концентрацій лікувального агента. Наприклад, лідокаїн може бути введений як лікувальний агент в концентраціях дозування 2%, 5% та 10%.

Композиція винаходу має бути застосована вагінально і може складатися як будь-яка відповідна вагінальна композиція, як наприклад, без обмеження, гелю або крему або навіть як гелеподібні таблетки для введення. Після введення композиція поширюється через вагінальну слизову оболонку в задану тканину. Полегшення болю забезпечується лікуванням або запобіганням причини або джерела болю, тобто, збільшене або дисритмічне скорочування.

Лікувальні агенти в даних композиціях поширюються у високих концентраціях в міометрії, щоб змінити дисфункціональне маточне скорочування для контролю болю, пов'язаного з цим. Систематичне розповсюдження агента лікування залишається на низькому рівні, надаючи можливість лікувати, уникаючи несприятливих систематичних побічних ефектів. Залежачи від обох, агента лікування та складу, який може бути зміненим, щоб розширити або скоротити тривалість вивільнення лікувального агента, вивільнення і ефективність лікувального агента може легко продовжуватися протягом принаймні приблизно 48 годин або більше.

Переважно, місцевий анестезуючий засіб, що використовується в даному винаході, є лідокаїном. Лідокаїн є антидисритмічним агентом, оскільки є найбільш місцевим анестезуючим засобом. Його хімічна формула - 2-(діетиламіно)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід. Його молекулярна вага 234,34. Його структурна формула:



Лідокаїн є надзвичайно безпечним, ефективним анестезуючим засобом, коли він доставляється до визначеного місця до місцеположення дії - проте істотні рівні сироватки крові лідокаїну можуть також викликати несприятливі побічні ефекти. Він має напівперіод розпаду приблизно від 1,5 до 2 годин, який є достатньо довгим, що робить його практичним, щоб використовувати в складах тривалого вивільнення.

Вибрані специфічні медокаментозні склади призначення включають зшитий полікарбоксильний кислотний полімерний склад, загалом описаний в патенті США, №4,615,697 ("патент 697"), зміст якого включений в дану заявку у вигляді посилання. Взагалі, принаймні приблизно 80% мономеру полімеру в такому складі повинно містити принаймні один функціональний карбоксил. Зшитий агент повинен бути присутній в такій кількості, щоб забезпечити достатню біоадгезію, щоб дозволити системі залишитися приєднаною до зазначених епітеліальних поверхонь протягом достатнього часу, щоб забезпечити бажане дозування, що має місце. Звичайно, вищі дози можуть складати легко за допомогою одного із рівнів техніки, щоб забезпечити їх більш повільне вивільнення протягом довшого періоду часу; ключовим чинником є кількість лікувального агента введеного за проміжок часу, тоді як концентрація складу може зворотно змінюватися з кількістю складу за одиницю дозування, або безпосередньо з тривалістю вивільнення лікувального агента. Іншими словами, вища концентрація лікувального агента в складі може доставлятися повільніше, та/або в меншій дозі складу, щоб досягти того ж повного відношення доставленого лікувального агента.

Для вагінального введення, склад переважно залишається приєднаним до епітеліальних поверхонь за період приблизно від 24 до 48 годин. Такі результати можуть вимірюватися клінічно за різні періоди часу, за допомогою тестування зразків з вагіни на зниження pH завдяки безперервній присутності полімеру. Цей рівень біоадгезії загалом досягнутий, коли зшитий агент присутній в приблизно від 0,1 до 6 вагових відсотків полімеру, переважно приблизно від 1 до 2 вагових відсотків. Біоадгезія може також бути виміряна використовуючи комерційно доступні поверхневі тензіометри, що використовуються для вимірювання сили адгезії.

Склад полімеру може бути скоректовано таким чином, щоб контролювати ступінь вивільнення місцевого анестезуючого засобу, такого як лідокаїн, за допомогою варіювання кількості зшитого агента в полімері. Прийнятні зшиті агенти включають дивінілгліколь, дивінілбензол, N,N-діалілакриламід, 3,4-дигідрокси-1,5-гексадієн, 2,5-диметил-1,5-гексадієн та подібні агенти.

Переважно полімер, який використовують як склад, є полікарбофілом, U.S.P., який комерційно доступний від Noveon, Inc., Клівленд, Огайо під торговим маркою NOVEON®-AA1. Полікарбофіл - це поліакрилова кислота, зшита з дивінілгліколем.

Інші корисні біoadгезивні полімери, які можуть використовуватися в таких медокаметозних доставляючих системах наведені в патенті 697. Наприклад, вони включають поліакрилові кислотні полімери зшиті з 3,4-дигідрокси-1,5-гексادیеном і поліметакрилові кислотні полімери, зшиті з дивінілбензолом.

Звичайно, ці полімери не використовувалися в їх сольових формах, тому що це зменшило б їх біoadгезивну здатність. Двовалентні солі, такі як солі кальцію, призводять найбільше зменшення біoadгезії. Моновалентні солі, такі як натрієві солі, звичайно не зменшують біoadгезію як більшість.

Такі біoadгезивні полімери можуть бути виготовлені традиційно радикально вільними способами полімеризації, що використовують ініціатори, такі як пероксид бензоїлу, азобісізобутиронітрилу та подібні. Подібні підготовки корисних біoadгезивів описані в патенті 697.

Біoadгезивний склад може знаходитися у формі гелю, крему, таблетки, пілюлі, капсули, супозиторії, плівки або будь-якої іншої фармацевтично прийнятної форми, яка застосовується у слизовій оболонці і не легко вимивається. Переважний склад в даному винаході знаходиться у формі гелю.

Додатково, добавки, що описуються в патенті 697, можуть змішуватись із зшитим полімером у складі для максимально бажаної ефективності системи доставки або для зручності хворого. Такі добавки включають, без обмеження даного винаходу, змащувальний матеріал, пластифікуючі агенти, консерванти, гелеутворювачі, таблеткоутворювачі, пілюлеутворювачі, супозиторію, плівкоутворювачі, кремоутворювачі, руйнуючі агенти, покривачі, зшивачі, розріджувачі, фарбуючі агенти, смакові агенти та/або ароматизатори, зволожувачі, агенти контролю в'язкості, агенти, що регулюють pH, та подібні агенти.

Дані композиції можуть доставлятися у вагінальну порожнину, як відомо із рівня техніки, як наприклад (без обмеження даного винаходу) використовуючи плунжер, спринцювання та вручну. Один 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 інший кінець, що містить більшість композиції, яка доставляється в закритому контей-

нері, який може використовуватися, відносно легко хворим. Згадані контейнери, також, містять склад та лікувальний агент, і є стериліми до використання. При використанні такий контейнер відкривається і відкритий кінець вставляється в вагіну, тоді як інший кінець натискають, щоб доставити вміст контейнера у вагіну.

Даний винахід, таким чином, може використовуватися для лікування, що лежить в основі причини болю, за допомогою доставки достатньої кількості лікувального агента до інфікованої тканини протягом тривалого періоду часу. Система доставки забезпечує постійне джерело ліків, які досягають концентрацій, що призводить до скорочування тканини, протягом утримання систематичних концентрацій низькими, достатніми, щоб уникати несприятливих ефектів.

Місцевий анестезуючий засіб загалом буде використовуватися в його основній або апропонній формі. В цій формі анестезуючі засоби є тільки незначно розчинними у воді. В іншій формі, анестезуючі засоби можуть використовуватися як водорозчинні солі, такі як гідрохлориди. Непротонована форма анестезуючого засобу є необхідною для дифузії через клітинні мембрани, щоб досягти місцеположення дії. Катіоноактивні різновиди взаємодіють переважно з Na^+ каналами. В переважному втіленні, анестезуючий засіб використовується в його основній формі і є суспендованим в гелі або гелеподібну таблетку для доставки.

Місцеві анестезуючі засоби, такі як лідокаїн, діють на маточний мускул як антиаритмік і протидіють маточній дискінезії як засіб запобігання болю маточного защемлення, пов'язаного з дискінезією більше, чим частота стиснень. Анестезуючі засоби також запобігають ендометріозісу за допомогою обмеження протидії менструації, викликаній дисритмічними стисненнями і можуть також допомогти розповсюдженню сперми у жінок з безплідністю, зв'язаною з м'яким ендометріозісом, що пов'язаний з дисменореєю.

Типові оральні або ін'єкційні форми анестезуючих засоби повинні б досягти високих рівнів крові для того, щоб досягти маточних рівнів тканини, достатніх, щоб продемонструвати антидисритмічну ефективність. Навіть так звані "ініціюючі точки" введення прагнули б викликати вищі рівні крові і справжні чіткі недоліки відносно зручності і комфорту введення при порівнянні з даними складами.

Приклади

Наступні приклади складів можуть робитися відповідно даного винаходу. Всі інгредієнти вказані у вагових відсотках.

	Пр. 1	Пр. 2	Пр. 3	Пр. 4	Пр. 5	Пр. 6
Гідрохлорид лідокаїну 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
Сорбінова 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
Очищена вода USP/EP	77,69	77,69	77,94	77,69	75,59	77,94
	Пр. 7	Пр. 8	Пр. 9	Пр. 10	Пр. 11	
Гідрохлорид лідокаїну USP	12,30	12,30	12,30	2,46	2,46	
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	
Сорбінова кислота NF/EP	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	
Очищена вода USP/EP	70,82	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 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
Сорбінова 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
Очищена вода USP/EP	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 HHX	2,00	1,00	-	2,00	2,00	
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90	
Сорбінова кислота NF/EP	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18	
Очищена вода USP/EP	78,12	78,12	78,62	81,87	82,12	

	Пр. 23	Пр. 24	Пр. 25	Пр. 26	Пр. 27	Пр. 28
Ділтiazем	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 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
Сорбінова 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
Очищена вода USP/EP	81,34	81,34	81,59	81,34	79,24	81,59

	Пр. 29	Пр. 30	Пр. 31	Пр. 32	Пр. 33
Ділтiazем	3,50	3,50	3,50	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 HHX	2,00	1,00	-	2,00	2,00
Гліцерин USP/BP	12,90	12,90	12,90	12,90	12,90
Сорбінова кислота NF/EP	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
Метилгідроксибензоат NF, EP	0,18	0,18	0,18	0,18	0,18
Очищена вода USP/EP	79,62	79,62	80,12	81,87	82,12

Не обмежуючий приклад прийнятного складу для вагінальної доставки пероксиду включає полікарбофіл, карбопол, Natrosol® 250 HHX, гліцерин, сорбінова кислота, метилгідроксибензоат та очищена водна суміш з анти-дисритмічним засобом, переважно лідокаїном або ібупрофеном.

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

Карбопол - це гелеутворювач, переважно Carbopol 974P, але може замінюватися на інший гелеутворювач, включаючи, але не обмежуючи Carbopol 934P, Carbopol 980, метилцелюлозу або пропіл целюлозу.

Natrosol® 250 HHX - це агент поліпшення в'язкості, який може бути замінений іншими відомими агентами поліпшення в'язкості, як наприклад метилцелюлоза або пропілцелюлоза.

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

Як буде очевидно 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 біоадгезивність складу. Всі інгредієнти добре відомі і легко доступні від відомих в промисловості постачальників.

Таким чином, даний винахід забезпечує використання і композицію для вагінального введення анти-дисритмічних агентів для лікування тазового болю, пов'язаного з дисритмією. Склад тривалого вивільнення робить можливим ефективне місцеве лікування без також виклику рівнів крові, достатніх, щоб індукувати несприятливі побічні ефекти.

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.

