

Дана заявка підтверджує пріоритет попередньої заявки США No. 60/058,789, зареєстрованої 12 вересня 1997р., зміст якої включений в дану заявку у вигляді посилання.

Винахід відноситься до фармацевтичної композиції і способу її місцевого застосування для лікування або профілактики дисменореї або передчасних пологів.

Дисменорея і передчасні пологи поширені у значній кількості американських жінок; однак для обох цих розладів досі не створено задовільних способів лікування. Дисменорея, або менструальні спазми, спостерігаються в середньому більш ніж у 50% жінок і приводять до частої тимчасової або повної втрати працездатності. Andersch, B., Milsom I., An Epidemiologic study of young women with dismenorrhea, A.J.O.G., 144:655-60 (1982). У молодих жінок дисменорея зустрічається дещо частіше за середній показник і спостерігається у 67-72%. Harlow, S.D., Parck M., A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women, Br. J. Obstet. Gynaecol., 103:1134-42 (1996). На сильні болі скаржаться від 7% до 15% жінок (Див. там же).

Підраховано, що тільки в Сполучених Штатах 140 мільйонів робочих і учбових годин на рік втрачається через цей стан. Klein, J.R., Litt, I.F., Epidemiology of adolescent dismenorrhea, Pediatrics, 68:6661-64 (1981). Близько 42% студенток університетів США у віці 17-19 років вимушені принаймні один раз пропускати заняття із-за дисменореї (Див. там же). Близько 15% молодих жінок на 1-3 дні в місяць втрачають працездатність, і дисменорея є основною причиною короткострокових пропусків учбових занять серед дівчат (Див. там же). Цей розлад, з урахуванням його регулярного повторення, приводить до значних соціальних, освітніх і економічних втрат в цій країні.

Дисменорея полягає в хворобливих маткових спазмах і часто супроводжується такими симптомами, як нудота, блювота, діарея і болі в попереку. Лікування дисменореї в цей час зводиться до використання нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Ці засоби включають, наприклад, напроксен, ібупрофен, мефенамову кислоту і натріймеклофенат. Деякі жінки для лікування дисменореї також використовують оральні контрацептиви. Незважаючи на те, що ці два способи лікування можуть бути використані спільно, викликані дисменореєю проблеми, що періодично повторюються, у багатьох жінок не усуваються.

Зокрема, хворобливі маткові спазми, пов'язані з дисменореєю, ймовірно, ініційовані вазопресином і підвищеним продукуванням простагландинів. Сучасний спосіб лікування із застосуванням НПЗЗ блокує продукування простагландинів і діє як безпечний засіб. Хоч цей спосіб лікування для деяких жінок ефективний, а у інших жінок послаблює симптоми, дослідники зацікавилися питанням, чи не може блокування процесу дисменореї на ранньому етапі забезпечити більш ефективну дію для запобігання маткових спазмів.

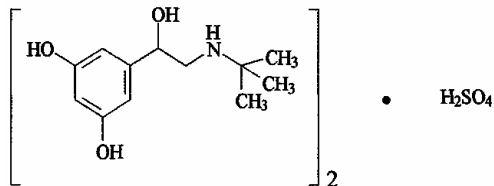
Хоч формально ніякого взаємозв'язку виявлено не було, деякі дослідники вважають, що дисменорея, залишена без лікування, може зіграти певну роль у генезисі таких серйозних клінічних розладів, як наприклад, ендометріоз. Останні дослідження показали, що ендометріоз пов'язаний з дискінетичним характером маткових скорочень під час менструацій. Salamanca, A., Beltran, K, Subendometrial Contractility in Mestrual Phase Visualized by Transvaginal Sonography in Patients with Endometriosis. Fertil. Steril, 65:193-95 (1995). Крім того, симптоми дисменореї часто можуть маскувати ендометріоз, що є більш серйозним захворюванням. Симптоми дисменореї можуть спостерігатися у жінок з ендометріозом в середньому протягом до 10 років до того, як буде поставлений лапароскопічний діагноз останнього захворювання. Hadfield, R., Mar don, H., Barlow, D., Kennedy, S., Delay in the Diagnosis of Endometriosis: A Survey of Women from the U.S.A. and U.K. Human Reprod., 11:878-80 (1996).

Передчасні пологи також поширені у значній кількості жінок у Сполучених Штатах. Передчасними називають пологи, які відбуваються раніше 30 тижнів вагітності. З цим ускладненням відбувається 8-10% народжень в США, і воно є основною причиною захворюваності і смертності новонароджених. Lockwood, C.J., The diagnosis of PTL and the prediction of preterm delivery, Clinical Obstetrics and Gynecology, Pitkin, R.M., Scott, J.R. (eds.), 38:675-678 (1995). Фактично, передчасні пологи є причиною 75% перинатальних смертей в цій країні. McCombs, J., Update on Tocolytic Therapy, Annals of Pharmacotherapy, 29:515-522 (1995). Недоношені діти також мають підвищений ризик інших серйозних захворювань, включаючи респіраторний дистрес-синдром, синдром гіалінових мембран, внутрішньочерепний крововилив в шлуночки головного мозку, некротичний ентероколіт, сепсис, а також мають підвищену схильність до церебрального паралічу (Див. там же).

Зараз профілактика передчасних пологів зводиться до ранньої діагностики загрози передчасних пологів у жінок з непошкодженими плідними оболонками. Переважним засобом лікування є оральні токолітичні агенти, або засоби, що розслаблюють м'язи матки. Токолітичні агенти включають прогестогенні сполуки, агоністи β -адренергічних рецепторів, НПЗЗ, агоністи кальцію, окситоцин, або агоністи вазопресину, а також розширювачі кальцієвих каналів. З них найбільш широко використовують β -адренергічних рецепторів, такі як тербуталін і ритодрин. Однак потрібно зауважити, що з β -адренергічних агоністів лише ритодрин схвалений FDA (Управління по контролю за продуктами і ліками) для застосування при передчасних пологах.

Інші продукти і агоністи, такі як тербуталін, схвалені для застосування при інших захворюваннях (наприклад, астмі), але звичайно використовуються професіоналами в лікуванні передчасних пологів. Однак, оскільки ці ліки застосовуються оральним шляхом, лікування супроводжується серйозними побічними ефектами. Спроба отримати β -адренергічний агоніст, вибірний до рецепторів, що знаходяться в матці, і, отже, який не надає найбільш серйозних негативних ефектів, не мали успіху.

Тербуталін є агоністом β -адренергічних рецепторів. Його хімічна формула - 5-[2-[(1,1-диметилетил)аміно]-1-гідроксietил]-1,3-бензодіол. Емпірична формула тербуталіну - $C_{12}H_{19}NO_3$. Молекулярна маса - 225,29. Його структурна формула така:



Тербуталін, як агоніст β -адренергічних рецепторів, звичайно використовують головним чином в якості бронходилататора.

Агоністи β -адренергічних рецепторів надають свою фармакологічну дію шляхом активування аденілциклази, ензиму, який каталізує перетворення аденозинтрифосфату (АТФ) в циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ). Активування аденілциклази агоністами β -адренергічних рецепторів підвищує внутрішньоклітинні рівні цАМФ. Циклічний АМФ, в свою чергу, зменшує кількість вільного внутрішньоклітинного Ca^{2+} , необхідного для активування коротколанцюгової міозинкінази, ензиму, який фосфорилює міозин і таким чином дозволяє йому об'єднуватися з актином, утворюючи актоміозин. Нестача іонів Ca^{2+} приводить до порушення актин-міозинової взаємодії з результирующим інгібуванням скорочуваності гладкої мускулатури. Завдяки їх безпосередній дії на скорочуваність гладкої мускулатури, агоністи β -адренергічних рецепторів, такі як тербуталін, можуть виявитися ефективним засобом лікування дисменореї і передчасних пологів.

На практиці тербуталін для орального і внутрішньовенного застосування звичайно застосовують як досить ефективний засіб для терапії передчасних пологів. Різні дослідження показали, що оральна або внутрішньовенна терапія може припинити маткові скорочення або відстрочити пологи. Lyrenas, S., Grahmn, A., Lindberg, B., et al., Pharmacokinetics of Terbutaline During Pregnancy, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:619-623 (1986); Berg, G., Lindberg, Z., Ryden, G., Terbutaline in the Treatment of Preterm Labour, *Eur. J. Respir. Dis.*, 65:219-230 (1984). При лікуванні тербуталіном передчасних пологів можуть виникати значні ускладнення, викликані його негативним впливом, який описаний нижче.

У декількох дослідженнях також описане використання тербуталіну в лікуванні дисменореї. В одній з робіт при лікуванні внутрішньовенним тербуталіном він інгібує активність міометрію, посилює приток крові до матки і полегшує біль, виникаючий під час маткових скорочень, супроводжуваних дисменореєю. Ekerlund, M., Andersson, K.E., and Ingemarsson, E., Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow, and Lower Abdominal Pain in Women with Primary Dysmenorrhea, *Br. J. of Obstet. & Gyn.*, 83(9):673-78 (1976). Вивчене також застосування тербуталінових інгаляторів для лікування дисменореї. Kullander, S., Svanberg, L., Terbutaline Inhalation for Alleviation of Severe Pain in Essential Dysmenorrhea, *Ada Obstst. Gynecol. Scand.*, 60:425-27 (1981). Цей спосіб лікування дійсно показав певну ефективність, однак лікування було неефективним для більшості пацієнтів, яким для отримання задовільного полегшення довелося додатково призначати інші препарати. Крім того, ефект кожної дози розпилення спостерігався протягом не більш 1 години (Див. там же). Інший агоніст β -адренергічних рецепторів, сальбутамол, виявляє безпечний ефект при внутрішньовенному застосуванні. Labs, O., Joelsson, I., Effect of Salbutamol on the Non-Pregnant Human Uterus in Vivo, *Ada Obstst. Gynecol. Scand.*, 60:349-52 (1981).

Однак деякі труднощі при застосуванні і негативні ефекти не дозволяють жінкам, страждаючим дисменореєю і передчасними пологами, в повній мірі скористатися перевагами цього способу лікування. По-перше, такі як тербуталін агоністи β -адренергічних рецепторів мають низьке біоакмулювання при оральному застосуванні. Ці препарати добре адсорбуються, але схильні до сильної сульфатації при подоланні ліками першого бар'єра при фільтрації в організмі. Біоакмулювання оцінене на рівні 15-20%. Супутня їй додатково збільшує біоакмулювання до 30%. Bricanyl: Scientific brochure, Astra France Laboratories (1993).

По-друге, негативні ефекти істотно обмежують властиву тербуталіну ефективність, що існує для лікування передчасних пологів і дисменореї. Плацентарна проникність таких агоністів β -адренергічних рецепторів, як тербуталін, відносно висока; таким чином, негативні ефекти при лікуванні передчасних пологів шляхом орального застосування зачіпають плід і новонароджену дитину. Morgan, D.J., Clinical Pharmacokinetics of (β -Agonists, *Clin. Pharmacokin.*, 18:270-294 (1990). Таким чином, при лікуванні передчасних пологів негативного впливу може зазнавати не тільки жінка, але і її дитина.

Найбільш серйозними негативними ефектами є кардіоваскулярні за природою ефекти. Внутрішньовенне застосування тербуталіну пов'язане з учащенням серцебиття і периферичним тремором. Ekerlund, M., Andersson, K.E., and Ingemarsson, E., Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow, and Lower Abdominal Pain in Women With Primary Dysmenorrhea, *Br. J. of Obstet. & Gynecol.*, 83:673-78 (1976). Тербуталін, будучи симпатоміметичним аміном, може викликати ускладнення у пацієнтів з кардіоваскулярними захворюваннями (включаючи аритмію, коронарну недостатність і гіпертензію), а також у пацієнтів з гіпертиреозом, цукровим діабетом або попередніми випадками епілептичних припадків. Є дані про серйозні негативні реакції після введення тербуталіну жінкам під час пологів, таких як набряк легенів і гіполікемія у матері і/або у новонародженої дитини. Є також дані про те, що внутрішньовенне введення тербуталіну загострює діабет, що був, і кетоацидоз. Інші негативні ефекти включають: тремор, нервозність, прискорений пульс, серцебиття і головокружіння. Більш рідкими негативними ефектами є головні болі, дрімота, блювота, нежить, потіння, м'язові судороги і зміни ЕКГ.

Ці негативні ефекти перешкоджають використанню таких β -агоністів, як тербуталін, для профілактики або лікування дисменореї, оскільки вона вважається легкою формою нездужання або не носить загрозливого характеру. Ekerlund, M., Andersson, K.E., and Ingemarsson, E., Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow, and Lower Abdominal Pain in Women with Primary Dysmenorrhea, *Br. J. of Obstet. & Gyn.*, 83(9):673-78 (1976). Крім того, через можливі небезпечні наслідки використання цих фармацевтичних препаратів в лікуванні передчасних пологів обмежене, оскільки їх користь повинна бути ретельно зіставлена з серйозністю можливих негативних ефектів.

З метою зменшення серйозності негативних ефектів дослідники намагалися знайти інший ефективний

спосіб прийому ліків, який би дозволив знизити можливу небезпеку. Відомо, що тербуталін може бути введений безпосередньо в матку, що приводить до переважних місцевих концентрацій в порівнянні з концентраціями в периферичному кровообігу. Kullander і інш. вивчали кореляцію між концентраціями тербуталіну в матці і в крові після введення пацієнтці полімерного кільця (10% тербуталіну сульфату в 5г вагінальному кільці), що насичене тербуталіном, тербуталіну в целюлозному гелі (0,1мг в 1мл целюлозного гелю) або плацебо-кільця за 24 години до гістеректомії. Kullander, S., Svanberg, L, On resorption and the effect of vaginally administered terbutaline in women with premature labour. Acta Obstet. Gynecol Scand, 64:613-16 (1985). Однак способи, описані в цій роботі, мають істотні недоліки. Водорозчинний целюлозний гель, що використовується, може вимиватися, а використання полімерного кільця може доставляти жінці незручності і неприємні відчуття, тобто і той і інший спосіб вельми небажані.

Інші фармацевтичні композиції з можливими негативними ефектами успішно застосовують місцевим шляхом. Біоклейкий носій по даному винаходу вже використовується в інших системах доставки ліків, хоч і з іншими результатами, ніж у даному винаході. Наприклад, полікарбофіл є основним інгредієнтом у вагінальному зволожувачі Replens®. Його також використовують як основу для складів з іншими активними речовинами, такими як прогестерон (Crinone®) (див. патент США №5,543,150) і Nonoxynol-9 (Advantage-S) (див. патент США №5,667,492).

Крім того, важливо, щоб фармацевтичні сполуки не впливали на скорочення і гомеостаз менструації. Оскільки менструальна кров не скипається, то нормальні, регуляризовані скорочення корисні для зупинки кровотечі. Якщо скорочення відсутні, у пацієнтки може не припинитися кровотеча і можлива втрата крові. Таким чином, задача винаходу складається в усуненні дискінетичних скорочень, що викликають дисменорею, без повного припинення скорочень.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає терапевтично ефективну кількість агоністу β-адренергічних рецепторів разом з фармацевтично прийнятним біоклейким носієм, а також спосіб місцевого застосування агоністу β-адренергічних рецепторів з метою лікування або профілактики дисменореї або передчасних пологів. Використання цієї композиції і способу лікування забезпечує достатні місцеві рівні препарату для надання лікувальної дії, при усуненні багатьох негативних побічних ефектів.

На фіг.1 показано вміст тербуталіну в сироватці при дослідженні однократної дози. Дози становили 4мг, 2мг і 1мг. Тербуталіновий гель застосовували трансвагінальним шляхом один раз.

На фіг.2 показано вміст тербуталіну в сироватці при дослідженні багаторазової дози. Дози становили 4мг, 2мг і 1мг. Тербуталіновий гель застосовували трансвагінальним шляхом один раз в день протягом шести днів.

На фіг.3 показано вміст тербуталіну в сироватці при дослідженні однократної дози. Доза становила 8мг. Тербуталіновий гель застосовували трансвагінальним шляхом один раз.

На фіг.4 показано вміст тербуталіну в сироватці при дослідженні багаторазової дози. Доза становила 8мг. Тербуталіновий гель застосовували трансвагінальним шляхом один раз в день протягом шести днів.

На фіг.5 показано вміст тербуталіну в сироватці при дослідженні однократної дози. Дози становили 8мг, 4мг, 2мг і 1мг. Тербуталіновий гель застосовували трансвагінальним шляхом один раз.

На фіг.6 показано вміст тербуталіну в сироватці при дослідженні багаторазової дози. Дози становили 8мг, 4мг, 2мг і 1мг. Тербуталіновий гель застосовували трансвагінальним шляхом один раз в день протягом шести днів. На фіг.7 показана притока тербуталіну в міометрії ex vivo моделі перфузії матки.

Даний винахід відноситься до композиції, що включає терапевтично ефективну кількість агоністу β-адренергічних рецепторів і фармацевтично прийнятний біоклейкий носій. Як агоніст β-адренергічних рецепторів переважно використаний тербуталін. Даний винахід переважно включає β₂-специфічний адренергічний агоніст. Інші прийнятні β-адренергічні агоністи включають ритодрин, ізоксупрін, фенотерол, саламбутол, гексопреналін, метапротеренол, бітолтерол і пірбутерол. Винахід включає релаксанти гладких м'язів матки для вагітних і невагітних жінок і спеціально розроблений для вагінального застосування. Біоклейкий носій, який може являти собою гелеву сполуку, містить основу з полікарбофілу, розроблену для забезпечення регульованого і тривалого вивільнення тербуталіну або іншого β-адренергічного агоністу через слизову оболонку вагіни. Цей шлях застосування усуває проблеми метаболізму першого проходу. Пряма доставка в матку дозволяє знизити системну концентрацію ліків. Ці дві властивості допомагають уникнути багатьох істотних негативних ефектів.

Крім того, даний винахід відноситься до способу профілактики або лікування дисменореї, що включає вагінальне введення композиції. Даний винахід включає також спосіб профілактики або лікування передчасних пологів, включаючого вагінальне введення композиції. Найбільш переважно при профілактиці або лікуванні обох станів призначається від 1 до 1,5г композиції, хоч прийнятні кількості композиції включають від 0,5 до 2,5г. Вживана композиція може містити від 1 до менше ~за 8мг тербуталіну /дозу, переважно від 1 до 4мг, і найбільш переважно від 2 до 4мг. Однак дозування в 8мг або більше не рекомендуються, оскільки при таких рівнях у деяких пацієнтів можуть спостерігатися побічні ефекти. Сполука може застосовуватися під час дисменореї або, в деяких випадках, включаючи один або більше днів до очікуваного настання дисменореї. Подібним образом, сполука може застосовуватися під час передчасних пологів або для запобігання настанню очікуваних передчасних пологів.

Даний винахід включає режими дозування і спосіб лікування дисменореї. При застосуванні винаходу на практиці пацієнтці немає необхідності чекати настання менструації і появи болю, щоб почати лікування. Даний винахід полягає в прийомі композиції, коли пацієнтка розуміє, що у неї скоро наступить менструація, наприклад, через день або два. Цей спосіб прийому заснований на фармакокінетичних даних, описаних нижче, і запобігає процесу дискінетичних скорочень, а не лікує їх, коли скорочення вже почалися.

Інший важливий аспект винаходу складається в тому, що склад маткового релаксанту може коректувати дисменорею і її дискінетичні скорочення, не впливаючи на нормальні скорочення і кровотечу під час менструації. Дисменорея, мабуть, викликає дискінетичні скорочення, які є неспостійними і аномальними. Це суперечить іншим теоріям дисменореї, оскільки включає тільки збільшення амплітуди і частоти скорочень. Автори винаходу вважають, що при дисменореї природа скорочень змінюється таким

чином, що існують не тільки скорочення в напрямі від дна матки до шийки, але також скорочення в зворотному напрямі (від шийки до дна) і нефункціональні фібриляції. Композиція по винаходу, мабуть, забезпечує полегшення шляхом виборчої дії на дискінетичні скорочення, і при цьому не впливає на нормальні регуляризовані скорочення, необхідні для менструації.

Вибрана специфічна сполука для доставки ліків, що використовується в описаних нижче прикладах, включає зшитий полімер полікарбонової кислоти, загалом описаний в патенті США №4,615,697, Robinson (далі "патент '697"), який включений в дану заявку у вигляді посилання. Загалом, щонайменше біля 80% мономерів полімеру в такому складі повинні містити щонайменше одну карбоксильну функціональну групу. Зшиваючий агент повинен бути присутній в такій кількості, щоб забезпечити достатню біoadгезію, яка дозволяє системі залишатися прикріпленою до цільових епітеліальних поверхонь протягом достатнього часу для отримання необхідного дозування.

Для вагінального застосування, яке описане в приведених нижче прикладах, переважно, щоб сполука залишалася прикріпленою до епітеліальних поверхонь протягом періоду щонайменше близько 24-48 годин. Такі результати можуть бути виміряні клінічно через різні проміжки часу шляхом аналізу зразків з вапни на зниження pH через тривалу присутність полімеру. Цей переважний рівень біoadгезії звичайно досягається в тому випадку, якщо зшиваючий агент присутній в кількості приблизно від 0,1 до 6,0% від ваги полімеру, найбільш переважно від 1,0 до 2,0% ваги, тобто в достатньому для утворення відповідного рівня біoadгезії кількості. Біoadгезія може бути також виміряна при допомозі поверхневих тензометрів, що серійно випускаються та використовуються для вимірювання адгезійної міцності.

Полімерний склад може бути підібраний таким чином, щоб регулювати швидкість вивільнення β -адренергичного агоністу, такого як тербуталін, шляхом варіювання кількості зшиваючого агента в полімері. Відповідні зшиваючі агенти включають дивінілгліколь, дивінілбензол, N,N-діалілакриламід, 3,4-дигідрокси-1,5-гексадієн, 2,5-диметил-1,5-гексадієн і т.п.

Переважним полімером для використання в такій композиції є Polycarbophil, U.S.P., що серійно випускається компанією B.F. Goodrich Speciality Polymers of Cleveland, штат Огайо, під торговою маркою NOVEON®-AA1. У United States Pharmacopeia, 1995 edition, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland, p. 1240-41, вказано, що полікарбофіл являє собою поліакрилову кислоту, зшити дивінілгліколем.

Інші відповідні біоклейкі полімери, які можуть бути використані в такій системі доставки ліків, згадуються в патенті '697. Наприклад, це полімери поліакрилової кислоти, зшиті, наприклад, 3,4-дигідрокси-1,5-гексадієном, і полімери поліметакрилової кислоти, зшиті, наприклад, дивінілбензолом.

Як правило, ці полімери небажано використовувати в формі їх солей, оскільки це може знизити їх біоклейку здатність. Такі біоклейкі полімери можуть бути отримані шляхом звичайної вільнорадикальної полімеризації з використанням ініціаторів, таких як перекис бензоїлу, азобісізобутиронітрил і т.п. Приклади отримання відповідних біoadгезивів приведені в патенті '697.

Біоклейкі сполуки можуть мати форму гелю, крему, таблеток, кульок, капсул, супозиторіїв, плівок або будь-які інші фармацевтично прийнятні форми, які здатні приклеюватися до слизової оболонки і легко не змиваються. Різні сполуки додатково описані в патенті '697, включеному в дану заявку у вигляді посилання.

Крім того, у вказаній сполучі до зшитого полімеру можуть бути домішані добавки, запропоновані в патенті '697, для отримання максимальної або бажаної ефективності системи доставки або для зручності пацієнта. Такі добавки включають, наприклад, змазки, пластифікатори, консерванти, гелестворюючі речовини, речовини, що забезпечують формування таблеток, кульок, супозиторіїв, плівок, кремостворюючі речовини, дезінтеруючі речовини, покриття, зв'язуючі, носії, барвники, регулятори смаку і/або запаху, зволожувачі, регулятори в'язкості, регулятори pH і т.п.

Один з препаратів (COL-2301), який був використаний в дослідженнях, приведених в прикладах, складається з таких інгредієнтів.

Таблиця 1

Переважні складі

Активний інгредієнт мг/г	1,0	2,0	4,0
Тербуталін (сульфат) % (вага./вага.)	0,1%	0,2%	0,4%
Очищена вода	755,4	754,4	752,4
Гліцерин	139,0	139,0	139,0
Низькомолекулярний рідкий парафін	42,0	42,0	42,0
Карбомер 934P	30,0	30,0	30,0
Полікарбофіл	20,0	20,0	20,0
Метилпараамінобензойна кислота	1,8	1,8	1,8
Сорбінова кислота	0,8	0,8	0,8
Гідроксид натрію	0,0-2,0	0,0-2,0	0,0-2,0
LABRAFIL®M2130	10	10	10

Сорбінова кислота є консервантом і може бути замінена будь-яким іншим допустимим консервантом, таким як бензойна кислота або пропіонова кислота.

Карбомер є гелестворюючим агентом і переважно являє собою Карбопол 934P, але може бути замінений іншим гелестворюючим агентом, включаючи (але не тільки) Карбомер 974P, Карбомер 980, метилцелюлозу або пропілцелюлозу.

LABRAFIL®M2130 є мастильним/відбілюючим агентом для забезпечення змащуючої здатності і придання кольору гелю; для цього можуть бути використані інші агенти, а забарвлення може бути відсутнім.

Гліцерин є зволожувачем; альтернативні зволожувачі включають, наприклад, пропіленгліколь або дипропіленгліколь.

Приготування сполуки включає гідратацію полімерів, окреме змішування водорозчинних інгредієнтів ("полімерна фаза") і маслорозчинних інгредієнтів ("масляна фаза"), нагрів і змішування двох фаз і гомогенізацію суміші. Всі інгредієнти COL-2301 добре відомі і пропонуються в достатній кількості відомими постачальниками.

Полімерна фаза звичайно може бути приготована шляхом змішування води (при ~3%-ному надлишку об'єму води з урахуванням втрат на випаровування), сорбінової кислоти і метилпараамінобензойної кислоти. Цю суміш нагрівають до 75°C. Розчин охолоджують, звичайно до кімнатної температури, і потім до неї додають полікарбофіл і карбомер. Полімери гідратують шляхом перемішування протягом декількох годин, звичайно близько 2-3 годин, до отримання рівномірної, слизької на дотик, гомогенної, без шматків, гелеподібної полімерної суміші. Коли полімери повністю гідратуються, додають тербуталін і перемішують до отримання гомогенної суспензії.

Масляну фазу звичайно виготовляють шляхом спільного плавлення LABRAFIL®M2130, гліцерину і низькомолекулярного рідкого парафіну шляхом нагріву до 75-78°C. Суміш охолоджують приблизно до 60°C, тоді як полімерну фазу нагрівають приблизно до тієї ж температури. Потім полімерну фазу додають до нагрітої масляної фази. Обидві фази ретельно перемішують з отриманням рівномірного сметаноподібного білого продукту. З потреби додають гідроксид натрію для отримання pH близько 2,5-4,5, звичайно близько 4. Після охолодження суміші її дезаерують.

Як повинно бути очевидно фахівцям, склад композиції по винаходу може бути змінений для отримання різних його властивостей. Наприклад, для отримання більшої або меншої біoadгезії можна змінити концентрацію біоклейкого полімеру. В'язкість можна змінити шляхом зміни pH або шляхом зміни концентрації полімеру або гелестворюючого агента. Можуть бути змінені відносні концентрації масел по відношенню до води для модулювання швидкості вивільнення тербуталіну з системи доставки ліків. pH також може бути змінений з потреби або для регулювання швидкості вивільнення або біoadгезивної здатності сполуки.

Один з несподіваних, але важливих аспектів даної сполуки полягає в тому, що вона дозволяє ефективно застосовувати препарат навіть під час менструації. Особливі властивості біoadгезиву запобігає розбавленню або вимиванню композиції, які можливі при використанні інших біоклейких препаратів. Ця характеристика підвищує корисність даного складу.

Крім того, в світлі інформації, приведеної в патенті США No. 5,543,150, представляється, що дана біоклейка сполука може забезпечити можливість місцевого вагінального застосування різних лікарських препаратів з отриманням значних місцевих рівнів при підтримці рівнів концентрації в сироватці досить низькими, що дозволяє уникнути багатьох небажаних побічних ефектів. Несподіваним результатом виявилось те, що дана сполука служить прийнятним носієм для двох різних активних інгредієнтів - прогестерону, а тепер і тербуталіну. Таким чином, при показаній гнучкості і діапазоні ефективності, розумно передбачити, що біоклейка сполука буде працювати також і з іншими активними інгредієнтами.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1. Фармакокінетичні параметри композиції тербуталіну, дослідження для однократної дози

Мета дослідження полягала в оцінці фармакокінетичних параметрів тербуталіну і композиції на основі полікарбофілу при введенні однократної дози і при концентраціях, що прогресивно збільшуються. Це відкрите дослідження (тобто таке, коли і лікар, і пацієнти знають, які ліки і в якій кількості вводяться) було проведене в групі з десяти здорових жінок-добровольців зі середнім віком 25±СВ (стандартне відхилення), що становить 3,93 року. Дослідження включало 30-денне обстеження і 24-годинний період лікування з подальшою оцінкою, що проводиться через два дні після введення останньої дози. Препарат вводили трансвагінальним шляхом о 9.00 ранку. Між кожною з чотирьох доз ліки витримували щонайменше тижневий період вимивання. Для того, щоб всі учасники дослідження знаходилися в одній і тій же точці свого менструального циклу, всі вони отримали естро-прогестогенну таблетку. При дослідженні однократної дози учасники починали застосування препарату на 7-10 день після прийняття таблетки. Концентрації тербуталіну вимірювали в сироватці, отриманій із зразків крові, які відбирали перед прийомом дози ранками в дні прийому, через часті проміжки в перші 24 години після прийому (0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 годин) і через 48 годин після прийому дози. Концентрації тербуталіну в сироватці визначали з використанням мас-спектрометричної газової хроматографії. Фармакокінетичні параметри розраховували з використанням даних концентрації-часу для кожного суб'єкта після прийому останньої дози досліджуваного препарату на ранок шостого дня дослідження. Були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: площа під кривою "концентрація препарату-час" від моменту часу 0 до моменту часу t (AUC_{0-t}), де t - час останньої вимірної концентрації; пікова концентрація препарату (C_{max}); час до пікової концентрації препарату (t_{max}); стійка концентрація препарату (C_{ss}) і період напіввиведення ($t_{1/2}$).

Всі десять суб'єктів повністю виконали дослідження при концентраціях препарату 0,1%, 0,2% і 0,4% (вага./вага.). При кожній дозі тербуталін з'являвся в сироватці через 1-2 години. (Див. фіг.1 і табл.2, на яких показані концентрації тербуталіну для кожної досліджуваної дози). Концентрації тербуталіну повільно підвищувалися, досягаючи C_{max} через 13-14 годин і після цього залишаючись на одному рівні (стійкому) протягом 24 годин зі середньою стійкою концентрацією (C_{ss}) близько 300пг/мл при концентрації 0,4%. Концентрації тербуталіну все ще виявлялись протягом 48 годин (сер. ± СПС (стандартна погрішність середнього значення) = 113,11±32,25пг/мл для концентрації 0,4%). Адсорбція тербуталіну показала дозо-залежну фармакокінетику, що видно з підвищення величин AUC_{0-48} (див. табл.2 і фіг.1) при збільшенні дозування тербуталіну. Середні значення $t_{1/2}$ склали від 18 до 29 годин в залежності від вживаної дози і помітно перевищили значення $t_{1/2}$ при прийомі тербуталіну внутрішньовенним або підшкірним шляхом, виміряні в попередніх дослідженнях.

Таблиця 2

Дослідження для однократної дози, фармакокінетичні параметри

Дослідження для однократної дози			Фармакокінетичні параметри (сер. \pm СПС)			
Доза тербуталіну	N	C _{max} (пг/мл)	t _{max} (г)	C _{ss} (пг/мл)	t _{1/2} (г)	AUC ₀₋₄₈ (пг·г/мл)
0,1%	10	117 \pm 59	13 \pm 6	56 \pm 41	18 \pm 12	2281 \pm 1836
0,2%	10	297 \pm 170	13 \pm 6	191 \pm 108	29 \pm 15	8011 \pm 4699
0,4%	10	479 \pm 149	14 \pm 7	294 \pm 115	24 \pm 16	11893 \pm 5277

Приклад 2. Фармакокінетичні параметри композиції тербуталіну, дослідження для багаторазової дози

Дослідження для багаторазової дози являло собою відкрите дослідження, що проводилося в групі з 12 здорових жінок-добровольців зі середнім віком \pm СВ=25 \pm 4,13 року. У даному дослідженні використовувалася доза 0,4%. Дослідження включало 30-денний період дослідження, 6-денний період лікування і 2-денний контрольний період. Препарат вводили трансвагінальним шляхом один раз у день о 9.00 ранку. Всі суб'єкти дослідження отримали естро-прогестогенну таблетку, для того, щоб всі учасниці дослідження знаходилися в одній і тій же точці свого менструального циклу. При дослідженні багаторазової дози вони починали застосування препарату на 13-16 день після прийняття таблетки. Концентрації тербуталіну вимірювали в сироватці, отриманій із зразків крові, що відбиралися перед прийомом дози ранками в дні прийому, через часті проміжки в перші 24 години після прийому (0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 годин) і через 48 годин після прийому дози. Зразки також відбирали безпосередньо перед кожним прийомом і через регулярні проміжки часу після прийому останньої дози (0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 годин). Концентрації тербуталіну в сироватці визначали з використанням мас-спектрометричної газової хроматографії.

Фармакокінетичні параметри розраховували з використанням даних концентрації-часу для кожного суб'єкта після прийому останньої дози досліджуваного препарату на ранок шостого дня дослідження. Були розраховані наступні фармакокінетичні параметри: площа під кривою "концентрація препарату-час" від моменту часу 0 до моменту часу t (AUC_{0-t}), де t - час останньої вимірної концентрації; пікова концентрація препарату (C_{max}); час до пікової концентрації препарату (t_{max}), стійка концентрація препарату (C_{ss}) і період напіввиведення t_{1/2}. Одинадцять суб'єктів повністю виконали дослідження, а один суб'єкт вибув з дослідження через ендogenous депресію, яка виникла безпосередньо перед прийомом першої дози і повторилася через 30 хвилин після прийому першої дози. Фармакокінетичні параметри представлені на фіг.2 і в табл.3. C_{max} була досягнута приблизно через 9 годин (477 \pm 259пг/мл) в перший день і збільшилася приблизно вдвічі на шостий день. Крім того, вона залишалася набагато нижче відомого порога, при якому можуть ініціюватися системні побічні ефекти, такі як тахікардія і тремор; цей поріг, за дослідницькими даними, складає близько 3000-3500пг/мл. Стійка концентрація тербуталіну була досягнута після першої дози (сер.±СПС=287 \pm 96пг/мл). Середнє значення C_{ss} виявилось в 10-15 раз менше терапевтичних концентрацій тербуталіну при внутрішньовенній терапії передчасних пологів, описаних в попередніх роботах. Див. Lyrenas, S, Grahnen A, Lindberg B. et al., Pharmacokinetics of Terbutalim During Pregnancy, Eur. J. Clin. Pharmacol., 29:619-23 (1986). Порівняння AUC₀₋₂₄ на перший і шостий дні показало двократне збільшення. Середнє значення t_{1/2} становило 51 годину на шостий день.

Таблиця 3

Дослідження для багаторазової дози, фармакокінетичні параметри

Дослідження для багаторазової дози			Фармакокінетичні параметри (пор. (СПС)				
Доза тербуталіну	День	n	C _{max} (пг/мл)	t _{max} (у.)	C _{ss} (пг/мл)	t _{1/2} (г)	AUC ₀₋₄₈ (пг·г/мл)
0,4%	1	11	477 \pm 259	9 \pm 6	287 \pm 96	-	6896 \pm 2304
0,4%	6	11	769 \pm 465	9 \pm 5	563 \pm 339	51 \pm 91	13512 \pm 8135

Приклад 3. Порівняння доз

Дослідження однократної і багаторазової доз, описані в попередніх прикладах, проводилися також при концентрації 0,8%. Середній вік \pm СВ для досліджень однократної і багаторазової доз становив 26 \pm 3,42 і 26 \pm 4,12, відповідно. Фармакокінетичні параметри, отримані в дослідженнях, приведені в табл.4 і 5.

Таблиця 4

Дослідження для однократної дози, фармакокінетичні параметри

Дослідження для однократної дози			параметри (сер.±СПС)			
Доза тербуталіну	n	C _{max} (пг/мл)	t _{max} (у.)	C _{ss} (пг/мл)	t _{1/2} (г)	AUC ₀₋₄₈ (пг·г/мл)
0,8%	8	787 \pm 434	10 \pm 3	579 \pm 300	20 \pm 7	23222 \pm 13530

Таблиця 5

Дослідження для багаторазової дози, фармакокінетичні параметри

Дослідження для багаторазової дози			Фармакокінетичні параметри (сер.±СПС)				
Доза тербуталіну	День	n	C _{max} (пг/мл)	t _{max} (г)	C _{ss} (пг/мл)	t _{1/2} (г)	AUC ₀₋₄₈ (пг·г/мл)
0,8%	1	10	794 \pm 394	11 \pm 5	567 \pm 322	-	13618 \pm 7718
0,8%	6	10	1537 \pm 906	9 \pm 2	1135 \pm 679	19 \pm 4	27246 \pm 16299

Як видно з фіг.3 і 4, рівні тербуталіну в сироватці в обох випадках не досягають ні відомих рівнів токсичності (3000пг/мл), ні навіть терапевтичних концентрацій для інших захворювань, таких як астма (1600пг/мл). Однак у певної кількості пацієнтів в дослідженні (40%) при цій дозі спостерігалися такі негативні

ефекти, як тахікардія. Виникнення негативних впливів при цій дозі було несподіваним результатом винаходу, оскільки рівні в сироватці знов-таки не досягали відомих рівнів токсичності. Ця доза може бути способом застосування винаходу на практиці, але, безумовно, не являє собою переважний варіант застосування.

Приклад 4: Людська ex vivo модель перфузії матки

Ця модель підтверджує переважну пряму доставку тербуталіну з вагіни в матку. У даному дослідженні матки, отримані від жінок, підданих гістеректомії внаслідок незлоякісних захворювань, негайно приєднувалися до системи перфузії органу, в якій підтримувалися постійними температура, концентрація CO₂, артеріальний тиск в матці і рідинний потік. Перфузійна модель була розімкненою, без рециркуляції. Пряме перенесення тербуталіну з вагіни в матку досліджували шляхом нанесення суміші міченого тритієм [³H] тербуталіну і неміченого тербуталіну на манжету вагінальної тканини, що залишилася у шийки матки після гістеректомії. Мічений тербуталін використали тільки для ауторадіографічного аналізу ділянок маткової тканини. Досліди припиняли через задані проміжки часу після вагінального введення (від 3 до 12 годин). У кінці періоду перфузії вимірювали радіоактивність ³H і C в зразках ендометрію і міометрію. Тритієва вода і декстран, мічений ¹⁴C, дозволили визначити, що міра впливу неспецифічної вапни на транспортування в матку (через витоки системи) складала менше ніж 10%. Екстрагування тербуталіну міометрієм і відповідний венозний стік за 12 годин маткової перфузії показані на фіг.7. Мічений тритієм тербуталін почав виявлятися у венозному стоці з матки в перші три години.

Потік тербуталіну був максимальним на 6-9-й годину і потім знижувався протягом 48 годин перфузії. Потік тербуталіну у венозному стоці з матки характеризує тербуталін, що виходить з органу. Накопичення міченого тритієм тербуталіну було максимальним в міометрії через 12 годин перфузії (Середнє значення \pm СВ = 18,40 \pm 3,40нг/100мг тканини) і потім повільно знижувалося. Значна кількість міченого тербуталіну ще залишалася через 48 годин перфузії, на рівні 20% початкової концентрації.

Ці дані показують, що при доставці тербуталіну вагінальним шляхом також спостерігається ЕФЕКТ ПЕРШОГО ПРОХОДУ В МАТКУ. Природа активного інгредієнта і біоклейка система доставки, що використовується по даному винаходу, мабуть, забезпечують навіть більш уповільнену і тривалу доставку вагінального тербуталінового гелю, ніж доставка, описана для вагінального прогестерону. Дійсно, несподіваним виявилось те, що максимальна концентрація тербуталіну наступила пізніше, ніж для прогестерону. Крім того, примітно, що в міометрії тербуталін продовжував знаходитися довше 48 годин після одноразового вагінального застосування. Вагінальний тербуталіновий гель забезпечує високі концентрації тербуталіну в міометрії в порівнянні з його низькими системними концентраціями і, отже, максимізує ефекти, що розслаблюють м'язи матки, і мінімізує системні негативні ефекти.

Всі і кожна публікації і патентні заявки, згадані в даній заявці, є показниками рівня кваліфікації, яким володіють автори винаходу. Всі публікації і патентні заявки включені в даний опис у вигляді посилань в тій же мірі, як якби було конкретно і окремо вказано, що кожна індивідуальна публікація або патентна заявка включена в даний опис у вигляді посилання.

У рамках загального значення і об'єму винаходу можуть бути виконані модифікації, подібні удосконаленням, які вносять досвідчені фахівці.

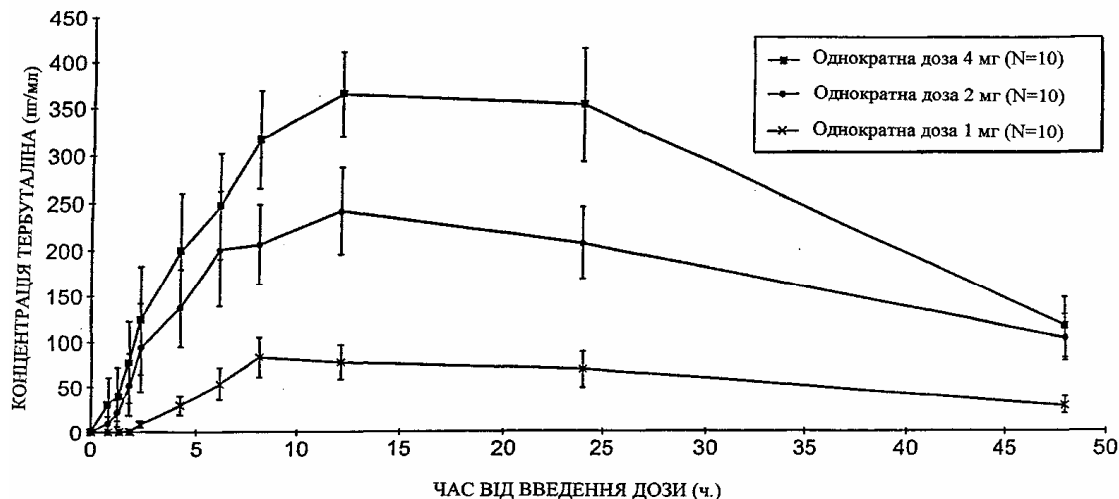
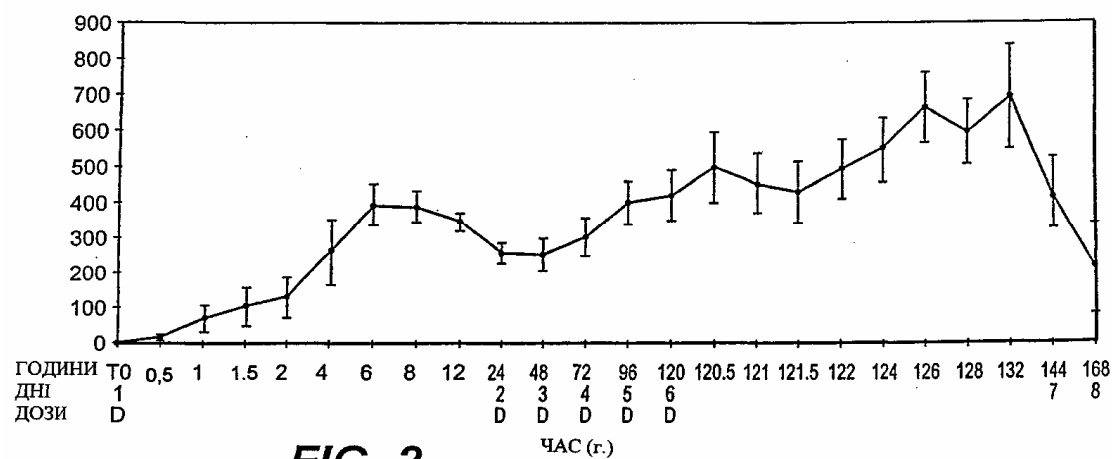
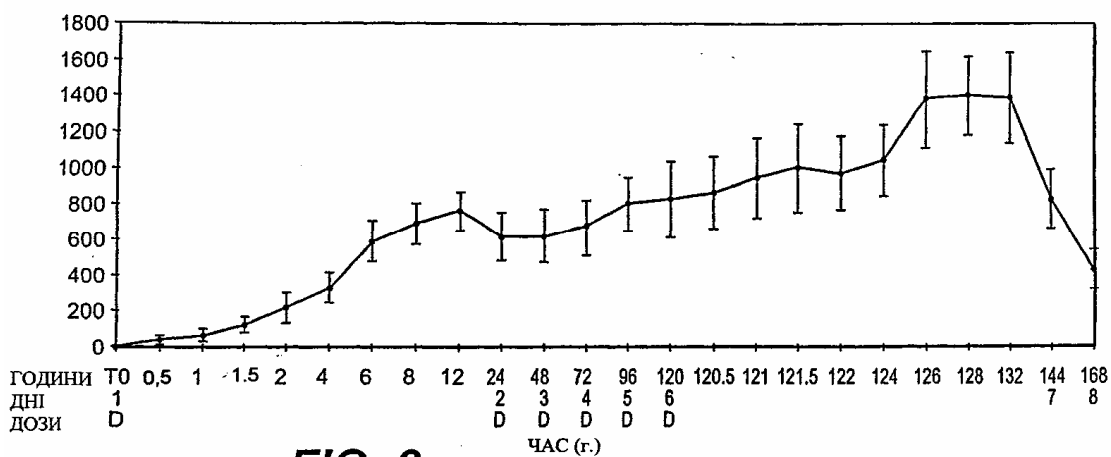


FIG. 1

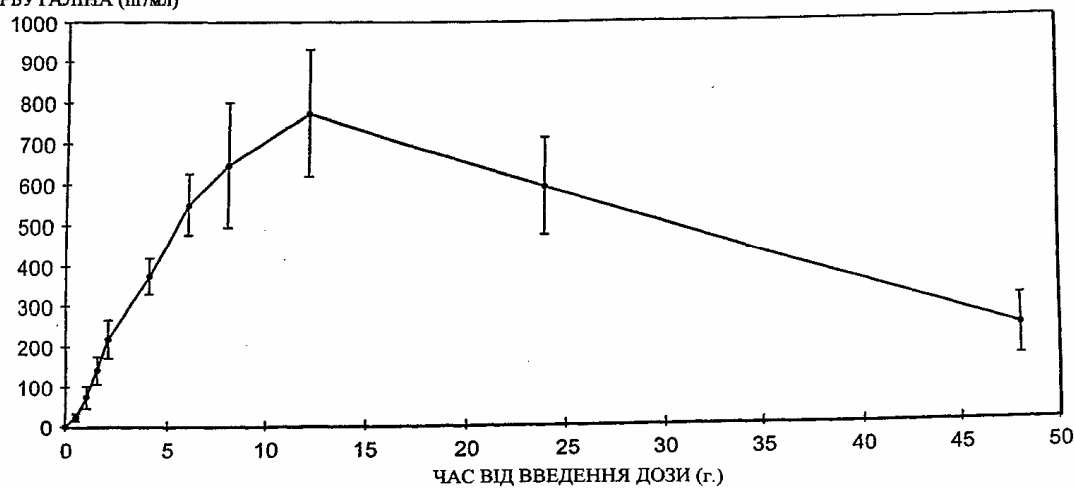
КОНЦЕНТРАЦІЯ ТЕРБУТАЛІНА (нг/мл)



КОНЦЕНТРАЦІЯ ТЕРБУТАЛІНА (нг/мл)



КОНЦЕНТРАЦІЯ
ТЕРБУТАЛІНА (нг/мл)



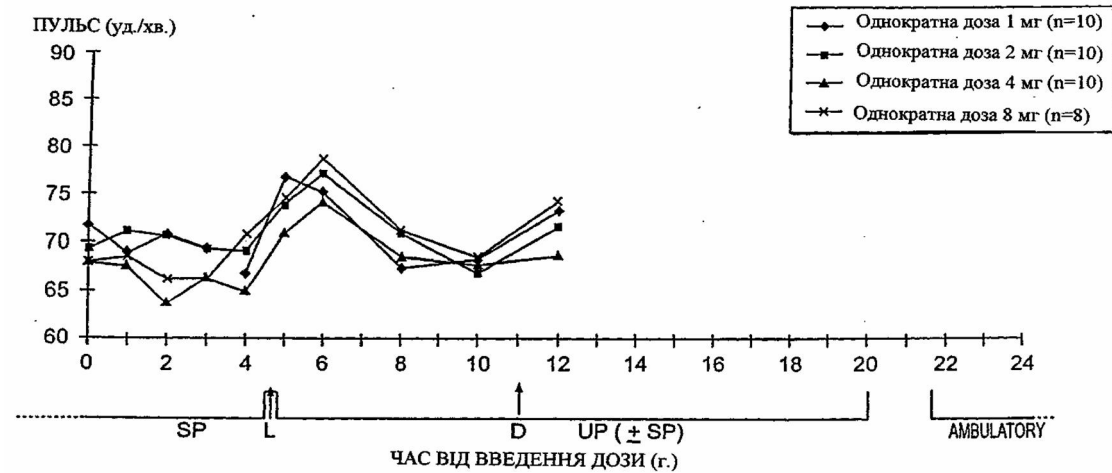


FIG. 5

СЕРЕДНІЙ ПУЛЬС ПРИ ДОСЛІДЖЕННІ БАГАТОКРАТНОЇ ДОЗИ

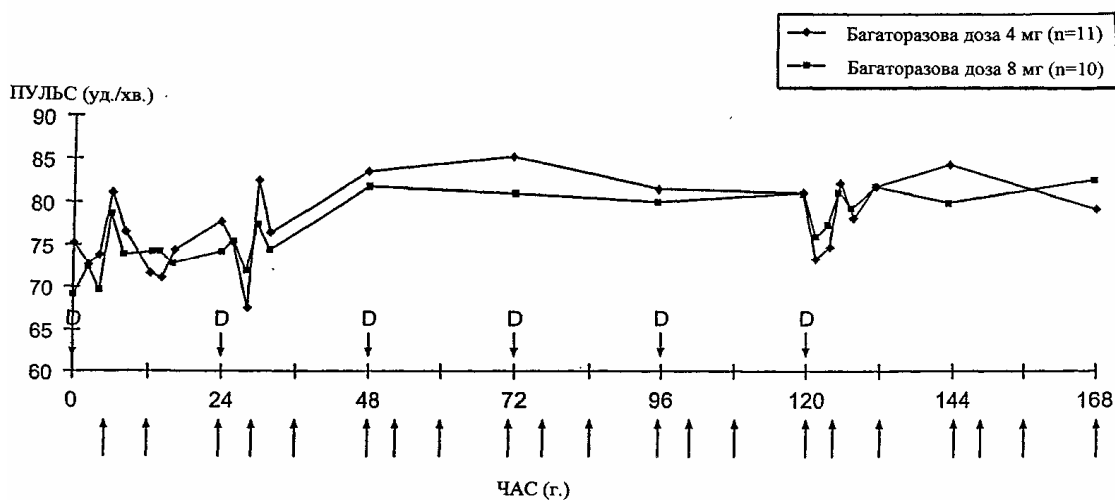


FIG. 6

ПРИТОКА ТЕРБУТАЛІНА В МІОМЕТРІЙ
Ср. ± CO

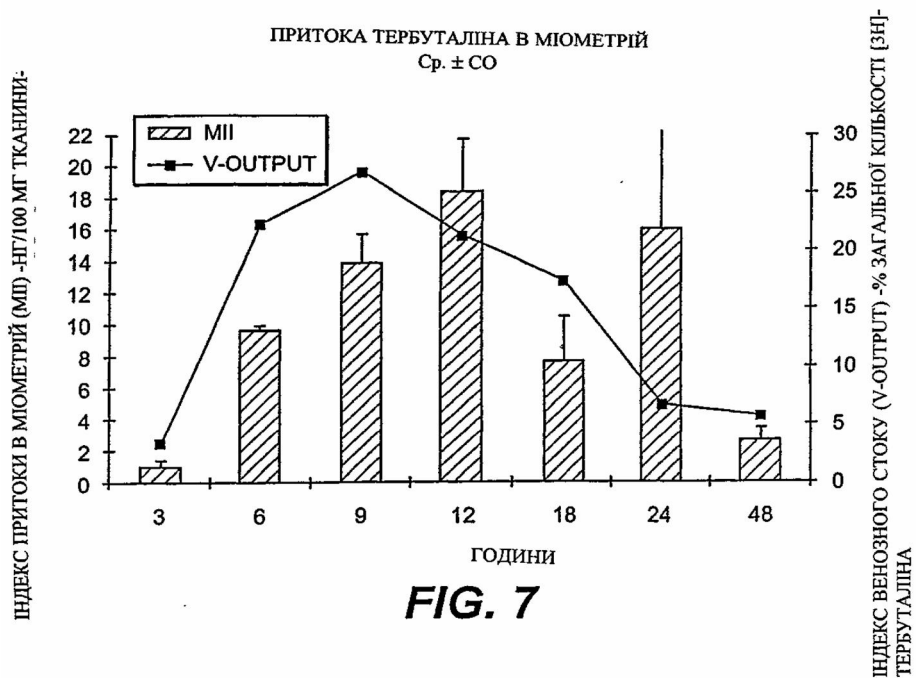


FIG. 7