



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
 ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2000112650/14, 21.10.1998

(24) Дата начала действия патента: 21.10.1998

(30) Приоритет: 21.10.1997 US 60/063,485
 13.10.1998 US 09/170,326

(43) Дата публикации заявки: 20.05.2002

(45) Опубликовано: 27.09.2005 Бюл. № 27

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: "Неоперативная гинекология" под ред. В.П.Сметник и др., книга 1, СПб, Сотис, 1995. US 5543150, A, 06.08.1996. Wardle P. et al - in MATURITAS, vol.27, no. Suppl, F015, 1997, p.47. Warren M.P. et al - in MATURITAS, vol.27, no. Suppl, F168, 1997, pp.95-97.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 22.05.2000

(86) Заявка РСТ:
 US 98/22169 (21.10.1998)

(87) Публикация РСТ:
 WO 99/20282 (29.04.1999)

Адрес для переписки:
 103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
 "Союзпатент", пат.пов. С.Б.Фелицыной

(72) Автор(ы):

ДЕ ЗЬЕГЛЕ Доминик (FR),
 БОЛОНЬЯ Вильям Ж. (FR),
 ЛЕВАЙН Говард Дж. (US)

(73) Патентообладатель(ли):

КОЛУМБИЯ ЛАБОРАТОРИЗ (БЕРМУДА)
 ЛИМИТЕД (GB)

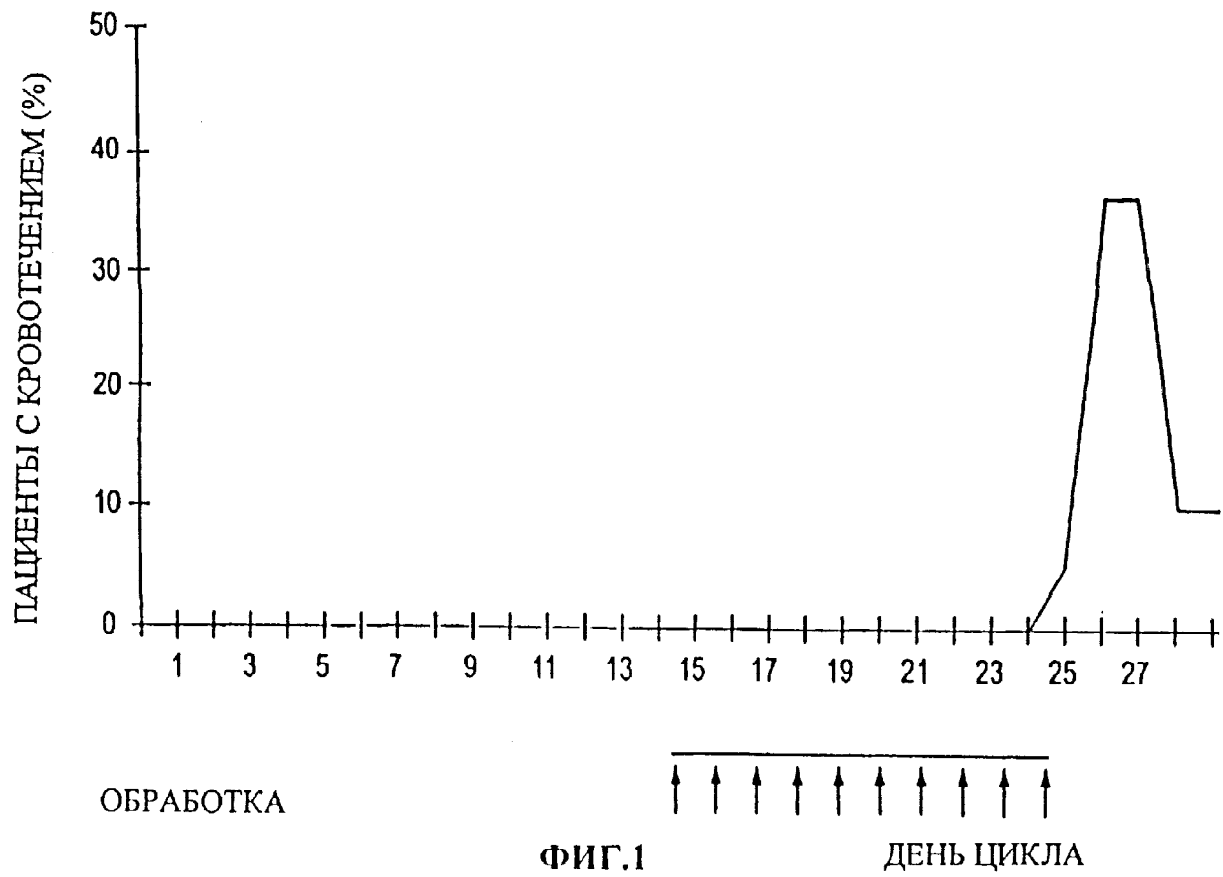
(54) СПОСОБ ПОДДЕРЖАНИЯ АМЕНОРЕИ У ЖЕНЩИН, ПОДВЕРГАЮЩИХСЯ ПОСТОЯННОМУ ВВЕДЕНИЮ ПРОГЕСТИНА, И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЕГО ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины, а именно к способу поддержания аменореи у женщин, подвергающихся постоянной прогестинотерапии, позволяющему вызвать эндометриальную атрофию и избежать значительных неблагоприятных побочных эффектов, которыми обычно сопровождается введение прогестина. Заявленное изобретение обеспечивает полную аменорею без

периодического прерывистого кровотечения или выделения небольшого количества крови из влагалища и без значительных неблагоприятных побочных эффектов, являющихся результатом других способов. Лечебный эффект достигается за счет постоянного вагинального введения прогестина в водонерастворимом, набухающем в воде сшитом полимере на основе поликарбоновой кислоты. 3 н. и 4 з.п. ф-лы, 3 ил., 4 табл.

КАЖДЫЙ ДЕНЬ В ТЕЧЕНИЕ 10 ДНЕЙ (45 МГ)



ФИГ.1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 261 099** (13) **C2**
(51) Int. Cl.⁷ **A 61 K 31/57, A 61 P**
15/00, 15/12

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2000112650/14, 21.10.1998**

(24) Effective date for property rights: **21.10.1998**

(30) Priority: **21.10.1997 US 60/063,485**
13.10.1998 US 09/170,326

(43) Application published: **20.05.2002**

(45) Date of publication: **27.09.2005 Bull. 27**

(85) Commencement of national phase: **22.05.2000**

(86) PCT application:
US 98/22169 (21.10.1998)

(87) PCT publication:
WO 99/20282 (29.04.1999)

Mail address:
103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. S.B.Felitsynoj

(72) Inventor(s):

DE Z'EGLE Dominik (FR),
BOLON'Ja Vil'jam Zh. (FR),
LEVAJN Govard Dzh. (US)

(73) Proprietor(s):

KOLUMBIJa LABORATORIZ (BERMUDA)
LIMITED (GB)

(54) METHOD FOR SUPPORTING AMENORRHEA IN WOMEN SUBJECTING CONSTANT ADMINISTRATION OF PROGESTIN AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR ITS REALIZATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, gynecology, pharmacy.

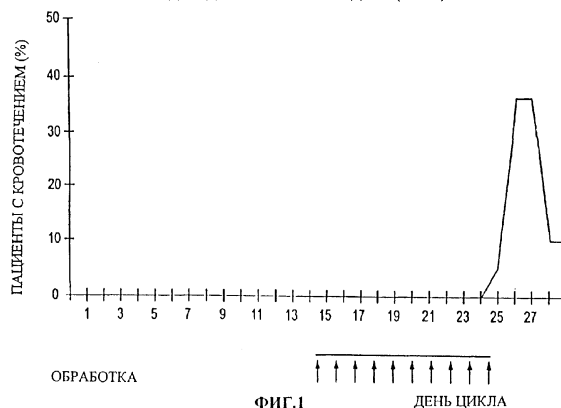
SUBSTANCE: invention relates to a method for supporting amenorrhea in women subjecting the constant progestin therapy providing to induce endometrial atrophy and to avoid significant unfavorable adverse effects that accompanying administration of progesin usually. Invention provides the complete amenorrhea without intermittent bleeding or secretion of small blood amount from vagina and without significant unfavorable adverse effects as can be occur in other methods. The curative effect is attained due to the constant intravaginal administration of progestin in water-insoluble, water-swelling cross-linked polymer based on polycarboxylic acid.

EFFECT: improved supporting method, valuable

medicinal properties of composition.

7 cl, 3 dwg, 2 ex

КАЖДЫЙ ДЕНЬ В ТЕЧЕНИЕ 10 ДНЕЙ (45 МГ)



Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины, в частности к способу поддержания аменореи у женщин, подвергающихся постоянной прогестинотерапии, позволяющему вызвать эндометриальную атрофию и избежать значительных
5 неблагоприятных побочных эффектов, которыми обычно сопровождается введение прогестина.

Уровень техники

Прогестерон представляет собой природный стероид, который является главным стероидом, выделяемым женщинами в течение их репродуктивного возраста. Этот стероид
10 был хорошо изучен, при этом было установлено, что он является главным предшественником в биосинтезе большинства других стероидов, особенно глюкокортикоидов, андрогенов и эстрогенов. Прогестерон стимулирует развитие матки и ряд специфических изменений в эндометрии и миометрии. Он является важным для роста децидуальной ткани и дифференциации люминальной и железистой эпителиальной ткани.
15 Прогестерон играет особую роль при беременности, включая развитие груди, ингибирование сократимости матки, сохранение беременности, иммунную защиту эмбриона и ингибирование синтеза простагландина.

Прогестины включают природный прогестин, прогестерон, а также синтетические прогестины, такие, как медроксипрогестеронацетат (МРА). Прогестины используют в
20 фармацевтике для лечения ряда клинических нарушений, таких, как дефицит лютеиновой фазы, дисфункциональное маточное кровотечение, эндометриоз, эндометриальная карцинома, доброкачественное заболевание груди, преэклампсия, и для содействия оплодотворению in vitro, предотвращения преждевременного выкидыша и уменьшения распространения эндометриальной гиперплазии в эстрогенозаместительной терапии
25 (ERT).

Обычно наиболее используемыми агентами, относящимися к гестагенным средствам, являются синтетические прогестины, применение которых сопровождается
нежелательными побочными эффектами, такими, как депрессия и удерживание воды. Кроме того, многие из синтетических прогестинов, происходящих от 19-нортестостерона,
30 обращают положительные воздействия эстрогена на уровни липопротеинов высокой плотности (HDL). В противоположность этому, природный прогестерон не вызывает удерживания воды, редко ассоциируется с депрессией и не оказывает неблагоприятных воздействий на уровни липидов.

Существует множество трудностей при введении пациентам природного прогестерона в
35 поддержании соответствующих уровней в сыворотке и ткани. При введении перорально прогестерон быстро метаболизируется (см., например, Adlecruz H. и Martin F. J., Steroid Biochem., 13, 231-244 [1980]; и Maxson W.S. и Hargrove J.T., Fertil. Steril., 44, 622-626 [1985]).

Были предприняты попытки вводить прогестины ректально в дозе 25 мг и 100 мг
40 природного прогестерона, при этом пиковые уровни в плазме достигали спустя 4-8 часов после введения, после чего следовало постепенное снижение. Сохранение стабильного уровня в плазме при введении этим путем было, однако, затруднительным (Maxson W.S., Clinical Obstet. Gynecol., 30, 465-477 [1987]; Nillius S.J. и Johansson E.D.B., Am. J. Obstet. Gynecol., 110. 470-479 [1971]). Результатом подъязычного введения было
45 быстрое появление прогестерона в сыворотке, достигающее пиковых значений, вплоть до десятикратно превышающих базовые уровни, однако, возврат к базовым уровням происходил в течение двадцати четырех часов (Villanueva B. и др., Fertil. Steril., 35, 433-437 [1981]). При введении через нос доз 20 мг и 30 мг, достигали низких максимальных концентраций 2,1 и 4,1 нг/мл, приблизительно за 30 и 240 минут,
50 соответственно.

Были сделаны попытки введения прогестерона внутримышечно в дозах по 100 мг, что позволяло достигать концентраций в сыворотке 40-50 нг/мл за два-восемь часов (Nillius S.J. и Johansson E.D.B., Am. J. Gynecol., 110. 470-479 [1971]). Такое введение

показало, что инъекции нужно делать каждый день или через день, чтобы достичь результатов (Whitehead M. и Godfree V. в *Hormone Replacement Therapy*, Churchill Livingston Edinburg, 1992 г., 91 с.). Было также опробовано подкожное введение с помощью шести пилюль, содержащих по 100 мг прогестерона, имплантируемых женщинам после деторождения (Croxatto H.B. и др., *Acta Endocrinol.*, 100, 630 [1982]). Уровни прогестерона достигали пикового значения 4,4 нг/мл в течение первой недели после введения, при этом средний пиковый уровень составил 1,9 нг/мл в течение шести месяцев после имплантации. Прогестиновые имплантаты были полезны в циклической терапии и при этом, не были достигнуты физиологические уровни прогестина (под "циклической" терапией понимают, что время от времени вводят прогестин, обычно в течение части каждого 28-дневного цикла или каждого календарного месяца). Например, циклическое введение может быть ежедневным или через день, только в дни с 15 по 20 каждого 28-дневного цикла или только в первые пять дней каждого месяца. (Под "постоянной" или "непрерывной" терапией понимают то, что лекарственное средство вводят регулярно, во всяком случае его вводят, безотносительно, ежедневно, через день, раз в неделю или другим образом, например, в случае 28-дневного цикла или календарного месяца).

Показано, что локально применяемый радиоактивный прогестерон может абсорбироваться через кожу (Mauvais-Jarvis и др., *Progesterone*, J. Clin. Endocrinol. Metab., 29, 1580-1587 [1969]). Меченые метаболиты выделялись в моче в течение 48 часов после локального введения. Однако, абсорбция составляла только 10% от используемой дозы. Высокая жирорастворимость прогестерона является ответственной за пролонгированное удерживание этого стероида, а экстенсивный локальный метаболизм снижает системный эффект стероида. Показано, что обработка путем локального нанесения прогестерона на грудь не вызывает существенных эндометриальных эффектов (Sitruk-Ware R. и др., *J. Clin. Endocrin. Metab.*, 44, 771-774 [1977]).

Прогестины также вводили вагинально постменопаузальным женщинам, получающим эстрогенозаместительную терапию. Введение 50 мг/мл прогестерона в суспензии, содержащей карбоксиметилцеллюлозу и метилцеллюлозу, которую вводили во влагалище, характеризовалось быстрой абсорбцией прогестерона через вагинальную слизистую оболочку. Происходило немедленное появление гормона в периферической циркуляции (кровотоке), имеющее результатом 10-кратное превышение базовых уровней в сыворотке (0,34 нг/мл) спустя 15 минут. Пиковых уровней достигали спустя 1 или 2 часа после введения и это означало 30-40-кратное превышение базовых уровней (12,25 нг/мл). Уровни в сыворотке оставались при этом значении в течение ближайших семи часов, снижаясь в течение ближайших 10 часов до 3,68 нг/мл (Villanueva B. и др., *Fertil. Steril.*, 35, 433-437 [1981]). Эти результаты говорят о том, что абсорбция прогестинов усиливается у женщин, подвергающихся эстрогенозаместительной терапии.

В патенте США 5 543 150, который включен в настоящее описание путем ссылки, показано, что используемая согласно указанному изобретению биоадгезивная композиция может обеспечивать локальное вагинальное введение прогестинов до достижения значительных локальных уровней лекарственного средства, в то время как уровень содержания в сыворотке поддерживается достаточно низким во избежание в высшей степени нежелательных побочных эффектов (см. также Warren M.P. и др., *Evaluation of Crinone®*, a Transvaginally Administered Progesterone Containing Bioadhesive Gel, in *Women with Secondary Amenorrhea*, Abstract, представлено на восьмом Международном Конгрессе по менопаузе, Сидней, Австралия, 1996 г.). В заявке на патент США 08/743153, которая включена в настоящее описание путем ссылки, также показано, что прогестерон может быть введен с целью лечения или ослабления ишемии или уменьшения сердечно-сосудистых нарушений.

Лечение менопаузальных и постменопаузальных женщин, включающее введение прогестинов в циклической ассоциации с эстрогеном, вызывает физиологическую последовательность эндометриальных изменений, с которыми обычно сталкиваются в менструальном цикле. Путем таких обработок обычно вводят прогестины ежедневно, в

течение периода времени примерно в дни с 10 по 14 каждого месяца. Однако, абстинентное кровотечение, которое является результатом такого введения, является обычно нерегулярным и непредсказуемым и часто начинается преждевременно, примерно на четвертый день после первой дозы прогестина (см. Archer D.F. и др., Bleeding
 5 Patterns in Post-menopausal Women Taking Continuous Combined or Sequential Regimens of Conjugated Estrogens with Medroxyprogesterone Acetate, Obstet. Gynecol., 83, 686-692 [1994]).

Сущность изобретения

Настоящее изобретение относится к способу постоянного вагинального введения для
 10 поддержания полной аменореи при исключении значительных неблагоприятных побочных эффектов. Изобретение обеспечивает полную аменорею без периодического прерывистого кровотечения или выделения небольшого количества крови из влагалища, что часто наблюдается при использовании других способов, в течение времени от трех до
 15 являющихся результатом других способов.

Указанный способ поддержания аменореи у женщины, подвергающейся постоянному введению прогестина, включает постоянное вагинальное введение прогестина через систему доставки лекарственного средства к участку действия в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать эндометриальную атрофию и избежать значительных
 20 неблагоприятных побочных эффектов, при этом система доставки лекарственного средства к участку действия включает водонерастворимый сшитый полимер на основе поликарбоновой кислоты и 4 мас.% прогестина.

В указанном способе в качестве полимера предпочтительно используют поликарбофил, а прогестином, предпочтительно, является прогестерон.

25 Способ предусматривает, что прогестин вводят предпочтительно два раза в неделю.

Данное изобретение относится также к фармацевтической композиции для постоянного вагинального введения прогестина, чтобы вызвать эндометриальную атрофию с целью поддержания аменореи, содержащую прогестин вместе с водонерастворимым, однако набухающим в воде, биоадгезивным сшитым полимером на основе поликарбоновой
 30 кислоты, причем указанная фармацевтическая композиция содержит 4 мас.% прогестина.

Указанная фармацевтическая композиция в качестве прогестина предпочтительно содержит прогестерон, а в качестве полимера - поликарбофил.

Данное изобретение относится также к способу постоянного вагинального введения прогестина, чтобы вызвать эндометриальную атрофию с целью поддержания аменореи,
 35 включающему введение композиции, охарактеризованной выше в терапевтически эффективном количестве.

Краткое описание чертежей

Фигура 1 иллюстрирует характер кровотечения, вызываемого дозой 45 мг прогестина (CRINONE®, гель с 4% прогестерона), циклически вводимой вагинально каждый день.

40 Фигура 2 иллюстрирует характер кровотечения, вызываемого дозой 45 мг прогестина (CRINONE®, гель с 4% прогестерона), циклически вводимой вагинально через день, как сообщается Warren M.P. и др., Evaluation of Crinone®, a Transvaginally Administered Progesterone Containing Bioadhesive Gel, in Women with Secondary Amenorrhea, Abstract, представлено на восьмом Международном Конгрессе по менопаузе, Сидней,
 45 Австралия, 1996 г.).

Фигура 3 иллюстрирует характер кровотечения, вызываемого дозой 90 мг прогестина (CRINONE®, гель с 8% прогестерона), циклически вводимой вагинально через день, как сообщается Warren M.P. и др., Evaluation of Crinone®, a Transvaginally Administered Progesterone Containing Bioadhesive Gel, in Women with Secondary Amenorrhea,
 50 Abstract, представлено на восьмом Международном Конгрессе по менопаузе, Сидней, Австралия, 1996 г.).

Сведения, подтверждающие возможность осуществления изобретения

Настоящее изобретение относится к способу обработки прогестинами, включающему

использование терапевтически эффективного количества прогестина для вагинального введения менопаузальным и постменопаузальным женщинам в улучшенном режиме для поддержания аменореи. В этом варианте осуществления, система доставки лекарственного средства к участку действия включает водонерастворимый, набухающий в воде сшитый полимер на основе поликарбоновой кислоты, содержащий 4 мас. % прогестина. Предлагается предпочтительно постоянная, а не циклическая, ассоциация эстрогенов и прогестинов для менопаузальных и постменопаузальных женщин, чтобы полностью избежать ежемесячного абстинентного кровотечения (Azzawi A.J., de Ziegler D., Vaginal Progesterone Gel-based Continuous Combined HRT as an Amenorrhic Regimen, представлено на IV Европейском Конгрессе по менопаузе, Вена, октябрь 1977 г.).

Постоянное, или регулярное, введение прогестинов на всем протяжении месяца без перерыва стимулирует аменорею, или абсолютное отсутствие кровотечения. Однако, именно из-за вызванной беременностью аменореи, постоянное введение прогестинов не вызывает часто желательных физиологических эндометриальных изменений, связанных с менструальным циклом, в течение которого эндометрий подвергается ежемесячно трансформации и новообразованию. Взамен, эндометрий находится в сохраняющемся состоянии атрофии.

Даже когда эндометриальную атрофию и, таким образом, аменорею желательно поддерживать, непрерывное ежедневное вагинальное введение прогестинов неосуществимо и затруднительно. Авторы также изучали свойства длительного выделения геля с прогестином, как описано в патенте США 5 543 150, и достигали постоянного маточного "обнажения" при постоянном введении прогестерона путем уменьшения вагинальных введений до приемлемого введения дважды в неделю. CRINONE®, гель с 8% прогестерона, выпускаемый Wyeth-Ayerst Laboratories, Филадельфия, Пенсильвания, показан для поддержания аменореи путем дозирования два раза в неделю женщинам, уже получающим постоянную чрескожную эстрогенотерапию. Достигаемая и поддерживаемая этим введением эндометриальная атрофия также выражается высокой распространенностью аменореи и тонким эндометрием, как показывает ультразвуковое исследование. Этот простой, нетрудный режим лечения, лишенный общеизвестных побочных эффектов и проблем, с которыми сталкиваются при использовании синтетических прогестинов или при введении препарата перорально, представляет собой новый клинический выбор для менопаузальных и постменопаузальных женщин, желающих полностью избежать абстинентного кровотечения, пока получают прогестины (см. Fanchin R., de Ziegler D. и др., Transvaginal Administration of Progesterone: Dose-response Data Support a First Uterine Pass Effect, Obstet. Gynecol., 90, 396-401 [1997]).

В противоположность другим путям введения прогестина, известным в уровне техники, режим постоянной обработки прогестином быстро обеспечивает поддержание полной аменореи. Это обеспечивает удобство для женщин, стремящихся к аменореи, без периодического прерывистого кровотечения или выделения небольшого количества крови из влагалища, что обычно имеет место только через три-шесть месяцев, при использовании других способов обработки.

Изобретение относится к применению композиции с прогестином для постоянного вагинального введения с целью поддержании полной аменореи. Предпочтительно, композиция с прогестином содержит прогестерон и биоадгезивный носитель, которая может быть в виде гель-композиции, содержащей полимерную основу, предназначенную для достижения регулируемого и пролонгированного выделения прогестерона через вагинальную слизистую оболочку. При этом пути введения также избегают первично имеющих место проблем метаболизма, а также множества значительных неблагоприятных событий.

Настоящее изобретение относится к схеме приема и способу обработки прогестином в гормонозаместительной терапии. Предпочтительно вводят за один раз около 45-90 мг прогестерона. Композицию для постоянного введения предпочтительно вводят примерно дважды в неделю. В высшей степени предпочтительно используют только сам природный

прогестерон.

Предпочтительные специфические, доставляющие лекарственное средство к участку действия композиции, которые выбирают и используют в примерах 1 и 2, CRINONE[®], гели с 8% и 4% прогестерона, выпускаемые Wyeth-Ayerst Laboratories, Филадельфия, Пенсильвания, включают композиции со сшитым полимером на основе поликарбоновой кислоты, в целом описываемые в патенте США 4 615 697, Robinson, и в патенте США 5 543 150, каждый из которых введен в настоящее описание путем ссылки. Как правило, по крайней мере, около восьмидесяти процентов мономерных звеньев полимера в такой композиции должны содержать, по крайней мере, одну карбоксильную группу. Сшивающий агент должен присутствовать в таком количестве, чтобы обеспечивать в достаточной степени биоадгезию для того, чтобы система могла оставаться прикрепленной к служащим мишенью эпителиальным поверхностям в течение достаточного количества времени, чтобы достигать желательной дозировки.

Для вагинального введения, такого, как в примерах, приводимых ниже, предпочтительно композиция остается прикрепленной к эпителиальным поверхностям в течение периода времени, по крайней мере, примерно, от двадцати четырех часов до сорока восьми часов. Такие результаты могут быть получены клинически в течение различных периодов времени. Этого предпочтительного уровня биоадгезии обычно достигают тогда, когда сшивающий агент присутствует в количестве около 0,1-6,0 мас.% в расчете на массу полимера, более предпочтительно около 1,0-2,0 мас.%, пока в результате не будет достигнут соответствующий уровень биоадгезии. Биоадгезия может быть определена с помощью коммерчески доступных поверхностных тензиометров, используемых для измерения силы адгезии.

Композиция на основе полимера может быть приспособлена для регулирования скорости выделения прогестерона за счет изменения количества сшивающего агента в полимере. Пригодные сшивающие агенты включают дивинилгликоль, дивинилбензол, N,N-диаллилакриламид, 3,4-дигидрокси-1,5-гексадиен, 2,5-диметил-1,5-гексадиен и подобные агенты.

Предпочтительным полимером для использования в такой композиции является поликарбофил, согласно фармакопее США, который выпускается в продажу фирмой B.F. Goodrich Speciality Polymers of Cleveland, OH, под торговым названием NOVEON[®]-AA1. В фармакопее США, выпуск 1995 г., United States Pharmacopeial Convention, Inc., Роквилл, Мэриленд, на страницах 1240-1241, указывается, что поликарбофил представляет собой полиакриловую кислоту, сшитую с помощью дивинилгликоля.

Другие пригодные биоадгезивные полимеры, которые могут быть использованы в такой композиции, являющейся системой доставки лекарственного средства к участку действия, указаны в патенте США 4 615 697. Например, они включают полимеры на основе полиакриловой кислоты, сшитой, например, с помощью 3,4-дигидрокси-1,5-гексадиена, и полимеры на основе полиметакриловой кислоты, сшитой, например, с помощью дивинилбензола.

Обычно эти полимеры не могут быть использованы в их солевой форме, так как это может приводить к уменьшению их биоадгезивной способности. Такие биоадгезивные полимеры могут быть получены способами обычной свободно-радикальной полимеризации при использовании инициаторов, таких, как бензоил-пероксид, азобисизобутиронитил, и тому подобные. Примеры получения пригодных биоадгезивов приведены в патенте США 4 615 697.

Биоадгезивная композиция может находиться в форме геля, крема, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитория, пленки, или в любой другой фармацевтически приемлемой форме, которая прилипает к слизистой оболочке и легко не вымывается. Различные композиции описываются в патенте США 4615 697, который включен в настоящее описание путем ссылки.

Дополнительно, добавки, указанные в патенте США 4615 697, могут быть смешаны со сшитым полимером в композиции для максимальной или желательной эффективности

системы доставки или для комфорта пациента. Такие добавки включают, например, смягчающие компоненты, пластифицирующие добавки, консерванты, гелеобразующие компоненты, способствующие образованию таблеток, пилюлей, суппозиторий компоненты, пленкообразующие компоненты, кремобразующие компоненты, дезинтеграторы, компоненты для покрытия оболочкой, связующие, носители, красители, регулирующие вкус и/или запах добавки, влагоудерживающие вещества, регулирующие вязкость компоненты, добавки для установления pH-значения, и подобные компоненты.

Предпочтительной, содержащей прогестин композицией является CRINONE®, гель с 4% или 8% прогестерона, который состоит из следующих ингредиентов, указанных, кроме того, в патенте США 5 543 150: 4 или 8 мас.% прогестерона, 12,9 мас.% глицерина, 4,2 мас.% минерального масла, 2 мас.% поликарбофила (выпускается фирмой B.F. Goodrich Specialty Polymers of Cleveland, Огайо), 1 мас.% глицеридов гидрированного пальмового масла, 1 мас.% карбомера 934Р (выпускается фирмой B.F. Goodrich), 0,08 мас.% сорбиновой кислоты, 0-2 мас.% гидроксида натрия, и остальную часть составляет очищенная вода. (Это тот же базовый состав, который указан в патенте США 5 543 150, в колонке 6, строки 44-52, за исключением того, что в данном случае не включен метилпарабен).

Сорбиновая кислота представляет собой консервант, который может быть заменен любым другим утвержденным (прошедшим апробацию) консервантом, таким, как метилпарабен, бензойная кислота или пропионовая кислота.

Карбомер 934Р представляет собой гелеобразующий компонент, который может быть заменен другими гелеобразующими компонентами, такими, как карбомер 974Р, карбомер 980, метилцеллюлоза или пропилцеллюлоза.

Глицерин является влагоудерживающим веществом; альтернативные влагоудерживающие вещества включают, например, пропиленгликоль или дипропиленгликоль.

Минеральное масло и глицериды гидрированного пальмового масла представляют собой смягчающие компоненты; альтернативные смягчающие компоненты включают, например, любое минеральное или растительное масло, такое, как каноловое масло, пальмовое масло или легкое минеральное масло.

Гидроксид натрия представляет собой просто сильное основание для целей регулирования значения pH; он может быть заменен другими основаниями, обычно используемыми для этой цели.

Приготовление композиции включает гидратацию полимеров, отдельное смешивание водорастворимых ингредиентов ("полимерная фаза") и жирорастворимых ингредиентов ("масляная фаза"), нагревание и перемешивание обеих фаз и гомогенизацию смеси. Все вышеперечисленные ингредиенты хорошо известны и легко доступны от известных в промышленности поставщиков.

Полимерная фаза обычно может быть получена путем смешивания воды, сорбиновой кислоты, поликарбофила при добавлении карбомера. Полимеры гидратируют путем перемешивания в течение нескольких часов, обычно примерно 2-3 часа, до тех пор, пока не получат единообразную, однородную, гомогенную, лишенную комков гелеподобную полимерную смесь. Когда полимеры полностью гидратированы, добавляют прогестерон и смешивают до получения гомогенной суспензии.

Масляную фазу обычно получают расплавлением вместе глицерина и минерального масла путем нагревания до температуры 75-78°C. Смесь охлаждают до температуры примерно 60°C, тогда как полимерную фазу нагревают приблизительно до той же температуры. Затем полимерную фазу добавляют к нагретой масляной фазе. Обе фазы тщательно смешивают, получая однородный продукт кремово-белого цвета. Если требуется, примешивают гидроксид натрия для достижения значения pH около 2,5-3,5, обычно около 3. Когда смесь охлаждена, ее деаэрируют. Полученный в результате продукт является асептическим вследствие природы приготовления и pH-значения, а также за счет присутствия консерванта.

Как очевидно для специалиста, состав композиции можно изменять для влияния на

некоторые свойства композиции. Например, можно регулировать концентрацию биоадгезивного полимера для обеспечения большей или меньшей биоадгезии. Вязкость можно изменять путем варьирования pH или путем изменения концентрации полимера или гелеобразующего компонента. Можно изменять относительные концентрации масел по сравнению с водой для модулирования скорости выделения прогестина из системы доставки лекарственного средства к участку действия. Значение pH также можно изменять, как необходимо или для влияния на скорость выделения или биоадгезивность композиции.

Композицию с прогестином можно вводить вагинально любым из множества приемов, известных в уровне техники, таких, как введение с помощью плунжерного приспособления, путем орошения, при использовании суппозитория или вручную. Предпочтительным способом введения является использование устройства, такого, как описано в патенте США №Des. D345211 или в патенте США №Des. D375352, раскрытие которых включено в настоящее описание путем ссылки. Такое устройство представляет собой продолговатый полый контейнер, один конец которого способен открываться, а другой конец вмещает больше всего вводимой композиции и способен сдавливаться. Такие устройства позволяют предварительно определять количества продукта, вводимого в разовой дозе с помощью герметически закрытого контейнера, который относительно легко может быть использован. Контейнеры также сохраняют продукт в асептической окружающей среде до использования. Во время использования контейнер открывают и открытый конец вставляют во влагалище, тогда как другой конец сдавливают для выталкивания содержимого из контейнера во влагалище. "Набор" с продуктом может содержать, следовательно, разовую дозу или множество доз продукта.

Пример 1

Ежедневное, против циклического дважды в неделю, и постоянное введение прогестерона

Это изучение предназначено для исследования использования CRINONE®, геля с прогестероном, в менопаузе в качестве части гормонозаместительной терапии ("HRT") в циклической ассоциации с эстрогенотерапией, и в постоянной комбинированной ассоциации с эстрогеном для режима без кровотечения. В этом примере представлены результаты, полученные в случае первых групп исследуемых субъектов. (Изучение продолжали с дополнительным количеством субъектов; окончательные результаты, полученные в случае всех субъектов, включая таковые, указанные в примере 1, представлены ниже в примере 3).

Были собраны две группы женщин, каждая из которых включала 20 женщин. Группу I составляли женщины в возрасте от 38 до 55 лет, и каждая женщина проявляла менопаузальные симптомы или уже получала гормонозаместительную терапию. Группу II составляли женщины в возрасте от 50 до 64 лет, и каждая женщина более трех лет находилась в менопаузе (аменорея) или получала гормонозаместительную терапию с циклическим кровотечением. Ни одна из женщин в каждой группе не имела ненормального кровотечения или любой другой, относящейся к матке, патологии.

Группа I непрерывно получала эстроген (PREMARIN® (0,625 мг), конъюгированные эстрогены (Wyeth-Ayerst Laboratories, Филадельфия, Пенсильвания), PROGYNOVA® (2 мг), эстрадиолвалерат (Шеринг АГ, Берлин, Германия), или ESTRADERM® TTS (50 мг) или ESTRADERM® MX 0,05 (0,050 мг), эстрогеновые "пэтки" (Novartis Pharmaceutical, Базель, Швейцария), и CRINONE®, гель с 4% прогестерона (45 мг прогестерона), каждый день утром в дни цикла 15-24. (В практических целях и для удобства введение осуществляли раз в месяц в календарные дни 1-10, соответствующие дням цикла 15-24).

Группа II получала ESTRADERM® Mx (50 мг), эстрогеновый "пэтч" (Novartis Pharmaceutical), дважды в неделю, непрерывно (или, если обнаруживалась непереносимость по отношению к "пэтку", OESTROGEL®, гель с эстрогеном (Besins-Iscovesco Laboratories, Париж, Франция) каждый день) и CRINONE®, гель с 8%

прогестерона (90 мг прогестерона), непрерывно дважды в неделю утром.

Для всех субъектов, базовая линия в результате клинической оценки, включавшей клиническое обследование и вагинальное ультразвуковое исследование с целью скрининга, для женщин без предварительно осуществляемой обработки была толщиной меньше 5 мм, а для женщин после HRT или с устойчивой овариальной функцией толщиной меньше 10 мм. В группе I женщины были информированы о том, чтобы они сообщали о любом вагинальном кровотечении, другом, чем абстинентное кровотечение, определяемое как менструальноподобное кровотечение, начинающееся после последней (десятой) дозы прогестерона.

Обработки проводили в месяцы 6-12, после того, как была установлена базовая линия для месяцев 0-6. В заключение, всех женщин снова клинически обследовали, включая вагинальное ультразвуковое исследование и отбор образцов эндометрия, если ультразвуковое исследование показало для женщин группы I эндометрий толщиной более 10 мм, или для женщин группы II эндометрий толщиной более 5 мм. Результаты представлены в таблицах 1 и 2 и на фигуре 1.

Таблица 1: Толщина слоя эндометрия согласно ультразвуковому исследованию (мм; среднее±стандартная ошибка при измерениях)		
	Базовая линия	После обработки (месяцы 6-12)
группа I	4,5±1,5	4,5±0,8
группа II	без HRT 3,2±0,6 HRT 6,3±1,9	нет кровотечения 3,3±1,0 кровотечение 3,5±1,1

Таблица 2 Характер кровотечения					
	Средний возраст	Тип кровотечения	n	%	Диспозиция
Группа I	46,8±4,1	Ожидаемое: только абстинентное	19/20	95	100%; непрерывная HRT
		ненормальное: прерывистое и/или другое ненормальное кровотечение	1/20	5	n=1; прекращенная HRT
Группа II	57,5±4,6	Ожидаемое: аменорея (нет кровотечения)	15/20	75	n=13 (87 %); непрерывная HRT
					n=1: измененный режим n=1: прекращенная HRT
		приемлемое: отдельное выделение небольшого количества крови из влагалища / слабое кровотечение	4/20	20	n=4: все непрерывное
		неприемлемое: сильное кровотечение/частое выделение небольшого количества крови из влагалища	1/20	5	n=1: D и C доброкачественная гистология

На фигуре 1 показана доля пациентов с кровотечением и хронометрия такого кровотечения для субъектов группы I, которым вводили ежедневно прогестерон. В противоположность этому, на фигурах 2 и 3 показана доля пациентов с кровотечением и хронометрия такого кровотечения для пациентов, получающих, соответственно, 45 мг и 90 мг прогестерона (CRINONE®, гель с 4% и 8% прогестерона) через день, как сообщается Warren и др., цитировано выше.

Как представлено подробно в таблице 2 и на фигуре 1, циклическое введение субъектам группы I ежедневно CRINONE®, геля с прогестероном, в результате у 95% подвергаемых эксперименту субъектов вызывает абстинентное кровотечение только после периодов дозирования ежемесячно прогестина. Таким образом, ежедневное введение полностью изменяет характер кровотечения, выражающийся в регулярном кровотечении в течение 1-4 дней после завершения обработки ежемесячно прогестероном, без другой формы кровотечения, в случае 95% пациентов. Все эти пациенты с регулярным кровотечением продолжали свою программу HRT, тогда как единственный пациент с нерегулярным кровотечением полностью прекращал HRT.

В противоположность этому CRINONE®, гель с прогестероном, циклически вводимый через день, вызывает характер кровотечения, подобный таковому, достигаемому с помощью синтетических прогестинов (МРА), невзирая на количество используемого

CRINONE[®], геля с прогестероном (4% (45 мг) или 8% (90 мг)). (см Warren и др., как указано выше в настоящем описании относительно CRINONE[®], геля с прогестероном, и отражено на фигурах 2 и 3, по сравнению с Archer и др., как указано выше в настоящем описании относительно MPA). Такой ежедневный режим, таким образом, очень

5 привлекателен, когда желательно точное регулирование кровотечения.

Для группы II с постоянным введением CRINONE[®], геля с прогестероном, 75% субъектов не испытывали абстинентного кровотечения и только 5% (один из двадцати субъектов) испытывал сильное кровотечение или частое выделение небольшого количества крови из влагалища. Из 15 пациентов без кровотечения 13 продолжали свою

10 программу HRT (как все 4 пациента с отдельным выделением небольшого количества крови из влагалища или слабым кровотечением), 1 пациент изменил свой режим и 1 пациент прекратил HRT. Единственного субъекта с сильным кровотечением или частым выделением небольшого количества крови из влагалища подвергали дилатации (D) и выскабливанию (C), при доброкачественной гистологии; его HRT была прекращена.

15 Таким образом, CRINONE[®], гель с прогестероном, вводимый дважды в неделю непрерывно эстрогенизированной менопаузальной женщине, поддерживает полную аменорею у большинства пациентов. Другие экспериментальные данные показывают подобную эффективность при использовании CRINONE[®], геля с 4% прогестерона (45 мг прогестерона). Отсутствие побочных эффектов делает этот режим очень привлекательным

20 выбором для менопаузальных женщин, которые не желают иметь менструации.

Предшествующие режимы часто приводили к периодическому прерывистому кровотечению или выделению небольшого количества крови из влагалища в течение 3-6 месяцев.

Пример 2

25 Ежедневное, против циклического дважды в неделю, и постоянное введение прогестерона

В продолжение изучения, о котором сообщалось выше в примере 1, при этом изучении продолжали исследовать использование CRINONE[®], геля с прогестероном, в менопаузе в качестве части гормонозаместительной терапии ("HRT") в циклической ассоциации с эстрогенотерапией, и в постоянной комбинированной ассоциации с эстрогеном для режима

30 без кровотечения. Группа I включала в целом 69 женщин, а группа II включала в целом 67 женщин. Женщины группы II более трех лет находились в менопаузе, или в возрасте выше 53-х лет, и не имели нарушений кровотечения.

Женщин в обеих группах оценивали после обработки в течение шести месяцев и впоследствии в шестимесячные интервалы. Толщину эндометрия оценивали с помощью

35 ультразвука, и результаты обработки, через восемнадцать месяцев, представлены в таблице 3. Характер кровотечения через шесть месяцев представлен в таблице 4. В подгруппе из четырнадцати женщин, которых оценивали в течение восемнадцати месяцев, двенадцать пребывали в прежнем состоянии аменореи в течение всего периода

40 наблюдения.

Таблица 3: Толщина слоя эндометрия согласно ультразвуковому исследованию (мм; среднее±стандартная ошибка при измерениях)		
	Базовая линия	После обработки (месяцы 6-18)
группа I	4,1±1,5	4,9±0,9
группа II	без HRT 3,7±0,7 HRT 6,7±1,45	нет кровотечения 3,9±1,2 кровотечение 3,8±1,76

Таблица 4: Характер кровотечения				
	Средний возраст	Тип кровотечения	n	%
Группа I	50±1,5	Ожидаемое: только абстинентное	63/69	91,3
		ненормальное: прерывистое и/или другое ненормальное кровотечение	6/69	8,7
Группа II	58±5,3	Ожидаемое: аменорея (нет кровотечения)	54/67	80,6
		приемлемое: отдельное выделение небольшого количества крови из влагалища / слабое кровотечение	9/67	13,4

В соответствии с таблицей 2 и фигурой 1, рассмотренных выше в примере 1, таблица 4 показывает, что введение субъектам группы I ежедневно CRINONE[®], геля с прогестероном, у 93,3% (шестьдесят три из шестидесяти девяти) субъектов, подвергаемых эксперименту, вызывает абстинентное кровотечение только после каждого из шестимесячных периодов введения прогестина. Таким образом, ежедневная дозировка полностью изменяет характер кровотечения, выражающийся в регулярном кровотечении в течение 1-4 дней после завершения обработки ежемесячно прогестероном, без другой формы кровотечения, в случае 91,3% пациентов. Из этих шестидесяти трех субъектов пятидесяти восьми, или 92%, назначено продолжение введения вагинально прогестерона в течение HRT, двум назначена другая выбранная обработка и в случае трех прекращена всякая обработка гормоном.

Для субъектов группы II с постоянным введением доз CRINONE[®], геля с прогестероном, 80,6% субъектов не испытывали абстинентного кровотечения, только 6% испытывали сильное кровотечение или частое выделение небольшого количества крови из влагалища и 13,4% испытывали отдельное выделение небольшого количества крови из влагалища или слабое кровотечение в любое время в течение шестимесячного периода оценки.

Таким образом, результаты, полученные при исследовании большего количества тестируемых субъектов (по отношению к первым группам, о которых сообщалось выше в примере 1), далее, показывают, что прогестин, вводимый дважды в неделю непрерывно эстрогенизированным менопаузальным женщинам, поддерживает полную аменорею у большинства тестируемых пациентов. И циклическое ежедневное введение прогестина в случае женщины, подвергающейся HRT, провоцирует намного более надежное и регулярное абстинентное кровотечение. Особенно в сочетании с резким уменьшением побочных эффектов, каждый режим должен приводить соответственно к улучшенной HRT.

Любая и все публикации, патенты и заявки на патенты, указанные в настоящем описании, показывают специалисту уровень техники, к которому относится настоящий патент. Все публикации, патенты и заявки на патенты включены в настоящее описание путем ссылки в той же мере, как если бы каждая индивидуальная публикация, патент или заявка на патент, конкретно и индивидуально указанная, была включена путем ссылки.

Приемлемые изменения, такие, как изменения, которые желательны специалисту, могут быть сделаны, не отклоняясь от сущности и не выходя за рамки изобретения.

Формула изобретения

1. Способ поддержания аменореи у женщины, подвергающейся постоянному введению прогестина, включающий постоянное вагинальное введение прогестина через систему доставки лекарственного средства к участку действия в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать эндометриальную атрофию, при избежании значительных неблагоприятных побочных эффектов, где система доставки лекарственного средства к участку действия включает водонерастворимый сшитый полимер на основе поликарбоновой кислоты и 4 мас.% прогестина.

2. Способ по п.1, где полимером является поликарбофил.

3. Способ по п.1, где прогестином является прогестерон.

4. Способ по п.1, где прогестин вводят два раза в неделю.

5. Фармацевтическая композиция для постоянного вагинального введения прогестина, чтобы вызвать эндометриальную атрофию с целью поддержания аменореи, содержащая прогестин вместе с водонерастворимым, однако набухающим в воде, биоадгезивным сшитым полимером на основе поликарбоновой кислоты, где указанная фармацевтическая композиция содержит 4 мас.% прогестина.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где прогестином является прогестерон и полимером является поликарбофил.

7. Способ постоянного вагинального введения прогестина, чтобы вызвать эндометриальную атрофию с целью поддержания аменореи, включающий введение композиции по п.5 в терапевтически эффективном количестве.

5

10

15

20

25

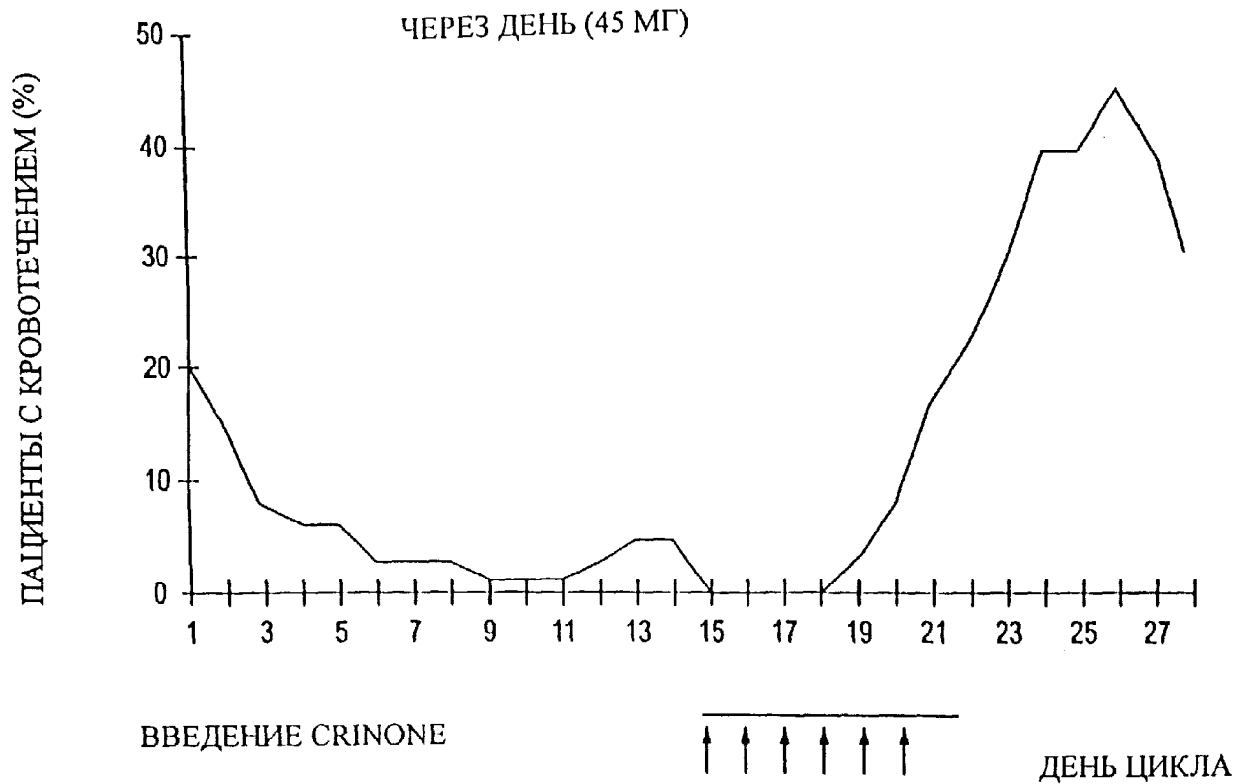
30

35

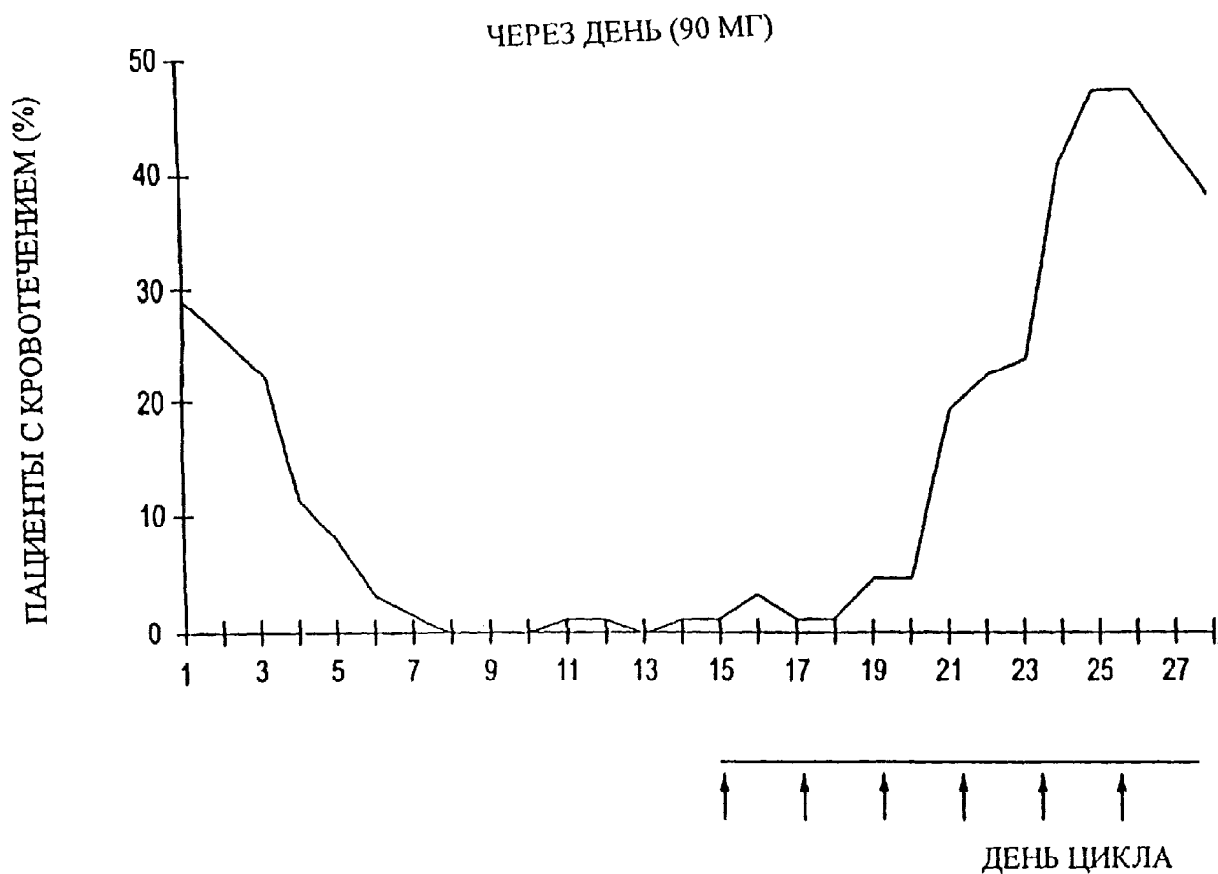
40

45

50



ФИГ.2



ФИГ.3