



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2006123561/15, 12.11.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
12.11.2004

(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2003 GB 0328060.9

(43) Дата публикации заявки: 10.01.2008

(45) Опубликовано: 27.03.2009 Бюл. № 9

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 20030108597 A1, 12.06.2003. US
20030211975 A1, 13.11.2003. US 5437291 A,
01.08.1995.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
04.07.2006

(86) Заявка РСТ:
GB 2004/004770 (12.11.2004)

(87) Публикация РСТ:
WO 2005/053733 (16.06.2005)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

ДОТТ Крис (GB),
БЭТЧЕЛОР Джон (GB),
БЕРНАР Д'АРБИНЫ Пьер (FR),
ШЕРИФ-ШЕЙКХ Ролан (ES)

(73) Патентообладатель(и):

СОСЬЕТЕ ДЕ КОНСЕЙ ДЕ РЕШЕРШ
Э Д'АППЛИКАСЬОН СЪЕНТИФИК (С.К.Р.А.С.)
(FR),
ИПСЕН ЛИМИТЕД (GB)

(54) ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОТУЛИНИЧЕСКОГО ТОКСИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины и
касается лечения с применением
ботулинистического токсина. Сущность
изобретения включает применение твердой,
полутвердой или жидкой композиции
ботулинистического токсина для лечения
нарушения, характеризующегося спазмами
мочевыводящего пузыря посредством распределения
композиции токсина на наружной стенке баллона,

который предназначен для надувания внутри
мочевыводящего пузыря, при этом баллон вводят в
полость мочевого пузыря через
мочеиспускательный канал таким образом, чтобы
баллон мог быть наполнен воздухом в мочевом
пузыре. Преимущество изобретения заключается в
использовании жидкой или полутвердой
композиции ботулинистического токсина для местного
лечения заболеваний мочевого пузыря
системы. 2 н. и 3 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 38/38 (2006.01)**A61P 13/10** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2006123561/15, 12.11.2004**(24) Effective date for property rights: **12.11.2004**(30) Priority:
04.12.2003 GB 0328060.9(43) Application published: **10.01.2008**(45) Date of publication: **27.03.2009 Bull. 9**(85) Commencement of national phase: **04.07.2006**(86) PCT application:
GB 2004/004770 (12.11.2004)(87) PCT publication:
WO 2005/053733 (16.06.2005)

Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**DOTT Kris (GB),
BEhTChELOR Dzhon (GB),
BERNAR D'ARBIN'I P'er (FR),
ShERIF-ShEJKKh Rolan (ES)**

(73) Proprietor(s):

**SOS'ETE DE KONSEJ DE REShERSh
Eh D'APPLIKAS'ON S'ENTIFIK (S.K.R.A.S.) (FR),
IPSEN LIMITED (GB)**

(54) TREATMENT WITH APPLICATION OF BOTULINIC TOXIN

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention concerns area of medicine and concerns treatments with application of botulinic toxin. The essence of the invention includes application of a solid, semisolid or liquid composition of botulinic toxin for treatment of the disturbance characterised by spastic strictures of a bladder by means of

distribution of a composition of toxin on an external wall of a cylinder which is intended for inflation in a bladder, thus, a cylinder enter into a bladder cavity through the urethra so that the cylinder could be filled by air in a bladder.

EFFECT: advantage of the invention consists to use of a liquid or semisolid composition of botulinic toxin for local treatment of urethra diseases.

5 cl, 1 ex

Настоящее изобретение относится к применению ботулинического токсина для получения лекарственного средства, предназначенного для местного лечения заболеваний мочевыделительной системы и в значительной мере спастического мочевого пузыря.

Анаэробная грамположительная бактерия *Clostridium botulinum* вырабатывает
 5 сильнодействующий полипептидный нейротоксин, ботулинический токсин, который является причиной нервно-паралитического заболевания у людей и животных, называемого ботулизм. Споры *Clostridium botulinum* обнаруживаются в почве и могут расти в ненадлежащим образом стерилизованных и закатанных консервных банках с пищей, что является причиной многих случаев ботулизма. Симптомы ботулизма обычно проявляются
 10 через 18-36 часов после приема пищевых продуктов, инфицированных спорами или культурой *Clostridium botulinum*. Ботулинический токсин, по всей видимости, может беспрепятственно проходить через слизистую кишечника и поражать периферические двигательные нейроны. Симптомы интоксикации ботулиническим токсином могут прогрессировать от затруднений при ходьбе, глотании и разговоре до паралича
 15 дыхательных мышц и смерти.

Ботулинический токсин типа А представляет собой самый летальный природный биологический агент, известный человеку. Около 50 пикограмм коммерчески доступного ботулинического токсина типа А (очищенный нейротоксинный комплекс) соответствует LD₅₀ у мышей.

20 Было описано семь иммунологически различимых ботулинических нейротоксинов, ими соответственно являются ботулинические нейротоксины серотипов А, В, С₁, D, Е, F и G, каждый из которых дифференцируют посредством нейтрализации типоспецифическими антителами. Различные серотипы ботулинического токсина различаются у видов животных, которых они поражают, и по тяжести, и по продолжительности вызываемого паралича.
 25 Например, установлено, что ботулинический токсин типа А является в 500 раз более сильнодействующим, чем ботулинический токсин типа В, как определено по LD₅₀ у мышей. Кроме того, установлено, что для приматов ботулинический токсин типа В является нетоксичным в дозировке 480 Ед/кг, что составляет приблизительно 12-кратную LD₅₀ у приматов для ботулинического токсина типа А. Ботулинический токсин, по видимому, с
 30 высокой аффинностью связывается с холинергическими двигательными нейронами, перемещается в нейрон и блокирует высвобождение ацетилхолина.

Хотя все серотипы ботулинического токсина, по видимому, ингибируют высвобождение нейротрансмиттера ацетилхолина в нервно-мышечном соединении, они делают это, затрагивая различные нейросекреторные белки и/или расщепляя эти белки в различных
 35 участках. Например, ботулинические токсины типов А и Е оба расщепляют белок, ассоциированный с синапсом, массой 25 килодальтон (кДа) (SNAP-25), но их мишенями являются различные аминокислотные последовательности этого белка. Ботулинические токсины типов В, D, F и G воздействуют на белок, ассоциированный с везикулами (V, AMP, также называемый синаптобrevин), каждый серотип расщепляет
 40 белок в различных участках. В заключении было показано, что ботулинический токсин типа С₁ расщепляет и синтаксин, и SNAP-25. Эти различия в механизмах действия могут сказываться на относительной мощности и/или длительности действия ботулинических токсинов различных серотипов.

Молекулярная масса молекулы белка ботулинического токсина для всех известных
 45 серотипов ботулинического токсина составляет приблизительно 150 кДа. Интересно, что ботулинические токсины выделяются клостридиальной бактерией в виде комплекса, содержащего молекулу белка ботулинического токсина, массой 150 кДа в сочетании с белками, которые не являются токсинами. Таким образом, комплекс ботулинического токсина типа А может быть выработан клостридиальной бактерией как формы 900 кДа, 500
 50 кДа и 300 кДа. Ботулинические токсины типов В С₁, по видимому, вырабатываются только как комплексы с молекулярной массой 500 кДа. Ботулинический токсин типа D вырабатывается и как комплекс 300 кДа, и как комплекс 500 кДа. В заключение, ботулинические токсины типов Е и F вырабатываются только как приблизительно 300 кДа

комплексы. Как полагают, комплексы (то есть молекулярная масса больше чем приблизительно 150 кДа) содержат белок гемагглютинин, не являющийся токсином и белок негемагглютининового происхождения, не являющийся токсином. Эти два белка, не являющихся токсинами (которые наряду с молекулой ботулинического токсина содержат в

5 себе соответственный нейротоксиновый комплекс), могут действовать, обеспечивая устойчивость к денатурации молекулы ботулинического токсина и защиту против пищеварительных кислот, когда токсин попадает в организм путем проглатывания. Кроме того, возможно, что более крупные (молекулярная масса более чем приблизительно 150 кДа) комплексы ботулинических токсинов могут приводить к замедлению темпа диффузии

10 ботулинического токсина от участка внутримышечной инъекции комплекса ботулинического токсина.

Ботулинический токсин типа А может быть получен посредством создания и культивирования культур *Clostridium botulinum* в ферментаторе, а затем сбора и очистки ферментированной смеси в соответствии с известными процедурами. Все серотипы

15 ботулинического токсина первоначально синтезируют как неактивные одноцепочечные белки, которые должны быть расщеплены или разрезаны протеазами для того, чтобы стать нейроактивными. Бактериальные штаммы, производящие серотипы А и G ботулинического токсина, обладают эндогенными протеазами и, следовательно, серотипы А и G могут быть восстановлены из бактериальных культур преимущественно в их активной форме. В

20 отличие от этого серотипы C₁, D и E ботулинического токсина производятся непротеолитическими штаммами и поэтому они обычно неактивны при восстановлении из культуры. Серотипы В и F производятся и протеолитическими, и непротеолитическими штаммами и, следовательно, могут быть восстановлены как в активной, так и в неактивной форме. Однако даже протеолитические штаммы, которые производят,

25 например, серотип ботулинического токсина типа В, расщепляют только часть выработанного токсина. Точное количественное соотношение расщепленных и нерасщепленных молекул зависит от продолжительности инкубации и температуры культуры. Вследствие этого некий процент при любом получении, например, ботулинического токсина типа В, вероятно, будет неактивным, что возможно объясняет

30 известную значительно более низкую активность ботулинического токсина типа В по сравнению с ботулиническим токсином типа А. Наличие неактивных молекул ботулинического токсина в клиническом препарате будет способствовать общей белковой нагрузке препарата, что связано с увеличением антигенности, не внося особый вклад в его клиническую эффективность. Кроме того, известно, что при внутримышечной инъекции

35 ботулинический токсин типа В имеет более короткую продолжительность действия и также является менее эффективным, чем ботулинический токсин типа А при такой же дозировке. Высококачественный кристаллический ботулинический токсин типа А может быть произведен штаммом *Clostridium botulinum* Hall A со следующими характеристиками: $3 \cdot 10^7$ Ед/мг, отношение A₂₆₀/A₂₇₈ менее чем 0,60 и индивидуальная комбинация полос при

40 электрофорезе в геле. При получении кристаллического ботулинического токсина типа А можно применять известную технологию Шантца (Schantz), как сформулировано у Schantz, E.J., et al, Properties and use of Botulinum toxin and Other Microbial Neurotoxins in Medicine, Microbiol Rev. (1992), 56,80-99. Обычно ботулинический токсин типа А можно выделить и очистить в результате анаэробной ферментации посредством

45 культивирования *Clostridium botulinum* типа А в соответствующей питательной среде. Также можно использовать известный технологический процесс, основанный на отделении белков, не являющихся токсинами, для получения чистых ботулинических токсинов, как, например очищенный ботулинический токсин типа А с приблизительно молекулярной массой 150 кДа, со специфической эффективностью $1-2 \times 10^8$ LD₅₀ Ед/мг или более,

50 очищенный ботулинический токсин типа В с приблизительно молекулярной массой 156 кДа, со специфической эффективностью $1-2 \times 10^8$ LD₅₀ Ед/мг или более и очищенный ботулинический токсин типа F с приблизительно молекулярной массой 155 кДа, со специфической эффективностью $1-2 \times 10^7$ LD₅₀ Ед/мг или более.

Уже приготовленные и очищенные ботулинические токсины и комплексы токсинов могут быть получены из List Biological Laboratories, Inc. (Campbell, Калифорния, США); Centre for Applied Microbiology and Research (Porton Down, Великобритания); Wako (Осака, Япония), а также от Sigma Chemicals (St.Louis, Миссури, США).

5 Ботулинический токсин типа А впервые применили к человеку в 1981 году. Первые терапевтические применения относились к лечению некоторых нервно-мышечных заболеваний, которые включали в себя блефароспазм, косоглазие и односторонний лицевой спазм. Серотипы ботулинического токсина, не относящегося к типу А, имеют более низкую эффективность и/или более короткое действие по сравнению с
10 ботулиническим токсином типа А. Клинические эффекты после периферического внутримышечного введения ботулинического токсина типа А обычно проявляются в течение одной недели после инъекции. Обычно продолжительность ослабления симптомов после единственной внутримышечной инъекции ботулинического токсина типа А составляет в среднем около трех месяцев.

15 Впервые лечение спастического мочевого пузыря посредством ботулинического токсина было раскрыто в патенте США № 5437291. Описанный способ введения представляет собой прямую инъекцию в стенку мочевого пузыря.

В патентной заявке PCT WO 99/03483 дополнительно раскрыто применение ботулинического токсина при лечении различных заболеваний мочевыделительной
20 системы. Введение токсина в организм заключается в инъекции в латеральную стенку мочевого пузыря с помощью эндоскопического устройства, введенного через мочеиспускательный канал.

Заявитель обнаружил, что возможно лечение пациентов с заболеваниями мочевыделительной системы, главным образом спастического мочевого пузыря, без
25 применения такой инъекции. Это может быть достигнуто, например, посредством одного из следующих способов:

- проводить инфузию жидкой или полутвердой композиции ботулинического токсина в мочевой пузырь пациента;
- нанесение гелевой композиции, содержащей ботулинический токсин, на
30 соответствующий участок мочевого пузыря пациента;
- распыление аэрозольной композиции, содержащей ботулинический токсин, на соответствующий участок мочевого пузыря пациента; или
- местное нанесение твердой (например, лиофилизированной), полутвердой или жидкой композиции ботулинического токсина, а именно нанесение или распределение по наружной
35 стенке баллона, который затем надуют внутри мочевого пузыря, с тем чтобы войти в контакт с указанной стенкой мочевого пузыря.

Под аэрозольной композицией в настоящем изобретении подразумевается твердая или жидкая композиция, которая может быть или разделена на частицы или капли со средним диаметром менее чем 1 мм, предпочтительно менее 500 мкм и более предпочтительно,
40 менее чем 100 мкм. Таким образом, данное изобретение относится к применению жидкой, полутвердой, гелевой, аэрозольной или твердой (например, лиофилизированной) композиции ботулинического токсина для получения лекарственного средства для лечения заболевания, характеризующегося спазмами мочевого пузыря, где указанное лекарственное средство предназначено для введения посредством инфузии в мочевой
45 пузырь или местного применения без использования инъекций в стенку мочевого пузыря.

Жидкие композиции, в частности, могут представлять собой жидкую композицию, которая не смешивается с водой, и такую композицию, которая является менее плотной, чем вода; преимуществом этого способа исполнения является то, что эта композиция имеет тенденцию к разделению и предпочтительному контактированию с мочевым
50 пузырем. Жидкие композиции могут также представлять собой водные растворы (например, водно-солевой раствор) или суспензии.

Кроме того, жидкая или полутвердая композиция может быть заменена гелем (включая двойной гель) или другим вязким составом. Этот тип композиции будет особенно

предпочтительным, поскольку его применение позволяет избирательное нанесение композиции на желаемые участки стенки мочевого пузыря, избегая нанесения на треугольник мочевого пузыря.

Альтернативно, композиция может быть представлена в форме аэрозоля, содержащего ботулинический токсин. Этот аэрозоль главным образом может быть создан с использованием двухкамерной капсулы, содержащей в одной камере порошок ботулинического токсина, а в другой - взрывчатые вещества, которые приведут к распылению ботулинического токсина, как только взрыв произойдет; следовательно, в соответствии с этим конкретным вариантом капсула сначала доставляется к соответствующему участку около стенки мочевого пузыря, а затем инициированный взрыв распыляет ботулинический токсин на указанную стенку.

В соответствии с еще одним вариантом осуществления данного изобретения твердая (например, лиофилизированная), полутвердая или жидкая композиция ботулинического токсина может покрывать или обволакивать внешнюю стенку баллона. Этот баллон доставляется в мочевой пузырь с использованием эндоскопического или цистоскопического аппарата или, более предпочтительно, только катетера; затем его внутри мочевого пузыря надувают до тех пор, пока произойдет контакт со стенками мочевого пузыря. Таким образом, ботулинический токсин может быть доставлен к желаемым участкам стенки мочевого пузыря, избегая нанесения на треугольник мочевого пузыря. Следовательно, еще одним объектом данного изобретения является применение твердой (например, лиофилизированной), полутвердой или жидкой композиции ботулинического токсина, распределенной по внешней стенке баллона, предназначенного для надувания внутри мочевого пузыря, для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения заболевания, характеризующегося спазмом мочевого пузыря.

Предпочтительно, композиция ботулинического токсина, используемая в этом изобретении, будет содержать в себе вещество, усиливающее проникновение.

В заключение, в соответствии с данным изобретением композиция ботулинического токсина не требует введения в организм путем инъекции, а просто должна войти в контакт со стенкой мочевого пузыря. Этот способ применения лекарственного средства является более легким для врача.

В соответствии с данным изобретением нарушения, характеризующиеся спазмами мочевого пузыря, в основном включают в себя:

недержание мочи в результате нестабильности мочевого пузыря или нестабильности сфинктера детрузора;

затруднение опорожнения в результате гиперреактивности детрузора или нестабильности сфинктера детрузора;

дисфункция сфинктера детрузора;

вторичная задержка мочеотделения вследствие спазма сфинктера или гипертрофии шейки мочевого пузыря; или

вторичная нейрогенная дисфункция мочевого пузыря при болезни Паркинсона, повреждении спинного мозга, нарушении мозгового кровообращения или рассеянном склерозе или характеризующаяся рефлекторным спазмом.

В этой заявке, если не сформулировано иначе, слова «ботулинический токсин» всегда относятся к комплексу ботулинического токсина (изготовленному из токсина и одного или нескольких комплексообразующих белков) или к ботулиническому токсину высокой степени очистки (ботулинический токсин, который по существу является свободным от любого комплексообразующего белка).

Под комплексом ботулинического токсина в основном подразумеваются действующие компоненты следующих препаратов Dysport® (зарегистрированный товарный знак заявителя), Botox® (зарегистрированный товарный знак Allergan), Vistabel® (зарегистрированный товарный знак Allergan), Neurobloc® (зарегистрированный товарный знак Elan) или Myobloc® (зарегистрированный товарный знак Elan).

Под ботулиническим нейротоксином высокой степени очистки (тип A, B, C₁, D, E, F или

G) в настоящей заявке подразумевается ботулинический нейротоксин (тип A, B, C₁, D, E, F или G) свободный от комплексов, включающих, по крайней мере, другой белок. Иными словами, ботулинический нейротоксин высокой степени очистки (тип A, B, C₁, D, E, F или G) не содержит значительных количеств любых белков, полученных от других

5 видов *Clostridium spp*, кроме ботулинического токсина (тип A, B, C₁, D, E, F или G).

Предпочтительно, данное изобретение будет таковым, что полученное лекарственное средство предназначено для лечения расстройств, выбранных из группы, содержащей в себе недержание мочи, задержку мочеотделения и нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря.

10 Жидкая или полутвердая композиция, предназначенная для инфузии в мочевой пузырь, в соответствии с данным изобретением не будет иметь объем, превышающий 100 мл и более предпочтительно 80 мл. Например, соответствующим будет объем от 20 до 80 мл, а в основном объем от 40 до 60 мл (например, около 50 мл). Такие же объемы будут использованы для гелевой композиции, предназначенной для осаждения в мочевом пузыре

15 пациента. Предпочтительно, вязкость композиции в соответствии с данным изобретением будет выше, чем таковая соответствующего водного раствора, благодаря использованию такого загустителя, как желатин, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, глицерин, маннит или поверхностно-активное вещество.

20 Кроме того, жидкие композиции, используемые в данном изобретении, предпочтительно будут такими, которые имеют вязкость от 0,5 до 500 сантипауз, и более предпочтительно от 1 до 500 сантипауз. Полутвердые композиции, используемые в данном изобретении, предпочтительно будут такими, которые имеют вязкость от 500 до 10000 сантипауз и более предпочтительно от 2000 до 10000 сантипауз. Гелевые композиции, используемые в

25 данном изобретении, предпочтительно будут такими, которые имеют вязкость от 10000 до 100000 сантипауз и более предпочтительно от 50000 до 100000 сантипауз. При использовании для инфузии в мочевой пузырь жидкая или полутвердая композиция в соответствии с данным изобретением типично будет содержать от 100 до 2500 единиц ботулинического токсина типа A или F, или от 4000 до 50000 единиц ботулинического

30 токсина типа B, или клинически эквивалентные количества для других серотипов, как известно специалисту в уровне техники. Тем не менее, доза ботулинического токсина, вводимая в соответствии с настоящим изобретением для лечения вышеупомянутых заболеваний или нарушений, будет различной в зависимости от возраста и массы тела объекта, к которому применяется лечение, так

35 же как и состояние последнего, и будет окончательно определена лечащим врачом или ветеринаром. Такое количество, определенное лечащим врачом или ветеринаром, здесь называется «терапевтически эффективным количеством». В контексте данной патентной заявки одна единица (Ед) ботулинического токсина определяется как LD₅₀ при внутрибрюшинной инъекции самкам мышей Swiss Webster

40 массой 18-20 грамм каждая. Способы лечения нарушений, характеризующихся спазмами мочевого пузыря, включающие в себя введение в организм посредством инфузии жидкой, полутвердой, или гелевой композиции или распыления аэрозольной композиции в соответствии с данным изобретением в мочевой пузырь нуждающегося в этом пациента, также входят в объем

45 данного изобретения. Эти способы лечения в основном могут быть осуществлены под контролем цистоскопии, но применение гибкого цистоскопа, миницистоскопа или даже простого катетера будет предпочтительным. Применение вышеупомянутых устройств может быть в сочетании с рентгенологическим контролем, но может также проводиться без любого такого контроля.

50 В случае аэрозольной композиции распылительная насадка предпочтительно будет иметь форму зонтика или конусообразную форму для прямого распыления надлежащим образом. В соответствии с настоящим изобретением инфузия или контакт с композицией

ботулинического токсина может продолжаться любой промежуток времени от 10 минут до 12 часов (в течение всей ночи).

Предпочтительный способ выполнения данного изобретения влечет за собой использование баллона, наружная поверхность которого покрыта композицией

5 ботулинического токсина, указанный баллон предназначен для надувания внутри мочевого пузыря пациента, подвергающегося лечению, с целью переноса ботулинического токсина на стенку мочевого пузыря.

В данном способе используют баллон, который может быть введен в полость мочевого пузыря через мочеиспускательный канал, который может быть наполнен воздухом в
10 мочевом пузыре для создания контакта со стенкой мочевого пузыря и из которого впоследствии также можно выкачать воздух. Предварительно поверхность баллона покрывают композицией ботулинического токсина, для того чтобы позже перенести указанную композицию в виде слоя, расположенного между баллоном и стенкой мочевого пузыря.

15 Композиция ботулинического токсина может быть жидкой, полутвердой или твердой и может при желании содержать одно или несколько средств, усиливающих проникновение, для содействия переносу ботулинического токсина с поверхности к месту действия лекарства.

Баллон представляет собой устройство для доставки к месту назначения и может иметь
20 барьерные свойства или другие механические функции, вероятно, повышающие проникновение ботулинического токсина вследствие процесса и/или поверхности баллона, композиции и тому подобного.

Одним из предпочтительных представленных устройств является то, которое используют при баллонной ангиопластике. Однако специалист в данной области может
25 рассмотреть любое другое устройство, где надуваемый баллон используется с целью обеспечения контакта со стенкой мочевого пузыря для обеспечения проникновения ботулинического токсина в стенку мочевого пузыря.

Следовательно, как и для ангиопластики, устройство для транслюминального доступа к мочевому пузырю предпочтительно будет тонким и длинным, диаметр и длина
30 адаптированы к размерам мочеиспускательного канала и мочевого пузыря. Общий диаметр сдутого баллона должен быть менее 1 см и предпочтительно менее 5 мм, и общая длина сдутого баллона менее 15 см и предпочтительно менее 10 см и даже 5 см.

Баллонное устройство может включать в себя направительный тросик и/или периферический направительный катетер. Например, тонкий и гибкий баллонный катетер в
35 состоянии покоя может быть помещен в резервуар и, когда возникнет необходимость, может быть вытолкнут из катетера (при желании через направительный катетер), оставляя баллон осторожно надуваться внутри мочевого пузыря.

Благодаря металлическому направительному тросику можно контролировать ход лечения посредством рентгеновского аппарата, но также можно рассматривать применение
40 направительного тросика для определения целевого местоположения соприкосновения с поверхностью мочевого пузыря до применения лечения без необходимости в рентгенологическом аппарате, таким образом делая лечение еще более легким. Форма устройства и рабочий процесс могут быть обеспечены таким образом, чтобы обеспечить контакт в целевой области и, например, избегать контакта баллона с областью
45 треугольника пузыря или областью мочеиспускательного канала.

В соответствии со способом по данному изобретению наружная поверхность баллона покрыта композицией ботулинического токсина для доставки в мочевой пузырь.

Как описано здесь подробно, могут быть рассмотрены различные способы с использованием твердых, полутвердых или жидких композиций лекарственного средства.

50 Для твердых композиций можно приготовить концентрированные жидкие водные или органические растворы ботулинического токсина, для смачивания сдутого баллона в этих растворах лекарственного средства и композицию высушить или высушить сублимацией с целью получения твердого слоя лекарственного средства на поверхности. При

необходимость только одна определенная часть поверхности баллона может контактировать с раствором и затем может быть покрыта лекарственным средством. Также может быть рассмотрено добавление одного или нескольких наполнителей, вероятно усиливающих высыхание и/или проникновение токсина. Например, спиртовые растворы и/или pH композиции могут быть использованы для получения местного воспаления, создания микроповреждений, что облегчает проникновение токсина через эпителиальный слой. Кроме того, для улучшения доставки в композицию токсина могут быть введены поверхностно-активное вещество или органические растворители. В заключение, водная среда и/или местная влажность в мочевом пузыре могут регидратировать твердую композицию и обеспечить pH, концентрацию и жидкий носитель для переноса токсина.

Полутвердые или гелеобразные композиции также могут быть использованы с баллонным устройством. Здесь также можно смачивать поверхность баллона в гелевой или полутвердой композиции ботулинического токсина для получения покрывающего слоя ботулинического токсина. Лечение также может быть реализовано посредством простого нанесения полутвердой или гелеобразной композиции на поверхность баллона в направительном катетере. В течение процесса этот слой будет покрывать поверхность баллона в результате надувания баллона, а затем будет захвачен, удержан и сжат между баллоном и стенкой мочевого пузыря.

Жидкий препарат также может быть применен с устройством. Этот препарат может быть уже связан с носителем как слой на сдутом баллоне или в резервуаре для жидкости на конце направительного катетера. Резервуар для жидкости на конце направительного катетера непосредственно перед использованием с помощью шприца может быть заполнен маленьким объемом высококонцентрированного водного раствора ботулинического токсина (например, 500 единиц Dysport® в 0,5 мл или менее солевого раствора); при необходимости могут быть добавлены вещества, изменяющие pH, органические растворители, вещества, усиливающие вязкость и проникновение. Эта часть наконечника будет смачивать баллон, поскольку она выдвинута из направительного катетера, и защищать его при надувании внутри мочевого пузыря, позволяя композиции токсина войти в контакт со стенкой мочевого пузыря.

Могут быть рассмотрены различные способы лечения благодаря баллонному носителю по данному изобретению.

Например, баллон может быть надут и сдут несколько раз с поддержанием соприкосновения между наружной стенкой баллона и внутренней стенкой мочевого пузыря в течение некоторого времени. Время соприкосновения будет выбрано для оптимизации проникновения (обычно менее одного часа, например 10 минут), так же как и число раздуваний баллона.

Давление прижимания к стенке мочевого пузыря также сможет играть благоприятную роль в восстановлении и проникновении препарата. Следовательно, это будет адаптировано лечащим врачом к каждому пациенту. Баллон может быть надут с относительно большим давлением, которое может быть точно контролируемым (поскольку обычно его взрыву препятствуют стенки мочевого пузыря). Кроме того, устройство может быть надуту или сдуто несколько раз в течение лечения и можно совершать несколько рывков давления для улучшения проникновения токсина.

В зависимости от условий лечения ведение ботулинического токсина с использованием раздувания баллона на конце катетера происходит благодаря только окклюзивному феномену или благодаря и окклюзивному феномену, и давлению, оказываемому баллоном на стенку мочевого пузыря.

После лечения баллон сдувают и извлекают просто посредством удаления катетера и/или направительного тросика.

Если случайно в результате лечения повреждена стенка мочевого пузыря, времени, необходимого для заживления повреждения, будет достаточно, поскольку курс лечения может быть разделен на этапы с интервалами 6 месяцев или более, поскольку токсин является активным на таком отрезке времени при лечении заболеваний мочевого пузыря.

Другие способы применения баллонных устройств согласно данному изобретению включают наличие на поверхности баллона участков неровностей для улучшения проникновения токсина. Эти острые элементы подобно коронарным стентам могут быть встроены в баллон.

- 5 Также можно рассматривать применение эластичного катетера, снабженного в качестве наконечника надувным баллоном для нацеливания локальных мультиинъекций, подобного описанному, например, в патенте США № 6638246. В соответствии с этим вариантом баллон может быть оснащен маленькими иглами (например, микроиглы длиной примерно 1 мм и диаметром примерно 130 мкм), которые могут быть безопасно прикреплены и
- 10 уложены на поверхности баллона. Когда баллон будет надут, микроиглы будут протыкать стенку мочевого пузыря и композиция ботулинического токсина будет инъецирована.

Способы выполнения, при которых баллон оснащен участками неровностей или микроиглами, представляют преимущество допущения целевого применения композиции ботулинического токсина в определенных областях мочевого пузыря пациента.

- 15 Благодаря этому баллонному устройству лечебная доза может быть точной, уже фиксированной и связанной с устройством или с легкостью выбранной и приготовленной врачом с использованием стандартных процедур для инъекций жидкостей.

- Необходимо отметить, что баллонная система, описанная ранее, может быть использована для любой активной субстанции, которая может быть приготовлена как
- 20 твердая, полутвердая или жидкая фармацевтическая композиция и которая может быть доставлена через эпителиальную поверхность в доступные резервуары организма или сосуды, например мочевого пузыря, толстая кишка, кишечник, желудок, пищевод, полость носа, синус, ухо, глаз или кровеносные сосуды (вены или артерии).

- Возможное использование этого баллонного устройства, таким образом, включает,
- 25 например:

- введение баллона по настоящему изобретению, покрытого лекарственным средством для лечения рестеноза, антитромботическим средством, промотором эндотелизации, радиоактивным изотопом, антиагрегантом тромбоцитов, фибринолитическим средством, противовоспалительным средством, антипролиферативным средством,
- 30 рентгеноконтрастным веществом, веществом, применяемым при генной терапии, ингибитором и/или промотором клеточной адгезии и/или роста (например, аналоги соматостатина, как лантреотид или октреотид, глюкокортикостероиды, глицерол, гепарин, ботулинический токсин, цитотоксическое средство, цитостатическое средство и тому подобное), в соответствующие участки артерии и надувание его для высвобождения
- 35 указанного лекарственного средства, вещества, ингибитора или промотора;
- введение баллона по данному изобретению, покрытого противоязвенным лекарственным средством (например, омепразол, эзомепразол и тому подобное), в желудок и надувание его для высвобождения указанного противоязвенного лекарственного средства; или
- 40 - введение баллона по настоящему изобретению, покрытого противовоспалительным лекарственным средством, в толстую кишку, мочевого пузыря или кишечник и надувание его для высвобождения указанного противовоспалительного лекарственного средства.

- Разумеется, различные общие усовершенствования, показанные для композиций ботулинического токсина, предназначенных для использования с баллонами в
- 45 соответствии с данным изобретением (например, среди прочего, применение усилителей проникновения), в случае других композиций лекарственных средств подвергают соответствующим изменениям.

- Термин «приблизительно» означает интервал вблизи рассмотренного значения. Как используется в этой патентной заявке, «приблизительно X» означает интервал от X минус
- 50 10% от X до X плюс 10% от X и предпочтительно интервал от X минус 5% от X до X плюс 5% от X.

Если не определено особым образом, все технические и научные термины, используемые здесь, имеют те же значения, как обычно понимается специалистом в

области, к которой относится данное изобретение. Схожим образом все публикации, патентные заявки, все патенты и все другие ссылочные материалы, упоминаемые здесь, включены в качестве ссылок.

Следующий пример представляет собой иллюстрацию вышеизложенного и не должен рассматриваться как ограничивающий объем данного изобретения.

Пример

Женщина шестидесяти лет страдает недержанием мочи в результате нестабильности мочевого пузыря. Ей проводили инфузию в мочевой пузырь 50 мл физиологического солевого раствора, содержащего 2000 единиц ботулинического токсина типа А (Dysport®; компания-поставщик: Ipsen Ltd, Wrexham, Великобритания), посредством катетера, введенного в мочевой пузырь через мочеиспускательный канал и при помощи эндоскопического аппарата.

Фармакологические процедуры

Функционирование мочевого пузыря

Емкость мочевого пузыря (в мл) определяли у пациентов до и после лечения с систематическими промежутками времени до 12 месяцев. Кроме того, в течение этого времени регистрировали выделительную функцию.

Формула изобретения

1. Применение твердой, полутвердой или жидкой композиции ботулинического токсина для получения лекарственного средства, предназначенного для лечения нарушения, характеризующегося спазмами мочевого пузыря, где указанное лекарственное средство предназначено для введения в форме твердой, полутвердой или жидкой композиции ботулинического токсина посредством распределения по наружной стенке баллона, который предназначен для надувания внутри мочевого пузыря, при этом баллон может быть введен в полость мочевого пузыря через мочеиспускательный канал таким образом, чтобы баллон мог быть наполнен воздухом в мочевом пузыре для создания контакта со стенкой мочевого пузыря и доставки токсина на желаемые участки стенки мочевого пузыря.

2. Применение по п.1, где нарушение, характеризующееся спазмами мочевого пузыря, выбрано из группы, включающей недержание мочи вследствие нестабильности мочевого пузыря или нестабильности сфинктера детрузора, затруднение опорожнения вследствие повышенной активности детрузора или нестабильности сфинктера детрузора, вторичной задержки мочеотделения при спазме сфинктера или гипертрофии шейки пузыря и вторичной нейрогенной дисфункции мочевого пузыря при болезни Паркинсона, повреждении спинного мозга, нарушении мозгового кровообращения или рассеянного склероза, или характеризующееся рефлексорным спазмом.

3. Применение по п.1, где жидкая или полутвердая композиция имеет объем от 20 до 80 мл.

4. Применение по п.1, где получение лекарственного средства находится в форме гелевой композиции.

5. Способ лечения нарушения, характеризующегося спазмами мочевого пузыря, где нарушение, характеризующееся спазмами мочевого пузыря, выбрано из группы, включающей недержание мочи вследствие нестабильности мочевого пузыря или нестабильности сфинктера детрузора, затруднение опорожнения вследствие повышенной активности детрузора или нестабильности сфинктера детрузора, вторичную задержку мочеотделения при спазме сфинктера или гипертрофии шейки пузыря и вторичную нейрогенную дисфункцию мочевого пузыря при болезни Паркинсона, повреждении спинного мозга, нарушении мозгового кровообращения или рассеянного склероза, или характеризующегося рефлексорным спазмом: где пациенту, нуждающемуся в указанном лечении, вводится терапевтически эффективная доза лекарственного средства, определенного в любом из предыдущих пунктов.