



УКРАЇНА

(19) UA (11) 114106 (13) C2

(51) МПК (2017.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/567 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

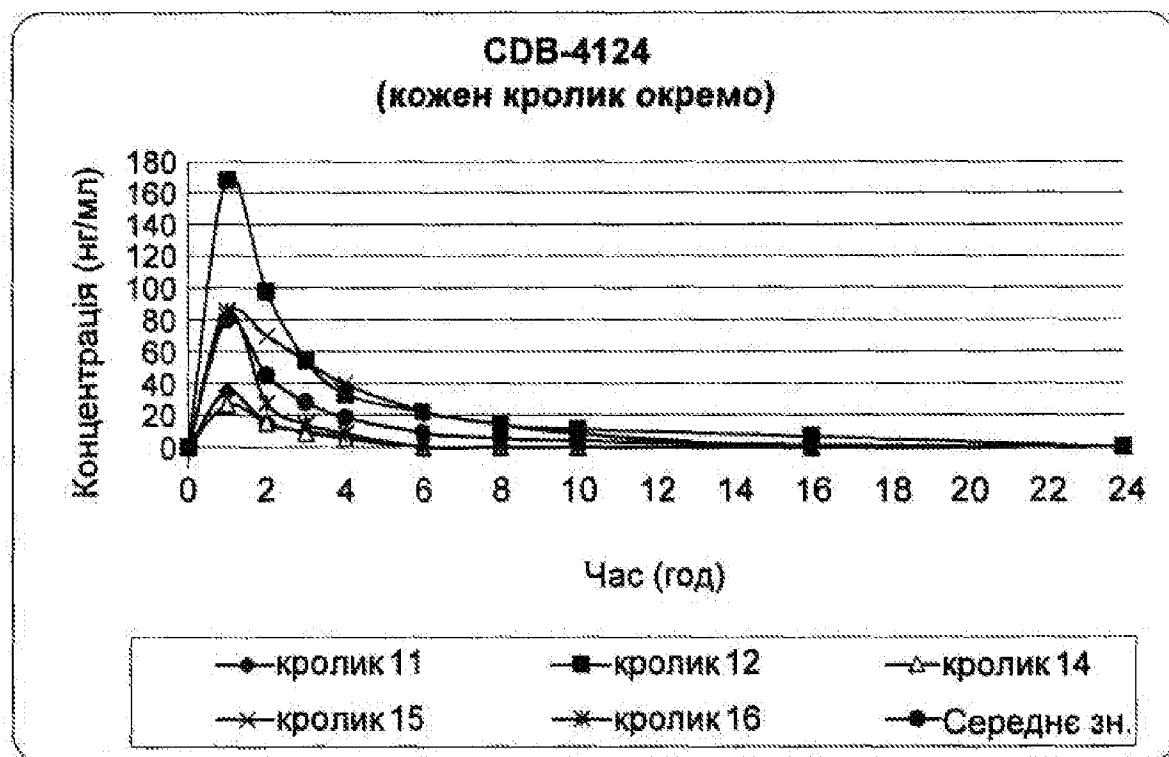
| | | |
|---|----------------------------------|---|
| (21) Номер заяви: | a 2014 14106 | (72) Винахідник(и): Подольські Джозеф С. (US), Хсу Куанг (US) |
| (22) Дата подання заяви: | 30.05.2013 | (73) Власник(и): РЕПРОС ТЕРАП'ЮТИКС ІНК., 2408 Timberloch Place, Suite B-7, The Woodlands, TX 77380, United States of America (US) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 25.04.2017 | (74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 61/653,674 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: US 2008/248102 A1, 09.10.2008 US 2011/046098 A1, 24.02.2011 EP 2011/039680 A1, 07.04.2011 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 31.05.2012 | |
| (33) Код держави-учасниці US Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | | |
| (41) Публікація відомостей 25.02.2015, Бюл.№ 4 про заявку: | | |
| (46) Публікація відомостей 25.04.2017, Бюл.№ 8 про видачу патенту: | | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/US2013/043447, 30.05.2013 | |

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ПРОГЕСТЕРОН-ЗАЛЕЖНОГО СТАНУ АНТИПРОГЕСТИНОМ**(57) Реферат:**

Винахід стосується лікування прогестерон-залежного стану, вибраного з групи, яка складається з ендометріозу і пов'язаного з ним болю, дисменореї, і фіброміоми, шляхом вагінального введення пулуланової капсули, що містить антипрогестин.

UA 114106 C2

A



Фіг. 4

[00001] Ця заявка претендує на пріоритет на основі попередньої заяви на патент США № 61/653674, поданої 31 травня 2012 р., зміст якої включенний в цей документ за допомогою посилання.

ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

[00002] Відповідно до декількох варіантів реалізації даний винахід відноситься до мукоадгезивних фармацевтических композицій та їхнього застосування для місцевого введення активних агентів, таких як антипрогестини, до слизової оболонки піхви. Відповідно до споріднених варіантів реалізації зазначені мукоадгезивні композиції вводяться для лікування різноманітних станів, пов'язаних із прогестероном.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

[00003] Ефект стероїдного гормону прогестерону на репродуктивну систему документально доведений. Наприклад, прогестерон життєво важливий для настання й підтримки вагітності та діє на різні тканини репродуктивної системи. Описано, хоча й менш докладно, дію прогестерону на тканини, що не відносяться до репродуктивної системи.

[00004] Антипрогестини, сполуки, що пригнічують дію прогестерона, мають значний потенціал для застосування у фармакологічній регуляції репродуктивної функції та при різних станах і захворюваннях, таких як рак молочної залози й ендометріоз. Перший описаний антипрогестин, міфепристон (RU 486), є одним із похідних 19-нортестостерону, що має високу спорідненість як до прогестерону, так і до глюокортикоїдних рецепторів, а також антигестагенну й антиглюокортикоїдну активність. Був синтезований також ряд антипрогестинів на основі 19-норпрогестеронового остову.

[00005] З використанням відомих антипрогестинів пов'язаний ряд недоліків, внаслідок чого вони не ідеально підходять для постійного введення, зокрема, перорального прийому. Зменшення цих і інших обмежень, пов'язаних із лікуванням антипрогестинами, забезпечить значний прогрес у лікуванні гормонозалежних захворювань.

КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[00006] Відповідно до одного з варіантів реалізації в даному винаході запропонована мукоадгезивна капсула, яка містить пулулан і склад для наповнення капсули, який містить активний агент, переважно антипрогестин, і одну або декілька допоміжних речовин для доставки зазначеного активного агента до слизової оболонки піхви.

[00007] Відповідно до інших варіантів реалізації в даному винаході запропоновані способи лікування різноманітних пов'язаних із прогестероном станів у пацієнтки, що потребує такого лікування, шляхом введення мукоадгезивної капсули, яка містить пулулан і склад для наповнення капсули, який містить антипрогестин і одну або декілька допоміжних речовин, до слизової оболонки піхви вказаної пацієнтки.

[00008] Відповідно до інших варіантів реалізації в даному винаході запропонований набір, що включає мукоадгезивну капсулу, яка містить пулулан і склад для наповнення капсули, який містить активний агент, переважно антипрогестин, і одну або декілька допоміжних речовин для доставки зазначеного агента до слизової оболонки піхви, у комбінації з вагінальним аплікатором.

[00009] Пов'язані з прогестероном стани, для лікування яких підходять мукоадгезивні капсули згідно з даним винаходом, включають без обмеження: ендометріоз і пов'язані з ним болі, аденоміоз, ендометріоми яєчників, дисменорея, залежні від ендокринних гормонів пухлини, фіброміоми, гіперпроліферація ендометрію, рак яєчників, рак шийки матки та рак молочної залози. Композиції згідно з даним винаходом також підходять для стимуляції менструації, для стимуляції родової діяльності та для контрацепції.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

[00010] На фіг. 1 наведено порівняння площин під кривою (AUC) для CDB-4124 і його монодеметильованого метаболіту CDB-4453 після введення CDB-4124 жінкам із фіброміомами в дозах 1 мг, 3 мг, 6 мг, 9 мг і 12 мг перорально й AUC при вагінальному введенні дози 12 мг.

[00011] На фіг. 2 наведено порівняння Сmax (пікової концентрації в сироватці) CDB-4124 і CDB-4453 після перорального прийому доз 1 мг, 3 мг, 6 мг, 9 мг і 12 мг жінкам із фіброміомами у порівнянні з Сmax при вагінальному введенні дози 12 мг.

[00012] На фіг. 3 представлена порівняння показників фармакокінетики, які спостерігаються у рівноважному стані протягом 24 годин після перорального введення 1 мг, 3 мг, 6 мг, 9 мг і 12 мг у порівнянні з вагінальним введенням 12 мг CDB-4124.

[00013] На фіг. 4А-В представлені показники фармакокінетики, які спостерігаються у кроликів протягом 24 годин після останньої з 10 щоденних доз по 12 мг CDB-4124, що вводились вагінально. Графік А відноситься до CDB-4124; графік В відноситься до CDB-4453.

[00014] На фіг. 5 зображеній аплікатор, який застосовується для вагінального введення

жінкам пулупланових капсул, що містять 12 мг CDB-4124.

ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

[00015] Хоча даний винахід можна реалізовувати в різних варіантах, представлений нижче опис декількох варіантів реалізації припускає, що даний опис варто розглядати як приклад здійснення даного винаходу, не призначеного для обмеження даного винаходу конкретними описаними варіантами реалізації. Заголовки наведені винятково для зручності та не повинні розглядатися як обмежуючі якимось чином даний винахід. Варіанти реалізації, наведені під будь-яким заголовком, можна комбінувати з варіантами реалізації, наведеними під будь-яким іншим заголовком.

[00016] Варто розуміти, що будь-які діапазони, відношення та діапазони відношень, які можуть бути сформовані будь-якими зі значень або даних, наведених у цьому документі, представляють додаткові варіанти реалізації даного винаходу. Сюди входять діапазони, які можуть бути сформовані з включенням або без включення кінцевого верхнього та/або нижнього значення. Відповідно, фахівцю буде зрозуміло, що багато таких відношень, діапазонів і діапазонів відношень однозначно можуть бути отримані з представлених у цьому описі даних і значень, і всі вони представляють варіанти реалізації даного винаходу.

[00017] Перш ніж перейти до розкриття й опису даних сполук, композицій і способів, необхідно відзначити, що використовувана в цьому документі термінологія призначена винятково для опису конкретних варіантів реалізації, а не для їхнього обмеження. Слід зазначити, що в цьому описі та прикладеній формулі винаходу форми однини, включаючи визначення "зазначений", включають відповідні їм форми множини, якщо контекст явно не має на увазі інше.

Визначення

[00019] Термін "капсула" відноситься до фармацевтичної капсули у твердій оболонці. Зазначена капсула складається з корпусу та ковпачка й може мати склад для наповнення, що містить фармакологічно активний агент.

[00020] Термін "пероральне" введення означає, що активний агент перебуває в складі, розробленому для прийому всередину, тобто для доставки в шлунково-кишковий тракт, де відбувається абсорбція.

[00021] Термін "ефективне дозування" означає кількість активного інгредієнта композиції, достатню для лікування конкретного стану.

[00022] Термін "селективні модулятори рецепторів прогестерону" означає сполуки, які здійснюють вплив на функції рецептора прогестерону тканиноспецифічним чином. Зазначені сполуки діють як антагоністи рецептора прогестерону в деяких тканинах (наприклад, у тканині молочної залози) і як агоністи рецептора прогестерону в інших тканинах (наприклад, у матці).

[00023] Термін "лікувати" або "лікування" у цьому документі відноситься до будь-якого лікування будь-якого прогестерон-залежного розладу або захворювання, і включає, не обмежуючись перерахованим, пригнічення розладу або захворювання, зупинку розвитку зазначеного розладу або захворювання; полегшення розладу або захворювання, наприклад, забезпечення регресії зазначеного розладу або захворювання; або полегшення стану, викликаного захворюванням або розладом, полегшення симптомів захворювання або розладу.

[00024] Термін "запобігати" або "запобігання" відносно прогестерон-залежних розладів чи захворювань означає запобігання початку розвитку розладу або захворювання, якщо зазначеного розладу або захворювання немає, або запобігання подальшого розвитку розладу чи захворювання, якщо зазначений розлад або захворювання вже було присутнє. Наприклад, композиції згідно з даним винахідом можуть застосовуватися для запобігання рецидивів пухлин. Рецидив пухлин може відбуватися в результаті присутності залишкових мікроскопічних груп або гнізд пухлинних клітин, що згодом розвиваються в клінічно детектовані пухlinи.

[00025] Термін "агоніст прогестерону" означає сполуку, що зв'язується з рецептором прогестерону й імітує дію природного гормону.

[00026] Термін "антагоніст прогестерону" означає сполуку, що зв'язується з рецептором прогестерону й пригнічує ефект прогестерону.

[00027] Відповідно до декількох варіантів реалізації даний винахід відноситься до способів введення активного агента в слизову оболонку піхви зі застосуванням капсули, яка містить пулуплан і складу для наповнення капсули, який містить зазначений активний агент й одну або декілька допоміжних речовин.

[00028] Відповідно до переважних варіантів реалізації даний винахід відноситься до способів лікування пов'язаного з прогестероном стану шляхом вагінальної доставки мукоадгезивної капсули, яка містить пулуплан і складу для наповнення капсул, який містить антипрогестин й однієї або декількох допоміжних речовин, до слизової оболонки піхви певної

пациєнтки.

[00029] Пулулан – це лінійний водорозчинний полісахаридний полімер, що складається з малютриозних одиниць, з'єднаних між собою а-1,6-глікозидним зв'язком. Три одиниці глюкози в кожній малютриозній одиниці з'єднані а-1,4-глікозидним зв'язком. Патерн зв'язків пулулану відповідає за адгезивні властивості зазначеного полісахариду та за здатність утворювати волокна та непроникні для кисню плівки. Пулулан синтезується з крохмалю грибом *Aureobasidium pullulans* і його можна виготовляти в комерційних масштабах шляхом періодичної ферmentації відповідно до опису в Leathers, Appl. Microbiol. Biotechol., 62:468-473 (2003).

[00030] Капсули

[00031] Капсули, придатні для застосування відповідно до даного винаходу, включають без обмеження: NPcaps®, що поставляють Capsugel, які містять пулулан, карагінан і хлорид калію, а також капсули, описані у патенті США №8105625 й опубліковані в заявлі на патент США № 2005/0249676, зміст яких включене в цей документ за допомогою посилання.

[00032] Відповідно до одного аспекту капсули для застосування у відповідності до даного винаходу містять пулулан із молекулярною масою приблизно від 50 до 500 кДа, від 100 до 400 кДа, приблизно від 150 до 300 кДа, і переважно приблизно від 180 до 250 кДа.

[00033] Відповідно до другого аспекту капсули для застосування згідно з даним винаходом містять від приблизно 50 % до приблизно 100 % пулулану за масою (ненаповнена капсула). Відповідно до інших аспектів капсули містять приблизно від 60 до 90, або від 70 до 90, або від 80 до 90 % пулулану за масою. Переважно капсули містять приблизно від 85 до 90 % пулулану за масою.

[00034] Капсули для застосування відповідно до даного винаходу можуть також містити (крім пулулану), без обмежень, один або декілька гелеутворюючих агентів (наприклад, гідроколоїди або полісахариди, таких як альгінати, агарова камедь, гуарова камедь, кароб, карагінан, камедь тари, аравійська камедь, пектин, ксантан і т.п.); солі, що містять катіони, такі як K+, Li+, Na+, NH4+, Ca2+, Mg2+; і/або поверхнево-активні речовини, такі як лаурилсульфат натрію, діоктилсульфосукцинат натрію, хлорид бензалконію, бензетонію хлорид, цетримід, складні ефіри цукрів і жирних кислот, гліцеролмоноолеат, складні ефіри поліоксіетиленсорбітану та жирних кислот, полівініловий спирт, диметилполісилоксан, складні ефіри сорбіту або лецитину, відповідно до опису в опублікованій заявлі на патент США № 2005/0249676.

[00035] Капсули для застосування у відповідності з даним винаходом можуть також містити один або декілька пластифікуючих агентів (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, полівініловий спирт, сорбіт, малтит і т.п.); поліпшуючих розчинність агентів (наприклад, малтозу, лактозу, сорбіт, маніт, ксиліт, малтит і т.п.); зміцнюючих агентів (наприклад, полідекстрозу, целюлозу, малтодекстрин, желатин, камеді й т.п.); забарвлюючих речовин і/або замутнювачів відповідно до опису в патенті США №8105625.

[00036] Відповідно до переважного варіанта реалізації капсула містить пулулан у кількості від 85 % до 90 % за масою, хлорид калію в кількості від 1,0 % до 1,5 % за масою, карагінан у кількості від 0,1 % до 0,4 % за масою, одну або декілька поверхнево-активних речовин у кількості від 0,1 % до 0,2 % за масою та воду в кількості від 10 % до 15 % за масою.

[00037] Згідно з особливо переважним варіантом реалізації капсула містить пулулан у кількості 86,3 % за масою, хлорид калію в кількості 1,32 % за масою, карагінан у кількості 0,27 % за масою, поверхнево-активні речовини, вибрани зі складних ефірів цукрів, сорбітанмонолаурату й інших комбінацій, у кількості 0,15 % за масою та воду в кількості 12 % за масою.

[00038] Відповідно до іншого аспекту пулуланова капсула забезпечує безперервне вивільнення активного агента по суті з постійною швидкістю протягом періоду часу (тобто рівноважне вивільнення активного агента) в організмі суб'єкта. Автори даного винаходу виявили, що капсули, які містять пулулан, несподіваним чином добре підходять для вагінальної доставки активних агентів. Зокрема, капсули на основі пулулану є безпечною, ефективною та зручною основовою для доставки активних агентів до слизової оболонки піхви. Автори даного винаходу виявили, що пулуланові капсули утримуються на слизовій оболонці піхви, гарантуючи, що капсули залишаються у піхві в необхідному місцезнаходженні протягом доставки лікарського засобу. Крім того, частково завдяки розчинності пулулану, у піхві не залишається залишків капсули після вивільнення лікарського засобу, на відміну від звичайних желатинових капсул. Автори даного винаходу несподівано виявили, що як засіб для вагінальної доставки пулуланові капсули забезпечують безперервне вивільнення активних агентів по суті з постійною швидкістю, забезпечуючи підтримку низької Сmax (пікової концентрації) активного агента та гарантуючи високу місцеву концентрацію лікарського засобу. Відповідно, до слизової оболонки піхви надходять стабільні рівні активного агента, у той самий час системні концентрації мінімізовані.

[00039] Склад для наповнення капсули може містити будь-який активний агент. Переважно,

склад для наповнення капсули містить антипрогестин, що може бути чистим антипрогестином або селективним модулятором рецептора прогестерону.

[00040] Склад для наповнення капсули може також містити одну або декілька допоміжних речовин. Придатні допоміжні речовини можна вибирати в тому числі з урахуванням, без обмеження, активного агента для введення та дозування. Допоміжні речовини можуть функціонувати як об'ємостворюючі агенти, модифікатори вивільнення, змочуючі агенти, регулюючі тонічність агенти або їхні комбінації. Наприклад, допоміжні речовини можуть включати гідрофільні допоміжні речовини, такі як водорозчинні синтетичні та природні полімери, у тому числі, без обмеження, поліетиленгліколь (ПЕГ), полівінілпіролідон, поліметакрилати, полілізин, полівініловий спирт, альбумін, альгінат, желатин, хітозан, целюлозу, фікол, крохмаль, гідроксієтилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гіалуронову кислоту, карбоксієтилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу, декстронсульфат й інші похідні. Конкретні гідрофільні полімери для застосування в складах для наповнення капсул можна вибирати на основі таких параметрів, як молекулярна маса, гідрофільність та в'язкість. Гідрофільні полімери можна застосовувати в якості об'ємостворюючих або змочувальних агентів.

[00041] Допоміжні речовини можуть також включати ліпіди, наприклад, без обмеження, один вид або суміш різних видів гелуцира (Gelucire), лабрафіла (Labrafil®), лабрасола (Labrasol®) і т.п. Композиції з гелуциром – це амфіфільні інертні полігліколізовані гліцериди, що утворюють міцели у водному середовищі. Їх ідентифікують по відношенню температур точки плавлення (градуси Цельсія)/HLB (гідрофільно-ліпофільний баланс). Зокрема, переважними композиціями з гелуциром для застосування в капсулах є Gelucire 44/14 (лауроїлполіоксил-32-гліцериди) і Gelucire 50/13 (стеароїлполіоксил-32 гліцериди).

[00042] Відповідно до переважного варіанта реалізації склад для наповнення містить фармацевтично активну сполуку, переважно CDB-4124, і допоміжні речовини Gelucire 44/14 і ПЕГ. Відповідно до споріднених аспектів Gelucire 44/14 становить від 50 до 90 %, переважно приблизно 75 % допоміжної речовини за об'ємом, і ПЕГ становить від 50 % до 10 %, переважно приблизно 25 % допоміжної речовини за об'ємом. Згідно з окремим переважним варіантом винаходу зазначений склад для наповнення містить CDB-4124 і допоміжні речовини, що складаються з 74,13 % (за об'ємом) Gelucire і 25,87 % ПЕГ 400.

[00043] Згідно з особливо переважними варіантами реалізації склад для наповнення капсули складається або складається по суті з фармацевтично активного агента, переважно CDB-4124, і приблизно 100 % за об'ємом ПЕГ 1000 в якості допоміжної речовини. Необов'язковою також є присутність 0,02 % бутильованого гідрокситолуолу у вигляді 0,02 % допоміжної речовини за об'ємом (як антиоксидант).

[00044] Відповідно до інших переважних варіантів реалізації склад для наповнення капсули містить фармацевтично активний агент, переважно CDB-4124, і допоміжні речовини, що містять від 30 % до 60 % за об'ємом Wecobee M (складний ефір жирної кислоти), від 30 % до 60 % за об'ємом ПЕГ 1000 і від 0,1 % до 5 % за об'ємом лецитину. Відповідно до близького варіанта реалізації склад для наповнення капсули містить CDB-4124 в якості активного агенту і допоміжні речовини, що включають приблизно 50 % (наприклад, 50,1 %) Wecobee M за об'ємом, приблизно 50 % (наприклад, 49,4 %) ПЕГ 1000 за об'ємом і приблизно 0,5 % лецитину за об'ємом.

[00045] Допоміжні речовини можуть також включати цукри, такі як маніт, сорбіт, ксиліт, глюцит, дуцит, інозит, арабініт, арабіт, галактіт, ідіт, аліт, фруктозу, сорбозу, глюкозу, ксилозу, трегалозу, декстрозу, галактозу, талозу, рибозу, арабінозу, сахарозу, мальтозу, лактозу, фукозу, мальтотриозу, і т.п. Кількість цукру можна коригувати для забезпечення осмолярності або змочування.

[00046] Змочувальні агенти можна вводити в лікарські склади для наповнення капсул задля полегшення проникнення води всередину капсули та змочування активного агента й включають желатин, казеїн, лецитин, аравійську камедь, холестерин, стеарат кальцію, стеаринову кислоту тощо.

[00047] Склад для наповнення капсул може також містити один або декілька розпушувачів, таких як кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, модифіковані крохмали, мікрокристалічна целюлоза, метилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, альгінат натрію, целюлоза-поліакрилін калію, камеді/смоли, агар, гуар, камедь плодів ріжкового дерева, пектин, ксантан, агар тощо.

[00048] Склад для наповнення капсули може містити один або декілька забезпечуючих плинність агентів, або глідантів, що сприяють плинності, у тому числі колоїдний діоксид кремнію, кукурудзяний крохмаль, тальк, силікат кальцію, силікат магнію, триосновний фосфат кальцію, гідрогель кремнію тощо.

[00049] Склад для наповнення капсули може також містити піноутворюючий агент, такий як поліетиленгліколь, сапонін, сорбітантриолеат, сорбітанмоностеарат, сорбітанмонопальмітат, гліцерилмоностеарат і т.п.

[00050] Активні агенти

5 [00051] Склад для наповнення капсули може містити будь-який фармакологічно активний агент, що має терапевтичну дію при вагінальному введенні.

[00052] Відповідно до деяких варіантів реалізації склад для наповнення капсул містить естроген (а саме, природний естроген або синтетичну сполуку, що імітує фізіологічний ефект природних естрогенів), включаючи, без обмежень, естрадіол (17 α -естрадіол), естридіолацетат, естрадіолбензоат, естридіолципіонат, естридіолдеканоат, естрадіолдіацетат, естрадіолгептанаат, естрадіолвалерат, 17 α -естрадіол, естріол, естріолсукцинат, естрон, естронлацетат, естронсульфат, естропіпат (піперазину естронсульфат), етинілестрадіол (17 α -етинілестрадіол, етинілестрадіол, етинілестрадіол), етинілестрадіол-3-ацетат, етинілестрадіол-3-бензоат, mestranol, хінестрол, нітропохідні естрогена або їхні комбінації.

15 [00053] Відповідно до інших варіантів реалізації склад для наповнення капсули містить прогестин (тобто природні або синтетичні сполуки, що мають гестагенну активність, включаючи, без обмежень, 17 α -17-гідрокси-11-метилен-19-норпрегна-4,15-діен-20-ін-3-он, 17 α -етиніл-19-нортестостерон, 17 α -етинілтестостерон, 17-деацетилноргестимат, 19-нор-17-гідроксипрогестерон, 19-норпрогестерон, 3 β -гідроксидеозогестрел, 3-кетодезогестрел (етоногестрел), ацетоксипрегненолон, альгестону ацетофенід, алілестренол, амгестон, анагестон ацетат, хлормадинон, хлормадинону ацетат, ципротерон, ципротеронацетат, d-17 β -ацетокси-13 β -етил-17 α -етинілгон-4-ен-3-оноксим, демегестон, дезогестрел, діеногест, дигідрогестерон, диметистерон, дроспіренон, дідрогестерон, етистерон (прегненілон, 17 α -етинілтестостерон), етінодіолдацетат, фторгестону ацетат, гастринон, гестаден, гестоден, гестонорон, гестринон, гідроксиметилпрогестерон, гідроксиметилпрогестерону ацетат, гідроксипрогестерон, гідроксипрогестерону ацетат, гідроксипрогестерону капроат, левоноргестрел (l-норгестрол), лінестренол (ліноестренол), мецирогестрон, медрогестон, медроксипрогестерон, медроксипрогестеронацетат, мегестрол, мегестролацетат, меленгестрол, меленгестролацетат, несторин, номегестрол, норелгестромін, норетиндрон (норетистерон) (19-нор-17 α -етинілтестостерон), норетиндрон ацетат (норетистерону ацетат), норетиндрол, норгестимат, норгестрел (d-норгестрел і dl-норгестрел), норгестріенон, норметистерон, прогестерон, промегестон, хінгестанол, тиболон, тримегестон або їхні комбінації.

35 [00054] Відповідно до інших варіантів реалізації склад для наповнення капсули містить прогестин й естроген.

[00055] Відповідно до переважного варіанта реалізації активний агент є антагоністом прогестерону.

40 [00056] Відповідно до одного з варіантів реалізації склад для наповнення капсули містить стероїдну сполуку, описану в патентах США №6861415 і №6900193, зміст яких включено в цей документ за допомогою посилання. Відповідно до переважного варіанта реалізації зазначена стероїдна сполука – це CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N, N-диметиламіноfenіл)-19-норпрегна-4,9-діен-3,20-діон) або CDB-4453 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N-метиламіноfenіл)-19-норпрегна-4,9-діен-3,20-діон).

45 [00057] Інші переважні антагоністи прогестерону, які можуть входити до складу для наповнення капсули, включають без обмеження: міферристон (RU-486; 11 β -(4-N, N-диметиламіноfenіл)-17 β -гідрокси-17-(1-пропініл)-естра-4,9-діен-3-он), лілопристон (11 β -(4-N, N-диметиламіноfenіл)-17 β -гідрокси-17-(Z)-3-гідроксипропеніл) естра-4,9-діен-3-он), онапристон (11 β -(4-N, N-диметиламіноfenіл)-17 α -гідрокси-17-(3-гідроксипропіл)-13 α -естра-4,9-діен-3-он), асоприсніл (бензальдегід, 4-[(11 β ,17 β)-17-метокси-17-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-діен-11-іл]-1-(E)-оксим; J867), його метаболіт J912 (4-[17 β -гідрокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-діен-11 β -іл]бензальдегід-(1E)-оксим) і CDB-2914 (17 α -ацетокси-11 β -(4-N, N-диметиламіноfenіл)-19-норпрегна-4,9-діен-3,20-діон).

55 [00058] Інші антипрогестини, які можуть входити до складу для наповнення капсули, включають сполуки, описані у патентах США за №№: 4386085; 4447424; 4536401; 4519946; 4609651; 4634695; 4780461; 4814327; 4829060; 4871724; 4921845; 4921845; 5095129; 5446178; 5478956; 5232915 5089488; 5093507; 5244886; 5292878; 5439913; 5446036; 5576310; 5684151; 5688808; 5693646; 5693647; 5696127; 5696130; 5696133 5739125; 5407928; 5273971; 5728689; 5753655; 5843933; 5843931; 6509334; 6566358; 6713478; 6391907; 6417214; 6380235; 6339098; 6306851; 6441019; 6369056 і 6358948, зміст кожного з яких включено в цей документ за допомогою посилання.

- [00059] Інші антипрогестини, які можуть підходити для застосування в даному винаході, включають без обмеження: JNJ-1250132, (6 α ,11 β ,17 β)-11-(4-диметиламінофеніл)-6-метил-4",5'-дигідропроЛестра-4,9-дієн-17,2'(3'H)-фуран]-3-он (ORG-31710); (11 β ,17 α)-11-(4-ацетилфеніл)-17,23-епокси-19,24-динорхолу-4,9,20-триєн-3-он (ORG-33628); (7 β ,11 β ,17 β)-11-(4-диметиламінофеніл)-7-метил]-4",5'-дигідропроЛестра-4,9-дієн-17,2'(3'H)-фуран]-3-он (ORG-31806); ZK-112993; ORG-31376; ORG-33245; ORG-31167; ORG-31343; RU-2992; RU-1479; RU-25056; RU-49295; RU-46556; RU-26819; LG1127; LG120753; LG120830; LG1447; LG121046; CGP-19984A; RTI-3021-012; RTI-3021-022; RTI-3021-020; RWJ-25333; ZK-136796; ZK-114043; ZK-230211; ZK-136798; ZK-98229; ZK-98734; ZK-137316; 4-[17 β -метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β -іл]бензальдегід-1-(E)-оксим; 4-[17 β -метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β -іл]бензальдегід-1-(E)-[O-(етиламіно)карбоніл]оксим; 4-[17 β -метокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-дієн-11 β -іл]бензальдегід-1-(E)-[O-(етилтіо)карбоніл] оксим; (Z)-6'-(4-цианофеніл)-9,11 α -дигідро-17 β -гідроксі-17 α -[4-(1-оксо-3-метилбутокси)-1-бутеніл]4'H-нафто[3",2",1";10,9,11]естр-4-ен-3-он; 11 β -(4-ацетилфеніл)-17 β -гідроксі-17 α -(1,1,2,2,2-пентафторетил)естра-4,9-дієн-3-он; 11бета-(4-ацетилфеніл)-19,24-динор-17,23-епокси-17-альфа-хола-4,9,20-триєн-3-он; (Z)-11-бета, 19-[4-(3-піридиніл)-о-фенілен]-17бета-гідроксі-17 α -[3-гідрокси-1-пропеніл]-4-андростен-3-он; 11бета-[4-(1-метилетеніл)феніл]-17 α -гідроксі-17бета-(3-гідроксипропіл)-13 α -естра-4,9-дієн-3-он; 4',5'-дигідро-11бета-[4-(диметиламіно)феніл]-6-бета-метилспроЛестра-4,9-дієн-17-бета, 2'(3'H)-фуран]-3-он.
- [00060] Відповідно до споріднених аспектів склади для наповнення капсул містять фармацевтично прийнятну сіль фармацевтично активної сполуки, такої як антипрогестин. Залежно від технологічних умов одержувана сольова сполука може перебувати в нейтральній або сольовій формі. Сольові форми включають гідрати й інші сольвати, а також кристалічні поліморфні форми. Як вільні основи, так і солі зазначених кінцевих продуктів можна застосовувати відповідно до даного винаходу. Солі приєднання кислоти можна загальновідомим способом перетворювати у вільну основу зі застосуванням основних агентів, таких як луги, або за допомогою іонного обміну. Отримана вільна основа може також утворювати солі з органічними або неорганічними кислотами.
- [00061] При одержанні солей приєднання кислоти переважно використовують кислоти, що утворюють придатні фармацевтично прийнятні солі. Прикладами таких кислот є соляна кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, азотна кислота, аліфатична кислота, аліциклічна карбонова або сульфонова кислоти, такі як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, бурштинова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, глукuronova кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, гідроксималеїнова кислота, піровиноградна кислота, аспараагінова кислота, глутамінова кислота, п-гідроксибензойна кислота, ембонова кислота, етансульфонова кислота, гідроксіетансульфонова кислота, фенілоцтова кислота, мигдална кислота, галогенбензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, галактарова кислота, галактуронова кислота або нафтalenсульфонова кислота. Всі поліморфні кристалічні форми можна застосовувати відповідно до даного винаходу.
- [00062] Відповідно до даного винаходу можна також застосовувати солі приєднання основи; їх можна одержувати шляхом приведення форми вільної кислоти в контакт із достатньою кількістю потрібної основи для одержання солі звичайним способом. Форму вільної кислоти можна відновлювати шляхом приведення сольової форми в контакт із кислотою та виділенням вільної кислоти звичайним способом. Фармацевтично прийнятні солі приєднання основи утворюються з металами або амінами, такими як лужні та лужно-земельні метали або органічні аміни. Прикладами металів, які використовуються як катіони, є натрій, калій, кальцій, магній і т.п. Прикладами придатних амінів є амінокислоти, такі як лізин, холін, діетаноламін, етилендіамін, N-метилглюкамін і т.п.
- [00063] Розлади, лікування яких можна проводити шляхом вагінальної доставки пулуланових капсул
- [00064] Пулуланові капсули, що містять склад для наповнення, який має фармацевтично активний агент, можна вводити в піхву суб'єкта для лікування різних розладів або для досягнення різних необхідних терапевтичних результатів у суб'єкта. Переважно зазначений суб'єкт є самкою ссавця, найпереважніше – жінкою.
- [00065] Відповідно до деяких варіантів реалізації даного винаходу пулуланову капсулу, що містить фармацевтично активну сполуку, вводять пацієнти, що потребує цього, для лікування розладу, вибраного з групи, що складається з гіперпроліферації ендометрію, ендометріозу (або пов'язаних із ним болів), дисменореї, фіброміом, adenоміозу, ендометріоми, раку яєчників, раку шийки матки. Відповідно до переважного варіанта реалізації лікування ендометріозу,

дисменореї, фіброміом, аденоміозу, раку яєчників або раку шийки матки проводять шляхом введення складу для інтравагінального застосування, що містить сполуки загальної формули I, у піхву пацієнці, що потребує такого лікування.

[00066] Відповідно до іншого варіанта реалізації даного винаходу пулупланову капсулу згідно з даним винаходом вводять жінці, що потребує цього, для індукування менструації в ней; у цьому випадку склад для наповнення капсули переважно містить прогестин, такий як медроксипрогестерон 17-ацетат.

[00067] Згідно з ще одним варіантом реалізації даного винаходу пулупланову капсулу відповідно до даного винаходу вводять жінці, що потребує цього, для стимуляції родової діяльності.

[00068] Згідно з ще одним варіантом реалізації даного винаходу пулупланову капсулу відповідно до даного винаходу вводять жінці, що потребує цього, як контрацептивний засіб; у цьому випадку склад для наповнення капсули переважно містить прогестин і необов'язково естроген.

[00069] Дозування та режими введення

[00070] Терапевтично ефективна кількість активного агента, необхідна для терапії, варіється залежно від відрізка часу, протягом якого потрібна активність, віку й стану пацієнтки, яка підлягає лікуванню, крім інших факторів, і, в остаточному підсумку, визначається лікарем. При цьому, в цілому, дози, які застосовуються для лікування людей, як правило, знаходяться у діапазоні від приблизно 0,001 мг/кг до приблизно 500 мг/кг на день, наприклад, від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 мг/кг на день або від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 100 мкг/кг на день. Для найкрупніших ссавців загальна щоденна доза становить від приблизно 1 до 100 мг, переважно від приблизно 2 до 80 мг. Режим дозування можна коригувати для забезпечення оптимальної терапевтичної відповіді. Необхідну дозу можна зручним способом вводити у вигляді однократної дози, або у вигляді багаторазових доз, які вводять через придатні інтервали часу, наприклад у вигляді двох, трьох, чотирьох або більше субдоз на день.

[00071] В якості наочного прикладу, пулупланова капсула згідно з даним винаходом може вводитися вагінально суб'єкту для забезпечення цього суб'єкта активним агентом, таким як антипрогестин, у кількості від приблизно 1 мкг/кг до приблизно 1 мг/кг маси тіла, наприклад, приблизно 1 мкг/кг, приблизно 25 мкг/кг, приблизно 50 мкг/кг, приблизно 75 мкг/кг, приблизно 100 мкг/кг, приблизно 125 мкг/кг, приблизно 150 мкг/кг, приблизно 175 мкг/кг, приблизно 200 мкг/кг, приблизно 225 мкг/кг, приблизно 250 мкг/кг, приблизно 275 мкг/кг, приблизно 300 мкг/кг, приблизно 325 мкг/кг, приблизно 350 мкг/кг, приблизно 375 мкг/кг, приблизно 400 мкг/кг, приблизно 425 мкг/кг, приблизно 450 мкг/кг, приблизно 475 мкг/кг, приблизно 500 мкг/кг, приблизно 525 мкг/кг, приблизно 550 мкг/кг, приблизно 575 мкг/кг, приблизно 600 мкг/кг, приблизно 625 мкг/кг, приблизно 650 мкг/кг, приблизно 675 мкг/кг, приблизно 700 мкг/кг, приблизно 725 мкг/кг, приблизно 750 мкг/кг, приблизно 775 мкг/кг, приблизно 800 мкг/кг, приблизно 825 мкг/кг, приблизно 850 мкг/кг, приблизно 875 мкг/кг, приблизно 900 мкг/кг, приблизно 925 мкг/кг, приблизно 950 мкг/кг, приблизно 975 мкг/кг або приблизно 1 мг/кг маси тіла.

[00072] Фармацевтично активні сполуки присутні в складі для наповнення капсули в терапевтично ефективній дозі, переважно нижчій у порівнянні з терапевтично ефективною дозою зазначеної сполуки при пероральному введенні. Наприклад, терапевтично ефективна доза може становити менш ніж 50 мг/день, менш ніж 40 мг/день, менш ніж 30 мг/день, менш ніж 20 мг/день, менш ніж 10 мг/день, менш ніж 5 мг/день, менш ніж 3 мг/день, від 1 мг/день до 50 мг/день, від 3 мг/день до 40 мг/день, від 3 мг/день до 30 мг/день, від 3 мг/день до 20 мг/день, від 3 мг/день до 10 мг/день, від 5 мг/день до 20 мг/день або від 5 мг до 10 мг/день. Відповідно до інших варіантів реалізації ефективна доза може становити від 3 мг на день до 12 мг/день, від 5 мг/день до 12 мг/день, або від 12 мг/день до 25 мг/день. Відповідно до інших варіантів реалізації ефективна доза становить 1 або 1,5 мг/день, 2 або 2,5 мг/день, 3 або 3,5 мг/день, 4 або 4,5 мг/день 5 або 5,5 мг/день, 6 або 6,5 мг/день, 7 або 7,5 мг/день, 8 або 8,5 мг/день, 9 або 9,5 мг/день, 10 або 10,5 мг/день, 11 або 11,5 мг/день, 12 або 12,5 мг/день, 13 або 13,5 мг/день, 14 або 14,5 мг/день, 15 або 15,5 мг/день, 16 або 16,5 мг/день, 17 або 17,5 мг/день, 18 або 18,5 мг/день, 19 або 19,5 мг/день, 20 або 20,5 мг/день, 21 або 21,5 мг/день, 22 або 22,5 мг/день, 23 або 23,5 мг/день, 24 або 24,5 мг/день або 25 або 25,5 мг/день. Відповідно до іншого спорідненого варіанта реалізації ефективна кількість зазначеної сполуки для лікування ендометріозу, фіброміом й інших захворювань, локалізованих у цій області, у складі для наповнення капсули у 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і навіть у 10 разів менше ефективної кількості при системному введенні.

[00073] Пулупланові капсули, що містять склад для наповнення, який містить активний агент,

відповідно до наведеного вище опису, придатні для тривалого/постійного вагінального введення, оскільки очікується, що системні концентрації зазначених сполук будуть невисокими, і, відповідно, їм буде властива незначна гепатотоксичність або її відсутність. Відповідно до одного з варіантів реалізації пулуланові капсули вводять протягом періоду введення, що становить щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31 або більше днів. Зазначені капсули можна також вводити протягом періоду введення, що становить щонайменше 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 або більше місяців. Капсули можна також вводити протягом періоду введення, що становить щонайменше 1, 2, 3, 4 роки, 5, 6, 7, 8, 9, 10 або більше років. Протягом періоду введення капсули можна вводити щодня або періодично, наприклад, через день, раз у два місяці й т.п., але переважно вводити один раз на добу. Зазначені капсули можна також вводити з перервами. Наприклад, капсули можна вводити протягом періоду введення 1, 2, 3, 4, 5 або більше місяців, з наступним періодом призупинення лікування, а потім періодом введення, що становитиме 1, 2, 3, 4, 5 або більше місяців, і так далі.

[00074] Відповідно до одного з варіантів реалізації капсулу вводять з перервами, таким чином, що в суб'єкта відбувається менструація протягом щонайменше одного періоду призупинення лікування. Зазначений підхід, як очікується, дозволить уникнути несприятливих ефектів, пов'язаних із потовщенням або застоєм в ендометрію, якими може супроводжуватися тривале лікування антагоністами прогестерона, таких як, мажучі виділення, міжменструальна кровотеча, гіперпроліферація ендометрію або рак ендометрію. Щонайменше один із періодів призупинення лікування, і переважно кожний з періодів призупинення лікування має тривалість, достатню для проходження в суб'єкта менструації. Переважніше, щоб менструація в зазначеного суб'єкта відбувалася протягом кожного періоду призупинення лікування. Згідно з особливо переважним варіантом реалізації капсулу вводять щодня протягом періоду введення, що становить чотири місяці, з наступним періодом призупинення лікування, під час якого в суб'єкта відбувається менструація, а потім наступним періодом введення, що становить чотири місяці, і так далі.

[00075] Необхідно проводити регулярний моніторинг рівнів естрогену та глюокортикоїдів у сироватці пацієнток, що проходять лікування композиціями згідно з даним винаходом.

[00076] Наведені далі необмежуючі приклади призначенні для кращого розуміння принципів даного винаходу.

Приклад 1. Одержання пулуланових капсул, що містять селективний модулятор рецептора прогестерону CDB-4124

[00077] Представлені нижче склади для наповнення капсул (без активного агента) переводили в рідкий стан при 50–70 °C для наповнення капсул у рідкому вигляді або формували у вагінальні "пігулки" відповідно до опису, наведеному нижче:

[00078]

| | |
|-----------------------------|--|
| Gelucire 44/14 | 74,13 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |
| ПЕГ 400 | 25,87 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |
| Wecobee M | 50,1 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |
| ПЕГ 1000 | 49,4 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |
| Лецитин | 0,5 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |
| ПЕГ1000 | 100 % або 99,98 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |
| Бутильований гідрокситолуол | 0 % або 0,02 % (допоміжної реч-ни за об'ємом) |

[00079] Склади для наповнення використовували для наповнення капсул декількох типів, включаючи звичайні желатинові капсули, м'які гелеві капсули та пулуланові капсули (Capsugel NPcaps®), або формували у вагінальні "пігулки" без покриття для тестування прийнятності капсул або "пігулок" різних типів як основу для вагінальної доставки.

[00080] Спочатку стандартні желатинові капсули наповнювали описаними вище складами для наповнення, обгортали вологими паперовими рушниками й інкубували в термокамері при 38 °C для імітації умов у піхві. Стандартні желатинові капсули були визнані неприйнятними в якості основи для вагінальної доставки, почали через тривалість часу, необхідного для розм'якшення капсул і вивільнення лікарського засобу. Крім того, залишки оболонок капсул залишаються у піхві й їх необхідно вимивати після введення лікарського засобу. Крім зазначених недоліків було виявлено, що капсули, як правило, не втримуються на слизовій оболонці піхви. Таким чином, було встановлено, що стандартні желатинові капсули не є прийнятною основою для вагінальної доставки.

[00081] Далі, зі складу для наповнення формували "пігулки" без покриття зі застосуванням

кулеподібної пластикової форми для стиску наповнюючого складу й аплікатора для доставки ліків. Зазначені кулеподібні пігулки без покриття вводили вагінально жінкам із фіброміомами. Зазначений спосіб вагінального введення був визнаний непрактичним у зв'язку з виникаючими при застосуванні складнощами (матеріал часто плавиться в руках до введення, а також через відсутність доступного способу заповнення кулеподібних форм у комерційних масштабах).

[00082] Також були протестовані стандартні м'які гелеві капсули, однак із ними виникали ті самі проблеми, що і з желатиновими капсулами.

[00083] Нарешті, в якості потенційної основи для вагінальної доставки були протестовані NPcaps® від Capsugel; останні були визнані потенційно перспективними, тому що вони розчинялися в матці за деякий період часу й утримувалися на слизовій оболонці піхви.

Приклад 2. Дослідження фармакокінетики селективного модулятора рецептора прогестерону CDB-4124 на тваринах при вагінальній доставці

[00084] Пулупланові капсули (Capsugel NPcaps®, розмір 0), що містять CDB-4124, вводили один раз на добу протягом 10 послідовних днів внутрішньовагінально 10-ти здоровим незаплідненим самкам новозеландських білих кроликів для визначення кумулятивного потенціалу подразнення слизової оболонки піхви й одержання зразків плазми для аналізу фармакокінетики. У кожну з двох груп розподіляли по п'ять кроликів; першу дозували контролем-основою (пулупланові капсули, наповнені 0,5 мл ПЕГ 1000), що вводили у верхній звід піхви кожного кролика зі застосуванням шприцевого аплікатора (група 1), другу дозували CDB-4124 (пулупланові капсули з 12 мг CDB-4124 в 0,5 мл ПЕГ 1000) (група 2). Зовнішню слизову оболонку піхви кожної тварини оглядали на предмет наявності еритеми, набряку та виділень перед введеннем початкової дози, безпосередньо перед кожним введенням і до умертвіння. Всіх тварин оглядали на предмет наявності макропатологій.

[00085] Всі тварини були живі наприкінці дослідження. Зовнішня слизова оболонка піхви всіх тварин групи 1 мала вигляд нормальної протягом дослідження, у жодної тварини в ході дослідження не було відзначено ознак фізичних аномалій. Спостерігалася дуже незначна еритема та/або набряк зовнішньої слизової оболонки піхви у 2/5 кроликів в 4 випадках; інших відхилень від норми не було. Не виявлено макропатологій в яєчниках, матці або трьох відділах піхви в жодній з груп; також були відсутні гістопатологічні явища в якій-небудь групі. Індекс подразнення був визнаний "нульовим". Ці дані підтверджують, що пулупланові капсули є безпечною основою для введення активних агентів і безпечні при застосуванні для місцевої вагінальної доставки CDB-4124 з мінімальним вагінальним подразненням.

[00086] Зразки (0,4 мл крові) для оцінки фармакокінетики брали в кожного кролика в групі 2 перед дозуванням в останній день (10-а доза) і за 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 16 і 24 години після введення останньої дози. Середні показники фармакокінетики наведені нижче в таблиці 1. Графік, що представляє дані для окремих кроликів, наведений на фіг. 4А-В.

Таблиця 1
Показники фармакокінетики (група II-5 кроликів)

| CDB-4124 | | | CDB-4453 | | |
|------------|---------|--------|------------|---------|--------|
| Час (год.) | Середнє | С. О. | Час (год.) | Середнє | С. О. |
| 0 | 0,00 | 0,00 | 0 | 30,88 | 17,90 |
| 1 | 79,62 | 56,32 | 1 | 313,80 | 136,37 |
| 2 | 45,22 | 36,95 | 2 | 236,06 | 119,92 |
| 3 | 27,98 | 23,67 | 3 | 175,10 | 81,51 |
| 4 | 18,69 | 16,42 | 4 | 133,88 | 60,43 |
| 6 | 8,88 | 12,16 | 6 | 101,46 | 49,12 |
| 8 | 5,66 | 7,75 | 8 | 74,10 | 34,22 |
| 10 | 3,94 | 5,48 | 10 | 49,18 | 21,97 |
| 16 | 1,34 | 2,99 | 16 | 38,14 | 20,99 |
| 24 | 0,00 | 0,00 | 24 | 21,98 | 11,91 |
| AUC | 235,06 | 209,59 | AUC | 1843,98 | 715,19 |
| Cmax | 79,66 | 56,32 | CMAX | 324,60 | 141,37 |

Приклад 3. Вагінальне введення пулупланових капсул, що містять CDB-4124

[00087] NPcaps® від Capsugel наповнювали описаними вище складами для наповнення, що містять допоміжні речовини та 12 мг CDB-4124 (телапристону ацетат), і вводили вагінально жінкам із фіброміомами один раз на добу протягом періоду 2 тижні для визначення відрізка

часу, який вимагається для досягнення рівноважного стану, а також загальної системної експозиції вихідної сполуки (CDB-4124) та первинного метаболіту (CDB-4453). Капсули вводили зі застосуванням комерційно доступного вагінального аплікатора, модифікованого шляхом перевертання вставки (див. фіг.5). Немодифікований аплікатор складається з корпусу та плунжера, при цьому корпус має відносно широкий отвір на одному кінці та відносно вузький отвір на другому кінці. Аплікатор влаштований таким чином, що ліки розміщають на кінці з отвором більшого діаметру (завантажувальний кінець), аплікатор вводять у піхву та використовують плунжер для проштовхування ліків із корпусу всередину піхви. Для введення наповнених капсул NPcaps капсулу з боку кришки (трохи більшого діаметра) вводили у вузький отвір у корпусі, залишаючи ковпачок зовні. Капсули NPcaps, як було виявлено, утримуються на слизовій оболонці піхви безпосередньо після введення, відповідно, пацієнток інформували про важливість надійного розміщення капсули належним чином до її вивільнення. Потім вимірювали параметри фармакокінетики у пацієнток.

[00088] Виявлено, що рівноважна концентрація лікарського засобу досягалася протягом першого тижня введення, після чого не спостерігалося очевидного піку лікарського засобу, як при інших способах доставки та на відміну від того самого складу в собак і қроликів, коли пікова концентрація лікарського засобу спостерігалася через декілька годин після введення. На фіг. 1 видно, що вагінальне введення пулуланових капсул, що містять CDB-4124, забезпечувало системну експозицію, яка становить приблизно 1/6 від системної експозиції еквівалентної дози, що вводилась перорально, відповідно до оцінки площини під кривою (AUC). Стах, з іншого боку, як видно з фіг. 2, була нижче, ніж Стах для будь-якого з дозувань при пероральному прийомі. Як видно з фіг. 3, пулуланові капсули, що містять CDB-4124, забезпечують безперервне вивільнення активних агентів по суті з постійною швидкістю без високих значень Стах, які спостерігаються при пероральному введенні лікарського засобу.

[00089] У попередньому дослідженні з пероральним введенням вводили дози 1, 3, 6, 9 і 12 мг CDB-4124 протягом періоду 10 тижнів. У зазначеному дослідженні з пероральним введенням всі дози добре переносилися, і спостерігалося стійке припинення менструації, індуковане дозами всього 3 мг. Припинення менструації прямо корелює з ефективністю дози, яка доставляється перорально, як при фіброміомах, так і при ендометріозі. Примітно, що доза 12 мг при вагінальному введенні, незважаючи на забезпечення тільки частини від експозиції, що відповідає неефективному дозуванню 1 мг при пероральному прийомі, викликала припинення менструації у 3 жінок. Статистична значимість ($p<0,05$) спостерігалася при попарному порівнянні 6 жінок стосовно як зменшення менструальної кровотечі зі застосуванням графічної оцінки величини менструальної крововтрати (ГОВК), так і зменшення загальних симптомів фіброміоми за оцінкою зі застосуванням опитувальника для оцінки симптомів фіброміоми матки і якості життя (UFSQOL). Враховуючи загальну низьку експозицію при дозуванні 12 мг, очікується, що в жінок, які продовжували менструювати, подальше поліпшення стосовно зменшення симптомів буде відбуватися при тривалішій експозиції лікарського засобу. У дослідженнях ефективності при пероральному введенні CDB-4124 у жінок спостерігалося майже 50 % зменшення середнього розміру фібром при дозуванні 25 мг. При подальшому пероральному прийомі підвищеної до 50 мг дози протягом додаткових чотирьох місяців розмір фібром у зазначених жінок зменшувався приблизно до 25 % від початкового об'єму. Згідно з оцінкою симптоматики фіброміом за допомогою UFSQOL, у жінок, що одержували CDB-4124 перорально, симптоми, в цілому, були відсутні. Очікується, що вагінальне введення CDB-4124 у дозуванні 12 мг буде ефективнішим у порівнянні з пероральним прийомом у дозуванні 50 мг, незважаючи на те, що максимальна експозиція становить 1/100 від відповідної пероральної дози 50 мг. Навіть при такій низькій експозиції всього за 4 тижні лікування спостерігалися значні поліпшення пов'язаного з фібромами стану.

[00090] Таким чином, введення пулуланових капсул забезпечує спосіб доставки стабільних рівнів активного агента в слизову оболонку піхви разом із мінімізацією системної експозиції лікарських засобів.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Спосіб лікування прогестерон-залежного стану, вираного з групи, яка складається з ендометріозу і пов'язаного з ним болю, дисменореї, і фіброміоми, що включає введення мукоадгезивної капсули, що містить приблизно 85-90 % мас. пулулану і містить склад для наповнення капсули, де склад для наповнення капсули містить селективний модулятор receptorів прогестерону і одну або декілька допоміжних речовин, до слизової оболонки піхви жінки, причому допоміжні речовини включають щонайменше одне з поліетиленгліколю (ПЕГ),

полігліколізованого гліцериду і складного ефіру жирної кислоти, і де капсула не містить агент, який покращує розчинність, і де селективний модулятор рецепторів прогестерону вибраний з групи, яка складається з CDB-4124 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-діен-3,20-діон) або CDB-4453 (21-метокси-17 α -ацетокси-11 β -(4-N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-діен-3,20-діон), міфепристону (11 β -[4-N,N-диметиламінофеніл]-17 β -гідрокси-7-(1-пропініл)-естра-4,9-діен-3-он), ліlopристону (11 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-17 β -гідрокси-17-((Z)-3-гідроксипропеніл)естра-4,9-діен-3-он), онапристону (11 β -(4-N,N-диметиламінофеніл)-17 α -гідрокси-17-(3-гідроксипропіл)-13 α -естра-4,9-діен-3-он), асоприєнілу (бензальдегід, 4-[(11 β , 17 β)-17-метокси-17-(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-діен-11-іл]-1-(E)-оксим), J912 (4-[17 β -гідрокси-17 α -(метоксиметил)-3-оксоестра-4,9-діен-11 β -іл]бензальдегід-(1E)-оксим) і CDB-2914 (17 α -ацетокси-11-(4-N,N-диметиламінофеніл)-19-норпрегна-4,9-діен-3,20-діон).

5. Спосіб за п. 1, який **відрізняється** тим, що доза селективного модулятора рецепторів прогестерону менша мінімальної ефективної дози при пероральній доставці.

10. Спосіб за п. 1 або п. 2, який **відрізняється** тим, що селективний модулятор рецепторів прогестерону вводять в дозуванні від 0,5 до 500 мг/кг.

15. Спосіб за п. 3, який **відрізняється** тим, що селективний модулятор рецепторів прогестерону вводять щодня в дозуванні від приблизно 1 мг до 50 мг.

20. Спосіб за п. 4, який **відрізняється** тим, що селективний модулятор рецепторів прогестерону вводять в дозуванні 12,5 мг або менше.

25. Спосіб за будь-яким з пп. 1-5, який **відрізняється** тим, що капсула містить хлорид калію в кількості від 1,0 до 1,5 % по масі, карагінан в кількості від 0,1 до 0,4 % по масі, одну або декілька поверхнево-активних речовин в кількості від 0,1 до 0,2 % по масі і воду в кількості від 10 до 15 % по масі.

30. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що вказаний склад для наповнення складається по суті з селективного модулятора рецепторів прогестерону, Gelucire 44/14 і ПЕГ.

35. Спосіб за п. 8, який **відрізняється** тим, що Gelucire 44/14 присутній як допоміжна речовина в кількості від 50 до 90 % по мас./мас.

40. Спосіб за п. 9, який **відрізняється** тим, що вказаний склад для наповнення містить селективний модулятор рецепторів прогестерону і допоміжні речовини, які включають приблизно 74,13 % (по мас./мас.) Gelucire і приблизно 25,87 % ПЕГ 400.

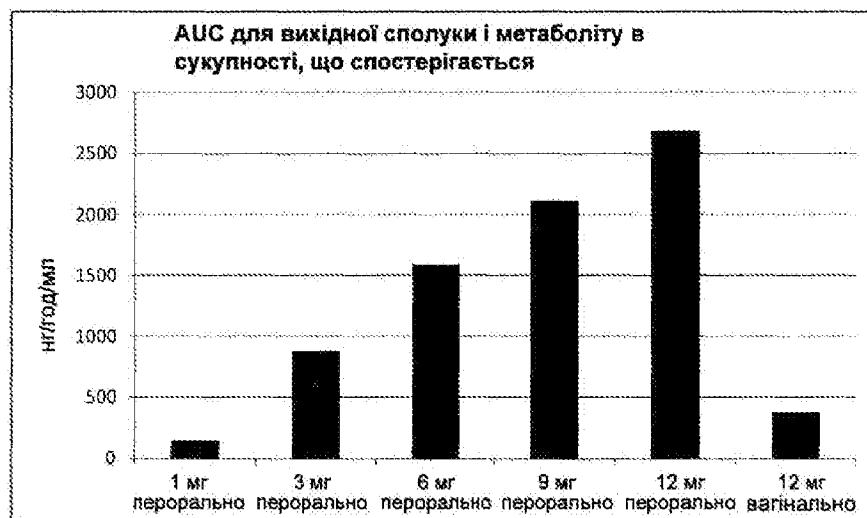
45. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що вказаний склад для наповнення складається по суті з селективного модулятора рецепторів прогестерону і допоміжних речовин, які включають від 30 до 60 % Wecobee M мас./мас., від 30 до 60 % ПЕГ 1000 мас./мас., від 0,1 до 5 % лецитину мас./мас.

12. Спосіб за п. 6, який **відрізняється** тим, що вказаний склад для наповнення складається по суті з селективного модулятора рецепторів прогестерону і ПЕГ 1000, і, необов'язково, бутильованого гідрокситолуолу.

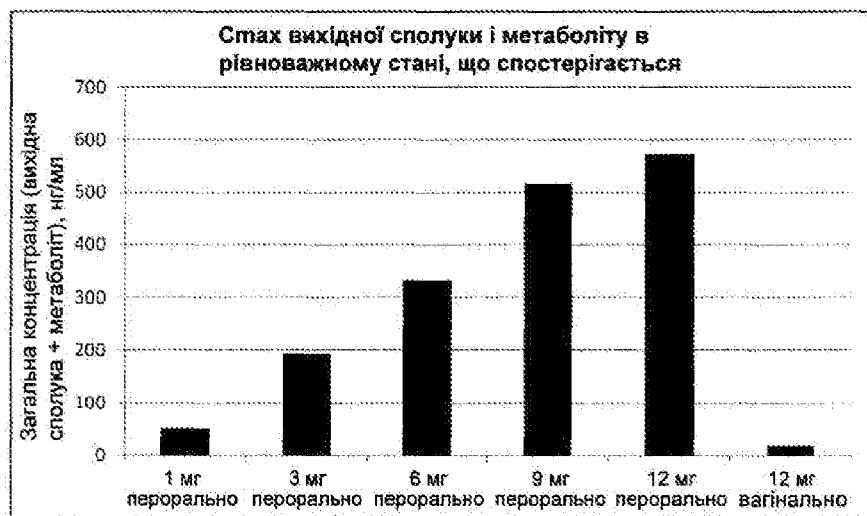
13. Спосіб за будь-яким з пп. 1-12, який **відрізняється** тим, що селективний модулятор рецепторів прогестерону являє собою CDB-4124.

14. Спосіб за будь-яким з пп. 1-13, який **відрізняється** тим, що капсулу вводять один раз на добу.

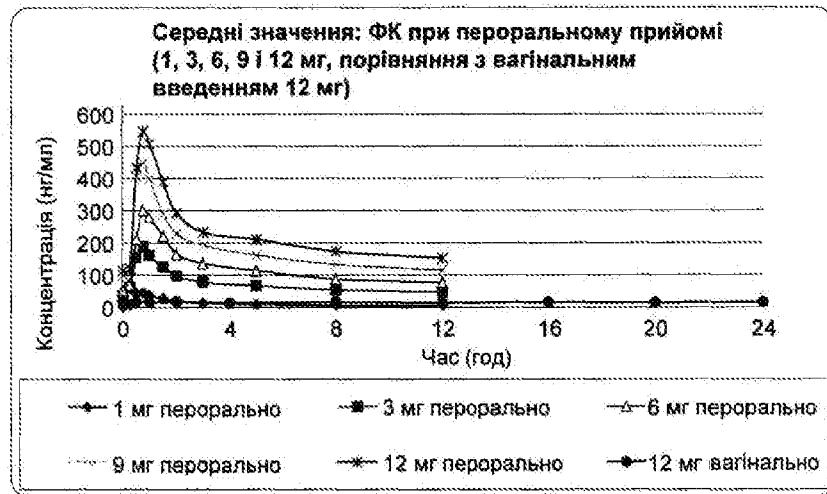
15. Спосіб за будь-яким з пп. 1-14, де прогестерон-залежний стан являє собою фіброміому або ендометріоз і біль, пов'язаний з ним.



Фіг. 1

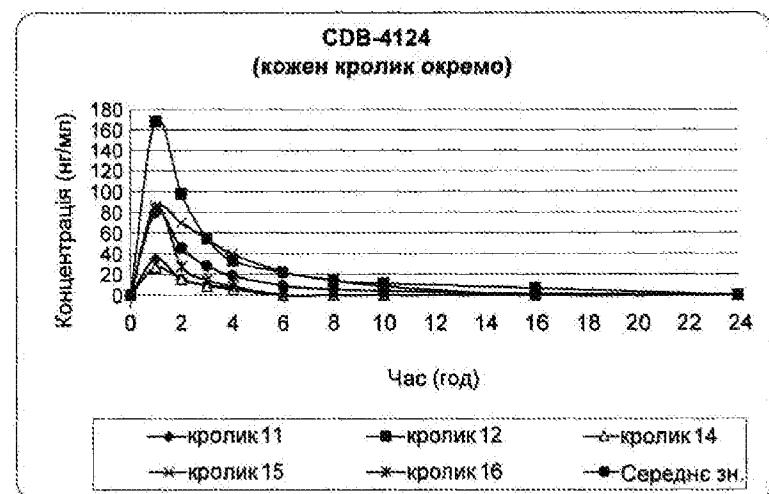


Фіг. 2

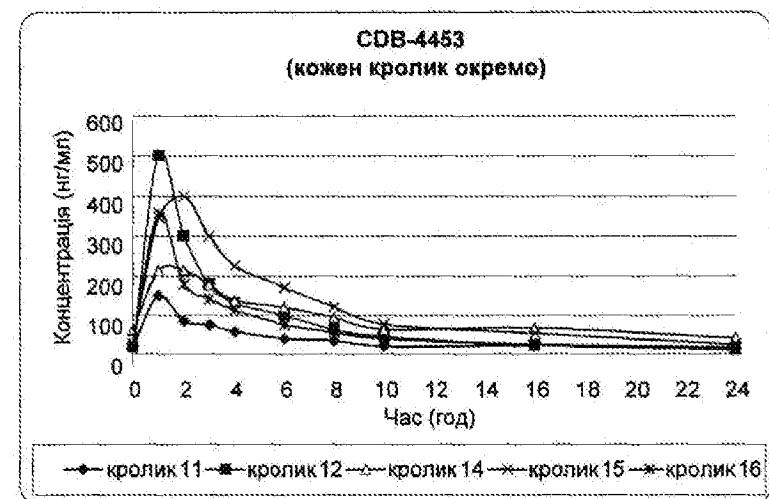


Фіг. 3

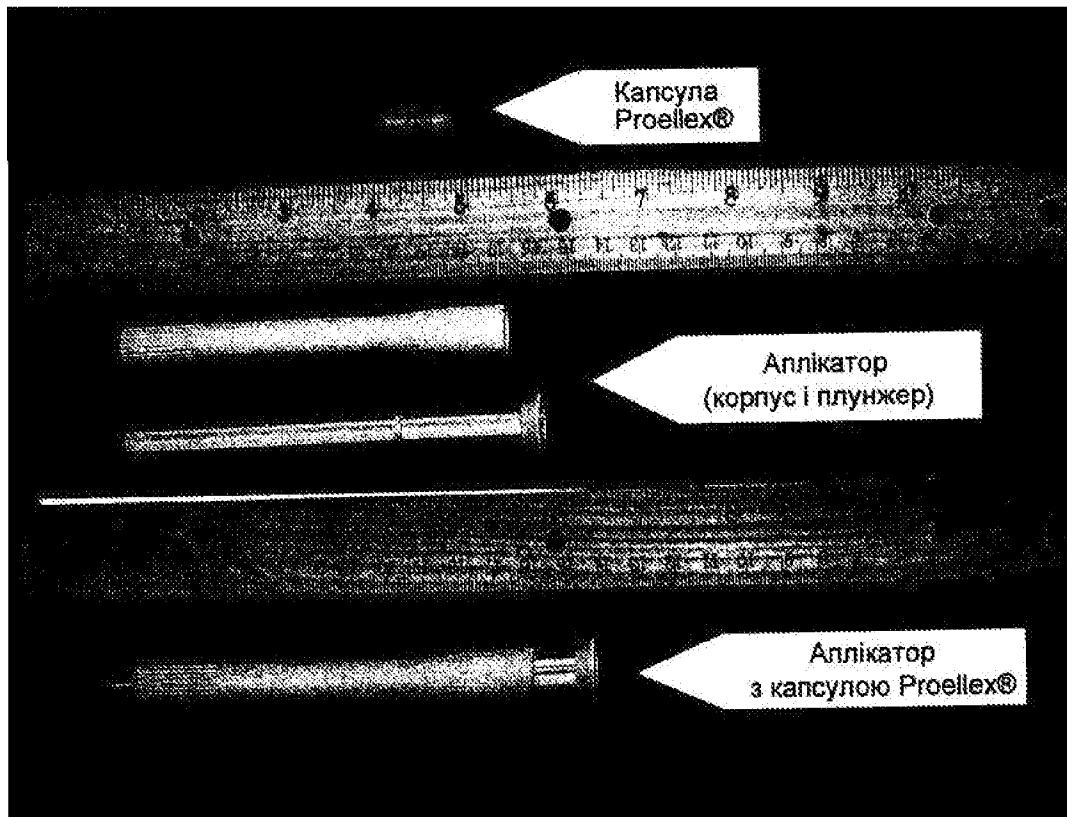
A



B



Фіг. 4



Фіг. 5

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601