



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 12 554 T2 2005.11.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 220 667 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 12 554.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP00/09708

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 964 272.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/024788

(86) PCT-Anmeldetag: 04.10.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 12.04.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 10.07.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 28.07.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.11.2005

(30) Unionspriorität:

157754 P 05.10.1999 US
668384 25.09.2000 US

(73) Patentinhaber:

Columbia Laboratories (Bermuda) Ltd.,
Pembroke, BM

(74) Vertreter:

Patentanwälte Tergau & Pohl, 90482 Nürnberg

(51) Int Cl.⁷: A61K 31/137

A61K 47/32, A61P 15/02, A61P 15/08,
A61K 31/135, A61K 9/00, A61K 9/20

(84) Benannte Vertragsstaaten:

AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE

(72) Erfinder:

BOLOGNA, J., William, F-75017 Paris, FR; DE
ZIEGLER, Dominique, Bellevue 1293, SZ; LEVINE,
L., Howard, Oceanside, US

(54) Bezeichnung: BETA-AGONISTEN ZUR BEHANDLUNG DER ENDOMETROSE BZW. UNFRUCHTBARKEIT ODER
STEIGERUNG DER FRUCHTBARKEIT

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Anmeldung beansprucht den Nutzen der vorläufigen US-Patentanmeldung Nr. 60/157 754, die am 5. Oktober 1999 eingereicht wurde.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines β -adrenergischen Agonisten und eines pharmazeutisch zulässigen bioadhäsiven Trägers bei der Herstellung eines Arzneimittels zur lokalen Verabreichung an die Vaginalschleimhaut zur therapeutischen Behandlung der Endometriose bzw. Unfruchtbarkeit oder zur Steigerung der Fruchtbarkeit.

Hintergrund der Erfindung

[0003] Endometriose ist ein Zustand, bei dem sich Gewebe, das mit der Auskleidung des Uterus identisch ist oder diesem ähnelt, an abnormalen Orten, d. h. außerhalb des Uterus, befindet. Endometriose, die hauptsächlich gynäkologische und andere Organe des unteren Beckens befällt, wird oft von den Symptomen schmerzhafte Gebärmutterverkrampfung (Dysmenorrhoe), Beckenschmerz und Unfruchtbarkeit begleitet. Das relativ seltene Auftreten von Endometriose, der vollkommen unbekannte Zeitverlauf ihrer Entstehung und die invasive Natur diagnostischer Verfahren stellen zusammen eine schwierige Umgebung für das Studium einer möglichen Prävention der Endometriose dar.

[0004] Bei klassischen Behandlungen der Endometriose hat sich gezeigt, dass sie zu einer erheblichen Verringerung der Größe (aber nicht zum Verschwinden) endometriotischer Läsionen und zur Schmerzverringierung führen; jedoch versuchen diese Behandlungen typischerweise entweder die Menopause oder eine Schwangerschaft vorzutäuschen, wodurch auch die Ovulation blockiert wird. Da traditionelle Behandlungen der Endometriose infolgedessen durch die Blockierung der Ovulation eine Schwangerschaft verhindern, wäre es von großem Nutzen, Behandlungen einsetzen zu können, die nicht in den normalen Menstruationszyklus eingreifen.

[0005] Der Menstruationszyklus lässt sich in drei charakteristische Phasen unterteilen, die auf der Kontraktilität der Gebärmutter basieren: die frühe Follikelphase, die späte Follikelphase und die Lutealphase. Während der frühen Follikelphase sind die Gebärmutterkontraktionen vorrangig antograd und verlaufen vom Fundus zum zervikalen Ende des Uterus. Dieses Kontraktilitätsmuster ist wichtig für das vorwärts gerichtete Ausleeren des Gebärmutterinhalts (der Menses). In dieser Phase des Menstruationszyklus werden Gebärmutterkontraktionen typischerweise von der Frau wahrgenommen und können eine Miniaturausgabe der Austreibungskontraktionen bei Wehen darstellen. Gelegentlich können diese Gebärmutterkontraktionen so schmerhaft werden, dass sie sich auf Tagesabläufe störend auswirken, wobei sie eventuell medikamentöse Behandlung und/oder eine Auszeit von regelmäßigen täglichen Verpflichtungen erfordern. Derartige schmerzhafte Kontraktionen werden als Dysmenorrhoe bezeichnet.

[0006] Die späte Follikelphase ist durch vorrangig retrograde Kontraktionen (vom Gebärmutterhals zum Uterus) gekennzeichnet. Diese spielen eine Rolle beim schnellen Transport von Sperma vom zervikalen Bereich zum distalen Ende der Eileiter, wo die Befruchtung stattfindet. Kontraktionen in der späten Follikelphase sind bekanntermaßen schmerzfrei.

[0007] Die Lutealphase ist gekennzeichnet durch eine durch Progesteron herbeigeführte Ruhephase des Uterus mit möglicherweise bidirektionalen Kontraktionen niedriger Amplitude, die an beiden Enden des Uterus beginnen und im Mittelbereich zusammentreffen. Diese bidirektionalen Kontraktionen tragen möglicherweise zur korrekten Positionierung des entstehenden Embryos im Mittelabschnitt der Gebärmutterhöhle bei, an dem die Einnistung am wahrscheinlichsten erfolgt.

[0008] Vor kurzem durchgeführte Studien haben Endometriose mit dyskinetischen Mustern der Uteruskontraktilität während des weiblichen Menstruationszyklus in Zusammenhang gebracht: Salamanca, A., Beltran, E., Subendometrial Contractility in Menstrual Phase Visualized by Transvaginal Sonography in Patients with Endometriosis. Fertil. Steril., 65:193-95 (1995). Eine Analogie zu anderen Formen von Glattmuskeldyskinesie (wie beispielsweise dem Reizkolon-Syndrom) legt nahe, dass eine Änderung der Uteruskontraktilität in Verbindung mit Endometriose vom Typ hyperkinetisch ist: Sanfilippo, J.S., Wakim, N.G., Schikler, K.N., Yussman, M.A., Endometriosis in association with uterine anomaly, Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154:39-43.

[0009] Speziell können hyperkinetische Gebärmutterkontraktionen in Verbindung mit Endometriose das korrekte antigrade Abfließen von Menstruationsblut verhindern, das normalerweise während der frühen Follikelphase des Menstruationszyklus auftritt. Normalerweise fließt Menstruationsblut aus dem Uterus in Richtung der Vagina ab; jedoch können abnormale Gebärmutterkontraktionen dazu führen, dass Menstruationsblut auf chaotische Weise den Uterus durch alle Öffnungen, einschließlich der Eileiter verlässt (aufgrund der Hochdruckumgebung der Gebärmutterhöhle). Dies würde zu einer Verstärkung der retrograden Blutung führen. Eine retrograde Blutung wäre letztlich einer der Faktoren, die die Entstehung endometriotischer Einnistung durch direktes Besäen mit Resten endometrialen Gewebes und Auslösung einer chronischen entzündlichen Reaktion begünstigen würden.

[0010] Obwohl angenommen wird, dass alle Frauen während der Menses (d. h. während des frühen Follikelzyklus) zumindest manchmal ein gewisses Maß retrograder Blutung erleben (Halme, J., Hammond, M.G., Hulka, J. F., Raj, S.G., Talbert, L.M., Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis, *J. Am. Ass. Gynecol. Laparoscopists* 3 [4 Suppl], S5, 1996), hat eine kürzliche Studie gezeigt, dass Frauen, die unter Endometriose leiden, mehr endometriale Reste aufwiesen, die eine stärkere Neigung zu Wachstum in Kulturen zeigten als jene, die Frauen entnommen wurden, die von Endometriose nicht betroffen waren: Buletti, D., Rossi, S., Albonetti, A., Polli, V., De Ziegler, D., Massonneau, M., et al., Uterine contractility in patients with endometriosis. *J. Am. Ass. Gynecol. Laparoscopists* 3 [4 Supp.], S5. 1996. Eine weitere Studie zeigte umfangreicheren retrograden Transport zum Uterus und zu den Eileitern von Makro-Albuminaggregaten, die mit Tc-99 (Technetium) markiert waren und in das Scheidengewölbe von Frauen mit dokumentierter Endometriose platziert wurden, als im Vergleich zu Frauen, die nicht betroffen waren: Leyendecker, G., Kunz, G., Wildt, L., Beil, D., Deininger, H., Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility, *Hum. Reprod.* 1996; 11:1542-51.

[0011] Des Weiteren scheinen Veränderungen normaler retrograder Kontraktionen während des späten Follikelzyklus den schnellen Transport von Sperma zu beeinträchtigen und die Fruchtbarkeit herabzusetzen. Dies liegt daran, dass die Kontraktilität längs des weiblichen Trakts (Uterus und Eileiter) der Hauptmotor zu sein scheint, der für den schnellen Transport von Sperma vom zervikalen Bereich zum distalen Ende der Eileiter, wo die Befruchtung stattfindet, sorgt. Studien zeigen, dass Sperma innerhalb von Minuten nach dem Geschlechtsverkehr in der Beckenhöhle gefunden wurde, und zwar lange, bevor es sich aus eigener Kraft hätte dorthin bewegen können, wodurch sie die retrograde Gebärmutterkontraktilität beim schnellen Transport von Sperma implizierten: Kunz, G., Beil, D., Deininger, H., Wildt, L., Leyendecker, G., The dynamics of rapid sperm transport through the female genitalia tract: evidence from vaginal sonography of uterine peristalsis and hysterosalpingoscintigraphy. *Hum. Reprod.* 1996; 11:627-32.

[0012] β -adrenergische Agonisten, die beispielsweise Terbutalin umfassen, zeigen bekanntermaßen Glattmuskelkontraktilität. Terbutalin und andere β -adrenergische Agonisten üben ihre pharmakologischen Wirkungen durch Aktivierung von Adenylcyclase aus, dem Enzym, das die Umwandlung von Adenosintriphosphat (ATP) in cyclisches Adenosinmonophosphat (cAMP) katalysiert. Die Aktivierung von Adenylcyclase durch β -adrenergische Agonisten erhöht die intrazellulären Pegel von cAMP. Cyclisches AMP wiederum reduziert die Verfügbarkeit von intrazellularem freiem Ca²⁺, das zur Aktivierung von Myosinleichtkettenkinase erforderlich ist, dem Enzym, das Myosin phosphoryliert und dadurch gestattet, dass es sich mit Actin zur Bildung von Actomyosin verbindet. Ein Mangel an Ca²⁺ führt zu einer Unterbrechung der Actin-Myosin-Interaktion mit einer daraus resultierenden Hemmung der Glattmuskelkontraktilität.

[0013] Terbutalin wird typischerweise als Bronchodilatatoreingesetzt und ist zur Behandlung von Asthma genehmigt, beispielsweise von der United States Food and Drug Administration (US-amerikanische Nahrungsmittel- und Medikamentenbehörde). Auch orales sowie intravenöses Terbutalin wurden als in vernünftigem Maß wirksame Therapien bei vorzeitigen Wehen eingesetzt, indem sie Kontraktionen beenden oder eine Entbindung hinauszögern: Lyrenas, S., Grahnen, A., Lindberg, B., et al., Pharmacokinetics of Terbutaline During Pregnancy, *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 29:619-623 (1986); Berg., G., Lindberg, C., Ryden, G., Terbutaline in the Treatment of Preterm Labour, *Eur. J. Respir. Dis.*, 65:219-230 (1984).

[0014] Die Verwendung von Terbutalin bei der Behandlung von Dysmenorrhoe ist dokumentiert worden. In einer Studie wurde gezeigt, dass Terbutalin myometriale Aktivität hemmt, den Blutfluss zum Uterus erhöht und die Schmerzen lindert, die während der die Dysmenorrhoe begleitenden Gebärmutterkontraktionen auftreten: Åkerlund, M., Andersson, K.E., und Ingemarsson, E., Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow, and Lower Abdominal Pain in Women with Primary Dysmenorrhoea, *Br. J. of Obstet. & Gyn.*, 83(9):673-78(1976). Kullander, S., Svanberg, L., Terbutaline Inhalation for Alleviation of Severe Pain in Essential Dysmenorrhea, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 60:425-27 (1981). Obwohl diese Therapie einige Wirksam-

keit zeigte, reichte die Behandlung bei den meisten Patientinnen nicht aus, die ergänzend weitere Medikamente zur entsprechenden Linderung nehmen mussten. Des Weiteren hielt die Wirkung jedes Sprays nur 1 Stunde an.

[0015] Lang, E.K. (American Journal of Roentgenology, 1991, 157, Seiten 77–80) untersucht die Verwendung von Terbutalin zur Erleichterung des erfolgreichen Einsatzes von Hysterosalpingographie als Diagnosewerkzeug zur Bewertung der Prävalenz und Ursache eines funktionalen Eileiterverschlusses im Gegensatz zu einem organischen Eileiterverschluss.

[0016] Weiterhin wurde die Verwendung von Terbutalin und anderen β -adrenergischen Agonisten in Kombination mit einem bioadhäsiven Träger zur Prävention oder Behandlung von Dysmenorrhoe oder vorzeitigen Wehen ohne die normalerweise erwarteten Nebenwirkungen in der US-Patentanmeldung Ser. Nr. 09/145 172 und in der WO 99/13862 offenbart. Diese Nebenwirkungen werden nachstehend erörtert.

[0017] Nachteile in Zusammenhang mit dem therapeutischen Einsatz von β -adrenergischen Agonisten wie beispielsweise Terbutalin haben deren Verwendbarkeit eingeschränkt. Beispielsweise zeigen sie nach oraler Verabreichung eine geringe Bioverfügbarkeit. Obwohl sie leicht absorbiert werden, zeigen β -adrenergische Agonisten eine ausgedehnte Sulfatation bei der ersten Passage („First-pass“-Sulfatation). Die Bioverfügbarkeit wurde auf nur zwischen 15 und 20% geschätzt. Eine begleitende Nahrungsaufnahme senkt die Bioverfügbarkeit zusätzlich um weitere 30%: Bicanyl: Scientific brochure. Astra France Laboratories (1993).

[0018] Außerdem haben therapeutische Verwendungen von Terbutalin beträchtliche negative Nebenwirkungen beim Patienten hervorgerufen, wie vorstehend erwähnt wurde, insbesondere in Bezug auf das kardiovaskuläre System. Als sympathikomimetisches Amin kann Terbutalin Probleme bei Patienten mit kardiovaskulären Störungen, darunter Arrhythmie, Koronarinsuffizienz und Hypertonie, hervorrufen. Die intravenöse Verabreichung von Terbutalin wurde in Verbindung mit Herzklopfen und peripheren Tremoren gebracht: Åkerlund, M., Andersson, K.F., Ingemarsson, I., Effects of Terbutaline on Myometrial Activity, Uterine Blood Flow and Lower Abdominal Pain in Women with Primary Dysmenorrhea. Br. J. Obstet. Gynecol., 83:673-78 (1976). Außerdem hat intravenöses Terbutalin Berichten zufolge bereits existierenden Diabetes und schon vorhandene Ketoacidose verschlimmert. Terbutalin kann auch für Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus oder einer Krankengeschichte von Anfällen problematisch sein. Andere negative Vorkommnisse umfassen Tremore, Nervosität, erhöhte Herzfrequenz und Benommenheit. Zu den weniger häufig auftretenden Nebenwirkungen gehören Kopfschmerzen, Schläfrigkeit, Erbrechen, Übelkeit, Schwitzen, Muskelkrämpfe und EKG-Veränderungen. Somit sind derartige Behandlungen trotz ihrer Effizienz aufgrund der möglichen negativen Folgen oft kontraindiziert, außer, wenn sie so verabreicht werden, wie in der vorstehend genannten US-Patentanmeldung Ser. Nr. 09/145 172 erörtert ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines β -adrenergischen Agonisten und eines pharmazeutisch zulässigen bioadhäsiven Trägers bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verabreichung an die Vaginalschleimhaut zur therapeutischen Behandlung der Endometriose bzw. Unfruchtbarkeit oder zur Steigerung der Fruchtbarkeit.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG Definitionen

[0020] Die „Steigerung der Fruchtbarkeit“ umfasst ohne Einschränkung die Erhöhung der Empfängnisrate oder der Fruchtbarkeit bei einer Patientin.

[0021] „Therapeutisch wirksame Menge“ bezieht sich auf die Menge, die erforderlich ist, um die gewünschte Wirkung herbeizuführen.

[0022] Die „Behandlung von Endometriose“ bezieht sich auf:

- (i) die Prävention von Endometriose bei einer Patientin, die eine Veranlagung zu Endometriose haben kann, diese aber bei ihr noch nicht diagnostiziert wurde;
- (ii) die Einschränkung von Endometriose, d. h. das Anhalten ihrer Entstehung; und/oder
- (iii) das Lindern der Endometriose, d. h. die Bewirkung ihrer Rückbildung.

[0023] Die „Behandlung von Unfruchtbarkeit“ umfasst ohne Einschränkung die Linderung der Unfruchtbarkeit, die Steigerung der Empfängnisrate oder Steigerung der Fruchtbarkeit bei einer Patientin mit verringriger

oder beeinträchtigter Fruchtbarkeit oder mit erkannter Unfruchtbarkeit.

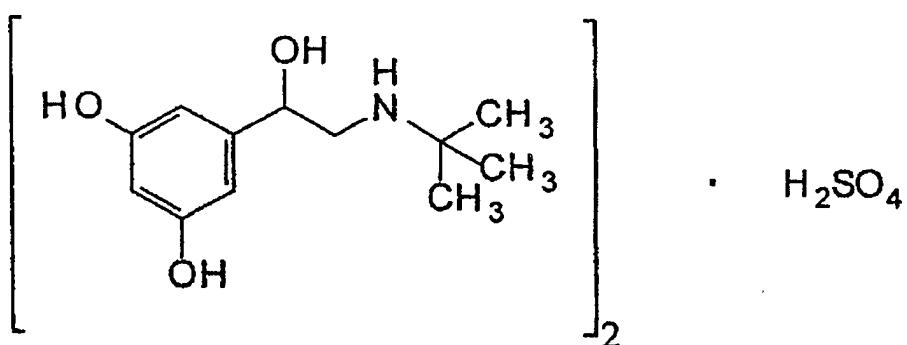
[0024] „Patientin“ bezeichnet eine Person, die sich in medizinischer Pflege oder Behandlung befindet.

[0025] „Vaginalschleimhaut“ bezeichnet die Schleimhaut der Vagina.

[0026] Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung eines β -adrenergischen Agonisten und eines pharmazeutisch zulässigen bioadhsiven Trägers bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verabreichung an die Vaginalschleimhaut zur therapeutischen Behandlung der Endometriose bzw. Unfruchtbarkeit oder zur Steigerung der Fruchtbarkeit.

[0027] β -adrenergische Agonisten umfassen ohne Einschränkung Terbutalin, Ritodrin, Isoxsuprin, Fenoterol, Salbutamol, Hexoprenalin, Metaproterenol, Bitolterol und Pirbuterol.

[0028] Vorzugsweise ist der β -adrenergische Agonist Terbutalin. Die chemische Formel von Terbutalin lautet 5-[2-[(1,1-Dimethylethyl)amino]-1-hydroxyethyl]-1,3-benzoldiol. Seine Strukturformel ist wie folgt:



[0029] Der exakte Mechanismus der Wirkung des β -adrenergischen Agonisten auf Endometriose, Unfruchtbarkeit und Fruchtbarkeit ist nicht bekannt, obwohl allgemein angenommen wird, dass er als Gebärmutter-Glattmuskelrelaxans wirkt. Es wird angenommen, dass β -adrenergische Agonisten eine hyperaktive/dyskinetische Gebärmutteraktivität normalisieren, ohne die korrekten kontraktilen Muster zu verändern, die während des Menstruationszyklus normalerweise auftreten. Es wird erwartet, dass der β -adrenergische Agonist durch die Normalisierung disfunktionaler Gebärmutterkontraktionen Beckenentzündungen und -schmerzen durch Senkung der retrograden Blutung verringert, von der man annimmt, dass sie zur Entstehung von Endometriose beiträgt. Die Wirkung des β -adrenergischen Agonisten auf die retrograde Blutung kann durch die Überwachung der Pegel von CA-125 (Krebs-Antigen-125) gemessen werden. Normalerweise steigen die Pegel von CA-125 während der Menstruation an; diese Steigerung ist im Fall von Endometriose jedoch noch ausgeprägter. Man nimmt an, dass der β -adrenergische Agonist den Anstieg der Pegel von CA-125 während der Menses verringert.

[0030] Des Weiteren wird angenommen, dass β -adrenergische Agonisten Unfruchtbarkeit in Verbindung mit Endometriose behandeln, sogar wenn der sichtbare Ausdruck der Endometriose nur leicht bis gemäßigt ist. Obwohl der exakte Mechanismus dieser Wirkung unbekannt ist, wird erwartet, dass eine Normalisierung retrograder Kontraktionen den schnellen Transport von Sperma aus dem zervikalen Bereich zum distalen Ende der Eileiter verbessert, wo die Befruchtung stattfindet. Ein retrograder Transport im Mittelzyklus wurde durch Visualisierung der retrograden Verschiebung (von der Vagina zu den Eileitern) von mit Tc-99 markierten Makro-Albuminaggregaten belegt, eine Technik, die als Hysterosalpingosintigraphie (HSS) bezeichnet wird.

[0031] Außerdem wird erwartet, dass β -adrenergische Agonisten die Fruchtbarkeit verbessern, selbst bei Frauen, bei denen keine Unfruchtbarkeit festgestellt wurde (d. h. Frauen, die nur einen leichten Grad an Uterusdyskinesie haben, ob diese nun zuvor festgestellt worden ist oder nicht). Obwohl der exakte Mechanismus dieser Wirkung bei Frauen mit Uterusdyskinesie unbekannt ist, wird angenommen, dass Terbutalin die Uteruskontraktilität verbessert, wodurch es den schnellen Transport von Sperma aus dem zervikalen Bereich zum distalen Ende der Eileiter verbessert, wo die Befruchtung stattfindet.

[0032] Des Weiteren wird erwartet, dass jede dieser Indikationen erreicht werden kann, während die normalerweise erwarteten schädlichen Blutspiegel des β -adrenergischen Agonisten vermieden werden.

[0033] Weiterhin bieten β -adrenergische Agonisten einen Vorteil gegenüber klassischen Behandlungen der

Endometriose, da sie die Ovulation nicht blockieren.

[0034] Ein pharmazeutisch zulässiger bioadhäsiver Träger ist ein wasserunlösliches, wasserquellbares, bioadhäatives, vernetztes Polycarbonsäurepolymer.

[0035] Die Verwendung eines solchen Polycarbonsäurepolymer-bioadhäsiven Trägers in Kombination mit einem β -adrenergischen Agonisten bietet mehrere Vorteile gegenüber der Verwendung des β -adrenergischen Agonisten allein oder mit anderen Zubereitungen. Bei der Verabreichung sieht ein derartiger bioadhäsiver Träger eine gesteuerte und verlängerte Freisetzung eines β -adrenergischen Agonisten durch die Vaginalschleimhaut vor. Indem der β -adrenergische Agonist direkt und lokal durch die Vaginalschleimhaut freigesetzt wird, wird eine relativ reduzierte, aber fokussierte Konzentration eines β -adrenergischen Agonisten verabreicht. So mit wird die systemische Konzentration des β -adrenergischen Agonisten reduziert, was zu einer Verringerung vieler der beträchtlichen Nebenwirkungen führt, die mit „First-pass“-Metabolismuswegen zusammenhängen.

[0036] Des Weiteren kann der bioadhäsive Träger in jeglicher pharmazeutisch annehmbaren Form präsentiert werden, einschließlich eines Gels, einer Creme, einer Tablette, einer Pille, einer Kapsel, eines Zäpfchens, eines Films oder jeder anderen pharmazeutisch annehmbaren Form, die an der Vaginalschleimhaut haftet. Da die bioadhäsive Qualität der vorliegenden Erfindung verhindert, dass der β -adrenergische Agonist verdünnt oder fortgespült wird, kann der β -adrenergische Agonist wirksam verabreicht werden, selbst während der Menses.

[0037] Die grundlegende Arzneimittelverabreichungssystemzubereitung der vorliegenden Erfindung – die Zubereitung eines bioadhäsiven, wasserunlöslichen, wasserquellbaren, vernetzten Polycarbonsäurepolymers, zu der der β -adrenergische Agonist hinzugefügt wird – ist im US-Patent Nr. 4 615 697 von Robinson (nachstehend „das '697-Patent“ genannt) grundsätzlich beschrieben.

[0038] Wenigstens achtzig Prozent der Monomere, die das Polymer umfasst, sollten wenigstens eine Carboxylfunktionalität enthalten. Das Vernetzungsmittel muss in einer solchen Menge vorliegen, dass es eine ausreichende Bioadhäsion und Wasserunlöslichkeit liefert. Diese Eigenschaften erlauben es dem System, an den epithelialen Zielflächen ausreichend lange zu haften, damit die gewünschte Dosierung erfolgt.

[0039] Dieses Niveau der Bioadhäsion wird normalerweise erreicht, wenn das Vernetzungsmittel mit etwa 0,1 bis 6,0 Gewichtsprozent des Polymers vorliegt. Mehr bevorzugt liegt das Vernetzungsmittel mit etwa 1,0 bis 2,0 Gewichtsprozent des Polymers vor. Geeignete Vernetzungsmittel umfassen unter anderem Divinylglycol, Divinylbenzol, N,N-Diallylacrylamid, 3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien, 2,5-Dimethyl-1,5-hexadien und andere ähnliche Mittel. Die Adhäsionskraft kann durch im Handel erhältliche Oberflächenspannungsmesser gemessen werden.

[0040] Ein bevorzugtes Polymer zur vorliegenden Verwendung ist Polycarbophil. Polycarbophil U.S.P. ist im Handel von B.F. Goodrich Specialty Polymers in Cleveland, Ohio unter dem Handelsnamen NOVEON®-AA1 erhältlich. Polycarbophil ist eine Polyacrylsäure, die mit Divinylglycol vernetzt ist: The United States Pharmacopeia, Ausgabe 1995, United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, Maryland, auf den Seiten 1240-41.

[0041] Polycarbophil ist in anderen Arzneimittelverabreichungssystemen verwendet worden. Beispielsweise ist Polycarbophil ein Hauptbestandteil der vaginalen Feuchtigkeitscreme Replens®. Es ist auch als Basis für Zusammensetzungen mit anderen aktiven Substanzen wie etwa Progesteron (Crinone®) (vgl. US-Patent Nr. 5 543 150) und Nonoxylnol-9 (Advantage-S®) (vgl. US-Patent Nr. 5 667 492) verwendet worden.

[0042] Andere nützliche bioadhäsive Polymere, die in der erfindungsgemäßen Zusammensetzung verwendet werden können, sind in dem '697-Patent genannt. Diese umfassen zum Beispiel Polyacrylsäurepolymere, die mit 3,4-Dihydroxy-1,5-hexadien vernetzt sind, und Polymethacrylsäurepolymere, die mit Divinylbenzol vernetzt sind. Diese Polymere sollten nicht in ihrer Salzform verwendet werden, da dies ihre bioadhäsive Fähigkeit verringern würde. Diese bioadhäsiven Polymere können durch herkömmliche Techniken zur Polymerisation freier Radikale zubereitet werden, die einem erfahrenen Fachmann bekannt sind, d. h. durch die Verwendung von Initiierungsmitteln wie etwa Benzoylperoxid und Azobisisobutyronitril. Beispielhafte Verfahren zur Zubereitung nützlicher Bioadhäsionsmittel sind ebenfalls im '697-Patent offenbart.

[0043] Außerdem kann einer oder können mehrere beliebige der in dem '697-Patent gelehnten Zusatzstoffe dem vernetzten Polymer in der Zubereitung zur maximalen Wirksamkeit des Arzneimittelverabreichungssys-

tems oder für die Bequemlichkeit des Patienten untergemischt werden. Zusatzstoffe dieser Art können unter anderem Schmiermittel, Weichmacher, Konservierungsmittel, Gelbildungsmittel, Tablettenbildungsmittel, Pillenbildungsmittel, Zäpfchenbildungsmittel, Filmbildungsmittel, Cremebildungsmittel, Aufschlussmittel, Beschichtungen, Bindemittel, Vehicula, Färbemittel, Geschmackssteuerungsmittel, Geruchssteuerungsmittel, Benetzungsmittel, Viskositätssteuerungsmittel und pH-Wert-Einstellmittel umfassen. Die vorliegende Erfindung betrachtet andere Zusatzstoffe, die einem Fachmann von normalem Wissen bekannt sind.

[0044] Eine bevorzugte Ausführungsform der in der vorliegenden Erfindung verwendeten Zusammensetzung COL-2301 umfasst die folgenden Bestandteile:

Tabelle 1: COL-2301

Aktiver Bestandteil mg/g	1,0	2,0	4,0
Terbutalin(sulfat) % (Gew./Gew.)	0,1 %	0,2 %	0,4 %
Gereinigtes Wasser	755,4	754,4	752,4
Glycerin	139,0	139,0	139,0
Leichtes flüssiges Paraffin	42,0	42,0	42,0
Carbomer 934P	30,0	30,0	30,0
Polycarbophil	20,0	20,0	20,0
Methylparaben	1,8	1,8	1,8
Sorbinsäure	0,8	0,8	0,8
Natriumhydroxid	0,0-2,0	0,0-2,0	0,0-2,0
LABRAFIL® M2130	10	10	10

[0045] Die einzelnen Bestandteile von COL-2301 sind gut bekannt und leicht von Zulieferern der Branche erhältlich.

[0046] Methylparaben und Sorbinsäure sind Konservierungsmittel, die durch jedes andere bekannte Konservierungsmittel, wie zum Beispiel Benzoesäure oder Propionsäure, ersetzt werden können.

[0047] Carbomer 934P ist ein Gelbildungsmittel, das durch andere Gelbildungsmittel ersetzt werden kann, einschließlich, aber nicht darauf beschränkt, Carbomer 974, Carbomer 980, Methylcellulose oder Propylcellulose.

[0048] Glycerin ist ein Benetzungsmittel; alternative Benetzungsmittel umfassen zum Beispiel Propylenglycol und Dipropylenglycol.

[0049] Leichtes flüssiges Paraffin ist Erweichungsmittel; Alternativen umfassen zum Beispiel Öle, wie etwa Mineralöl, Erdnussöl, Rizinusöl, Sesamöl oder Maisöl.

[0050] Natriumhydroxid ist eine starke Base, die zum Zweck der Steuerung des pH-Werts verwendet wird; andere Basen, die häufig für diesen Zweck verwendet werden, können an seine Stelle treten.

[0051] LABRAFIL® M2130 ist ein optionales Mittel, das für Schmierung sorgt und als Weißmacher für die Zusammensetzung dient. Andere bekannte Schmiermittel und/oder Weißmacher können als Ersatz verwendet werden.

[0052] Die allgemeine Zubereitung betrifft die Hydratation der Polymere, ein getrenntes Mischen der Polymerphase (wasserlösliche Bestandteile) und der Ölphase (öllösliche Bestandteile), das Erhitzen und Mischen der beiden Phasen und die Homogenisierung des Gemisches. Als Beispiel kann die Polymerphase durch Auflösen von Sorbinsäure und Methylparaben in gereinigtem Wasser (das annähernd 3% überschüssiges Volumen enthalten sollte, um Verdampfungsverluste auszugleichen), vorzugsweise bei 75°–78°C, zubereitet werden. Die

Mischung wird dann allgemein auf Raumtemperatur abgekühlt, und das Polycarbophil und das Carbomer 934P werden zur Mischung zugegeben. Die Polymere werden mehrere Stunden lang, im Allgemeinen etwa 2–3 Stunden, durch Mischen hydratisiert, bis eine gleichmäßige, glatte, homogene, klumpenfreie, gelartige Polymermischung erhalten wird. Wenn die Polymere vollständig hydratisiert sind, wird der β -adrenergische Agonist hinzugefügt und untergemischt, bis eine homogene Suspension erhalten wird.

[0053] Die Ölphase wird im Allgemeinen vorbereitet, indem LABRAFIL® M2130, Glycerin, und leichtes flüssiges Paraffin zusammen geschmolzen und die Mischung auf etwa 75 bis 78°C erhitzt wird. Die Mischung wird dann auf etwa 60°C abgekühlt. Inzwischen wird die vorstehend beschriebene Polymerphase auf etwa dieselbe Temperatur erhitzt. Die Polymerphase wird dann zur erhitzen Ölphase zugegeben. Die beiden Phasen werden gründlich vermischt, was ein gleichmäßiges, cremig-weißes Produkt ergibt. Natriumhydroxid wird nach Bedarf zugegeben, um einen pH-Wert von etwa 2,5 bis 4,5, im Allgemeinen etwa 4, zu erhalten. Nachdem die Mischung abgekühlt ist, wird sie entlüftet.

[0054] Wie Fachleute auf dem Gebiet erkennen werden, kann die Zusammensetzung variiert werden, um bestimmte Eigenschaften zu beeinflussen. Zum Beispiel kann die Konzentration des bioadhäsen Polymers eingestellt werden, um eine größere oder geringere Bioadhäsion zu ergeben. Die Viskosität kann variiert werden, indem der pH-Wert variiert wird oder indem die Konzentration des Polymers oder Gelbildungsmittels verändert werden. Die relativen Konzentrationen der Öle im Vergleich zum Wasser können variiert werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit des Terbutalins aus dem Arzneimitteverabreichungssystem zu modulieren. Auch der pH-Wert kann in entsprechend variiert werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeit oder Bioadhäsivität der Zubereitung zu beeinflussen.

[0055] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der in der vorliegenden Erfindung verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzung ist in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2: Terbutalin 2 mg-Tablette

Komponente	% Gew./Gew.	mg/Tablette
Terbutalin(sulfat)	2,222	2,000
Magnesiumstearat	0,694	0,625
Siliciumdioxid	1,000	0,900
Talk	1,189	1,070

Hydroxypropylmethylcellulose	20,845	18,760
Polycarbophil	2,483	2,235
Carbomer 934P	7,444	6,700
Lactose	46,267	41,460
Maisstärke	17,856	16,070
Endgewicht		90,000

[0056] Eine weitere bevorzugte Ausführungsform der in der vorliegenden Erfindung verwendeten pharmazeutischen Zusammensetzung ist in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3: Terbutalin 4 mg-Tablette

Komponente	%Gew./Gew.	mg/Tablette
Terbutalin(sulfat)	4,444	4,000
Magnesiumstearat	0,694	0,625
Siliciumdioxid	1,000	0,900
Talk	1,189	1,070
Hydroxypropylmethylcellulose	20,845	18,760
Polycarbophil	2,483	2,235
Carbomer 934P	7,444	6,700
Lactose	44,045	39,640
Maisstärke	17,856	16,070
Endgewicht		90,000

[0057] Magnesiumstearat und Talk sind Schmiermittel; Alternativen umfassen Calciumstearat oder Stearin-säure.

[0058] Siliciumdioxid ist ein Gleitmittel; Alternativen umfassen kolloidale Kieselsäure oder Cellulose.

[0059] Hydroxypropylmethylcellulose ist ein Bindemittel; Alternativen umfassen Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Stärke, Glucose, Lactose oder Gelatine.

[0060] Lactose wird als Verdünnungsmittel verwendet; Alternativen umfassen Mannit, mikrokristalline Cellulose, komprimierbaren Zucker oder Dicalciumphosphatdihydrat.

[0061] Maisstärke ist ein Abbaumittel; Alternativen umfassen Methylcellulose, Carboxymethylcellulose, Guargummi oder Agar.

[0062] Ein derzeit bevorzugtes Verfahren zur Herstellung solcher bioadhäsiver Tabletten umfasst drei Schritte, die nachstehend beschrieben sind:

1. Erster Schritt: Herstellung des Granulats.

[0063] Hydroxypropylmethylcellulose 15.000 (= HPMC 15.000) wird mit Maisstärke und Lactose vermischt und im Fall eines aktiven Bestandteils, der nicht feuchtigkeitsempfindlich ist, wird der aktive zugegeben. Die Mischung wird mit einer wässrigen Hydroxypropylmethylcellulose 5 (= HPMC 5)-Lösung befeuchtet und geknetet/granuliert.

[0064] Das Granulat wird in einem Ofen unter warmer Luft (50°C) getrocknet, bis der Feuchtigkeitsgehalt weniger als 2,5% beträgt.

[0065] Das getrocknete Granulat wird mit einem Edelstahlsieb-Schwinggranulator mit einer Maschengröße von 1000 µm zerkleinert.

2. Zweiter Schritt: Herstellung der Tablettiermischung.

[0066] Talk, Siliciumdioxid, Magnesiumstearat und der aktive Bestandteil als aktiver feuchtigkeitsempfindlicher Bestandteil werden zugegeben. Alles wird durch eine Siebmaschine mit einer Öffnung von 500 µm gesiebt und dann in einen Freifallmischergeben.

[0067] Zugabe des Granulats von Schritt 1, gefolgt von Polycarbophil, Carbomer 934P und Lactose. Das Ganze wird gemischt, bis es homogen ist.

3. Dritter Schritt: Tablettierung

[0068] Die Tablettierungsmischung wird mittels einer rotierenden Tablettiermaschine, die mit Stempeln von 9 mm, die flach auf der Oberseite und gekrümmmt ($r = 9\text{mm}$) auf der Unterseite, beide mit abgeschrägter Kante, sind, ausgestattet ist, zu Tabletten verpresst. Die Tabletten werden entstaubt und abgepackt.

[0069] Wie vorstehend beschrieben ist, wird ein aktiver Bestandteil, der nicht feuchtigkeitsempfindlich ist, vorzugsweise während der Herstellung des Granulats zugegeben. Jedoch kann der aktive Bestandteil alternativ während des zweiten Schritts zugegeben werden, nachdem das Granulat getrocknet und gesiebt wurde. Auch ist, wie ein Fachmann mit durchschnittlichem Wissen erkennen wird, dieses zweite Verfahren besonders bevorzugt, wenn der aktive Bestandteil feuchtigkeitsempfindlich ist.

[0070] In einem derzeit bevorzugten Herstellungsverfahren wird der aktive Bestandteil bevorzugt vor Feuchtigkeit geschützt. Eine feuchte Granulation wird aus Lactose, Maisstärke und HPMC hergestellt. Testosteron, Polycarbophil, Carbomer 934P, Talk und Magnesiumstearat werden trocken zur Endverpressung zugegeben.

[0071] Des Weiteren können, wie ein Fachmann von durchschnittlichem Wissen erkennen wird, der die Lehre der vorliegenden Anmeldung befolgt, die Aufbaumaterialien variiert werden, um die gewünschten Eigenschaften der Tablette zu optimieren. Beispielsweise wird durch progressives Verringern der Menge an Lactose und Maisstärke und progressives Erhöhen der Menge an Carbomer 934P die Zeit progressiv verlängert, die es dauert, eine Tablette zu hydratisieren.

[0072] Die vorliegende Erfindung betrachtet die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Zusammensetzung, die einen β -adrenergischen Agonisten und einen pharmazeutisch zulässigen bioadhäsiven Träger bei der Herstellung eines Arzneimittels zur lokalen Verabreichung an die Vaginalschleimhaut einer Patientin umfasst, die diese zur therapeutischen Behandlung von Endometriose bzw. Unfruchtbarkeit oder zur Steigerung der Fruchtbarkeit benötigt. Diese Verfahren können auch ausgeführt werden, während normalerweise erwartete schädliche Blutspiegel des β -adrenergischen Agonisten vermieden werden.

[0073] Der vaginale Verabreichungsweg mit der vorstehend erörterten spezifischen bioadhäsiven Polymerzubereitung ist von Vorteil, weil sie einen hepatischen „Firstpass“-Metabolismus vermeidet, der typischerweise für oral verabreichte β -adrenergische Agonisten charakteristisch ist. Vor kurzem wurde dieser vorzuziehende oder FIRST UTERINE PASS EFFECT® mit [3H]-markiertem Progesteron oder Terbutalin an einem In-vitro (Ex-vivo)-Uterusperfusionsmenschenmodell bestätigt. Daher führt die vaginale Verabreichung einer solchen Zubereitung dazu, dass therapeutische Konzentrationen eines β -adrenergischen Agonisten in den Uterus- und systemischen Konzentrationen niedrig genug sind, um schädliche Reaktionen zu vermeiden.

[0074] Vorzugsweise werden etwa 0,5 g bis 2,5 g der erfindungsgemäßen Zusammensetzung vaginal verabreicht. Mehr bevorzugt werden etwa 1 g bis 1,5 g der Zusammensetzung vaginal verabreicht.

[0075] Des Weiteren beträgt die Menge an β -adrenergischem Agonisten, der für die vorliegende Erfindung betrachtet wird, weniger als 1 mg bis etwa 8 mg, und mehr bevorzugt etwa 2 mg bis 4 mg. Dosierungen von mehr als 8 mg werden aufgrund der Nebenwirkungen, die solche Pegel begleiten, im Allgemeinen nicht empfohlen. Die Zusammensetzung wird vorzugsweise einmal alle 12 bis 96 Stunden verabreicht.

[0076] Zur vaginalen Verabreichung bleibt die erfindungsgemäße Zusammensetzung an den epithelialen Flächen vorzugsweise für eine Dauer von wenigstens etwa vierundzwanzig bis achtundvierzig Stunden haften. Zur Bestimmung, ob die Zusammensetzung noch anhaftet, wird der vaginale pH-Wert gemessen. Da die erfindungsgemäße Zusammensetzung als Puffermittel in einem pH-Bereich von etwa 2,5 bis etwa 4,5 wirkt, sollten pH-Messungen in diesem Bereich, und vorzugsweise bei einem pH von 4,0, die fortgesetzte Gegenwart der erfindungsgemäßen Zusammensetzung anzeigen.

Patentansprüche

1. Verwendung eines β -adrenergischen Agonisten und eines pharmazeutisch zulässigen bioadhäsiven Trägers bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verabreichung an die Vaginalschleimhaut zur therapeutischen Behandlung der Endometriose oder Unfruchtbarkeit oder zur Steigerung der Fruchtbarkeit.
2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei der β -adrenergische Agonist Terbutalin ist.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2, wobei das Arzneimittel so formuliert ist, dass es pro Dosis weniger als 1 mg bis 8 mg des β -adrenergischen Agonisten abgibt.
4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei der bioadhäutive Träger ein vernetztes wasserunlösliches, aber wasserquellbares Polycarbonsäurepolymer umfasst.
5. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Konzentration des Terbutalin weniger als 0,1 % bis etwa 0,4% Gew./Gew. beträgt.
6. Verwendung nach Anspruch 2, wobei das Polymer Polycarbophil ist.
7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei das Arzneimittel so formuliert ist, dass es in einer Dosierung von etwa 1,0 bis 1,5 g verabreicht wird, wobei weniger als 2 mg bis etwa 4 mg Terbutalin abgegeben werden.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen