



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 34 025 T2** 2006.11.09

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 977 555 B1**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/06** (2006.01)

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 34 025.6**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/00916**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 902 614.1**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 1998/032422**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.01.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **30.07.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.02.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **29.03.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **09.11.2006**

(30) Unionspriorität:

36727 P **24.01.1997** **US**

52578 P **15.07.1997** **US**

971346 **17.11.1997** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

FemmePharma Holding Co., Inc., Wayne, Pa., US

(72) Erfinder:

**RAGAVAN, V., Vanaja, Wynnewood, PA 19096, US;
DIPIANO, M., Gerianne, Malvern, PA 19355, US**

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNGEN UND VERFAHREN ZU DEREN LOKALEN VERABREICHUNG**

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 eingelegt, 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

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen und insbesondere pharmazeutischer Formulierungen, die topisch, lokal, intrapelvin, intraperitoneal oder direkt auf Geschlechtsorgane von Interesse eingeführt werden können in Mengen, die wirksam sind, um verschiedene Zustände zu behandeln, insbesondere lokale Krankheiten des weiblichen Reproduktionssystems, wie beispielsweise Becken-, Gebärmutter-, Gebärmutterhals- und Vaginalkrankheiten, die in dieser Region des Körpers auftreten.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Es ist seit langem bekannt, dass die Behandlung weiblicher Reproduktionskrankheiten mit herkömmlichen Methoden der oralen oder systemischen Verabreichung einhergeht mit Problemen der Arzneimittelverfügbarkeit und begleitenden Komplikationen durch Nebenwirkungen durch ungewollte Absorption von Arzneimitteln in den großen Kreislauf. Beispielsweise kann die normale Wirkung des Verdauungstrakts oral verabreichte Wirkstoffe abbauen und so die wirksamen Arzneimittelabgabedosierungen verringern oder die pharmazeutische Zubereitung kann durch die Passage durch die Leber oder durch den großen Kreislauf verändert werden oder kann nicht-adäquate Level im interessierenden Gebiet erzielen. Um diesen unerwünschten Wirkungen entgegenzuarbeiten, muss die Dosierung des Wirkstoffs erhöht werden, was oft zu unerwünschten Nebeneffekten führt.

[0003] Danazol, ein Isoxazolo-Derivat von 17 α -Ethenyltestosteron (einem Androgenhormon) wird üblicherweise Frauen zur Behandlung von Endometriose in Bereichen von bis zu 800 mg täglich verabreicht. In hohen Dosen werden negative Nebeneffekte beobachtet, die Gewichtszunahme, Änderung der Stimme, Entwicklung von Gesichts- und Brustbehaarung, Verlust des Geschlechtstriebes, Akne und Symptome des Zentralnervensystems ("ZNS"), wie Depression, Angst, Ermüdung, Übelkeit und Diarrhoe, sowie auch die Verhinderung von Schwangerschaft bei laufender Behandlung einschließen. Siehe beispielsweise Spooner, Classification of Side Effects to Danazol Therapy, Winthrop Laboratories, Surrey, England.

[0004] Es ist folglich in hohem Maße erwünscht, neue Systeme und Methoden zur Verabreichung von Pharmazeutika, die solche Nachteile vermeiden, zur Verfügung zu stellen. Mizutani, et al., in Fertility and Sterility 63, 1184–1189 (1995), beschreibt die vaginale Verabreichung von Danazol mit Hilfe eines 100 mg Zäpfchens und verglich die Resultate mit der oralen Verabreichung einer 400 mg Dosis. Kein Effekt auch die Achse Hypothalamus-Hypophyse-Eierstöcke wurde bemerkt, obwohl hohe Konzentrationen in den Eierstöcken, der Gebärmutter und im Serum vorlagen, mit unbedeutenden Serumspiegeln als Folge der vaginalen Verabreichung. Mizutani, et al., führten ihre Studie in Anlehnung an einen Bericht von Igarashi, Asia-Oceania J. Obstet. Gynaecol. 16(1), 1–12 (1990), dass die Verabreichung von Danazol in einem Silicon-Vaginalring Endometriosegewebe in der Gebärmutter verringerte und das Auftreten von Schwangerschaft bei behandelten Frauen auf einen statistisch signifikanten Grad erhöhte, durch. Der direkte Nachteil beider Therapien ist jedoch, dass die Formulierung und Abgabeplatteform, wie beispielsweise Vaginalringe und andere Vorrichtungen, besonders unzulänglich für Frauen sind, die bereits an den Krämpfen und Schmerzen leiden, die mit Endometriose in Verbindung stehen. Die Dosierungen, die verwendet wurden, waren ebenso recht hoch und extrem schwankend und können möglicherweise eine negative und akkumulierende Depotwirkung haben.

[0005] Igarashi's Implantat und weitere vorgeschlagene Danazolformulierungen für die lokale Freisetzung von Danazol zur Behandlung von Endometriose, bei denen die Wirkung erzielt wird durch direkte Verabreichung des Danazols auf das zu behandelnde Gewebe, sind beschrieben im US-Patent Nr. 4,997,653 von Igarashi und EP-A-O 501 056 (Spalte 2, Zeilen 24–29 des US-Patents).

[0006] Viele weitere Arzneimittelabgabesysteme stehen zur Verfügung, wurden jedoch nicht für diesen Zweck entwickelt. Beispiele schließen das US-Patent Nr. 3,921,636 von Zaffaroni ein, das ein Arzneimittelabgabereservoir für die kontrollierte Depotfreisetzung wasserlöslicher Substanzen als eine Funktion der Diffusion von Wasser in die Vorrichtung und Auflösung des freizusetzenden Arzneimittels für eine systemische oder lokale Wirkung (Spalte 10, Zeile 46) beschreibt. EP-A-O 566 135 von Takeda Chemical Industries beschreibt eine Zubereitung für die systemische Abgabe von Proteinen oder Peptiden über die Schleimhautregionen, wie beispielsweise den Mund oder die Vagina, wobei die Abgabe verstärkt wird durch den Einschluss eines Cytidin-Nukleotid-Derivats. WO 96 37232 von Universidade de Santiago de Compostela beschreibt Komplexe von Nanopartikeln, Emulsionen oder Nanokapseln innerhalb einer Matrix, gebildet durch ionisches Komplexieren eines wasserlöslichen, positiv geladenen Aminopolysaccharids und eines negativ geladenen Phospholipids,

die nützlich sind für die topische Verabreichung von Arzneimitteln oder die Verabreichung von Arzneimitteln durch Schleimhäute. WO 95 07071 von Edko Trading beschreibt eine Salbe oder Creme für die intravaginale Verabreichung antimykotischer Arzneimittel. Das US-Patent Nr. 5,510,118 von Nanosystems beschreibt die Herstellung eines Pulvers, das nur aus Nanopartikeln von Arzneimitteln, wie Danazol besteht, das hoch löslich ist und folglich vorteilhaft ist für die systemische Verabreichung durch Injektion.

[0007] Es ist folglich ein erfindungsgemäßes Ziel, Formulierungen zur Verfügung zu stellen, die wirksam sind bei der Behandlung von Störungen der Geschlechtsorgane, die eine hohe Patienten-Compliance und Bequemlichkeit haben.

[0008] Es ist ein weiteres erfindungsgemäßes Ziel, Formulierungen und Verfahren der Verabreichung bereitzustellen, die eine extrem schnelle Aufnahme von Arzneimittel in der betroffenen Region mit geringen systemischen Konzentrationen und wenigen entsprechenden Nebenwirkungen haben.

[0009] Es ist ein weiteres erfindungsgemäßes Ziel, eine stark erhöhte Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln in Formulierungen zu bieten, die topisch oder lokal, intrapelvin, intraperitoneal oder direkt auf die interessierenden Geschlechtsorgane verabreicht werden, im Vergleich zu den Arzneimitteln, die in Vorrichtungen für die kontrollierte Freisetzung verabreicht werden.

Zusammenfassung der Erfindung

[0010] Formulierungen wurden entwickelt für die topische oder lokale Abgabe von Arzneimitteln intrapelvin, intraperitoneal oder direkt auf die interessierenden Organe, um eine regionale Wirkung hervorzurufen mit geringeren systemischen Arzneimittelspiegeln, als sie erhalten werden, wenn eine wirksame Dosis systemisch verabreicht wird. In einer bevorzugten Ausführungsform wird Arzneimittel einer Region verabreicht, wie beispielsweise dem weiblichen Reproduktionssystem, und gewährleistet eine erhöhte Bequemlichkeit, gesteigerte Bioverfügbarkeit, schnelle und relativ hohe Blutspiegel in der zu behandelnden Region, ohne systemische Spiegel von Arzneimittel zu verursachen, die Nebenwirkungen verursachen könnten. Die bevorzugten Formulierungen bestehen aus Arzneimittelmikro- oder -nanopartikeln, die gebildet sein können aus Arzneimittel alleine oder in Kombination mit einem Hilfsstoff oder polymeren Träger. Der Hilfsstoff oder das Polymer können verwendet werden, um die Freisetzungsgeschwindigkeiten zu beeinflussen und um die Adhäsion des Arzneimittels an die betroffene Region zu erhöhen. Die Arzneimittelformulierung kann als trockenes Pulver, eine flüssige Suspension oder Dispersion, eine xhydrogelsuspension oder -dispersion, Schwämme oder als eine topische Salbe, Creme, Lotion, Schaum oder Zäpfchen angewandt werden.

[0011] Spezielle Danazol-Formulierungen werden beschrieben. Rattenstudien zeigen eine schnelle Aufnahme von Danazol in die bei Endometriose betroffenen Gewebe mit Serumarzneimittelspiegeln, die fast nicht zu detektieren sind.

Ausführliche Beschreibung der Erfindung

[0012] Die Zusammensetzungen und Verfahren zu ihrer Verabreichung gewährleisten signifikant verringerte Nebenwirkungen mit erhöhter Bioverfügbarkeit und Bequemlichkeit im Vergleich zu herkömmlichen Arzneimittelverabreichungstechniken und vermeiden die Notwendigkeit oraler und parenteraler Verabreichung, die Verwendung komplexer und teurer biokompatibler polymerer Materialien und die Einführung von potenziell infektiösen fremden Objekten, wie beispielsweise intrauterinen Vorrichtungen, vaginalen Ringen und Zäpfchen in den Körper und die Aufrechterhaltung darin.

I. Formulierungen.

[0013] Die Formulierungen sind entwickelt, um maximale Aufnahme in die betroffenen Gewebe mit schneller Dissemination durch die zu behandelnde Region mit geringer bis keiner Erhöhung der systemischen Blutspiegel des Arzneimittels zu liefern. Die Formulierungen können nur aus Arzneimittel bestehen oder aus Arzneimittel, kombiniert mit Hilfsstoff oder polymerem Material.

A. Arzneimittel

[0014] Die Bezeichnung "Arzneimittel" kann jede pharmazeutisch aktive Substanz bezeichnen, die in einer partikulären Formulierung, die die gewünschte Wirkung erzielt, verabreicht werden kann. Arzneimittel können synthetische oder natürliche organische Verbindungen, Proteine oder Peptide, Oligonukleotide oder Nukleoti-

de oder Polysaccharide oder Zucker sein. Arzneimittel können eine beliebige einer Vielzahl von Aktivitäten haben, die hemmend oder stimulierend sein können, wie beispielsweise antibiotische Aktivität, antivirale Aktivität, antimykotische Aktivität, Steroidaktivität, cytotoxische oder anti-proliferative Aktivität, entzündungshemmende Aktivität, analgetische oder anästhetische Aktivität oder sie können nützlich sein als Kontrastmittel oder andere Diagnostika. Eine Beschreibung der Klassen von Arzneimitteln und Arten innerhalb jeder Klasse ist zu finden in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31. Auflage, The Pharmaceutical Press, London (1996) und Goodman und Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, (9. Auflage, McGraw-Hill Publishing company (1996).

[0015] Beispiele von Verbindungen mit Steroidaktivität schließen Gestagene, Östrogene, Anti-Östrogene und Anti-Gestagene ein.

[0016] In einer bevorzugten Ausführungsform ist das Arzneimittel Danazol oder Gestrinon in einer Mikro- oder Nanopartikel-Formulierung. Diese kann erhalten werden durch Mahlen des Arzneimittels oder Zerstäubung einer Arzneimittellösung, beispielsweise in einer Lösungsmittel-extraktionsflüssigkeit, oder andere Standardtechniken. Das Danazol oder Gestrinon kann als Komplex mit einem Cyclodextrin, beispielsweise Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (HPB) vorliegen.

[0017] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist das Arzneimittel ein Polysaccharid, vorzugsweise ein sulfatiertes Polysaccharid. Beispiele geeigneter sulfatierter Polysaccharide schließen Carageenan, Dextransulfat, Heparin und Fucoidin ein.

B. Hilfsstoffe oder Träger

[0018] Die Arzneimittelsubstanz kann in jeder physikalischen Form mit einem partikulären Material "assoziiert" sein, beispielsweise adsorbiert oder absorbiert, geklebt an oder dispergiert oder suspendiert in einer solchen Substanz, die die Form diskreter Partikel oder Mikropartikel in jeder medizinischen Zubereitung annehmen kann und/oder suspendiert oder aufgelöst in einem Träger, wie beispielsweise einer Salbe, Gel, Paste, Lotion, Schwamm oder Spray.

[0019] Standard-Hilfsstoffe schließen ein: Gelatine, Casein, Lecithin, Gummi arabicum, Cholesterin, Tragant, Stearinsäure, Benzalkoniumchlorid, Calciumstearat, Glycerylmonostearat, Cetostearylalkohol, Cetomacrogol-Emulgierwachs, Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylether, Polyoxyethylen-Castoröl-Derivate, Poyoxyethylen-Sorbitan-Fettsäureester, Polyethylenglycole, Polyoxyethylenstearate, kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate, Natriumdodecylsulfat, Carboxymethylcellulosecalcium, Carboxymethylcellulosenatrium, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethycellulosephthalat, nicht-kristalline Cellulose, Magnesiumaluminumsilicat, Triethanolamin, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Zucker und Stärken.

C. Polymere Materialien

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das Arzneimittel auf oder innerhalb von Mikro- oder Nanopartikeln vor, die aus einem polymeren Material gebildet sind. Zusätzliche Materialien, wie Diagnostika, eingeschlossen echogene Gase, radioaktive Materialien – die auch selbst therapeutisch sein können, sowie magnetische Materialien zur Detektion mittels MRI oder PET, können gegebenenfalls in die Partikel eingeschlossen sein.

[0021] Unterschiedliche Polymere können verwendet werden, um die Adhäsion an Schleimhautoberflächen zu verbessern, die Freisetzung als Funktion der Diffusionsgeschwindigkeit von Arzneimitteln aus der polymeren Matrix heraus und/oder die Abbaugeschwindigkeit durch Hydrolyse oder Enzymabbau der Polymere und/oder die pH-Änderung zu kontrollieren und um die Oberfläche des Arzneimittels relativ zur Größe des Partikels zu erhöhen.

[0022] Die Polymere können natürlich oder synthetisch sein und können bioabbaubar oder nicht bioabbaubar sein. Arzneimittel mit hohem Molekulargewicht können teilweise durch Diffusion abgegeben werden, jedoch hauptsächlich durch Abbau des Polymersystems. Aus diesem Grund sind bioabbaubare Polymere, bioerodierbare Hydrogele und Proteinabgabesysteme besonders bevorzugt, wenn Arzneimittel mit hohem Molekulargewicht abgegeben werden.

[0023] Die Polymere können natürliche oder synthetische Polymere sein, wenn auch synthetische Polymere infolge ihrer besseren Charakterisierung des Abbaus und der Freisetzungsprofile bevorzugt sind. Das Polymer

wird ausgewählt auf Basis des Zeitraums, über den die Freisetzung gewünscht ist, im allgemeinen im Bereich von mindestens sofortiger Freisetzung bis zur Freisetzung über einen Zeitraum von 12 Monaten, wenn auch längere Zeiträume wünschenswert sein können. In einigen Fällen kann die lineare Freisetzung am nützlichsten sein, wenn auch in anderen eine Pulsfreisetzung oder "Massenfreisetzung" ("bulk release") wirksamere Resultate ergeben kann. Das Polymer kann in Form eines Hydrogels (das üblicherweise bis zu etwa 90 Gew.% Wasser absorbiert) vorliegen und kann gegebenenfalls mit mehrwertigen Ionen oder Polymeren vernetzt sein.

[0024] Repräsentative natürliche Polymere schließen Proteine, wie Zein, modifiziertes Zein, Casein, Gelatine, Gluten, Serumalbumin und Collagen, Polysaccharide, wie Cellulose, Dextrane und Polyhyaluronsäure ein.

[0025] Repräsentative synthetische Polymere schließen ein: Polyphosphazene, Poly(vinylalkohole), Polyamide, Polycarbonate, Polyacrylate, Polyalkylene, Polyacrylamide, Polyalkylenglycole, Polyalkylenoxide, Polyalkylenterephthalate, Polyvinylether, Polyvinylester, Polyvinylhalide, Polyvinylpyrrolidon, Polyglycolide, Polysiloxane, Polyurethane und Copolymere davon.

[0026] Beispiele geeigneter Polyacrylate schließen ein: Poly(methylmethacrylat), Poly(ethylmethacrylat), Poly(butylmethacrylat), Poly(isobutylmethacrylat), Poly(hexylmethacrylat), Poly(isodecylmethacrylat), Poly(laurylmethacrylat), Poly(phenylmethacrylat), Poly(methylacrylat) Poly(isopropylacrylat), Poly(isobutylacrylat) und Poly(octadecylacrylat).

[0027] Synthetisch modifizierte natürliche Polymere schließen Cellulosederivate, wie Alkylcellulosen, Hydroxyalkylcellulosen, Celluloseether, Celluloseester und Nitrocellulosen ein.

[0028] Beispiele geeigneter Cellulosederivate schließen ein: Methylcellulose, Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropyl-Methyl-Cellulose, Hydroxybutyl-Methyl-Cellulose, Celluloseacetat, Cellulosepropionat, Celluloseacetatbutyrat, Celluloseacetatphthalat, Carboxymethylcellulose, Cellulosetriacetat und Cellulosesulfatnatriumsalz.

[0029] Jedes der oben beschriebenen Polymere kann aus Handelsquellen bezogen werden, wie beispielsweise von Sigma Chemical Co., St. Louis, MO., Polysciences, Warrenton, PA, Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI, Fluka, Ronkonkoma, NY, und BioRad, Richmond, CA. oder kann unter Verwendung von Standardtechniken aus von diesen Lieferanten erhaltenen Monomeren synthetisiert werden. Die oben beschriebenen Polymere können separat charakterisiert werden als bioabbaubare, nicht bioabbaubare und bioadhäsive Polymere, wie nachfolgend ausführlicher diskutiert wird.

1. Bioabbaubare Polymere

[0030] Repräsentative synthetische abbaubare Polymere schließen Polyhydroxysäuren, wie Polylactide, Polyglycolide und Copolymere davon, Poly(ethylenterephthalat), Poly(buttersäure) (poly(butic acid)), Poly(valeriansäure), Poly(lactid-co-caprolacton), Polyanhydride, Polyorthoester und Mischungen und Copolymere davon ein.

[0031] Repräsentative natürliche bioabbaubare Polymere schließen Polysaccharide, wie Alginat, Dextran, Cellulose, Collagen und chemische Derivate davon (Substitutionen, Additionen chemischer Gruppen, beispielsweise Alkyl, Alkylen, Hydroxylierungen, Oxidationen und weitere Modifikationen, die von Fachleuten routinemäßig durchgeführt werden) und Proteine, wie Albumin, Zein und Copolymere und Mischungen davon, alleine oder in Kombination mit synthetischen Polymeren ein. Allgemein werden diese Materialien entweder durch enzymatische Hydrolyse oder Aussetzen an Wasser in vivo, durch Oberflächen- oder Massenerosion abgebaut.

2. Nicht-bioabbaubare Polymere

[0032] Beispiele nicht-bioabbaubarer Polymere schließen Ethylenvinylacetat, Poly(meth)acrylsäure, Polyamide, Polyethylen, Polypropylen, Polystyrol, Polyvinylchlorid, Polyvinylphenol sowie Copolymere und Mischungen davon ein.

3. Bioadhäsive Polymere

[0033] Hydrophile Polymere und Hydrogele neigen dazu, bioadhäsive Eigenschaften zu besitzen. Hydrophile Polymere, die Carbonsäuregruppen (z.B. Poly(acrylsäure)) enthalten, neigen dazu, die besten bioadhäsiven

Eigenschaften zu zeigen. Polymere mit den höchsten Konzentrationen an Carboxylgruppen sind bevorzugt, wenn bioadhäsive Eigenschaften an weiche Gewebe gewünscht sind. Verschiedene Cellulosederivate, wie Natriumalginat, Carboxymethylcellulose, Hydroxymethylcellulose und Methylcellulose haben ebenso bioadhäsive Eigenschaften. Einige dieser bioadhäsiven Materialien sind wasserlöslich, während andere Hydrogele sind.

[0034] Schnell bioabbaubare Polymere, wie Poly(lactid-co-glycolid), Polyanhydride und Polyorthoester, deren Carboxylgruppen an der äußeren Oberfläche exponiert werden, wenn ihre glatte Oberfläche erodiert, können ebenso verwendet werden für bioadhäsive Arzneimittelabgabesysteme. Zusätzlich sind Polymere, die labile Bindungen enthalten, wie Polyanhydride und Polyester, bekannt für ihre hydrolytische Reaktivität. Ihre hydrolytischen Abbaugeschwindigkeiten können allgemein verändert werden durch einfache Änderungen des Polymerrückgrats. Beim Abbau können diese Materialien auch Carboxylgruppen an ihrer äußeren Oberfläche exponieren und diese können entsprechend auch für bioadhäsive Arzneimittelabgabesysteme verwendet werden.

D. Hydrogelmatrizes

[0035] In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform liegt das Arzneimittel als eine Dispersion von Mikro- oder Nanopartikeln in einer Hydrogelmatrix vor. Die Hydrogelmatrix kann verwendet werden, um zu verursachen, dass die Partikel über einen ausgedehnten Zeitraum an einer bestimmten Stelle bleiben, insbesondere wenn das Hydrogel an einer Gewebeoberfläche anhaftet. Die Verwendung von Hydrogelen, um die lokale Abgabe von Arzneimitteln zu erreichen, wird beispielsweise im US-Patent Nr. 5,410,016 von Hubbell et al. beschrieben.

[0036] Die in die Hydrogelmatrix einzuarbeitenden Partikel können gebildet sein aus Arzneimittel alleine oder können die oben beschriebenen Hilfsstoffe und/oder Polymere einschließen. Das Arzneimittel kann auch als eine Dispersion oder Lösung zu der Matrix gegeben werden. Das Arzneimittel kann aus den Partikeln freigesetzt werden durch Auflösung der Partikel, des Hydrogels oder beider. Geeignete Hydrogele können gebildet sein aus synthetischen Polymeren, wie Polyethylenglycol, Polyethylenoxid, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyacrylaten, Poly(ethylenterephthalat), Poly(vinylacetat) und Copolymeren und Mischungen davon, sowie auch natürlichen Polymeren, wie Cellulose und Alginat, wie oben beschrieben. Beispielmaterialeinheiten schließen SEPTRAFILM™ (modifiziertes Natriumhyaluronat/Carboxymethylcellulose, Genzyme Pharmaceuticals) und INTERCEED™ (oxidierte regenerierte Cellulose, Johnson & Johnson Medical, Inc.) ein.

II. Methoden der Verabreichung

[0037] Die Formulierungen werden vorzugsweise lokal innerhalb der zu behandelnden Region verabreicht, beispielsweise vaginal für die Behandlung von Krankheiten der Eierstöcke und der Gebärmutter. Wie es hier verwendet wird, kann "lokal" die topische Applikation allgemein auf die Schleimhaut- oder Endometriumoberflächen der Vagina und/oder der Gebärmutter oder auf einen bestimmten Bereich der Vagina oder der Gebärmutter bezeichnen. Wie hier verwendet, bezeichnet "regional" Geschlechtsorgane und ihre einfassende Umgebung, die Gebärmutter, Eileiter, Peritonealraum, Beckensackgasse, Eierstöcke, Perineum, Abdomen; die rektovaginale Region und entsprechende Regionen bei Männern, sowie den Urogenitaltrakt, einschließlich Blase, Harnorgane und Rektum einschließen. Wie hier verwendet, bezeichnet "systemisch" das Kreislaufsystem und Regionen außerhalb der oben beschriebenen Plätze.

[0038] Vaginal verabreichte pharmazeutische Zubereitungen, wie hier beschrieben, sind besonders wirksam bei der Behandlung bestimmter Krankheiten der weiblichen Reproduktionssysteme, wie beispielsweise die Verabreichung von Danazol für die Behandlung der Endometriose und bei der Behandlung anderer Störungen, wie beispielsweise Harninkontinenz. Es ist wünschenswert, die Danazolformulierungen lokal mit Dosierungen, die weniger sind als bei anderen Abgabewegen, wie beispielsweise der oralen Abgabe, zu verabreichen. Transdermale Dosierungen erweisen sich gewöhnlich als ein Viertel der oralen Dosis für gleiche Wirksamkeit. In diesem Fall ist es möglich, die Dosis noch weiter zu erniedrigen (der Ring gab zwischen etwa 1 und 2 mg/Tag ab). Die Verabreichung einer solchen Dosierung stellt vernachlässigbare oder relativ niedrige Serumspiegel von Danazol sicher, um unerwünschte Nebeneffekte, die mit der oralen Dosierung verbunden sind, wie beispielsweise Hirsutismus und andere androgene Nebenwirkungen zu vermeiden.

[0039] Die folgenden, nicht einschränkenden Beispiele zeigen die vorliegende Erfindung vollständiger.

BEISPIEL 1: Herstellung von Gelprodukten

[0040] Die Arzneimittelsubstanz, mikronisiertes Danazol (welche die DMF-Drug Master File-Zertifizierung trug) wurde hergestellt von Cipla Pharmaceuticals und von Byron Chemical Company gekauft. Die UV-Absorption identifizierte die Arzneimittelsubstanz als identisch zu Danazol USP. Wie beobachtet wurde, waren die einzelnen Verunreinigungen nicht mehr als 0,5% und die Verunreinigungen insgesamt nicht mehr als 1,0%. Der Assay der Trockenbasis war zwischen 97 g und 102% G/G auf Trockenbasis. Mehr als 90% der Partikel hatten einen Durchmesser von weniger als 5 Mikron und die verbleibenden Partikel hatten einen Durchmesser zwischen 5 und 15 Mikron.

[0041] Mikronisiertes Danazol wurde in einer kommerziellen Zubereitung von KY Jelly verrieben, das besteht aus einem Hydroxyethylcellulosepolymer, bis zu einem Volumen von 10 ml (auf Gewichtsbasis unter Verwendung der Dichte des Gelees von 2,16 g/ml), um eine Dosis von 1 mg in 50 µl abzugeben. Die Gele hatten eine glatte Konsistenz, gleichförmig weiß und fließfähig. Partikelgrößenmessungen wurden durchgeführt mit einem Coulter H4mD-Partikelgrößenanalysator und es wurde beobachtet, dass sie wie folgt sind:

Danazolpulver:

Durchschnitt von 6 Messungen 3,2 µg
 Einzelmessung und Schwankung 3,2 µg ± 9 µg.

1 mg Gel:

Durchschnitt von 5 Messungen 3,0 µg
 Einzelmessung und Schwankung 3,4 µg ± 1,5 µg.

BEISPIEL 2: Verabreichung von Danazol-Mikropartikelformulierung an Ratten.

[0042] Ausgewachsene weibliche Sprague-Dawley-Ratten wurden für das Experiment verwendet. 1 mg des mikropartikulären Danazols wurde in einem Volumen von 50 µg an das Vaginalgewölbe abgegeben und die Tiere zu den unten angegebenen Zeiten getötet. Die Gebärmutter und Eierstöcke wurden separat homogenisiert und Blut gezogen. Alle Gewebe und biologischen Proben wurden verarbeitet. Danazol wurde extrahiert und mittels HPLC-Methodik untersucht.

Klinischer Danazolassay:

[0043] Danazol wurde aus Serum und Gewebe mit Hexan/Chloroform 80/20 extrahiert. Für die Gewebe wurde 1 ml Aliquot des jeweiligen Homogenisats genommen. Das extrahierte Danazol wurde in einer mobilen Phase aus Wasser/Acetonitril rekonstituiert und eine Beckman Ultrasphere 5 Mikron, 4,6 mm × 15 cm Umkehrphasensäule (C-18 RP) wurde für alle HPLC-Analysen verwendet. Eine Danazol-Zurückgewinnungsstudie (recovery study) wurde durchgeführt unter Verwendung von Danazol-Arzneimittelprodukt. Die Zurückgewinnung wurde bestimmt durch Vergleich des extrahierten Signals mit dem unextrahierten Signal. Eine Zurückgewinnung zwischen 75% und 84% wurde für die Extraktionsmethode erhalten.

Resultate der Studie:

[0044] Gewebe- und Serumspiegel sind nachstehend in Tabelle 1 zusammengefasst:

Tabelle 1:

Gewebe- und Serumspiegel von Danazol in Ratten

Ratte und Zeit	Gebärmutter ng/g	Eierstöcke ng/g	Serum ng/ml
2 Stunden	0,43	0,33	0,21
4 Stunden	0,57	nicht detektiert	nicht detektiert
6 Stunden	0,77	nicht detektiert	nicht detektiert

[0045] Die Resultate dieser Studie zeigen, dass die verwendete Formulierung zu einer bevorzugten Absorption von Danazol in die Gebärmutter führten.

[0046] In den obigen Beispielen wurden Danazolkonzentrationen von 1 mg/300 g Ratte verabreicht. In einer Arbeit von Mizutami wurden Danazolkonzentrationen von 100 mg/50 kg Frauen verabreicht. Diese Konzentrationen sind ungefähr äquivalent. Die Daten zeigen, dass das von Mizutami verwendete Zäpfchen zu Gebärmutterkonzentrationen von Danazol führte, die 105-mal höher waren als die Gebärmutterkonzentrationen von Danazol, die von den Mikropartikeln in den obigen Beispielen geliefert werden. Solch hohe lokale Konzentrationen können zu signifikanten Änderungen der lokalen Abgabe des Arzneimittels und Wirkungen auf die Geschlechtsorgane, beispielsweise Änderungen der Ansprechbarkeit für Steroidhormon und Depotwirkung führen.

[0047] Igarashi verabreichte einen in Silicon enthaltenen Vaginalring. Diese Art Arzneimittelabgabevorrichtung setzt Arzneimittel in konstanter Weise frei, und schafft so einen kontinuierlichen Fluss von Arzneimittel und möglicherweise eine Depotwirkung. Igarashi offenbart zwei Beispiele, in denen Danazol über den Vaginalring verabreicht wurde. In beiden Beispielen war die uterine Konzentration von Danazol 100mal höher als die uterine Konzentration in den Beispielen von oben.

BEISPIEL 3: Protokoll für Studien von Primatenmodellen der Endometriose.

[0048] Die Mikropartikelformulierung erlaubt eine beträchtliche Verringerung der abgegebenen Dosis, und erhöhte die Bioverfügbarkeit zu den interessierenden Organen mit geringeren Gewebekonzentrationen.

Protokoll für Affen:

[0049] Die Studie bei Affen wird die Wirksamkeit der Mikropartikelformulierung in einem Tiermodell der Endometriose zeigen, während auch systemische Spiegel von lokal abgegebenem Danazol bewertet werden. Das Affenmodell der Endometriose wird verwendet, um Wirksamkeit und Sicherheit zu zeigen. Der Grund für die Verwendung von Affen ist der Befund, dass bestimmte Affen natürlich Endometriose entwickeln, die in entscheidender Art und Weise der Krankheit beim Menschen ähnelt. Zusätzlich sind Affen ein gutes Modell für das Studium des weiblichen Reproduktionssystems beim Menschen, sowohl anatomisch als auch physiologisch, um ein Vaginalprodukt, wie Danazol TVDT zu testen. Diese Studie wird helfen, die Dosis zu ermitteln, die zur Behandlung der Endometriose bei Menschen erforderlich ist und darüber hinaus vorläufige Belege zu bekräftigen, dass Danazol vaginal zur Behandlung von Endometriose mit verringerten systemischen Spiegeln abgegeben werden kann. Mikropartikel-Danazol wird in Gegenwart von Poly(vinylpyrrolidon) formuliert. Drei Dosen von Danazol TVDT werden bei Affen mit Endometriose studiert und verglichen mit oral abgegebenem Danazol, wie nachstehend beschrieben. Die Studie wird eine 9-wöchige parallele randomisierte Studie sein, die die Effekte von oralem Danazol, gegeben zu 200 mg täglich, und drei Dosen von Danazol TVDT: zu 10 mg/Tag (ein Zwanzigstel der oralen Dosis), 25 mg/Tag (ein Zehntel der oralen Dosis) und 50 mg/Tag (ein Viertel der oralen Dosis) vergleicht. Die Resultate werden zeigen, dass die lokale Abgabe von Mikropartikel-Danazol zu Wirksamkeit und geringen systemischen Spiegeln führt.

Patentansprüche

1. Verwendung eines Arzneimittels zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Störung oder Krankheit in einer Region, ausgewählt aus dem weiblichen Reproduktionssystem, der rektovaginalen Region und dem Urogenitaltrakt, durch topische oder lokale Verabreichung in Form eines trockenen Pulvers, einer flüssigen Suspension oder Dispersion, einer Hydrogelsuspension oder -dispersion, Schwämmen, topischer Salbe, Creme, Lotion oder Schaum, um so eine regionale Wirkung und eine geringe bis keine Erhöhung des systemischen Blutspiegels des Arzneimittels hervorzurufen.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Region die weiblichen Geschlechtsorgane ist.

3. Verwendung gemäß Anspruch 2, wobei die Patientinnen eine in den Geschlechtsorganen lokalisierte Störung haben.

4. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament Arzneimittelpartikel umfaßt.

5. Verwendung gemäß Anspruch 3, wobei das Arzneimittel für die Behandlung der Endometriose dient.

6. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament an Schleimhautgewebe haftet,

7. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament Polymere umfaßt, welche die Geschwindigkeit

ten der Arzneimittelabsorption in der zu behandelnden Region verändern.

8. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Medikament vaginal oder intraperitoneal verabreicht werden kann.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei das Arzneimittel Danazol ist und wobei das Medikament geeignet ist für die vaginale Verabreichung an Patientinnen mit einem Bedarf daran und in einer Dosis vorliegt, die wirksam ist für die Behandlung der Endometriose.

10. Verwendung gemäß Anspruch 9, wobei das Arzneimittel in Form einer Hydrogeldispersion ist.

11. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Antikrebsmittel, ein zytotherapeutisches oder anti-proliferatives Arzneimittel in einer Dosis wirksam zur Behandlung von Krebs in der Region der Patientin, wo es verabreicht wird, ist.

12. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein antivirales Mittel wirksam für die Behandlung von Virusinfektionen, ausgewählt aus Herpes genitalis und Genitalpapillomavirusinfektionen, ist.

13. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Antimykotikum wirksam für die Behandlung von Vaginalpilzinfektionen ist.

14. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein antibakterielles Mittel wirksam für die Behandlung von vaginalen und endometrialen bakteriellen Infektionen ist.

15. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei das Arzneimittel ein Steroid oder steroidartiges Produkt, geeignet für die Behandlung von endokrinen Zuständen ist.

16. Verwendung gemäß Anspruch 14, wobei das Arzneimittel wirksam ist für die Behandlung der Menopause, Unfruchtbarkeit, Empfängnisverhütung, dysfunktionellen Gebärmutterblutung, Dysmenorrhoe, Adenomyose oder assistierte Reproduktionstechnologien.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen