

# PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19) ČESKÁ  
REPUBLIKA



ÚŘAD  
PRŮMYSLOVÉHO  
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **12.07.2001**  
(32) Datum podání prioritní přihlášky: **27.07.2000**  
(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/626025**  
(33) Země priority: **US**  
(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.08.2003**  
(Věstník č. 8/2003)  
(86) PCT číslo: **PCT/US01/22205**  
(87) PCT číslo zveřejnění: **WO02/009631**

(21) Číslo dokumentu:

**2003 - 494**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>:

**A 61 F 13/00**

**A 61 F 6/06**

**A 61 F 13/02**

(71) Přihlašovatel:  
UMD, INC., Cincinnati, OH, US;

(72) Původce:  
Harrison Donald C., Cincinnati, OH, US;  
Liu James H., Cincinnati, OH, US;  
Pauletti Giovanni M., Loveland, OH, US;  
Ritschel Wolfgang A., Cincinnati, OH, US;

(74) Zástupce:  
Kofistka Martin, Karpatská 3, Brno, 62500;

(54) Název přihlášky vynálezu:  
**Prostředky, způsob, složení a přípravky pro  
vaginální podávání bisfosfonátových léků**

(57) Anotace:  
Vynález se týká aplikace bisfosfonátů do krevního oběhu. Způsob zahrnuje intravaginální aplikaci bisfosfonátů do vagíny a transvaginální uvedení bisfosfonátů do krevního oběhu. Transvaginální aplikací se zvyšuje všeobecná biologická dostupnost bisfosfonátů neboť intravaginální aplikací je možno podávat bisfosfonáty v koncentracích desetkrát až třicetkrát větších než při orální aplikaci. Vynález umožňuje podávání terapeutických koncentrací bisfosfonátů potřebných pro léčení osteoporózy, Pagetovy choroby a dalších nemocí, týkajících se kostí a páteře, aniž by došlo k nežádoucím nepříznivým vedlejším účinkům.

CZ 2003 - 494 A3

## PROSTŘEDKY, ZPŮSOB, SLOŽENÍ A PŘÍPRAVKY PRO VAGINÁLNÍ PODÁVÁNÍ BISFOSFONÁTOVÝCH LÉKŮ

### Oblast techniky

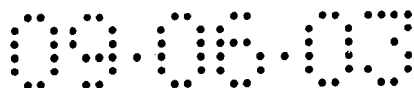
Vynález se týká prostředků, způsobu, složení a přípravků pro vaginální podávání léčiv ze skupiny bisfosfonátů. Zejména se vynález týká cíleného podávání bisfosfonátů do vagíny pomocí vaginální sloučeniny s obsahem bisfosfonátu nebo pomocí intravaginálního přípravku s léčivým účinkem, obsahujícího bisfosfonátovou sloučeninu pro transvaginální aplikaci. Sloučenina či prostředek podle vynálezu intravaginálně dodá desetkrát až třicetkrát více bisfosfonátů než může být dodáno orálně, neboť jejich absorpce vagínou daleko převyšuje schopnost zažívacího traktu absorbovat tyto látky. Podáváním přes vagínu jsou obecně vyloučeny problémy způsobované orálním podáváním, jako jsou ezofageální refluxe a tvorba vředů.

Vynález se také týká způsobu léčení osteoporózy, Pagetovy nemoci, nádorových metastáz v kostech a ostatních příbuzných nemocí kostí a kostry a dále způsobu prevence lomivosti kostí a úbytku kostní hmoty a pevnosti pomocí intravaginální aplikace bisfosfonátů a transvaginálního předávání těchto látek do oběhu v těle. Tento zcela nový a unikátní způsob podávání léku představuje mechanismus prevence a léčení osteoporózy, které je dosud možné pouze s výraznými vedlejšími účinky.

### Dosavadní stav techniky

Osteoporóza a s ní související úbytek kostní hmoty a pevnosti vedoucí ke zvýšené lomivosti a frakturám kostí je jedním z hlavních problémů objevujících se u žen po menopauze.

Odhaduje se, že v USA má osteoporózu osm milionů žen a u dalších 15,4 milionů žen trpí úbytkem kostní hmoty, což zvyšuje riziko vzniku osteoporózy. Toto riziko je největší po menopauze, kdy se míra úbytku kostní hmoty zvyšuje. Osteoporóza vede u značného počtu těchto žen k frakturám páteře a kyčelních kostí, což podstatně mění jejich životní styl a snižuje délku jejich života.



V minulém desetiletí byla hormonální terapie pomocí estrogenů hlavní částí léčby žen po menopauze. Nicméně nedávné studie prokázaly, že tato léčba není vhodná pro všechny ženy, neboť v sobě skrývá nárůst rizika vzniku některých ženských druhů rakovin s vysokým stupněm malignity. Z tohoto důvodu se stále hledají alternativní terapie osteoporózy.

Byla navržena celá řada způsobů prevence osteoporózy u této skupiny pacientek. Tyto způsoby zahrnují podávání vysokých dávek vápníku a vitamínu D spolu s dávkami estrogenů a podávání syntetických látek, které se vážou na látky citlivé na estrogen, jako jsou raloxifen, tamoxifen a pod.

Jedním ze zkoumaných postupů je podávání bisfosfonátů. Bisfosfonáty brání resorpci kosti, čímž snižují vznik fraktur, zejména páteře a kyčelních kostí. Studie prokázaly, že tyto sloučeniny zabraňují úbytku kostní hmoty a zvyšují její hustotu u ženské populace po menopauze a u pacientů trpících Pagetovou chorobou kostí. Tyto informace uvedly *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1997, č. 82 (1), str. 265 – 274, *Journal of Bone and Mineral Research*, 1997, č. 12 (10), str. 1700 – 1707, *American Journal of Medicine*, 1997, č. 106 (5), str. 513 – 520, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1998, č. 83 (2), str. 396 – 402.

Jak je v těchto publikacích uvedeno, prokázalo se, že bisfosfonáty zabraňují trvalé lomivosti kostí u populace náchylné tomuto onemocnění a naopak způsobují posílení kostí a nárůst kostní hmoty. Podle některých studií tyto sloučeniny znatelně snižují lomivost kostí.

Kromě léčení osteoporózy a Pagetovy choroby, v posledních letech výrazně vzrostlo klinické použití bisfosfonátů proti rakovině. Dle *New England Journal of Medicine*, 1996, č. 335, str. 1785 – 1791, použitím bisfosfonátů se snižuje četnost výskytu onemocnění páteře u pacientů trpících mnohočetným myelomem a rakovinou prsu s osteolitickými metastázami. Nedávné klinické pokusy prokázaly, že přídatná léčba bisfosfonáty snižuje četnost a počet nových kostních a vnitřních metastáz u žen s vysokým rizikem výskytu zejména rakoviny prsu, jak uvádí *New England Journal of Medicine*, 1998, č. 339, str. 398 až 400.

Nyní je v celém světě k dispozici alespoň deset bisfosfonátů pro terapii, ale přetrvávají problémy s jejich podáváním, jak je uvedeno výše.



Hlavní problémy orálního podávání bisfosfonátů se týkají vstřebávání a snášenlivosti zažívacím ústrojím. Vstřebávání je nedostatečné, každý pacient musí dostat doporučené dávkování, které musí být kontrolováno. Etidronát, tiludronát a risedronát musí být podávány dvě hodiny před nebo po jídle spolu s velkým množstvím vody. Mléčné výrobky a prostředky na snížení kyselosti žaludku jsou zakázány po dobu dvou hodin po podávání. Alendronát se bere časně z rána, ihned po probuzení, ve vzpřímené poloze, dvě hodiny před jakýmkoliv jídlem nebo pitím. Nežádoucí potíže horního zažívacího ústrojí se projevují u 15 až 20 % pacientů, kteří bisfosfonáty berou orálně. Výskyt esophagitis je hlášen u malého počtu pacientů léčených denní dávkou 10 mg alendronátu, jak je uvedeno v publikaci *Drugs*, 1999, č. 58, str. 827.

Obecně lze říci, že orální aplikace bisfosfonátů vyžaduje přísný režim. U většiny pacientů se však i takový režim ukázal jako nevyhovující a nepraktický a jeho výsledkem bylo selhání orálního podávání léčiva.

Navíc, u podstatného počtu žen užívajících tyto přípravky došlo ke vzniku podráždění sliznice jícnu, ezofageálnímu refluxu a esophagitidě, jak uvádějí publikace *Digestive Diseases and Science*, 1998, č. 43 (9), str. 1998 – 2002, a *Digestive Diseases and Science*, 1998, č. 43 (5), str. 1009 – 1015.

I když by se podařilo překonat tyto komplikace, podání dostatečného množství bisfosfonátů je rovněž problémem, neboť pouze méně než 1 % těchto látek je obvykle absorbováno po přímém požití, jak je uvedeno v publikaci *Drugs*, 1997, č. 53 (3), str. 415 - 434. Z těchto důvodů až 35 % všech pacientek do roka s orální léčbou bisfosfonáty přestává.

Je proto důležité najít alternativní cestu pro podávání těchto sloučenin nebo léků, která by vyloučila problémy spojené s orálním podáváním bisfosfonátů a přesto poskytla pacientkám terapeuticky účinné množství tohoto léku.

Hlavními problémy spojenými s podáváním bisfosfonátových sloučenin spočívá v jejich nízké vstřebatelnosti zažívacím traktem, reakcí s jinými léky a potravinami, což negativně ovlivňuje jejich vstřebatelnost a jejich tendenci narušovat sliznici a dráždit jícen a žaludek.

Z hlediska problémů vyvolaných orální aplikací bisfosfonátů, omezujících jejich prospěšnost, je jasné, že nový mechanismus, který by podpořil vstřebatelnost



a biologickou dostupnost těchto léků, spočívající v transvaginální aplikaci s kontinuálním dodáváním těchto léků by byl nesmírně důležitý pro dosažení a zvýšení terapeutického potenciálu bisfosfonátů,

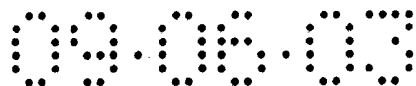
Je proto účelem tohoto vynálezu vytvořit prostředky, způsoby a sloučeniny pro léčbu osteoporózy, Pagetovy choroby a příbuzných nemocí kostí a páteře nebo pro prevenci a léčbu a prevenci rakoviny pomocí intravaginálního podávání účinných dávek bisfosfonátů do vagíny a transvaginálního předávání bisfosfonátů do oběhu po absorpci těchto léčiv sliznicí vagíny.

#### Podstata vynálezu

Jednou podstatou tohoto vynálezu je prostředek, způsob, sloučenina a látka pro transvaginální aplikaci bisfosfonátů, jako účinného léku proti osteoporóze, Pagetově chorobě a ostatním příbuzným nemocem kostí a páteře, do krevního oběhu v lidském těle.

Další podstatou tohoto vynálezu je farmaceuticky přípustná sloučenina pro intravaginální aplikaci, obsahující bisfosfonát ze skupiny zahrnující alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, alpadronát, residronát a neridronát ve formě vhodné pro účinnou transvaginální absorpci, jako prostředku pro prevenci a léčbu osteoporózy, Pagetovy choroby a ostatních příbuzných nemocí kostí a páteře a rakoviny.

Rovněž podstatou tohoto vynálezu je farmaceuticky přípustná sloučenina obsahující bisfosfonát ze skupiny zahrnující alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, alpadronát, residronát a neridronát ve formě jednotkových dávek pro intravaginální podávání ženám za účelem prevence a léčby osteoporózy, Pagetovy choroby a ostatních příbuzných nemocí kostí a páteře nebo rakoviny. Tato sloučenina obsahuje směs účinného množství bisfosfonátu s netoxickým, farmaceuticky přípustným, inertním nosičem a mucoadhezním a/nebo vstřebávání podporujícím činidlem, přičemž sloučeninou je vaginální čípek, tableta, bio-adhezní tableta, tobolka, mikročástice, bio-adhezní mikročástice, krém, lotion, pěna, mast, roztok, gel nebo pilulka, podávané přímo do vagíny nebo obsažené v přípravku podle vynálezu.



Rovněž podstatou tohoto vynálezu je léčivý intravaginální přípravek, jako je léčivý tampon, tamponovitý přípravek, pesar, kroužek, houba nebo košíček, obsahující bisfosfonát ze skupiny zahrnující alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, alpadronát, residronát a neridronát ve formě vhodné pro intravaginální absorpci a transvaginální uvedení látek na bázi bisfosfonátů do krevního oběhu v lidském těle.

Podstatou vynálezu je dále též přípravek pro intravaginální podávání účinného množství léčiva na bázi bisfosfonátů zvolených ze skupiny zahrnující alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, alpadronát, residronát a neridronát, pro léčení osteoporózy, Pagetovy choroby, kostních metastáz a dalších nemocí kostí nebo páteře nebo rakoviny a pro prevenci rozvoje osteoporózy, přičemž tímto přípravkem je kroužek, pásek, vaginální tampon, savý vaginální tampon, pásek nebo tobolka nebo čípek obsahující tampon nebo prostředek ve formě tamponu.

Další podstatou vynálezu je způsob léčby pacientek trpících nebo vystavených riziku vzniku osteoporózy, Pagetovy choroby, kostních metastáz nebo dalších nemocí kostí nebo páteře nebo rakoviny. Tento způsob zahrnuje postup, kdy se tkáň dostane do kontaktu se sloučeninou obsahující terapeuticky účinnou dávku bisfosfonátu ze skupiny zahrnující alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, alpadronát, residronát a neridronát, smíchanou s biologicky kompatibilní a farmaceuticky přípustnou, nosnou inertní substancí pro aplikaci bisfosfonátu do tkáně vagíny. Použitý bisfosfonát je součástí farmaceutické sloučeniny v níž je přítomen v množství, které dostačuje aby intravaginálním podáním sloučeniny a jejím vstřebáním sliznicí vagíny a transportem žilními a lymfatickými cestami bylo v krevním oběhu pacientky terapeuticky účinné množství bisfosfonátu.

A ještě další podstatou vynálezu je způsob přípravy intravaginálního přípravku s léčivým účinkem, který kromě sloučeniny s obsahem činidla na bázi bisfosfonátu ze skupiny zahrnující alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, alpadronát, residronát a neridronát obsahuje prostředek pro intravaginální podávání daného činidla. Tímto prostředkem je vaginální tampon, tampónovitý prostředek, vaginální pohárek, vaginální kroužek, vaginální pesar,

vaginální tableta, vaginální čípek, vaginální houba, bio-adhezní tableta, mikročástice nebo biologicky přilnavá mikročástice a kde je dané činidlo ve formě krému, lotionu, pěny, masti, roztoku nebo gelu.

#### Přehled obrázků na výkresech

Obr. 1 ukazuje časový průběh koncentrace ( $\mu\text{g/ml}$ ) alendronátu v krevní plasmě po orální, intravenózní a vaginální aplikaci jednotkové dávky alendronátu samici bílého novozélandského králíka.

Obr. 2 představuje biologickou dostupnost, vyjádřenou v procentech, alendronátu v krevní plasmě po orální, intravenózní a vaginální aplikaci léčiva samici bílého novozélandského králíka.

Na obr. 3 je v příčném řezu znázorněná část ženských reprodukčních orgánů vč. dělohy a vagíny ve svislé poloze.

Na obr. 4 je v příčném řezu znázorněn boční pohled na část ženských reprodukčních orgánů vč. dělohy a vagíny

Na obr. 5 je vyobrazení podle obr. 3 se znázorněným uložením vaginálního čípku pro aplikaci léčiva podle vynálezu.

Na obr. 6 je v příčném řezu znázorněn boční pohled na oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu se znázorněnou polohou tamponu, obsahujícího aplikované léčivo v podobě oválek.

Na obr. 7 je vyobrazení podle obr. 3 se znázorněným uložením tamponu pro aplikaci léčiva podle vynálezu.

Na obr. 8 je vyobrazení podle obr. 3 se znázorněným uložením tamponu pro aplikaci léčiva, opatřeného dalším dílem z porézní pěny.

Na obr. 9 A je vyobrazení podle obr. 4 se znázorněným uložením tamponu pro aplikaci léku, opatřený pohárkovitou částí z porézní pěny. Na obr. 9B je provedení podle obr. 9A, v příčném řezu rovinou 7B-7B.

Obr. 10 ukazuje alternativní provedení k obr. 8A, kde léčivo zaplňuje celý pohárek z porézní pěny.

Na obr. 11A je vyobrazení podle obr. 4, ukazující umístění tamponu pro aplikaci léčiva, opatřeného periferně uspořádaným čípkem nebo gelovou tobolkou.

Na obr. 11B je provedení podle obr. 11A v příčném řezu rovinou 11B-11B.

Na obr. 12A je vyobrazení podle obr. 4, ukazující umístění tamponu pro aplikaci léčiva, opatřeného periferně uspořádaným pohárkem pro uzavření děložního hrdla. Na obr. 12B je boční pohled na periferní pohárek z porézní pěny.

Na obr. 13 je vyobrazení podle obr. 4, ukazující umístění tamponu pro aplikaci léčiva, opatřeného lopatkovitě tvarovanou periferní částí z porézní pěny.

Obr. 14 ukazuje boční pohled na provedení podle obr. 13.

Obr. 15 ukazuje čelní pohled na provedení podle obr. 13.

Na obr. 16 je vyobrazení podle obr. 4, ukazující umístění tamponu pro aplikaci léku, opatřeného periferně uspořádanými vlákny s obsahem koncentrovaného bisfosfonátového léčiva.

Na obr. 17 je vyobrazení podle obr. 4, ukazující umístění tamponu pro aplikaci léku, opatřeného nesavou trubičkou s periferním otvorem.

Obr. 18 ukazuje systém podle obr. 17 pro tampónovou aplikaci léčiva v dehydrovaném stavu, umístěného v ochranném obalu.

Obr. 19 ukazuje umístění tamponu pro aplikaci léku v systému podle obr. 18.

#### Definice pojmů

Pojmy „činidlo“, „lék“ nebo „sloučenina“ znamenají bisfosfonát zvolený ze skupiny alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, risedronát, neridronát a obsahující dále jakýkoliv jiný bisfosfonát, který bude v budoucnu znám a bude mít stejné vlastnosti jako výše vyjmenované bisfosfonáty.

Zkratka „BMD“ znamená hustotu minerálů v kostech.



### Podrobný popis vynálezu

Vynález se týká nového postupu aplikace a podávání bisfosfonátů do krevního oběhu. Tento nový postup zahrnuje intravaginální aplikaci bisfosfonátů do vagíny a transvaginální uvedení bisfosfonátů do krevního oběhu. Vynález zlepšuje všeobecnou biologickou dostupnost bisfosfonátů jejich aplikací přes vagínu v koncentracích desetkrát až třicetkrát větších než při orální aplikaci. Vynález umožňuje podávání terapeutických koncentrací bisfosfonátů potřebných pro léčení osteoporózy, Pagetovy choroby a dalších nemocí týkajících se kostí a páteře, aniž by došlo k nežádoucím nepříznivým vedlejším účinkům. Kvůli vedlejším účinkům dosavadních bisfosfonátových léků, které komplikují jejich aplikaci pacientkám orální cestou a z důvodu jejich nedostatečného vstřebávání zažívacím traktem je léčení těchto nemocí bisfosfonáty běžně omezeno. Ačkoliv tyto léky mohou být podávány intravenózně, je taková aplikace nepohodlná a vyžaduje návštěvu nemocnice nebo ordinace lékaře.

Vynález je založen na dřívějším poznatku původce tohoto vynálezu, že některé léky mohou být pohodlně a účinně aplikovány intravaginálně, do tkáně a sliznice vagíny a přes vaginální sliznici do dělohy a/nebo krevního oběhu.

Intravaginální aplikace zahrnuje styk vaginální tkáně a sliznice se sloučeninou obsahující terapeuticky účinný lék ve směsi s nosnou látkou, mukoadhezivní činidlo a látkou podporující vstřebávání nebo pronikání do krevního oběhu.

Intravaginální aplikace je prováděna buď přímo, podáváním sloučeniny podle vynálezu do vagíny nebo aplikací sloučeniny podle vynálezu pomocí vaginálního prostředku. Sloučenina nebo prostředek je umístěna do těsného kontaktu nebo do bezprostřední blízkosti tkáně a sliznice vagíny, kde je činidlo buď ze sloučeniny nebo z prostředku uvolněno a buď se přímo nebo působením ke sliznici přilnavé látky dostane do kontaktu nebo přilne ke tkáni nebo sliznici vagíny a je přes vagínu dopraveno do dělohy a/nebo krevního oběhu neboť je sliznicí vagíny absorbováno a dále transportováno. Tato zjištění jsou popsána původci tohoto vynálezu v US patentovém spise číslo 6,086,909 a v US patentové přihlášce 09/079,897, na něž jsou zde uvedeny odkazy.

Předmětný vynález se týká specifického zjištění, že problémy spojené s orálním podáváním bisfosfonátů mohou být překonány jejich transvaginální aplikací do krevního oběhu, přes sliznici vagíny. Transvaginální aplikace bisfosfonátů, tj. přes sliznici vagíny, výrazně zlepšuje obecnou biologickou dostupnost bisfosfonátů a jejich koncentraci v krevní plasmě.

Dále se vynález týká zjištění, že bisfosfonáty mohou být výhodně aplikovány do krevního oběhu použitím farmaceutické sloučeniny obsahující bisfosfonáty ve formě čípků, tablet, kapslí, mikrokapslí, gelů, pěn, mastí nebo krémů nebo použitím léčivých tamponů, tampónovitých přípravků, vaginálních kroužků, houbiček, pohárků, pesarů nebo jiných prostředků vhodných pro podávání léčiv intravaginální a transvaginální cestou.

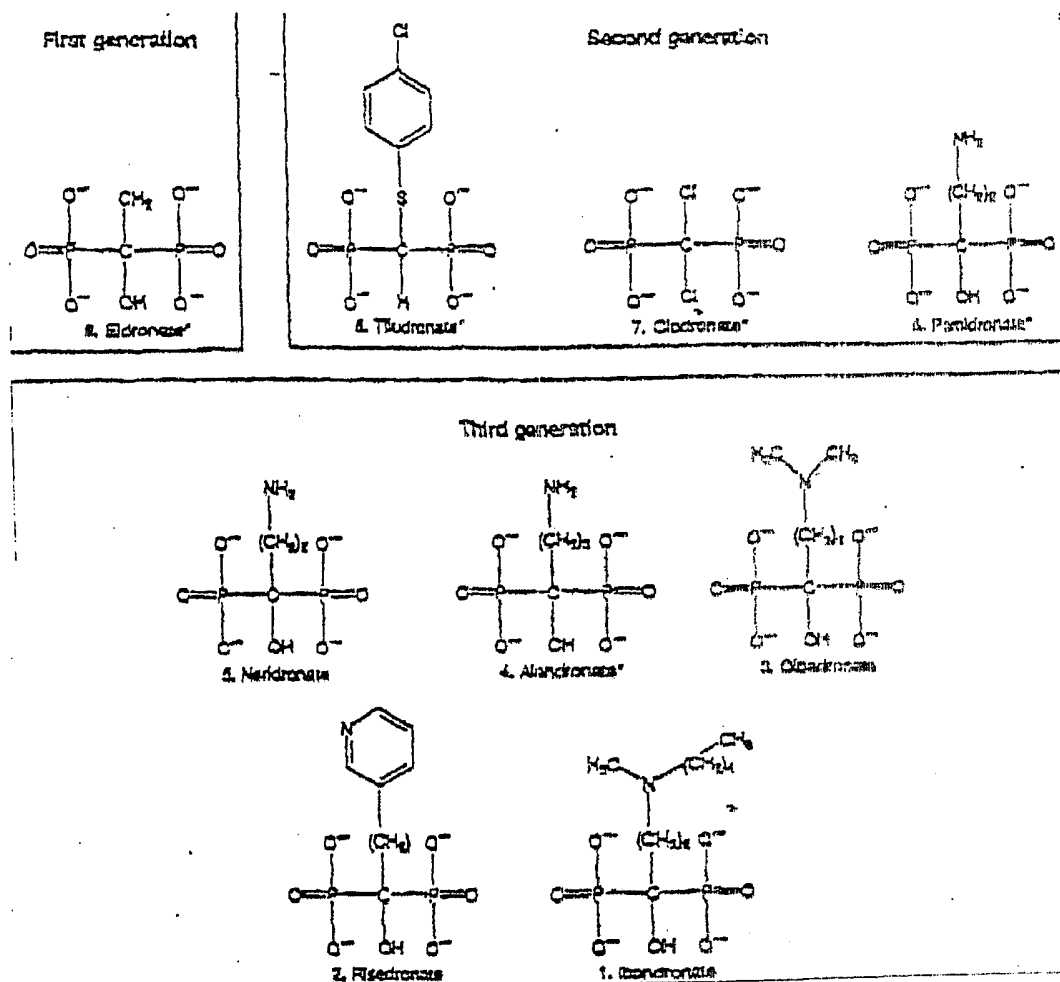
#### I. Vaginální aplikace bisfosfonátů

Vynález se tedy týká podávání bisfosfonátů do krevního oběhu. Tyto sloučeniny jsou aplikovány intravaginálně, a přenášeny sliznicí vagíny transvaginální cestou. Vstřebávání látek transvaginálně, jak bylo v US patentové přihlášce číslo 09/079,897 prokázáno pro jiné léky, je stejně účinně, jako je tomu při intravenózní aplikaci. Tato transvaginální cesta dovoluje podávat bisfosfonáty ve formě, gelů, krémů, pěn, mastí, tablet, kapslí, mikrokapslí, tekutiny, prášku nebo čípkové formě, buď přímo nebo jako součást intravaginálního přípravku, z nějž je sloučenina uvolňována postupně a po delší dobu. Bisfosfonát je obvykle nesen lipofilním nebo hydrofilním nosičem, v závislosti na velikosti dávky bisfosfonátu, a je kombinován s činidlem podporujícím přilnavost a zajišťujícím styk se sliznicí vagíny. Pro podporu vstřebávání bisfosfonátu sliznicí vagíny je použito činidlo zlepšující pohlcování a vstřebávání léku.

#### A. Vlastnosti bisfosfonátů

Bisfosfonáty tvoří novou třídu léčiv pro širokou škálu nemocí kostí a metabolismu vápníku. Dosud existují tři generace bisfosfonátů, jak je uvedeno níže. Bisfosfonáty jsou umělými analogy pyrofosfátů charakterizované řetězcem fosfor-uhlík-fosfor, který jim dodává odolnost proti hydrolýze. Vlastnosti bisfosfonátů se mění v závislosti na substituci atomu uhlíku v řetězci fosfor-uhlík-fosfor.

Skupina současně známých bisfosfonátů zahrnuje sloučeniny známé pod názvy alendronát, clodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, zoledronát, apadronát, residronát a neridronát. Jejich chemické vzorce jsou uvedeny níže.



### 1. Klinické použití bisfosfonátů

Bisfosfonáty, analogy pyrofosfátů, se stejně jako ony silně váží na hydroxyapatit na povrchu kostí. Bisfosfonáty jsou stabilní a redukují a zpomalují aktivitu osteoklastů, buněk účastnících se absorpce a odstraňování kostní tkáně.

Klinické použití bisfosfonátů je založeno na jejich schopnosti zpomalovat resorpci kostí. Proto se jejich hlavní indikace týkají nemocí způsobujících remodelaci dlouhých kostí, jako je Pagetova choroba kostí, osteoporóza, kostní metastázy a maligního i nemaligní hyperkalcémie.

Primárním účinkem bisfosfonátů je inhibice resorpce kostí buněčným mechanismem, který ovlivňuje uchycení osteoklastů na kosti, diferenciaci prekursorů a přežití osteoklastů. Protiresorpční působení bisfosfonátů se rovněž projevuje působením na osteoklasty.

Jak se ukazuje, bisfosfonáty rovněž působí proti rakovině tím, že modifikují povrch kostí, mění kostní mikroprostředí, inhibují specifické enzymatické reakce a vyvolávají apoptózy v osteoklastu a nádorových buňkách. Působení bisfosfonátů jako antitumorózní látky řadí tyto látky do skupiny nových a účinnějších druhů léků.

Dávky bisfosfonátů, které by potlačily resorpci kostí, jsou obtížné dosažitelné orální aplikací, vzhledem k jejich nedostatečné vstřebatelnosti zažívacím traktem a potenciálními dráždivými účinky. Proto je jejich orální aplikace značně omezená. Navzdory potížím při orální aplikaci, jsou bisfosfonáty velmi účinným lékem, jsou-li podávány v terapeutických dávkách. Mají mimořádný rozsah účinků a mechanismus působení. Pomocí etidronát, poprvé použitého při léčbě primární osteoporózy, byla úspěšně zvýšena hustota kosti a snížena jejich lomivost. Alendronát, který je účinnější látkou než etidronát, vyvolal ještě větší nárůst hustoty kosti a snížení počtu a závažnosti fraktur. Orálně a intravenózně podávaný pamidronát má na hustotu kostí obdobně kladný vliv. Výzkum tiludronátu, risedronátu a clodronátu ukazuje podobné terapeutické účinky.

## 2. Nepříznivé účinky orálně podávaných bisfosfonátů

Jak je uvedeno v části popisu pojednávající o dosavadním stavu techniky, přes eventuální přínosy pro léčbu nemocí kostí, plného terapeutického potenciálu bisfosfonátů nebylo při orálním podávání dosaženo vzhledem k vážným nepříznivým reakcím, nedostatečné účinnosti a nevyhovující životosprávě nutné při tomto způsobu aplikace. Nepříznivé reakce organismu zahrnují podrážděnost, tvoření vředů nebo zánětů jícnu a žaludku. Nedostatečná účinnost je způsobena špatnou vstřebatelností bisfosfonátů zažívacím traktem. Důsledkem je biologická dostupnost menší než 1 % orálně aplikované dávky. Striktní dodržování stanovené životosprávy při orálním podávání bisfosfonátů je pro pacientky velmi nepříjemné a u mnoha z nich vede k opuštění této léčby. Dokud nebudou problémy s orální aplikací bisfosfonátů vyřešeny, nestanou se bisfosfonáty

vhodným lékem pro léčení a prevenci osteoporózy a souvisejících chorob kostí. Předmětný vynález je alternativou k orální aplikaci ve formě vaginální aplikace a transvaginální absorpce tohoto léčiva do krve v množství, které je více než patnáctkrát vyšší než dávka aplikovaná orálně.

### 3. Transvaginální podávání bisfosfonátů

Transvaginální způsob eliminuje lokální dráždění zažívacího traktu a následné tvoření vředů v jícnu a žaludku, je účinnější než orální způsob a nevyžaduje stravovací nebo časová omezení, která jsou nezbytná při orální aplikaci léku.

Úspěšnost transvaginálního podávání bisfosfonátů závisí na jejich specifických vlastnostech, jako je pH, absorpce sliznicí, účinnost a nedostatečná schopnost vyvolávat dráždění a toxicitu. Bylo zjištěno, že hodnota pH bisfosfonátových sloučenin je ideální s ohledem na hodnoty pH ve vagíně. Dále bylo zjištěno, že bisfosfonáty se snázejí s látkami zlepšujícími vstřebávání a s mukoadhesivními činidly u nichž byla již dříve, v souvislosti s jinými sloučeninami prokázána vysoká účinnost dodání léčiva do cévního systému. Tyto látky prokázaly stejnou účinnost pro zlepšení absorpce bisfosfonátů.

Transvaginálně aplikované bisfosfonáty prokázaly velký terapeutický potenciál, neboť pro plné terapeutické působení stačí menší množství tohoto léku. Přitom je tento způsob patnáctkrát účinnější než orální aplikace bisfosfonátů.

Způsob transvaginální aplikace podle vynálezu zahrnuje rovněž vytvoření účinného farmaceutického činidla, v daném případě jednoho z bisfosfonátů, ve formě zásobníku poskytujícího denní dávku od 0,001 mg do 2000 mg/den zvoleného bisfosfonátu, především v kombinaci s nosičem, zejména lipofilním nosičem, mukoadhesivní látkou a látkou zlepšující rozpouštění a/nebo vstřebávání. Díky vynikající schopnosti absorpce vagínou, je bisfosfonátový přípravek podáván denně, týdně, měsíčně a dokonce čtvrtletně, podle potřeby.

### B. Druhy bisfosfonátů

Obecně, všechny bisfosfonáty si zachovávají speciifické účinky na strukturu a vytváření kostí. Působení každého ze známých bisfosfonátů bylo zkoumáno a byly popsány jejich následující vlastnosti.

#### 1. Alendronát

Alendronát je komerčně dostupný jako alendronát-sodium pod názvem Fosamax, což je výrobek společnosti Merck & Co., Inc., NJ. USA.

##### a) Terapeutické přínosy alendronátu

Alendronát zvyšuje hustotu minerálů v kostech, zabraňuje radiograficky (morfometricky) definovaným zlomeninám páteře a pozitivně ovlivňuje jak morfometricky, tak klinicky patrné zlomeniny u postmenopauzálních žen s nízkou hmotností kostí.

##### b) Nevýhody orální aplikace

Při podávání orální cestou vykazuje alendronát malou vstřebatelnost zažívacím traktem a biologickou dostupnost menší než 1 %. Při podávání v dávkách mezi 5 až 40 mg ženám, které se během noci postí a berou jej orálně dvě hodiny před prvním denním jídlem, klesá biologická dostupnost až na 0,7 %. U mužů se udává tato hodnota až 0,59 %. Vstřebatelnost a biologická dostupnost se ještě snižuje o dalších 40 %, je-li látka podávána v rozmezí 30 až 60 minut před prvním jídlem dne. Je-li brána současně s jídlem nebo dvě hodiny po něm, jsou vstřebatelnost a biologická dostupnost zanedbatelné. Již samotná káva a pomerančová šťáva způsobí další snížení vstřebatelnosti asi o 60 %.

Kromě vstřebatelnosti a biologické dostupnosti alendronát způsobuje vážné podráždění sliznice horního zažívacího traktu, zejména jícnu, vedoucí až ke krvácení a vniku vředů. Tyto příznaky mohou být sníženy vypitím alespoň dvou šálků vody na každou tabletu alespoň 60 minut před jídlem. Dodržování takové životosprávy je pochopitelně pro pacienty těžké a nepohodlné. Pacienti jsou také varováni, aby tablety nerozkousávali, neboť to vede ke tvoření vředů v ústech nebo hltanu. Zdá se, že současné užívání aspirinu a dalších NSAID léků zvyšuje vznik symptomů zažívacího traktu a vznik vředů.

Až deset procent pacientů, kteří se zúčastnili jednorocní lékařsky kontrolované klinické studie, přestalo údajně Fosamax užívat pro jeho vedlejší účinky. Ukazuje

se, že celkový podíl pacientů, kteří pod lékařským dohledem, ale mimo sledované pokusy, brali tento lék a přestali jej užívat, je mnohem vyšší a přesahuje 50 %.

Z výše uvedeného je zřejmé, že ačkoliv je alendronát velmi dobrou farmaceutickou látkou pro léčení osteoporózy a Pagetovy choroby, jeho užití je nutně omezeno vzhledem k jeho malé vstřebatelnosti a biologické dostupnosti a v neposlední řadě pro vážné zdravotní komplikace, které vyvolává.

#### c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného alendronátu.

Předmětný vynález přináší alendronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, kdy je aplikován pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka alendronátu 1 až 40 mg, podávané podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně, týdně, měsíčně nebo čtvrtletně. Lék je obvykle ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léku, je léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

## 2. Clodronát

Clodronát je komerčně dostupná látka. V současné době je clodronát aplikován intravenózně nebo orálně.

#### a) Terapeutické přínosy Clodronátu

Clodronát vykazuje schopnost zabránit nárůstu kostní resorpce a zabránit ztrátám kostní hmoty vznikající u žen po menopauze a u pacientů upoutaných na lůžku. Krátkodobé i dlouhodobé studie ukazují, že clodronát zastavuje úbytky kostní hmoty bederní páteře u pacientů trpících osteoporózou obratlů. Léčba clodronátem vyvolává nárůst kostní hmoty, zejména v oblasti páteře. Ani velké dávky clodronátu nenarušují mineralizaci kostí, takže je možno jej při léčbě osteoporózy užívat i dlouhodobě

Léčba clodronátem vykazuje rovněž pokles změn v kostech a zeslabuje náchylnost k rakovinovým chorobám kostí. Navíc clodronát zvyšuje BMD u očividně nezasažených kostí žen s opětovně recidivující rakovinou prsu.

#### b) Nevýhody orální aplikace

Z výše uvedeného je zřejmé, že clodronát je účinná farmaceutická látka pro léčení osteoporózy a Pagetovy choroby. Nicméně, stejně jako ostatní bisfosfonáty, tento

lék vykazuje nízkou vstřebatelnost a biologickou dostupnost, stejně jako dráždění jícnu a proto je jeho použití nutně omezeno s ohledem na vznik nežádoucích reakcí.

#### c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného clodronátu

Předmětný vynález přináší clodronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, kdy je aplikován pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka clodronátu je od asi 100 mg do asi 1600 mg, podávaných podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně, týdně, měsíčně nebo čtvrtletně. Léčivo je s výhodou ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léčiva, je léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

### 3. Etidronát

Etidronát je komerčním výrobkem společnosti Procter & Gamble.

#### a) Terapeutické přínosy Etidronátu

Etidronát je vhodný pro léčbu pacientů s osteoporózou vyvolanou kortikosteroidy, neboť zabraňuje snižování hustoty obratlů u těchto pacientů. Terapie pomocí cyklického etidronátu spolu s vitamínem D2, ergokalciferolem, zabránila úbytkům kostní hmoty vyvolaným glukokortikoidy a dokonce zvýšila BMD bederní páteře a stehenní kosti u žen po menopauze, které zahájily terapii glukokortikoidy.

Po jednoleté léčbě nedošlo u pacientů dříve léčených etidronátem k úbytku kostní hmoty a míra výskytu fraktur obratlů byla u všech skupin nižší než během kterékoliv jiné studijní periody. Tři roky cyklicky přerušovaná terapie etidronátem přinesla výrazný nárůst hustoty kostí páteře a kyčlí, spolu s výrazným snížením míry fraktur obratlů u pacientek s vyšším rizikem vzniku zlomenin. Tento trend byl pozorován u pacientek, u nichž léčba etidronátem pokračovala po další rok.

#### b) Nevýhody orální aplikace

Ačkoliv při podávání etidronátu nebyly pozorovány vážné nepříznivé účinky a ukázalo se, že je to účinná farmaceutická látka pro léčení osteoporózy a úbytku

hustoty hmoty obratlů jako ostatní bisfosfonáty, tento lék vykazuje nízkou vstřebatelnost zažívacím traktem a nízkou biologickou dostupnost a proto je jeho použití nutně omezeno. Zvýšení biologické dostupnosti etidronátu by zlepšilo jeho terapeutické účinky.

c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného etidronátu

Předmětný vynález přináší etidronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, kdy je aplikován pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka etidronátu je od 7,5 do 750 mg, lék je podáván podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně, týdně, měsíčně nebo čtvrtletně. Léčivo je obvykle ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léčiva, je léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

4. Pamidronát

Pamidronát, chemickým složením aminohydroxypropylidine bisfosfonát, APD, je komerčním výrobkem společnosti Novartis ze Švýcarska.

a) Terapeutické přínosy pamidronátu

Pamidronát je účinnou látkou pro léčení Pagetovy choroby kostí a je také účinný při léčbě osteoporózy. Dlouhodobá léčba orálně podávaným pamidronátem odstraňuje úbytky kostní hmoty a vede k jejímu zvýšení oproti podávání placebo. Tato látka může být též vhodná pro léčení pacientů trpících revmatickou artritidou. Dlouhodobé, nepřerušované léčení pacientů s osteoporózou orálně podávaným pamidronátem je spojeno s nárůstem obsahu minerálů v kostech (BMC - bone mineral content) bederní páteře a s dalšími účinky léčby na kostní tkáň.

Podávání potlačovacích dávek pamidronátu pacientům s nadměrnou osteoklastickou resorpcí vede ke krátkodobému poklesu sérového kalcia a nárůstu koncentrací parathyroidního hormonu (PTH). Vleklá terapie pamidronátem tak může stimulovat sekreci PTH, což naopak, jak se již dříve ukázalo, má anaboličké účinky na kosterní soustavu.

b) Nevýhody orální aplikace

Ačkoliv je pamidronát účinným farmaceutickým přípravkem pro prevenci a léčbu Pagetovy choroby, osteoporózy a zvýšení kostní hmoty, vyvolává u léčených

pacientů esofagitidu a obdobně jako ostatní bisfosfonáty, vykazuje špatnou vstřebatelnost a nízkou biologickou dostupnost, dráždivost a tvorbu vředů v jícnu. Proto je jeho použití, vzhledem k těmto nepříznivým reakcím omezeno.

c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného pamidronátu

Předmětný vynález přináší pamidronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci. Sloučenina je k dispozici buď pro přímou aplikaci, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo pro nepřímé podávání, pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka pamidronátu je od 1,0 do 20 mg, lék je podáván podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně, týdně, měsíčně nebo čtvrtletně. Lék je s výhodou ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léku je léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

5. Tiludronát

Tiludronát, chemickým složením dvojsodná sůl kyseliny tiludronné, je komerčním výrobkem francouzské společnosti Sanofi.

a) Terapeutické přínosy tiludronátu.

Tiludronát se ukazuje jako účinná látka ke snížení resorpce kostí u několika metabolických nemocí kostí, aniž by vyvolávala mineralizační účinky. Klinické zkoušky tiludronátu při léčení Pagetovy choroby kostí ukázaly, že tato látka je stejně tak účinná při léčbě osteoporózy. Osteoporóza se stala hlavní indikací pro nasazení tiludronátu.

b) Nevýhody orální aplikace

Z výše uvedeného je zřejmé, že ačkoliv je tiludronát velmi dobrým farmaceutickým přípravkem pro léčení osteoporózy a Pagetovy choroby, jeho použití je vzhledem k malé vstřebatelnosti a biologické dostupnosti a v neposlední řadě pro vyvolávání nepříznivých reakcí, nutně omezeno.

c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného tiludronátu

Předmětný vynález přináší tiludronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci, buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, pomocí předmětného prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka tiludronátu je od 2,0 do 400

mg/kg, lék je podáván podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně, týdně, měsíčně nebo čtvrtletně. Lék je s výhodou ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léku je léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

#### 6. Ibandronát

Ibandronát je komerčně dostupným výrobkem.

##### a) Terapeutické přínosy ibandronátu.

Ibandronát, bisfosfonát třetí generace, je užitečný především pro léčení postmenopausální osteoporózy. Léčba ibandronátem přináší zvýšení kostní hmoty ve všech oblastech kostry podle dávkování léku, přičemž denní dávka 2,5 mg je nejúčinnější. Ibandronát omezuje změny v kostech na úroveň před menopausou a pacienti tuto léčbu dobře snášejí.

##### b) Nevýhody orální aplikace

Z výše uvedeného je zřejmé, že ačkoliv je ibandronát velmi dobrým farmaceutickým přípravkem pro léčení osteoporózy a Pagetovy choroby, jeho použití je vzhledem k malé vstřebatelnosti a biologické upotřebitelnosti nutně omezeno.

##### c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného ibandronátu

Předmětný vynález přináší ibandronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci, buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka ibandronátu je od 0,5 do 50 mg, lék je podáván podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně. Lék je s výhodou ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léku je léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

#### 7. Neridronát

Neridronát je komerčně dostupným výrobkem.

##### a) Terapeutické přínosy neridronátu.

Neridronát, amino-bisfosfonát třetí generace, je užitečný pro léčení a prevenci osteoporózy a nemoci pojivových tkání.

##### b) Nevýhody orální aplikace

Ačkoliv je neridronát velmi dobrým farmaceutickým přípravkem pro léčení osteoporózy a souvisejících chorob pojivových tkání, jeho použití je vzhledem k malé vstřebatelnosti a biologické upotřebitelnosti omezeno.

c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného neridronátu

Předmětný vynález přináší neridronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci, buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka neridronátu je od 0,01 do 0,7 mg, lék je podáván podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně. Lék je s výhodou ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Pro denní dávku léku může být léčivá látka uzpůsobena pro rychlé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

8. Risedronát

Risedronát je pod názvem Actonel komerčním výrobkem od Procter & Gamble.

a) Terapeutické přínosy risedronátu.

Risedronát, třetí generace bisfosfonátů, je užitečný pro léčení a prevenci osteoporózy.

b) Nevýhody orální aplikace

Ačkoliv je risedronát velmi dobrým farmaceutickým přípravkem pro léčení osteoporózy a souvisejících chorob, jeho použití je omezeno vzhledem k rychlé vstřebatelnosti, jejímž důsledkem je nepředvídatelná biologická dostupnost.

c) Transvaginální aplikace terapeuticky upraveného risedronátu

Předmětný vynález přináší risedronát jako farmaceutickou sloučeninu vhodnou pro intravaginální aplikaci, buď přímo, ve formě vaginálního čípku, pěny, tablety, kapsle, masti, gelu či mikrokapsle nebo nepřímo, pomocí prostředku, který lze vložit do vagíny. Denní dávka risedronátu je od 1,0 do 80,0 mg, lék je podáván podle potřeby jednou, dvakrát nebo vícekrát denně. Lék je s výhodou ve formě umožňující postupné uvolňování léčivé látky z preparátu. Nicméně, pro denní dávku léku může být léčivá látka uzpůsobena pro rychlé nebo pomalé uvolnění z preparátu a její transvaginální vstřebání.

Dva další bisfosfonáty, a to zoledronát a alpadronát jsou v současné době ve fázi vývoje pro terapeutickou aplikaci tak, jak popsáno výše pro ostatní bisfosfonáty.

C. Farmakokinetika bisfosfonátů při vaginální aplikaci léčiva

Vaginální aplikace alendronátu byla zkoumána na králících. Jelikož systémová biologická upotřebitelnost alendronátu, účinného antiosteolytického bisfosfonátu, je při aplikaci orální cestou obecně nižší než 1 %, účelem studie bylo zjistit, zda podávání alendronátu přes sliznici vagíny může potenciálně zlepšit základní biologickou dostupnost tohoto léčiva.

Farmakokinetika alendronátu v krevní plasmě byla stanovena u samice bílého novozélandského králíka pod vlivem anestetika, při intravenózní, vaginální a orální aplikaci léčiva v dávkách od 0,14 do 0,22 mg/kg váhy. Pro analytické účely bylo ke každé dávce přidáno stopové množství radioaktivního izotopu [<sup>14</sup>C] alendronátu. Farmakokinetické parametry, nezávislé na použitém modelu, byly vypočteny pomocí WinNonlin typu koncentrace alendronátu v krevní plasmě, zjišťované v průběhu 24 hodin. Získané výsledky jsou uvedeny na obr. 1, obr. 2 a v tabulce 1.

TABULKA 1  
Farmakokinetické parametry alendronátu  
u novozélandského králíka  
při intravenózní, vaginální a orální aplikaci léčiva

<u>Parametr / aplikace</u>	<u>intravenózní</u>	<u>vaginální</u>	<u>orální</u>
Dose [mg.kg <sup>-1</sup> ]	0.15	0.14	0.22
C <sub>max</sub> [ng.ml <sup>-1</sup> ]	N/A	34.0 ± 14.4	1.8 ± 1.2
T <sub>max</sub> [hr]	N/A	0.5 ± 0.1	4.8 ± 2.0
AUC [ng.hr.ml <sup>-1</sup> ]	652.7	180.0 ± 82.4	18.2 ± 12.1
t <sub>1/2</sub> [hr]	13.4	19.6 ± 3.4	17.4 ± 5.1
F	100	30.1 ± 13.4	2.0 ± 1.3

Farmakokinetické parametry byly vypočteny z koncentrace léku v plasmě na modelu nezávislé analýzy WinNonlin modulu.

Tab. 1 udává farmakokinetické parametry zjištěné z plasmy bílého novozélandského králíka po intravenózní, intravaginální a orální aplikaci alendronátu při dávkách 0,15 mg/kg při intravenózní, 0,14 mg/kg při intravaginální a 0,22 mg/kg při orální aplikaci léku. Tab. 1 dále ukazuje maximální plasmatickou koncentraci (C<sub>max</sub>), oblast pod křivkou (AUC) v ng/hod/ml<sup>-1</sup>, biologický poločas léku (T<sub>1/2</sub>/hod) a biologickou dostupnost (F).

Jak ukazuje tabulka 1, po intravenózní aplikaci alendronát z vaskulárního systému vymizel během 13,4 hodin, což je doba rovnající se konečnému biologickému poločasu léku. To souhlasí s dřívějšími pozorováními u různých jiných živočišných druhů a vztahuje se k vysoké afinitě tohoto léku ke kostem.

Při vaginální aplikaci pomocí čípku s obsahem 25 % hmot. Transcutolu, koncentrace alendronátu v plasmě rychle narůstala a dosáhla maxima asi po půl hodině, jak ukazuje obr. 1. Průměrná absolutní biologická dostupnost při tomto způsobu aplikace, vypočtená z velikosti plochy pod křivkou časového průběhu změny koncentrace léku v plasmě, byla 30,1 %. Konečný biologický poločas alendronátu po vaginální aplikaci se blížil 20 hodinám. Nicméně, v rámci důvěryhodnosti statistických údajů, se tato hodnota nijak zvláště neliší od odpovídající hodnoty, vypočtené z dat získaných při intravenózní aplikaci.

Pro srovnání, průměrná absolutní biologická dostupnost alendronátu u králíků po orální aplikaci byla pouze 2 %. To odpovídá publikovaným údajům o zkouškách na psech a opicích.

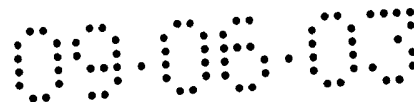
Z těchto údajů je jasné, že vaginální aplikace alendronátu je účinnější než orální. Pro dosažení stejné koncentrace alendronátu v plasmě po vaginální aplikaci, která by byla ekvivalentní koncentraci po orální aplikaci, by pro vaginální aplikaci stačila dávka ve výši asi 7 % dávky vyžadované pro orální aplikaci. Vzhledem k 20 až 30 % nárůstu absorpce léku oběhovým systémem při vaginální aplikaci, mohou být bisfosfonáty aplikovány vaginální cestou denně, obden, týdně, měsíčně a dokonce čtvrtletně. To je další výhodou pro pacienta. Vaginální aplikace alendronátu může významně snížit vážné nežádoucí reakce, které jsou charakteristické pro bisfosfonátové léky.

Obr. 1 ukazuje časové průběhy koncentrace alendronátu v krevní plasmě po vaginální a orální aplikaci jedné dávky v rozmezí 0,14 až 0,22 mg/kg hmotnosti samice bílého novozélandského králíka. Všechny studie byly provedeny dvojmo a uvedené údaje jsou průměrné hodnoty  $\pm$  SEM.

Jak je patrné z obr. 1, zatímco orální dávka 0,22 mg/kg hmotnosti koncentraci ( $\mu\text{g/ml}$ ) alendronátu v krevní plasmě během 24 hodin nezvýšila nebo takový nárůst byl velmi malý a objevil se pouze během prvních šest hodin, přičemž jeho výsledkem byla pouze dvouprocentní biologická dostupnost alendronátu, vaginální aplikace způsobila rychlé zvýšení obsahu alendronátu v krevní plasmě a vrcholné hodnoty bylo dosaženo dříve než za hodinu po podání. Tato hodnota pak klesala během 24 hodin, kdy biologická dostupnost dosáhla hodnoty asi 30 %. Po vaginální aplikaci se tak do krevní plasmy dostalo a bylo k dispozici asi patnáctkrát více alendronátu ve srovnání s úrovněmi dosaženými po orálním podávání tohoto léku.

Tyto výsledky jsou neočekávané a překvapující a potvrzují, že vaginální aplikace je účinná a současně eliminuje nepříznivé reakce pozorované při orální aplikaci. Podávání bisfosfonátů vaginální cestou je tedy mnohem lepším postupem.

Obr. 2 graficky znázorňuje biologickou dostupnost (%) alendronátu zaznamenanou po orální (2%), vaginální (30 %) a intravenózní (téměř 100 %) aplikaci tohoto léku v dávkách 0,22, 0,14 a 0,15 mg/kg, podle jednotlivých



způsobů aplikace. Jak je z uvedených výsledků patrné, vaginální aplikace jasně převyšuje orální způsob a eliminuje všechny nežádoucí reakce provázející orální aplikaci. Unikátní složení léku, sestávající z činidla zvyšujícího pohlcování sliznicí, činidla podporujícího vstřebávání a specifického nosiče léčivé látky, pomáhá překonat nízkou vstřebatelnost zažívacím ústrojím a bisfosfonát je dodáván sliznicí vagíny v terapeuticky účinném množství přímo do oběhového systému.

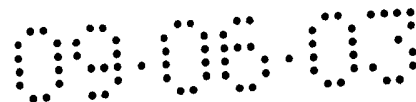
Podle vynálezu se u bisfosfonátů, které jsou uvedeny ve styk se sliznicí vagíny a ženským epitelem, zvyšuje jejich biologická dostupnost. Způsob intravaginální aplikace a transvaginálního přenosu bisfosfonátů je především vhodný pro léčení osteoporózy spojené se stárnutím, Pagetovy choroby, dalších nemocí kostí a kostry, zlomenin kostí a kostních metastáz vyvolaných různými druhy rakoviny.

## II. Složení léku a prostředky pro jeho vaginální aplikaci

Hlavním účelem tohoto vynálezu je zvýšit systémovou aplikaci řady bisfosfonátů, které mají nízkou biologickou dostupnost a vysoký stupeň toxicity pro zažívací ústrojí, jak pro léčení, tak pro prevenci osteoporózy a souvisejících nemocí kostí a kostry. Příkladem přípravků pro aplikaci léčiva jsou sloučeniny s obsahem bisfosfonátů, jako jsou bioadhezivní mikročástice, krémy, tekuté přípravky, pěny, masti, roztoky a gely jako takové nebo začleněné do prostředků obsahující vaginální kroužky, pesary, tablety, vaginální čípky, vaginální houbičky, bioadhezivní tablety.

### A. Přípravky pro intravaginální a transvaginální aplikaci bisfosfonátů.

Přípravky pro intravaginální aplikaci a transvaginální přenos bisfosfonátů obvykle obsahují bisfosfonátový lék v množství od 0,001 mg do 2000 mg, podle druhu příslušného bisfosfonátu, dále lipofilní nebo hydrofilní nosič, nejlépe lipofilní, v množství asi 40 až 95 %. nejlépe v množství 60 až 85 % hmot., a dále mukoadhezivní látku v množství asi 5 až 25 % hmot., zejména pak 3 až 10 % hmot., nejlépe v množství 5 až 10 % hmot., dále rozpouštědlo v množství asi 5 až 25 % hmot., nejlépe 3 až 15 % hmot. a látku zlepšující i vstřebávání nebo sorpci léčiva podporující látku v množství 5 až 25 % hmot., zejména pak 5 až 20 % hmot., nejlépe 10 až 20 % hmot.



Součástí léčiva podle vynálezu mohou být rovněž další inertní substance k přenosu léčivé látky, jako jsou aditiva, plnidla, barvicí činidla nebo jiné, farmaceuticky přijatelné a/nebo farmakologicky účinné složky.

### 1. Farmaceutické látky

Farmaceutickou látkou vhodnou pro intravaginální podávání je kterýkoliv bisfosfonát známý v současnosti nebo objevený v budoucnosti, který může být upraven spolu s aplikačním systémem podle vynálezu.

Farmaceutické látky pro použití v rámci vynálezu mohou být absorbovány sliznicí vagíny do oběhového systému. Farmaceutickou látkou je látka zvolená ze skupiny bisfosfonátů, jako jsou alendronát, risedronát, clodronát, pamidronát, etidronát, tiludronát, neridronát a ibandronát.

### 2. Inertní substance k přenosu léčebné látky a nosiče.

Typická sloučenina pro intravaginální podávání obsahuje vhodnou biokompatibilní, inertní substanci k přenosu léčebné látky, tj. bisfosfonátu. Takovou substanci je lipofilní nosič, hydrofilní nosič, mukoadhezivní látka a látka zlepšující penetraci léčiva.

Pro dosažení žádoucího uvolňování léčiva, je aktivní látka, tj. bisfosfonát, spojená s excipientem, tj. inertní substanci k přenosu léčebné látky, k níž má lék nízkou afinitu. S takové soustavě jsou hydrofilní léčiva spojená s lipofilním nosičem a lipofilní léčiva s hydrofilním nosičem.

K upřednostňovaným lipofilním nosičům pro hydrofilní léčiva patří polosyntetické glyceridy nasycených mastných kyselin, zejména mastné kyseliny s osmi až osmnácti atomy uhlíku v řetězci, jako je výrobek americké firmy Gattefosse, známý na trhu pod označením Suppocire nebo jiné vhodné pevné tuky a nosiče.

K upřednostňovaným hydrofilním nosičům podporujícím součinnou aplikaci léků patří polyetylglykoly a jejich směsi, jako jsou výrobky americké společnosti Sigma/Aldrich, PEG 6000 / PEG 1500 nebo PEG 6000 / PEG 1500 / PEG 400 nebo PEG 6000 / PEG 400.

Lék podle vynálezu typicky obsahuje též mukoadhezivní látku, pomocí které se uvolněná, rozpuštěná léčivá látka dostane po dostatečně dlouhou dobu do úzkého styku s povrchem sliznice. Mukoadhezivní látkou je přednostně polymer, jako jsou

alginát, pektin nebo derivát celulózy. Pro použití v rámci vynálezu je zejména vhodná hydroxypropyl-celulóza.

Lék podle vynálezu může s výhodou navíc také obsahovat látku zlepšující pronikání nebo látku podporující sorpci léku, což zlepšuje pronikání léku bariérou děložní sliznice. K látkám s takovým účinkem patří neiontové, povrchově aktivní látky, žlučové soli, organická rozpouštědla, esterifikované tuky, zejména etoxydiglykol, jako jsou komerční výrobky firmy americké Gattefosse, známé pod označením Transcutol a Labrafil M 1944CS.

Lék může navíc obsahovat rozpouštědlo, jako je Tween, polyoxetylenový derivát ricinového oleje, cyklodextrin, polyoxetylen-alkyl-ester, glyceryl-monostearan, lecitin, poloxamer, polyoxetylen-stearan a sorbitan-ester.

#### B.. Systémy aplikace léku.

Systémy pro vaginální aplikaci léku podle vynálezu poskytují pozvolný a řízený přenos léku do tkáně vagíny.

##### 1. Druhy aplikačních systémů

Aplikačním systémem může být pevný předmět, jako jsou tampon, tamponovitý předmět, vaginální kroužek nebo prstenec, pohárek, pesar, tableta nebo čípek. Alternativně to může být sloučenina ve formě pasty, krému, masti nebo gelu v dostatečné vrstvě aby zůstala dlouhou dobu v kontaktu s tkání vagíny. Dalším alternativním řešením je povlak na stěně čípku nebo jiný savý materiál napuštěný tekutou látkou obsahující např. roztok nebo suspenzi bioadhezivních částic. Jakýkoliv systém aplikace léčiva, který účinně dodá léčivou látku buněčným výstelkám tkáně vagíny může být součástí rozsahu tohoto vynálezu.

Za účelem zjednodušení popisu vynálezu, nikoliv pro jeho omezení, je dále popsáno užití tamponu a čípku jako příklady aplikačních systémů. Tím se rozumí, že všechny účinné aplikační systémy mohou být zahrnuty do předmětu tohoto vynálezu.

## 2. Pozvolná a řízená aplikace léku

Aplikační systém pro řízené, pozvolné uvolňování léku musí být schopen uvolňovat lék do vagíny po dobu několika hodin nebo déle. Např. při menstruačním cyklu se mění pH vagíny a tuto skutečnost je třeba vzít v úvahu při výběru aplikačního systému. Aplikační systém podle vynálezu zahrnuje též bufr pro podporu absorpce. Aplikační systém musí být schopen své funkce i v přítomnosti menstruační krve. Navíc by tento systém, např. tampon, měl být snadno vyjímatelný, např. upevněný na šňůrce nebo pásku.

Pro systémy pozvolné a řízené aplikace léku se upřednostňují nosiče ve formě pevné fáze, neboť rozpustné či ředitelné nosiče mohou být odplaveny při menstruaci. K výhodám nosičů tvořených tuhým materiálem patří, že nenabírají nečistoty, nepodporují nárůst bakterií v přítomnosti menstruační krve, mohou být umývatelné nebo pro opakované použití, jako je tomu u vaginálního prstence.

## 3. Bioadhezivní systémy

Dalším systémem aplikace léčiva intravaginální cestou, využitelný v rámci předmětného vynálezu jsou bioadhezivní mikročástice.

Bioadhezivní systémy používají hydroxypropyl-celulózu a polyakrylovou kyselinu. Jako součást příslušného přípravku uvolňují lék po dobu až pěti hodin. Takový systém představuje vícefázovou tekutinu nebo polotuhý přípravek, který z vagíny neuniká, jako je tomu u většiny běžných čípkových přípravků. Mikročástice se uchytí na stěně vagíny a uvolňují léčivo po dobu několika hodin. Mnoho z těchto systémů bylo vyvinuto pro nosní aplikaci léků, jak je popsáno v US patentu číslo 4,756,907. Tyto systémy mohou být snadno modifikovány pro použití ve vagíně. Bioadhezivní systém může zahrnovat mikročástice tvaru kuliček, naplněných bisfosfonátem a může obsahovat povrchově aktivní látku pro zlepšení absorpce léku tkáněmi těla. Tyto mikročástice mají průměr 10 až 100  $\mu\text{m}$  a mohou být o sobě známým způsobem připraveny ze škrobu, želatiny, albuminu, kolagenu nebo dextranu či z náhrady krevní plasmy.

## C. Složení léčiva

Složení léčiva podle vynálezu odpovídá požadavku intravaginální aplikace léku podle vynálezu. Je proto zaměřeno na specifické požadavky intravaginálního

uvolňování léku ze sloučeniny, přivedení léku do těsné blízkosti nebo do kontaktu s tkání a sliznicí vagíny, podpory absorpce tímto prostředím a dalšího přenosu léku sliznicí vagíny.

Je proto typické, že sloučenina obsahuje lipofilní nebo hydrofilní nosič vhodný pro zvolený bisfosfonát a mukoadhezivní látku která zlepšuje kontakt s tkání vagíny a umožňuje přilnutí léčiva nebo jeho nosného komplexu ke sliznici vagíny. Navíc, vzhledem k tomu, že pronikání, absorpce, přenos nebo transport bisfosfonátu do oběhového systému jsou u tohoto vynálezu mandatorní, sloučenina obsahuje rovněž látku pro zlepšení pronikání léčiva nebo látku pro podporu sorpce léčiva, které takové pronikání, absorpci, přenos nebo transport bisfosfonátu sliznicí umožňují.

#### 1. Charakteristické složení

Dále uvedená složení byla připravena a vyzkoušena, jsou ale uvedena pouze jako ilustrativní ve smyslu tohoto vynálezu. V žádném směru nelze vynález omezovat pouze na tyto příklady a všechna složení, spadající do výše uvedených rozsahů je třeba považovat za látky spadající do předmětu tohoto vynálezu.

Složení intravaginálního přípravku v jednom provedení podle vynálezu obsahuje bisfosfonát v množství 0,01 % hmot., a asi 90 až 99 % hmot. inertní substance k přenosu léku, která obsahuje 60 až 90 % hmot. lipofilního nosiče, 5 až 25 % hmot. mukoadhezivní látky a 5 až 25 % hmot. látky zlepšující penetraci, pronikání léku tkáněmi.

V dalším provedení vynálezu, složení přípravku obsahuje bisfosfonát v množství 0,01 % hmot., a asi 90 až 99 % hmot. inertní substance k přenosu léčiva, která obsahuje 60 až 90 % hmot. hydrofilního nosiče, 5 až 25 % hmot. mukoadhezivní látky a 5 až 25 % hmot. látky zlepšující penetraci léku.

V dalším provedení vynálezu, složení přípravku obsahuje standardní tekutý, vůně prostý přípravek, komerčně dostupný pod označením Jergens Lotion spolu s asi 0,01 až 5 % bisfosfonátu.

V dalším provedení vynálezu, složení přípravku obsahuje asi 0,01 až 5 % hmot. bisfosfonátu a biologicky kompatibilní inertní substanci k přenosu léčebné látky, jako je glycerin, minerální olej, polykarbofil, karbomer 934P, hydrogenovaný palmový olej, glycerid, hydroxid sodný, kyselina sorbová a destilovaná voda.

V dalším provedení vynálezu, složení přípravku obsahuje asi 0,01 až 5 % hmot. bisfosfonátu vpraveného do vaginálního čípku, který obsahuje 75 % lipofilního nosiče, komerčně dostupného pod označením Suppocire AS2, 10 % mukoadhesivní látky, jíž je hydroxypropyl-metylcelulóza a 15 % látky zlepšující pronikání léku tkáněmi, komerčně dostupné pod označením Transcutol.

## 2. Další složení přípravku

Bisfosfonát může být přidán do krémů, tekutých přípravků, pěn, past, mastí a gelů, které mohou být použity pomocí aplikátorů. Postupy pro přípravu farmaceutických látek ve formě krémů, tekutých přípravků, pěn, past, mastí a gelů jsou běžně uváděny v literatuře. Příkladem vhodného systému je standardní tekutý, vůně prostý vodný roztok obsahující glycerol, keramid, minerální olej, petrolátum nebo parabens dostupný pod ochrannou známkou Jergens. Tento výrobek byl popsán v časopise Abstract č. 97,051 ze září 1997, vydávaném North American Menopause Society, Boston, jako prostředek pro transkutánní aplikaci estradiolu a progesteronu.

Další vhodné netoxické, farmaceuticky přijatelné systémy pro užití ve sloučenině podle předmětného vynálezu jsou pro odborníka v daném oboru nasnadě. K takovým systémům patří všechny farmaceutické přípravky popsané v práci Remington's Pharmaceutical Sciences, 19. vydání 1995, A.R. Gennaro, Ed., v práci The Theory and Practice of Industrial Pharmacy jejímiž autory jsou Lachman, Lieberman, Kanig a v práci Pharmaceutical Dosage Forms, autorů Libermana a Lachmana.

Volba vhodných nosičů závisí jak na skutečné povaze požadované formy dané vaginální dávky, tj. zda má být aktivní složka či složky zapracovány do krémů, tekutých přípravků, pěn, past, mastí roztoků nebo gelů, tak na tom, jaká aktivní složka je použita.

### 3. Způsob přípravy bisfosfonátových přípravků

Podle obecného postupu přípravy přípravku s obsahem léku hydrofilního charakteru, je lipofilní nosič rozpuštěn v nádobě vyhřáté na teplotu 45 až 50 °C. Za stálého míchání je k nosiči přidána mukoadhezivní látka. V látce zlepšující sorpci se rozpustí zvolený lék a tento roztok se přidá do roztoku mukoadhezivní látky s nosičem. Výsledná směs je nalita do forem požadovaného rozměru a tvaru a ty jsou poté umístěny do chladničky při teplotě 4 až 6 °C.

Upřednostňované přípravky s obsahem lipofilního léku obsahují asi 50 až 90 % hydrofilního nosiče, asi 5 až 25 % mukoadhezivní látky a asi 5 až 25 % látky zlepšující sorpci léčiva.

Podle obecného postupu přípravy přípravku s obsahem léčiva lipofilního charakteru, je hydrofilní nosič rozpuštěn ve vyhřáté nádobě při teplotě odpovídající příslušné použité PEG. Za stálého míchání je k nosiči přidána mukoadhezivní látka. V látce zlepšující sorpci se rozpustí zvolené léčivo a tento roztok se přidá do roztoku mukoadhezivní látky s nosičem. Výsledná směs je nalita do forem požadovaného rozměru a tvaru a ty jsou poté umístěny do chladničky při teplotě 4 až 6 °C.

### D. Aplikační prostředky pro transvaginální podávání léčiva

Prostředek podle vynálezu může mít různou formu, např. tamponu, vaginálního prstence, pesaru, tablety, pasty, čípku, vaginální hubky, bioadhezivní tablety, bioadhezivní mikročástice, do níž je zapracovaná sloučenina obsahující bisfosfonát. Všechny tyto systémy jsou dále popsány.

#### 1. Tampon nebo tamponovitý prostředek

Podle jednoho provedení podle vynálezu je farmaceutická látka vpravena do dělohy pomocí tamponovitého prostředku, který zahrnuje nasákový vaginální tampon, mající blízký konec a vzdálený konec. Vzdálený konec je tvořen dílcem z porézní pěnové hmoty mající tvar pohárku, který pasuje na děložní hrdlo a obsahuje farmaceutickou látku, která má být do něj dodána. Prostředek může být také opatřen nesavou axiální trubičkou s distálním otvorem, procházející pohárkovitým dílcem do tamponu. Trubička je určena pro přívod krve k savému materiálu. Prostředek je dále opatřen šňůrkou nebo páskou pro vyjmutí tamponu.

Nasákový vaginální tampon může obsahovat kterýkoliv z výše uvedených léků a může být použit jako léčivý tampon pro aplikaci jednoho nebo kombinace léků.

Podle dalšího provedení tamponového prostředku má pohárek z porézní pěnové hmoty obroučku, která obepíná děložní hrdlo. Obroučka obsahuje lék ve vysoké koncentraci a je mimo přímý proud krve, unikající při menstruaci z děložního hrdla. U dalšího provedení tamponového prostředku je část pohárkovité sekce z porézního pěnového materiálu ve tvaru obroučky pro styk s děložním hrdlem opatřena prstovými výběžky zasahujícími do posterior fornix v oblasti děložního hrdla. Konečky prstů, v nichž je vysoká koncentrace léku, jsou umístěny na straně opačné směru proudění menstruační krve.

U dalšího provedení tamponového prostředku má distální porézní sekce tvar lžice, která jen částečně obklopuje děložní hrdlo. Porézní pěnová lžice má zahrocený tvar umožňující vklínění mezi posterior fornix. Porézní pěnová část je uspořádána tak aby dodala léčivou látku do stěny dělohy podél celé své délky.

U dalšího provedení je tamponový prostředek pokryt ochranným potahem z tenkého, vláčného, neporézního materiálu jako je plastová fólie nebo gáza s ochranným potahem, který obklopuje nasákový materiál tamponu jako sukně a rozevírá se jako deštník když přijde do kontaktu s prostředím vagíny. Pás léčivé látky, nejlépe rozptýlené ve voskovitém nosiči, který roztává při teplotě lidského těla, obklopuje krytý tampon. Kontaktem s děložní tekutinou nebo menstruačním výtokem se zvětší objem tamponu, čímž se ochranná sukníčka rozevře jako deštník, přitlačí se na stěnu dělohy, čímž umožní aby se léčivo dostalo do kontaktu se sliznicí vagíny a účinně zabrání vsáknutí léčivé látky do tamponu.

U dalšího provedení prostředku pro podávání léku je tampon opatřen distálními vlákny s vysokou koncentrací farmaceutické látky. Tato vlákna zajišťují kontakt s děložním hrdlem a její přestup do tkáně dělohy.

Další provedení tamponového prostředku pro podávání léku je opatřeno vnější perforovanou trubicí koncentricky uspořádanou kolem axiální trubičky. Dále je prostředek opatřen distální částí z pěnové porézní látky, která v dehydrovaném stavu těsně obepíná vnější trubicí. Proximálně k částí z pěnové porézní látky je umístěn váček naplněný tekutou farmaceutickou látkou. Váček je propojen s vnější trubicí. Tampon je pokryt ochranným potahem. Na konci opačném váčku

má ochranný potah oválné zúžení, takže při povytažení tamponu z distálního konce potahu je tekutina z vaku vytláčena přes perforovanou vnější trubici do porézního pěnového materiálu.

U další provedení tamponového prostředku pro podávání léku je aplikační sloučenina prstencovitě nanesená kolem distálního konce. Při aplikaci léčiva je tato sloučenina v kontaktu se sliznicí vagíny. z distálního konce je do tamponu zaústěna axiálně uspořádaná trubice z nenasákavého materiálu. Tato axiální trubice přivádí proud krve k nasákavému materiálu přiléhajícímu k pěnovému poréznímu materiálu. Aplikační sloučeninou může být čípek, pěna, pasta nebo gel.

Provedení podle vynálezu mohou zahrnovat tamponové prostředky standardní délky, mohou však mít i větší délku, což usnadní jejich zavedení do větší blízkosti či kontaktu s hrdlem dělohy.

Příklady provedení prostředků podle vynálezu jsou uvedeny na obr. 3 až 21.

Na obr. 3 je v příčném řezu, ve svislé poloze, znázorněna část ženských reprodukčních orgánů, včetně dělohy a vagíny a na obr. 4 v příčném řezu znázorněn boční pohled na orgány uvedené na obr. 3. Děloha 2 je svalový orgán obklopující děložní dutinu 4 a vybíhající hrdlem 5 dělohy k děložnímu čípku 6. Vagina 8 je vymezena svalovou trubicí 10 vedoucí od hrdla 5 dělohy a je zakončena malými pysky 12 a velkými pysky 14. Cévy nacházející se ve stěnách vagíny 8 komunikují s neznázorněným vaskulárním a lymfatickým systémem děložního svalstva.

Na obr. 5 jsou v příčném řezu znázorněny orgány vyobrazené na obr. 3 spolu s umístěním systému 16 pro aplikaci léčiva ve vagíně 8. V uvedené poloze dochází k intravaginálnímu zavedení léčiva do dělohy pomocí vaskulárního a lymfatického systému vagíny. Tento koncept byl zdokumentován a potvrzen pokusy na zvířatech.

Na obr. 6 až 14 jsou znázorněna různá provedení tampónovitých prostředků, které mohou být použity pro aplikaci léčiv ke snížení bolesti při menstruaci při využití postupu podle vynálezu. Při použití prostředku typu tamponu existují početné metody pro vpravení léčivé látky do takového prostředku. Léčivá látka může být např. vpravena do gelovitého bioadhezivního rezervoáru na konci prostředku nebo

k němu uchycena jako pásek. Alternativně může být léčivá látka ve formě práškového materiálu umístěného na konci tamponu. Léčivou látkou mohou být také napuštěna vlákna na konci tamponu, např. rozpuštěním léčivé látky ve farmaceuticky přijatelném nosiči a napuštěním vláken tamponu takovým roztokem léčivé látky. Léčivá látka může být také rozpuštěna v materiálu tvořícím povlak špičky tamponu. Alternativně může být léčivá látka vpravena do čípku vloženého do zakončení tamponu.

Prostředek ve formě tamponu může být vytvořen tak, aby svým tvarem napomáhal aplikaci léčiva. Tampon může být například vytvářen tak, aby tvarem odpovídal tvaru posterior fornix a tvaru stydkých kostí a upraven tak, že se rozevře natolik, aby poskytoval maximální styčnou plochu pro přestup léku. Je-li lék uložen v rezervoáru na povrchu prostředku, musí být zaručena jeho stálá poloha vůči sliznici vagíny, aby uvolňování léčivé látky probíhalo s očekávaným průběhem.

Prostředek ve formě tamponu může být také vytvořen tak, že má proměnný absorpční profil. Např. okrajová oblast s obsahem léku může být oproti přilehlým oblastem vytvořena tak odlišně, aby léčivá látka byla nucena se rozptýlit ven do přiléhající tkáně a nevpíjela se do své části tamponu. Alternativně může být vytvořen nesavý kanálek kolem děložního hrdla po délce asi jednoho centimetru, čímž by se minimalizovala možnost vyplavení léčiva menstruačním výtokem.

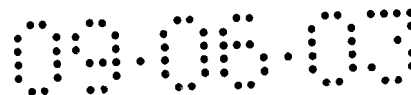
Uvolňování léku z tampónového přípravku může být časově řízené aby bylo dosaženo správné koncentrace léku v děloze po dobu nasazení tohoto prostředku, což je obvykle jedna až osm hodin.

Obr. 6 představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 a první provedení tampónového systému pro aplikaci léčiva podle vynálezu. Aplikační prostředek 22 se skládá ze svého válcového tampónu 24 zhotoveného z vláknitého materiálu, např. bavlny, kolem jehož distálního konce 26 je prstencovitě rozprostřena aplikovaná sloučenina 28. Pomocí tohoto aplikačního prostředku 22 je aplikovaná sloučenina 28 umístěna do kontaktu s horním epitelem 18 vagíny 8 a posterior fornix 20 pro přestup léčiva do těchto tkání. Aplikovanou sloučeninou 28 může být prstencovitý čípek, pěna pasta nebo gel obsahující vhodné aplikační komponenty. Během menzesu je výtok z dělohy absorbován tamponem 24, čímž je zamezeno, aby odplavil léčivou sloučeninu.

Obr. 7 představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu s druhým provedením tampónového systému pro aplikaci léku podle vynálezu. U tohoto provedení je aplikační prostředek 32 opatřen neporézní trubici 34 která díky svému axiálnímu uspořádání v pracovní poloze navazuje na děložní čípek 6 a může tak odvádět menstruační výtok k savému materiálu válcovitého tamponu 36 zhotoveného z vláknitého materiálu, např. bavlny. Neporézní trubice 34 brání styku výtékající tekutiny s prstencovitou vrstvou 38 léku.

Obr. 8 představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu s třetím provedením tampónového systému pro aplikaci léčiva podle vynálezu. U tohoto provedení je aplikační prostředek 42 opatřen distální částí 43 z porézního pěnového materiálu, která má po zavedení tvar pohárku. Ve středu této distální části 43 je umístěna neporézní trubice 44, která je určena pro odvod výtoku krve do savého materiálu přiléhajícího k distální části 43. Porézním materiálem distální části 43 je preferenčně měkký, lehký, fyziologicky inertní pěnový materiál z polyuretanu, polyesteru, polyeteru, popsaného např. ve spise US 4309997 nebo jiného materiálu, jako je kolagen, popsaný ve spise US 5201326. Axiálně uspořádaná trubice 44 je preferenčně z nenasákavého fyziologicky inertního materiálu, jako je guma nebo plast a může být na svém vnitřním povrchu potažena antikoagulantem. Přilehlý konec 46 trubice 44 je opatřen plastovým očkem 47, k němuž může být upevněna šňůrka 48 pro snazší vyjmutí aplikačního prostředku 42. Pohárkovitá distální část 43, která při aplikaci dosedne na děložní hrdlo 5 obsahuje lék, který je dodán do děložní tkáně.

Obr. 9A představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu se čtvrtým provedením tampónového systému pro aplikaci léčiva podle vynálezu. U tohoto provedení je aplikační prostředek 52 opatřen distální částí 54 z porézního, pěnového materiálu ve tvaru pohárku a k němu přiléhajícím savým tamponem 56. Porézní pohárek 54 má obroučku 58, která tvoří dosedací plochu pro styk s děložním hrdlem 5 a obsahuje vysokou koncentraci léku. Obroučka 58 porézního pohárku 54 je umístěna tak, že po aplikaci prostředku je mimo cestu výtoku. Aplikační prostředek 52 je opatřen šňůrkou 49 pro usnadnění vyjmutí aplikačního prostředku 52. Na obr. 9B je příčný

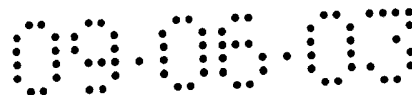


řez provedením aplikačního prostředku podle obr. 9A, vedený ve směru šipek 9B vyznačených na obr. 9A. Jak ukazuje obr. 9B, má obroučka 58 tvar prstence. Ten obsahuje lék ve vysoké koncentraci. Alternativně, jak ukazuje obr. 10, může být léčivá látka v celém objemu porézní pohárkovité části 55, nikoliv pouze v prstencovité okrajové oblasti 59 blízko děložního hrdla 5.

Obr.11A představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu s pátým provedením tampónového systému pro aplikaci léku podle vynálezu. U provedení podle obr. 10A je aplikační prostředek 62 ve vnější části opatřen savým tamponem 64 a v distální sekci 66 obsahuje rozpustný čípek nebo gelovou kapsli 67 naplněnou tekutou léčivou látkou. Gelová kapsle 67 má před rozpuštěním nebo uvolněním léčivé látky prstencovitý tvar, který dovoluje aby krev protekla středem do tamponu 64. Aplikační prostředek 62 je opatřen šňůrkou 68 pro usnadnění jeho vyjmutí. Na obr. 11B je příčný řez provedením aplikačního prostředku podle obr. 11A, vedený ve směru šipek 11B vyznačených na obr. 11A. Obr. 11B dokládá prstencovitý tvar gelovité kapsle 67 nebo čípku naplněného léčivou látkou.

Obr.12A představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu se šestým provedením tampónového systému pro aplikaci léku podle vynálezu. U tohoto provedení je aplikační prostředek 72 opatřen distální částí 74 z porézního, pěnového materiálu ve tvaru pohárku. Distální část 74 je opatřena výběžky 76, které jako prsty vybíhají směrem k posterior fornix 20 kolem děložního hrdla 5. Konce výběžků 76 obsahují vysoce koncentrovanou léčivou látku, která tak může být dodávána mimo oblast vytékající krve, proudící směrem k nasákavému tamponu 78, umístěnému na opačném konci prostředku než je distální část 74. Aplikační prostředek 72 je dále opatřen šňůrkou 79 pro jeho vyjmutí. Na obr. 12B je boční pohled na distální část 74 podle obr. 12A. Obr. 12B dokládá uspořádání výběžků 76, zasahujících do posterior fornix 20 kolem děložního hrdla 5.

Pro odborníka v oboru je zcela zřejmé, že pod pojem „prstencovitý“, použitý zde ve vztahu k tvaru části aplikačního prostředku s obsahem tekutého nebo polotuhého léčiva umístěné kolem válcovité části tohoto prostředku a přicházející do kontaktu s tkání stěn vagíny, se vztahuje i na všechny obdobné tvary, které



odpovídají povrchu vaginální tkáně a vnějšímu tvaru děložního hrdla 5. Použití pojmu „prstencovitý“ v uvedeném smyslu v žádném případě neomezuje vynález na použití takových prostředků, které děložní hrdlo 5 zcela, tj. po 360°, obklopují. Prostředky, které zaujmají rozsah menší než plných 360°, ale zajišťují dostatečný kontakt s tkání vagíny, aby dodaly dostatečné množství léku, spadají rovněž do rozsahu tohoto vynálezu.

Sloučeninou pro aplikaci léku, schopnou zaujmout prstencovitý tvar, jak ukazují obr. 6 a 7, může být savý materiál, který se v přítomnosti tekutiny nebo působením tělesného tepla roztáhne a zcela vyplní prostor mezi tampony 22,32 a tkání 18 vagíny. Obr. 13 znázorňuje aplikační prostředek prstencovitého tvaru, který neobklopuje děložní hrdlo 5 úplně. Jedná se o stejné prostředí, jaké je uvedené na obr. 4 a je zobrazeno sedmé provedení tampónového prostředku 80, jehož součástí je porézní sekce 85 z pěnového materiálu ve tvaru lžice. Na obr. 14 je boční pohled na tampónový prostředek 80 na obr. 15 je čelní pohled na tentýž prostředek. Porézní sekce 85 má prstencovitý tvar, ale neobklopuje děložní hrdlo 5 úplně. Navíc má výběžek 81, který při aplikaci zasahuje do oblasti posterior fornix 20. Léčivá látka přestupuje do stěny vagíny po celé délce lžícovitě tvarované porézní sekce 85.

Obr. 16 představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu s osmým provedením tampónového systému pro aplikaci léku podle vynálezu. U tohoto provedení je aplikační prostředek 82 opatřen savým tamponem 84. Koncová část tamponu 84, která je v doteku s děložním hrdlem 5, obsahuje léčivou látku o vysoké koncentraci. Jakmile vlána tamponu 84 nasáknou tekutinou, zvětší se objem tamponu 84 a jeho koncová část těsně obklopí děložní hrdlo 5. Krev bude nasávána přední částí tamponu 84, kde se vlákna stanou savějšími. I tento aplikační prostředek 82 je opatřen šňůrkou 88 pro snadnější vyjmutí prostředku.

Vhodným válcovým zásobníkem nebo aplikační trubičkou usnadňující zavedení prostředku a jeho skladování je pro člověka znalého konstrukce tampónů nasnadě. příklady jsou uvedeny ve spisech US 4,317, 447, US 3, 884,233 a US 3,902,493.

Výše popsaný aplikační prostředek se běžně použije tak, že se zasune do vagíny a sejme se aplikační trubička. Prostředek se dostane do styku s vnitřními stěnami vagíny a látka pro zlepšení penetrace spolu s mukoadhezivní složkou usnadní vstřebávání léku okolními cévami. Výsledkem je, že lék se do oběhového systému dostane ve vyšší koncentraci.

Obr.17 představuje v příčném řezu znázorněnou oblast vagíny přiléhající k děložnímu hrdlu 5 spolu s devátým provedením tampónového systému pro aplikaci léčiva podle vynálezu. U tohoto provedení je aplikační prostředek 92 ve vzdálenější části opatřen porézní sekcí 93 z pěnového materiálu, která v dehydrovaném stavu je, jak ukazuje obr. 18, pokryta ochranným pláštěm a těsně obepíná perforovanou vnější trubici 94. Perforovaná vnější trubice 94 je na svém vnějším konci propojena s váčkem 96, který je naplněn tekutou léčivou látkou, která není na výkrese vyznačena. Uvnitř perforované vnější trubice 94 je koncentricky s ní umístěna vnitřní trubice 95, která slouží jako cesta pro výtok krve do svého tamponu 97, umístěného vně vůči porézní sekci 93. Před zavedením, je aplikační prostředek 92 obalen povlakem 98, který je v místě mezi porézní sekcí 93 a váčkem 96 opatřen seškracením 99. Po zavedení aplikačního prostředku 92 do správné polohy je povlak 98 odstraňován a přitom je seškracením váček 96 stlačován. Tím je léčivá látka perforovanou vnější trubicí 94 vytlačována radiálním směrem 101 do porézní sekce 93, jak je naznačeno na obr. 19. Rovněž toto provedení je opatřeno šňůrkou 101 pro vyjmutí prostředku 92.

Dalším příkladem vhodného systému s řízenou aplikací léku podle vynálezu je vaginální kroužek. Vaginální kroužek je obvykle tvořen kroužkem nebo prstencem z inertního elastomeru pokrytého další vrstvou z elastomeru obsahující podávaný lék. Tyto kroužky mohou být snadno vloženy do vagíny, ponechány tam po požadovanou dobu, např. po sedm dní, a pak uživatelkou vyjmuty. Prstenec může obsahovat i třetí, vnější vrstvu, opět z elastomeru, která neobsahuje žádnou léčivou látku, ale umožňuje řízení rychlosti uvolňování léčiva. Případně může třetí vrstva obsahovat druhou léčivou látku a celý prstenec působit jako dvojitý aplikační prostředek. Léčivá látka může být obsažená v polyetylén-glykolu a rozložená po celém objemu silikonového elastomerového prstence, který tak tvoří zásobník léku určeného k aplikaci.

Pesary, tablety a čípky jsou dalšími příklady aplikačních prostředků, které lze použít v rámci předmětného vynálezu. Takové systémy již byly použity pro vaginální aplikaci léčivých látek a steroidů a byly v literatuře rozsáhle popsány.

Dalším příkladem aplikačního prostředku, který lze použít v rámci předmětného vynálezu, je vaginální houba. Požadovaná farmaceutická látka může být vpravena do silikonové matrice, kterou je potažena válcovitá polyuretanová houba, která sama o sobě žádný lék neobsahuje. I tento postup je z literatury znám.

Dalším příkladem jsou bio-adhesivní tablety. Takové bio-adhesivní systémy používají hydroxy-propyl-celulózu a poly-akrylovou kyselinu. Jako součást příslušného složení prostředku dovolují uvolňování léku až po dobu pěti dní.

### III. Léčení osteoporózy, Pagetovy nemoci a příbuzných nemocí kostí a kostry.

Způsob léčení osteoporózy, Pagetovy nemoci a souvisejících nemocí kostí kostry je založen na skutečnosti, že horní vagína je natolik hojně protkaná krevními cestami napojenými na celkový krevní oběh, že transvaginální aplikace bisfosfonátů představuje výhodnější postup, jak tento lék dodat do tělního oběhu. Bisfosfonáty je tak možno dodat do oběhu a kostí v mnohem větší koncentraci, než je možno dosáhnout orální aplikací.

Navíc, léčení osteoporózy nebo jiných nemocí kostí, jak je dále uvedeno, může dále zahrnovat podávání sloučeniny, která kromě bisfosfonátu obsahuje estrogen, nebo alternativně může být estrogen systémově podáván ve spojení s transvaginální aplikací bisfosfonátu. Podle dalšího alternativního postupu může použitý aplikační prostředek obsahovat exotermickou složku nebo elektricky stimulující prostředek pro uvolňování léku z aplikačního prostředku.

Výsledkem uvedené přímé aplikace bisfosfonátů je vyšší systémová biologická dostupnost bisfosfonátů, aniž by byla provázena nežádoucími nepříznivými reakcemi. Koncepte transvaginální aplikace několika různých látek do krve byla odzkoušena na králících. Králík představuje klasický model pro studium transvaginálního podávání léčiv a přenesení poznatků na člověka se obecně ukazuje jako možné.

Nejpříznačnější ukázkou tohoto pojetí jsou výsledky dosažené s alendronátem, jak je popsáno v příkladu 4. Studie popisované v příkladu 4 prokazují, že

transvaginální aplikace představuje výhodnější využití léku než je tomu při intravenózní aplikaci.

#### A. Léčení osteoporózy.

Hlavní snahou při běžné, antiresorpční terapii osteoporózy je zpomalit nebo zastavit úbytek kostní hmoty. Ačkoliv tyto terapie vykazují nárůst minerální hustoty kostí, efekt je pouze přechodný a po dobu jednoho roku zůstává hladina minerální hustoty kostí stabilní. Pokud léčba alendronátem pokračuje, trvalé zlepšení se dostaví až ve druhém a třetím roce.

#### B. Léčení postmenopazální osteoporózy.

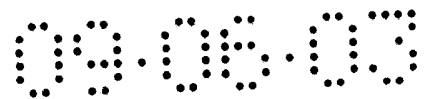
Osteoporóza je chorobnou křehkostí kostí, kterou charakterizuje nerovnováha změn probíhajících v kostech, kdy resorpce kostí převyšuje jejich tvorbu. Zrychlená resorpce kostí je základní fyziologickou chorobou způsobující úbytek kostní hmoty jak v období po menopauze, tak v souvislosti se stárnutím. Dále, narůstající změna kostí je sama o sobě rizikovým faktorem pro vznik zlomenin, bez ohledu na minerální hustotu kostí. Nedávné studie účinků etidronátu, pamidronátu a alendronátu prokázaly schopnost těchto látek potlačit změny v kostech a udržet nebo zvýšit kostní hmotu. Jak rozsáhlé studie účinků alendronátu, tak dlouhodobé studie klodronátu u pacientů s vysokým rizikem vzniku zlomenin, léčených etidronátem, prokázaly sníženou míru vzniku zlomenin. Vyjma nesnášenlivosti aminobisfosfonátů horním zažívacím ústrojím, jsou tyto léčivé látky velmi dobře lidským organismem přijímány.

Bisfosfonáty jsou slibnou alternativou estrogenu pro léčení pacientů s úbytkem kostní hmoty a zejména těch, kteří trpí osteoporózou.

#### C. Léčení Pagetovy nemoci

Pagetova nemoc kostí je lokalizovaná monostotická nebo polyostotická choroba, kterou charakterizují změny kostí, zvýšená remodelace kostí, hypertrofie kostí a abnormální struktura kostí, které u takto postižených pacientů vedou k bolestem a deformacím kostí. Ke komplikacím patří zlomeniny kostí, neoplastická degenerace nebo osteoartritida kloubů. Krátkodobým cílem léčby je zmírnit bolesti v kostech, dlouhodobým cílem je minimalizovat nebo zabránit postupu nemoci.

U pacientů, kteří jsou úspěšně léčení bisfosfonáty, jako jsou alendronát a pamidronát, se během léčení vytváří nová kostní hmota, jejíž struktura je ale spíše



vrstevnatá než tkaná. Tato histologická změna je provázena zlepšeními stavu pacienta z hlediska klinického, biochemického a radiografického. Pomocí nových bisfosfonátových léčiv je nyní možno dosáhnout potlačení projevů nemoci.

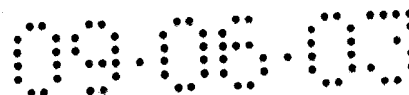
#### D. Metastázy rakoviny prsu.

Klinický výzkum prováděný během posledního desetiletí potvrdil naděje vkládané do bisfosfonátů při léčbě pacientů s metastázemi rakoviny v kostech jako následek rakoviny prsu a jiných maligních nádorů. Jejich postavení roste také při léčbě zhoubných nádorů kostní dřeně, myelomů a osteoporózy. Současný onkologický výzkum se zaměřuje na jejich možné využití při prevenci kostních onemocnění vyvolaných maligními chorobami a vzniku metastáz v kostech, zatímco základní výzkum pracuje na sloučeninách s vyšším léčivým potenciálem a snad i vyšší terapeutickou účinností.

Jedním z prvních zkoumaných bisfosfonátů byl etidronát, který se ukázal jako účinná látka při zvládnutí maligní hyperkalkemie a při orálním, přerušovaném podávání aplikace tohoto léčiva při osteoporóze došlo ke snížení úbytku kostní hmoty. Klodronát se ukázal jako účinná látka proti hyperkalkemii a pro tento účel může být podáván jednorázově intravenózně. Klodronát je u některých pacientů také účinný při snižování bolestí v kostech a pro zlepšení pohyblivosti. Při orální aplikaci, stejně jako pamidronát, může omezit komplikace vyvolané rakovinou prsu, jako je hyperkalkemie, lomivost kostí a bolesti v kostech. Mohou u něj nastat menší vedlejší účinky v zažívacím ústrojí, než je tomu při orální aplikaci pamidronátu. Objevují se důkazy, že bisfosfonáty mohou zpomalit nebo zabránit jak klinickému výskytu metastáz v kostech, tak omezit vznik dalších komplikací v kosterní soustavě.

#### E. Běžný způsob léčby transvaginální cestou.

Všeobecně lze říci, že způsob léčení podle vynálezu zahrnuje intravaginální aplikaci léčivého prostředku s obsahem bisfosfonátu, zvoleného ze skupiny skládající se z alendronátu, risedronátu, klodronátu, pamidronátu, etidronátu, tiludronátu, neridronátu a ibandronátu jako léku proti osteoporóze a to jako součást farmaceuticky přijatelného netoxického nosiče kombinovaného s vhodným aplikačním prostředkem nebo systémem umožňujícím přenos léku



transvaginální cestou, tj. prostřednictvím sliznice vagíny, do krevního oběhu a do kostí.

Systémy a postupy podle vynálezu přináší několik výhod oproti orální aplikaci léku. Zaprvé, lék je do oběhu vpraven ve zvýšené koncentraci, neboť je vyloučena cesta léku zažívacím ústrojím. Tím je při transvaginální aplikaci dosažena vyšší biologická dostupnost léku do krve než je tomu při orálním nebo intravenózním způsobu podávání léku, jak je popsáno výše. Zadruhé, vyloučením zažívacího ústrojí je sníženo biologické zatížení jater. Zatřetí, využitím vynálezu se vytvoří natolik trvalá zásoba léku, že lék přichází do oběhu průběžně a bez přerušení po dlouhé časové období. Začtvrté, a to je velmi důležité, sníží se vedlejší účinky, zejména podráždění a záněty jícnu a sliznice žaludku. Např. prokázané nežádoucí potíže žaludečního ústrojí, pozorované při orální aplikaci léčiva a zde popsané, při transvaginální aplikaci léčiva nevznikají.

Další přínosy vynálezu jsou zřejmé z následujících popisů příkladných provedení, která jsou uvedena pro ilustraci vynálezu, ale nepředstavují jeho omezení pouze na tato provedení.

#### PROSPĚŠNOST.

Současný způsob podávání bisfosfonátů orální cestou sebou přináší nedostatečnou biologickou dostupnost aktivní farmaceutické látky a/nebo nežádoucí vedlejší účinky projevující se toxicitou zažívacího ústrojí. Skutečnost, že potrava omezuje vstřebávání těchto látek, znamená, že dávkování je neobyčejně nepohodlné.

Způsob transvaginálního podávání léčivé látky a její složení zde popsané jsou dostatečné pro aplikaci terapeuticky účinné dávky bisfosfonátů.

#### Příklad 1

##### Příprava vaginálního čípku s obsahem alendronátu

Tento příklad popisuje postup při přípravě vaginálních čípků.

Dávka alendronátu byla 0,14 mg/kg hmotnosti. K běžné sloučenině alendronátu byl přidán jeho radioaktivní izotop  $^3\text{H}$  o aktivitě 4 - 7  $\mu\text{Ci}$ .

Vaginální čípky byly připraveny 24 hodin před každým experimentem. Základními složkami každého čípku byly SUPPOCIRE AS2, v množství 75 % hmot.,

hydroxypropyl-methylcelulóza, HPMC, v množství 10 % hmot., představující mukoadhezivní látku a TRANSCUTOL, v množství 15 % hmot., jako látka zlepšující vstřebávání.

Pro přípravu 8 čípků bylo odváženo 4,5 g Suppocire, 0,60 g HPMC a 0,90 g Transcutolu, vypočtená dávka léčiva a jeho radioaktivního izotopu. Suppocire byl rozpuštěn v jednorázově použitelném, polypropylenovém kelímku o obsahu 100 ml, který byl zavěšen ve vodě o teplotě 50 °C. Hmota byla promíchávána až do úplného roztavení. Pak byly přidány a vmíchány HPMC a Transcutol. Do teplého roztoku byla přidána léčivá látka spolu s jejím radioaktivním izotopem. Teplá směs byla nalita do trubičkovitých forem o délce 2 cm. Trubičkovité formy byly ve svislé poloze uloženy na skleněné desce o teplotě ledu a drženy v chladu až do okamžiku použití. Před každým experimentem byly čípky zváženy pro stanovení a potvrzení skutečné dávky léku.

### Příklad 2

#### Příprava vaginálního čípku s obsahem pamidronátu

Tento příklad popisuje postup při přípravě vaginálních čípků s obsahem pamidronátu.

K dávce běžného pamidronátu o velikosti 0,20 mg/kg tělesné hmotnosti byl přidán jeho radioaktivní izotop, <sup>14</sup>C-Pamidronát.

Všechny ostatní kroky při přípravě pamidronátových čípků jsou stejné, jak je uvedeno v příkladu 1, pouze alendronát je nahrazen pamidronátem.

Čípky s obsahem jiných bisfosfonátů jsou připravovány stejným způsobem, pouze jejich obsah se může měnit.

### Příklad 3

#### Studie farmakokinetiky alendronátu

Tento příklad popisuje postup při studii farmakokinetiky alendronátu při jeho intravaginální aplikaci a transvaginálním vstřebávání.

Dávka alendronátu v množství 0,15 až 0,60 mg/kg tělesné hmotnosti byla rozpuštěna v 0,5 ml dimetyl-sulfoxidu. Do studené látky byl těsně před intravenózní aplikací přidán radioaktivní izotop, <sup>3</sup>H-alendronát o aktivitě 4 - 7 μCi.

Studie byly provedeny na samicích novozélandského králíka o váze 2,8 až 3,5 kg., které byly aklimatizovány na prostředí alespoň 48 hodin před každým pokusem.

Farmakokinetické studie byly provedeny jak pro intravenózní, tak pro orální i transvaginální režimy podávání léku. V první sérii experimentů byla léčivá látka podávána intravenózně a byl stanoven počáteční biologický poločas zkoumaného léčiva. V druhé sérii experimentů byly u stejného zvířete porovnávány výsledky intravenózní a transvaginální aplikační cesty.

Pro stanovení biologického poločasu léku, bylo každá zvíře po 18 hodinovém nočním půstu premedikováno ketaminem, intramuskulární dávkou 35 mg/kg hmotnosti, xylazinem, intramuskulární dávkou 5 mg/kg hmotnosti a atropinem, intramuskulární dávkou 0,5 mg/kg hmotnosti. Každá ramlice byla intubována a držena v narkóze dávkou isofluranu, 1 - 3 %. Životní projevy byly během experimentu monitorovány pomocí pulsního oximetru. Tělesná teplota zvířat byla udržována konstantní pomocí vyhřívané podložky. Intravenózní přístup byl zajištěn pomocí teflonového katetru velikosti 22 zavedeného do vnější cévy v uchu. Intra-arteriální přístup byl zajištěn pomocí teflonového katetru velikosti 22 zavedeného do centrální tepny v uchu.

Směs léku a jeho radioaktivního izotopu byla vstříknuta do ušní cévy během 10 až 2 minut. Z tepny byly odebírány vzorky krve v časových intervalech 6, 15, 30, 45 minut, 2, 4, 6, 8, 10, 12 a 24 hodiny, měřeno od okamžiku vstříku léku. Vzorky krve v množství 1 ml byly umístěny do polypropylenové trubičky s obsahem EDTA. Krevní vzorek byl na 10 minut vložen do odstředivky pracující s rychlostí 2000 ot/min. Krevní plasma v množství 0,5 ml byla umístěna do scintilační zkumavky. K vzorkům krevní plasmy bylo přidáno 0,5 ml tkáňového rozpouštědla a vzorky byly promíchávány po dobu 30 sekund. Pak bylo přidáno 10 ml scintilační směsi Hionic-fluor a vše znovu promícháváno po dobu 60 sekund a následně umístěno na scintilační čítač.

Pro experimenty s transvaginální aplikací léku byly připravené vaginální čípky uloženy na ledu. Čípky byly zavedeny do vagíny zvířete, do hloubky 7 až 8 cm, pomocí trubice plastové pipety a tuberkulínové injekční stříkačky jako pístu. Krevní vzorky byly odebírány v časových intervalech 6, 15, 30, 45 minut, 2, 4, 6, 8, 14, 20 a 24 hodiny, měřeno od okamžiku vložení čípku.

Před intravaginální aplikací léku se zvíře nechalo zotavit z anestéze a bylo ponecháno 7 dní v klidu aby vymizely veškeré stopy intravenózně podané léčivé látky.

Alendronát byl aplikován výše popsaným způsobem a rovněž orálně. Jak ukazuje Tab. 1, úroveň alendronátu v plasmě při intravenózní a transvaginální aplikaci byly patnáctkrát vyšší než při orální aplikaci a udržely se po delší časové údobí.

#### Příklad 4

##### Příprava gelu s obsahem alendronátu pro intravaginální aplikaci.

Tento příklad popisuje postup přípravy gelové sloučeniny.

Do 250 ml isotonického roztoku chloridu sodného v destilované vodě zahřátého na 80 °C bylo za stálého míchání přidáno 1,5 g Methocelu. Výsledná směs byla po 2 hodiny ponechána při pokojové teplotě aby zchladla. Pak bylo 120 mg alendronátu smícháno s 10 mg Tween 80. Tato směs byla isotonickým roztokem doplněna na celkový objem 500 ml, přidána do gelu a důkladně promíchána. Výsledná gelová hmota byla vpravena do intravaginálního tamponu.

#### Příklad 5

##### Příprava tekutého přípravku s obsahem pamidronátu pro intravaginální aplikaci.

Tento příklad popisuje postup přípravy lotionu, tekutého přípravku, s obsahem pamidronátu.

50 mg pamidronátu bylo přidáno do 1,0 ml standardního lotionu, výrobku spol. Jergens. Směs byla promíchávána dokud se pamidronát v roztoku rovnoměrně nerozptýlil.

#### Příklad 6

##### Příprava gelu s obsahem klodronátu pro intravaginální aplikaci.

Tento příklad popisuje postup přípravy sloučeniny s obsahem klodronátu.

200 mg klodronátu bylo přidáno do 1,0 ml gelu obsahujícího tyto složky : glycerin, minerální olej, polykarbofil, karbomer 934P, hydrogenovaný palmový olej, glycerid, hydroxid sodný, kyselinu sorbovou a destilovanou vodu.

Výslednou sloučeninou byl napuštěn dílec tamponovitého prostředku.

### Příklad 7

#### Příprava vaginálních čípků s obsahem bisfosfonátu.

Tento příklad popisuje postup přípravy vaginálních čípků s obsahem bisfosfonátu pro použití v humánní medicíně.

Čípky pro intravaginální aplikaci u žen jsou připravovány podle stanoveného dávkování s použitím bisfosfonátového léčiva z řady alendronat, risedronat, clodronat, etidronat, pamidronat, tiludronat a neridronat. Všechny postupné kroky při přípravě těchto léčivých čípků jsou stejné jak je uvedeno v příkladě 1, není však použit žádný radioaktivní izotop a je dávka obsahuje terapeutické množství léku.

Množství intravaginálně aplikovaného léku nezbytné pro dosažení požadované dávky závisí na koncentraci aktivní složky použité sloučeniny. Rozsah terapeutických dávek pro intravaginální aplikaci sloučeniny podle vynálezu se mění podle tělesných dispozic léčené osoby a stupně postižení.

### Příklad 8

#### Příprava vaginálních tamponů s léčivým účinkem.

Tento příklad popisuje postup přípravy prostředku s léčivým účinkem dle vynálezu. Přípravy vaginálních tamponů s léčivým účinkem probíhá v podstatě tak, jak je popsáno v příkladě 7. Léčivé látky vyjmenované v příkladě 7 jsou přidány k materiálu tamponu, což mohou být gely, krémy, masti, prášky, roztoky, suspenze, emulze nebo čípky a to před tím, než je tampon vyroben nebo napuštěním prefabrikovaného tamponu roztokem, suspenzí, emulzí nebo jiným tekutým přípravkem. Množství léku je voleno tak, že vaginální tampon zajišťuje podání alespoň tak vysoké dávky jak je uvedeno v příkladě 8, přičemž tato dávka je vstřebána organismem transvaginální cestou.

### Příklad 9

#### Vaginální mast

Vaginální mast podle vynálezu obsahuje olejovou fázi a vodnou fázi.

olejová fáze  
lanolin s acetylovou skupinou

vodná fáze  
voda

minerální olej 70  
 Amerchol L-500  
 Amerchol CAB  
 mikrokristalický vosk  
 cetylalkohol  
 Brij 52  
 Brij 58

bisfosfonát  
 konzervační přísada  
 mukoadhezivní látka

Při přípravě masti je bisfosfonátové léčivo, zvolené ze skupiny skládající se z alendronátu, klodronátu, tiludronátu, pamidronátu, etidronátu, ibandronátu, neridronátu, risedronátu, zoledronátu nebo alpadronátu, rozpuštěno ve vodné fázi a pak je přidána olejová fáze a obě fáze jsou řádně promíchány.

#### Příklad 10 Vaginální krém

Vaginální krém obsahuje složky fáze A a složky fáze B.

fáze A  
 destilovaná voda  
 borax  
 metylparaben  
 bisfosfonát

fáze B  
 lehký minerální olej  
 syntetický včelí vosk  
 čistý glycerylmonostearát  
 propylparaben

Metylparaben, borax a bisfosfonát jsou rozpuštěny ve vodě. Propylparaben je rozpuštěn za neustálého míchání ve směsi ostatních složek fáze B. Hotová fáze B je pak za stálého míchání přidána do fáze A.

#### Příklad 11

##### Vaginální prášek

Vaginální prášek je připraven rozpuštěním hydropropylcelulózy ve vodě za stálého ohřívání. Směs je mírně ochlazená a je přidán bisfosfonát. Směs je pak lyofilizována, tj. sublimačně sušená.

#### Příklad 12

##### Vaginální tablety

Tablety pro vaginální aplikaci léčiva se zhotovují buď granulací za vlhka nebo přímým lisováním. Použijí se následující komponenty :

mikrokristalická celulóza  
 bezvodá laktóza

crosscarmellose sodium  
stearát hořečnatý  
bisphosfonát

Příklad 13

Vaginální kapsle

Vaginální kapsle je připravena naplněním kapsle či tobolky práškem připraveným postupem podle příkladu 12.

Ač je vynález popsán na základě výše uvedených provedení, osobě znalé oboru je jasné, že lze použít i různé modifikace, náhrady, vynechat nebo přidat další složky, aniž by se tím odchýlil od podstaty předmětného vynálezu, vymezeného pouze následujícími nároky.

## PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob transvaginální aplikace bisfosfonátů pro léčení a prevenci osteoporózy, Pagetovy nemoci, nemocí kostí nebo kostry nebo metastáz rakovinových onemocnění u osob ženského pohlaví, **vyznačující se tím**, že sestává z aplikace sloučeniny nebo prostředku obsahujícího sloučeninu s obsahem bisfosfonátu do sliznice nebo tkáně vagíny.
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že aplikovaná sloučenina dále obsahuje mukoadhezivní látku, látku zlepšující vstřebávání a netoxický nosič.
3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že bisfosfonát je látka zvolená ze skupiny zahrnující alendronát, klodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, neridronát, risedronát, zoledronát a alpadronát.
4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že bisfosfonát je přes sliznici vagíny vstřebatelný do krevního oběhu pomocí sloučeniny nebo prostředku s obsahem bisfosfonátu vloženého do vagíny.
5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že sloučeninou je vaginální čípek, vaginální krém, vaginální tableta, vaginální pěna, vaginální mast, vaginální kapsle nebo vaginální mikrokapsle.
6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že sloučenina je aplikována přímo intravaginálně nebo je součástí intravaginálního prostředku.
7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že intravaginálním prostředkem je tampón, tampónovitý přípravek, čípek, kapsle, pesar, kroužek, pohárek nebo hubka.

8. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že sloučenina je ve formě zásobníku pro řízené, průběžné uvolňování a dodávání bisfosfonátu po údobí několika dní.
9. Farmaceuticky přijatelná intravaginální sloučenina pro intravaginální aplikaci bisfosfonátů pacientu ženského pohlaví, přičemž tato sloučenina obsahuje účinné množství bisfosfonátu.
10. Sloučenina podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že je vytvořena jako vaginální čípek, tableta, kapsle, bioadhezivní mikročástice, krém, lotion, pěna, mast, pasta, roztok nebo gel.
11. Sloučenina podle nároku 9, **vyznačující se tím**, že bisfosfonát je látka zvolená ze skupiny zahrnující alendronát, klodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, neridronát, risedronát, zoledronát a alpadronát.
12. Sloučenina podle nároku 11, **vyznačující se tím**, že dále obsahuje netoxický nosič, mukoadhezivní látku, látku podporující pronikání nebo látku zlepšující vstřebávání.
13. Sloučenina podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že nosičem je lipofilní nebo hydrofilní látka.
14. Sloučenina podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že mukoadhezivní látkou je látka zvolená ze skupiny alginát, pektin, celulóza a deriváty celulózy.
15. Sloučenina podle nároku 13, **vyznačující se tím**, že mukoadhezivní látkou je hydroxypropyl-metylcelulóza.

16. Sloučenina podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že látkou podporující pronikání je látka zvolená ze skupiny zahrnující žlučovou sůl, organické rozpouštědlo, etoxydiglykol a esterifikovaný tuk.

17. Sloučenina dle nároku 16, **vyznačující se tím**, že obsahuje 1 až 10 % hmot. bisfosfonátu, 60 až 90 % hmot. lipofilního nebo hydrofilního nosiče, 5 až 25 % hmot. mukoadhezivní látky a 5 až 25 % hmot. látky podporující pronikání.

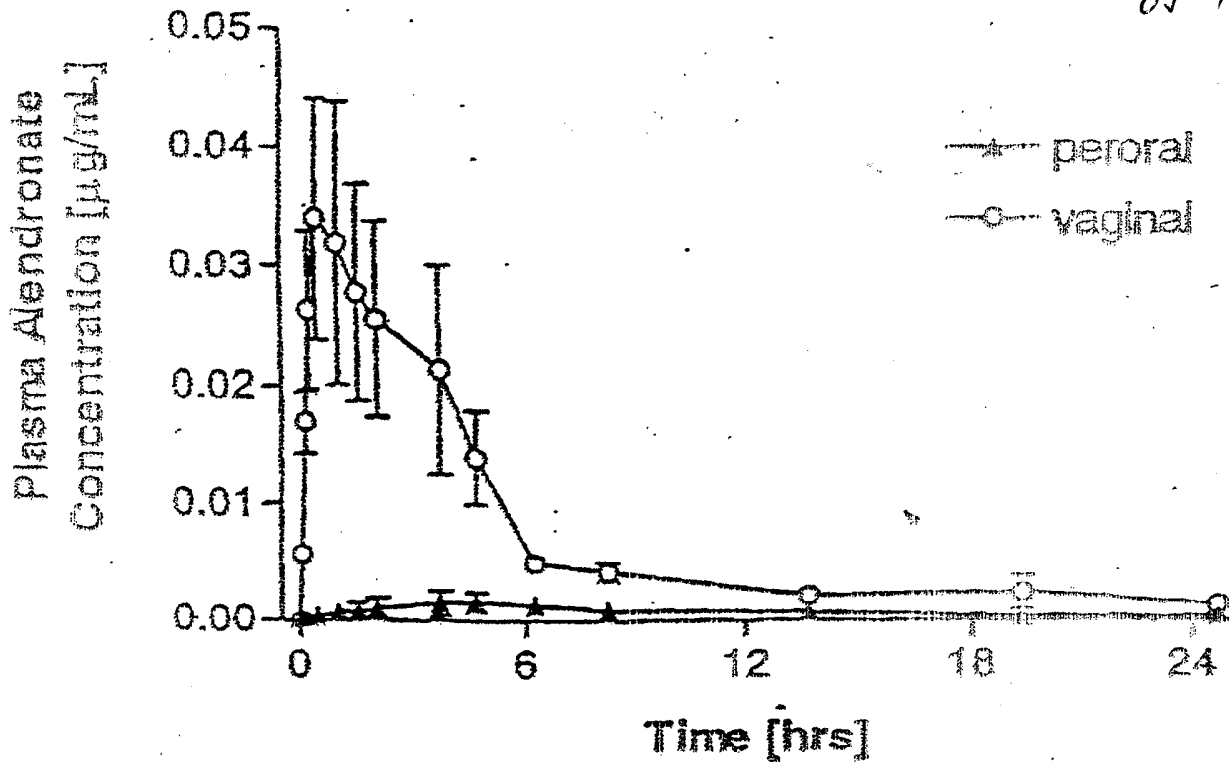
18. Sloučenina podle nároku 12, **vyznačující se tím**, že nosičem je glycerin, minerální olej, polykarbofil, karbomer 934P, hydrogenovaný palmový olej, glycerid, hydroxid sodný, kyselina sorbová,

19. Intravaginální prostředek pro aplikaci bisfosfonátů do sliznice nebo tkáně vagíny, obsahující sloučeninu s obsahem bisfosfonátu zvoleného ze skupiny zahrnující alendronát, klodronát, etidronát, pamidronát, tiludronát, ibandronát, neridronát, risedronát, zoledronát a alpadronát, přičemž prostředkem je tampon, intravaginální kroužek, proužek, pesar, kapsle, tableta, vaginální čípek, vaginální hubka, bioadhezivní tableta nebo bioadhezivní mikročástice.

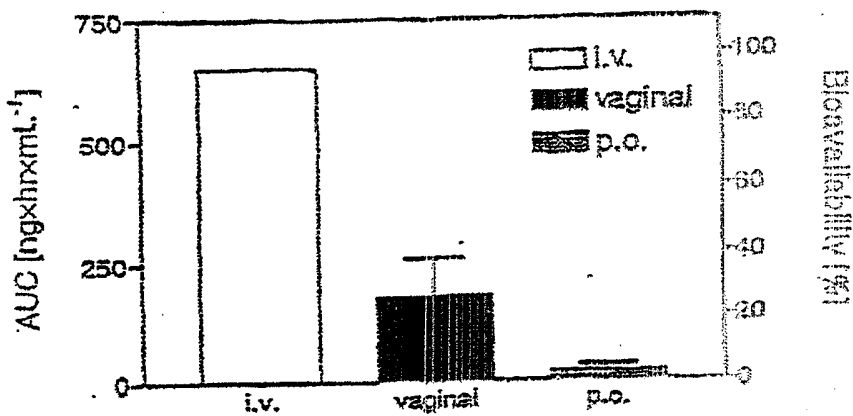
20. Intravaginální prostředek podle nároku 19, **vyznačující se tím**, že sloučenina má formu krému, tekutého přípravku, pěny, masti, roztoku nebo gelu.

09.06.03

07-494

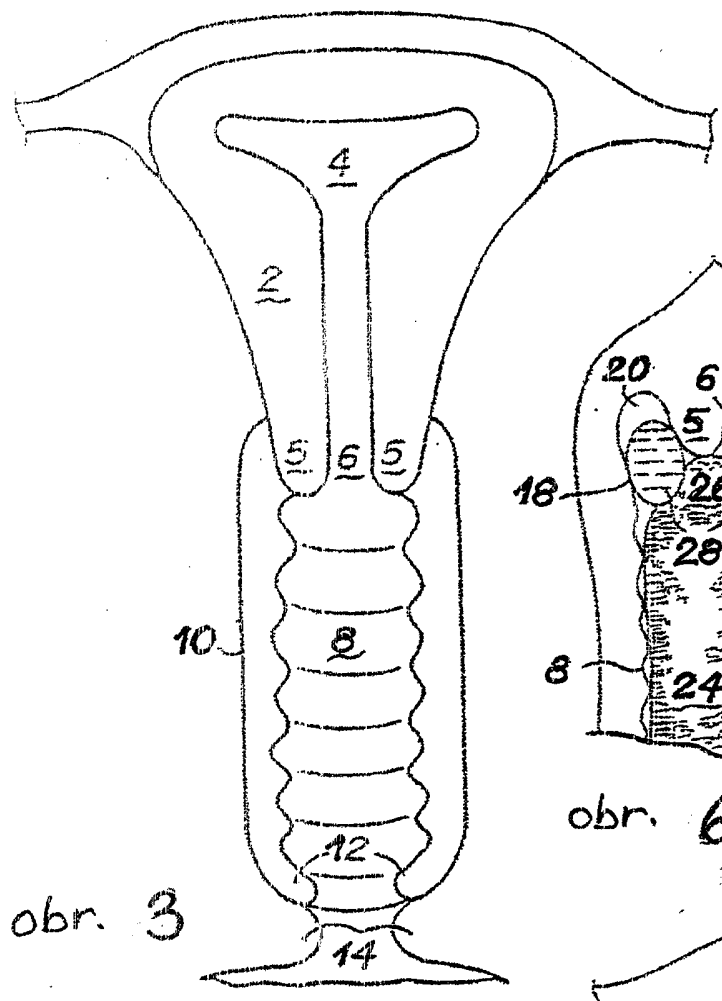


obr. 1

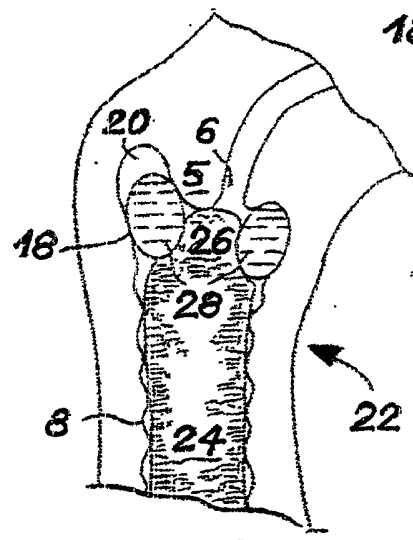


i.v. = 9.15 mg/kg<sup>-1</sup>  
vaginal = 0.14 mg/kg<sup>-1</sup>  
peroral = 0.22 mg/kg<sup>-1</sup>

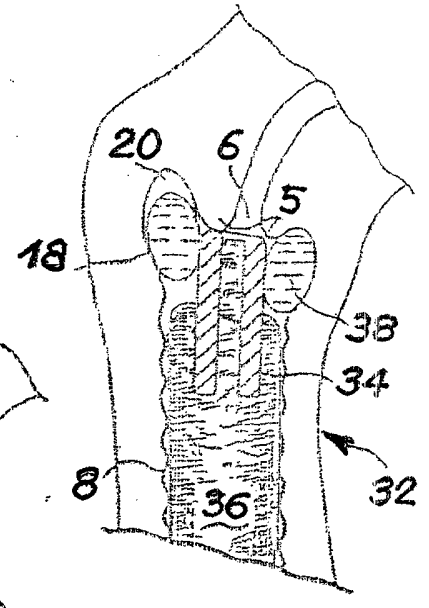
obr. 2



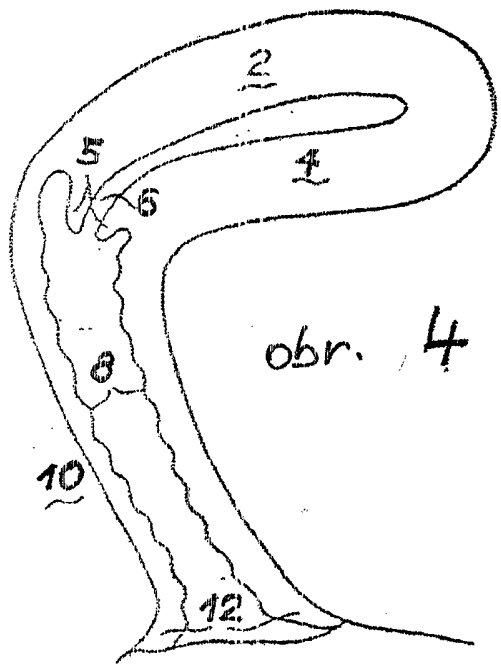
obr. 3



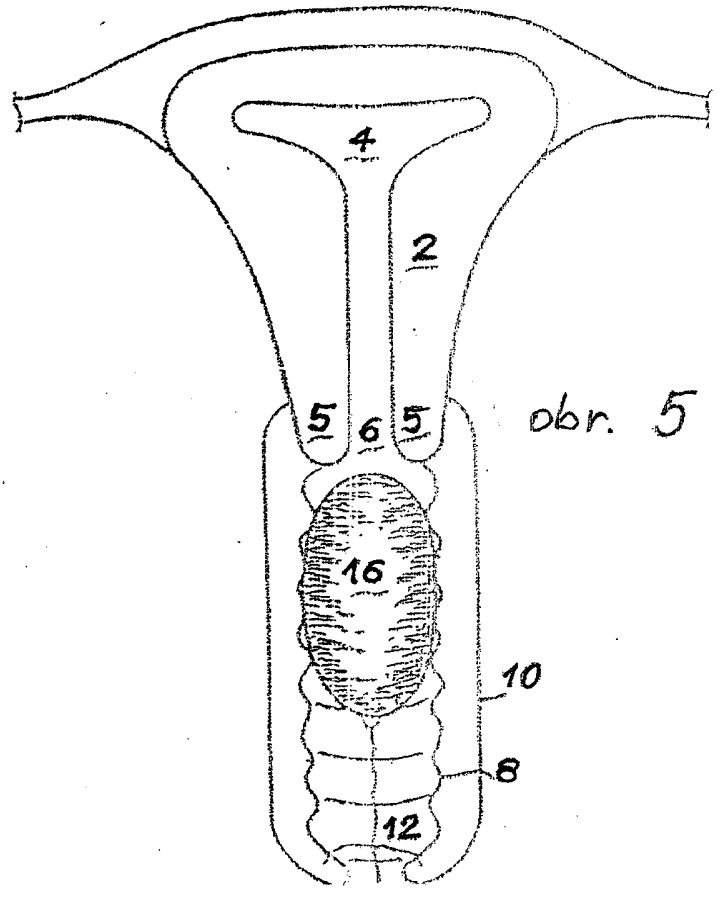
obr. 6



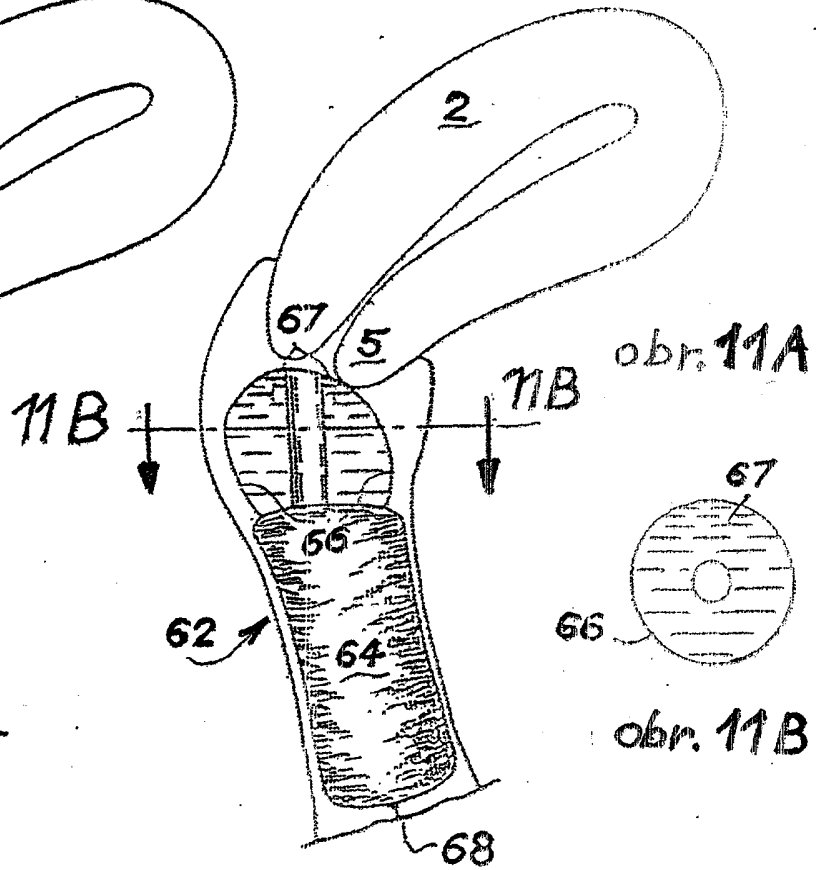
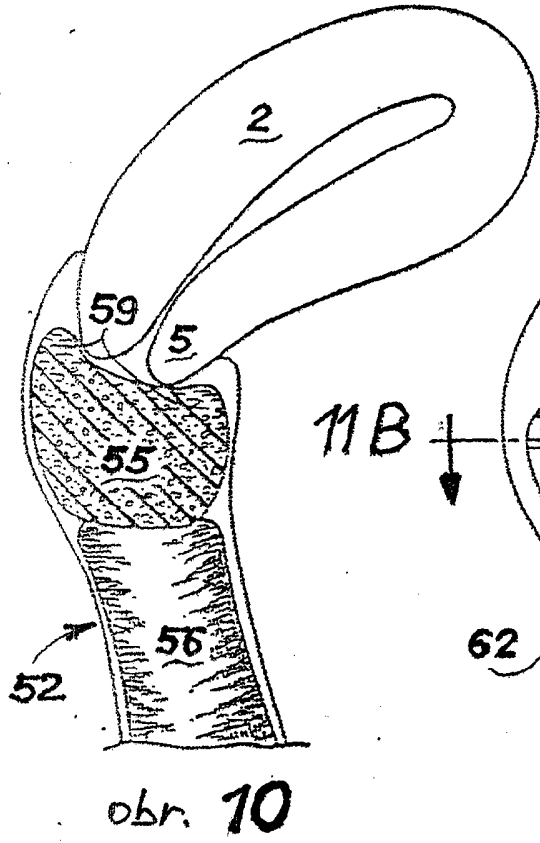
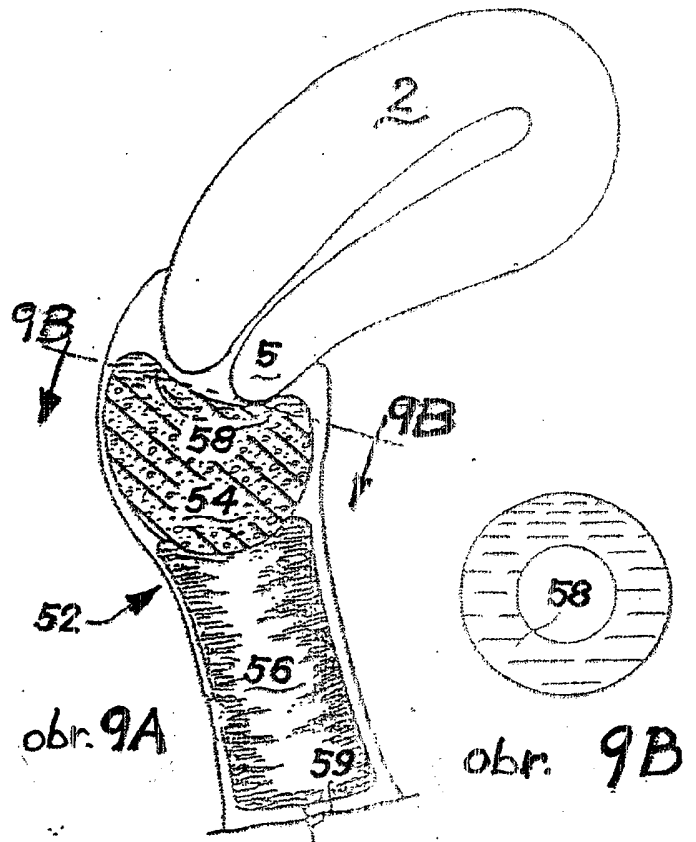
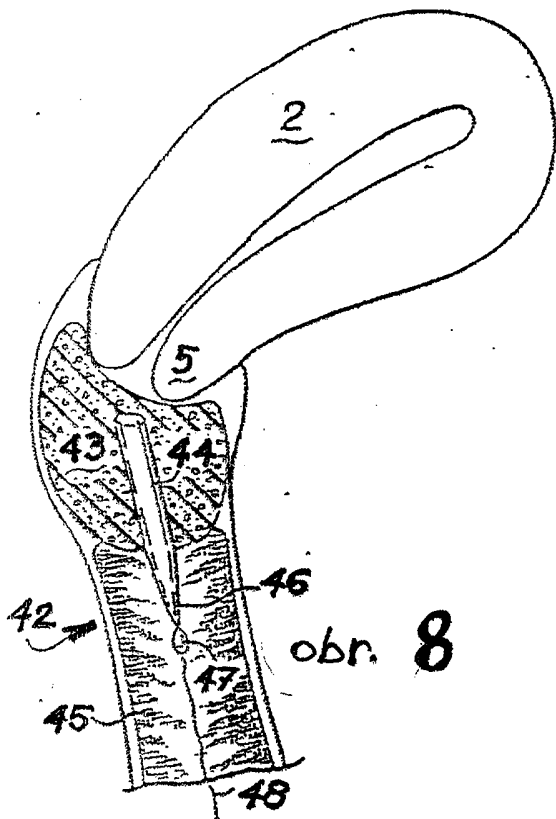
obr. 7

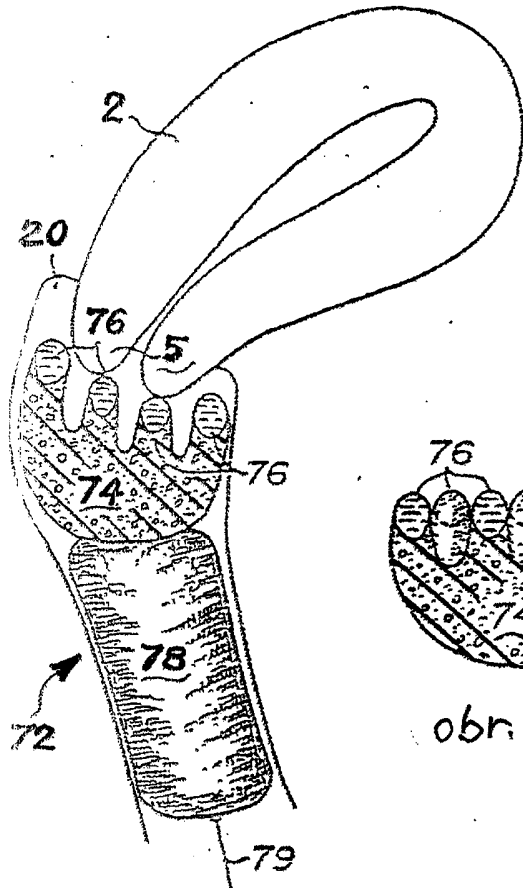


obr. 4

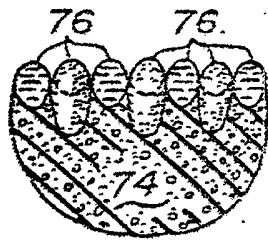


obr. 5

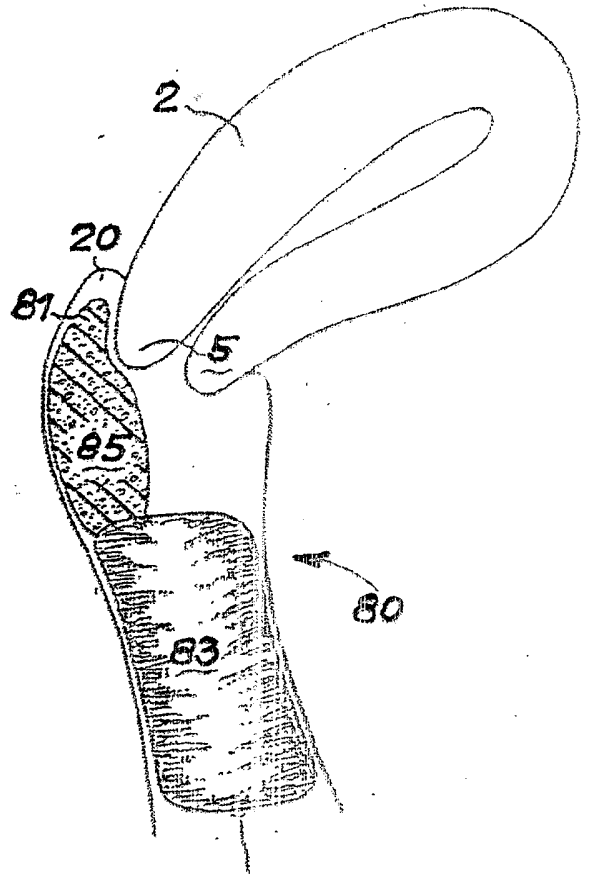




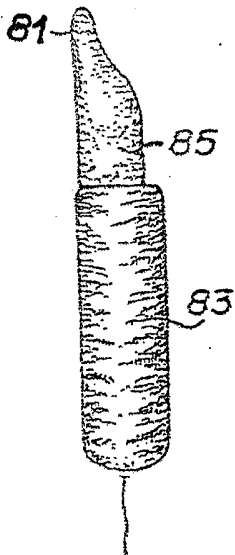
obr. 12 A



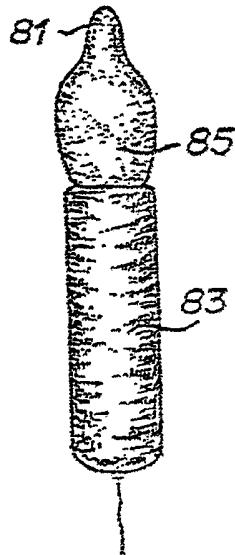
obr. 12 B



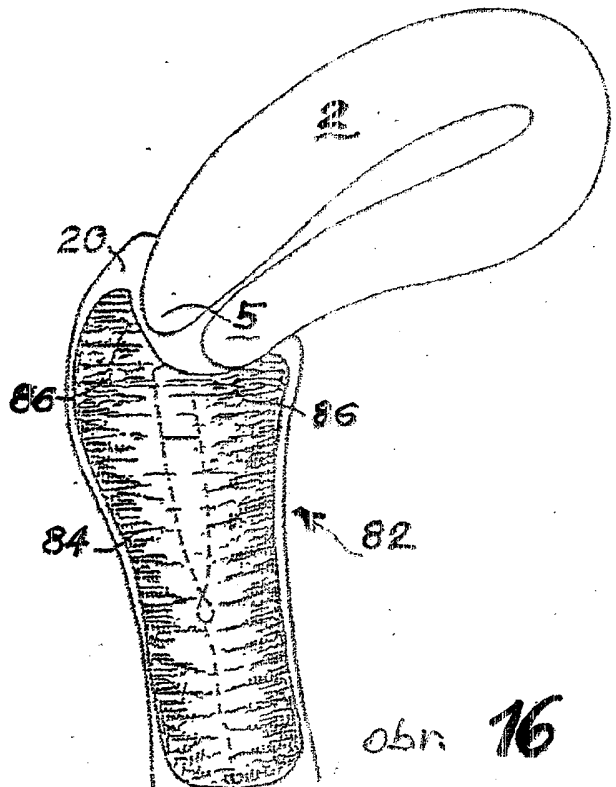
obr. 13



obr. 14



obr. 15



obr. 16

