

**ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ВВЕДЕНИЯ ТОЛТЕРОДИНА  
С КОНТРОЛИРУЕМЫМ ВЫСВОБОЖДЕНИЕМ**

Описание

Настоящее изобретение относится к усовершенствованному способу лечения нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря, а также к композиции для такого лечения.

Значительная часть (5-10%) взрослого населения страдает от недержания мочи, и частота случаев особенно так называемого непроизвольного мочеиспускания, увеличивается с возрастом. Симптомы нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря включают в себя непроизвольное мочеиспускание, сильные позывы к мочеиспусканию, и учащенное мочеиспускание. Полагают, что нестабильный или гиперактивный мочевой пузырь становится таковым вследствие неконтролируемых сокращений пучка волокон гладких мышц, образующих мышечную оболочку мочевого пузыря (сжимающая мышца, эвакуирующая при сокращении мочу), во время фазы наполнения пузыря. Эти сокращения контролируются главным образом холинергическими мускариновыми рецепторами, и фармакологическое лечение нестабильного гиперактивного мочевого пузыря, основано на антагонистах мускариновых рецепторов. В течение длительного времени подобраным лекарственным средством являлся оксибутинин.

Оксибутинин, который химически является DL-рацемической формой 4-диэтиламино-2-бутинил-фенилциклогексилгликолата, дается перорально, обычно в виде таблетки или сиропа. Оксибутинин, который обычно вводят в виде хлорида, метаболизирует до активного метаболита N-десетил-оксибутинина. Лекарственное средство после введения быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта и имеет продолжительное действие от трех до шести часов. В то время как эффективность оксибутинина хорошо установлена, тем не менее его пригодность ограничивается из-за классических антимускариновых побочных эффектов, особенно сухости во рту, что часто приводит к прерыванию лечения.

В Международной заявке WO 96/12477 описана система достав-

ки с контролируемым высвобождением оксибутина, которая не только представляет удобство для больного ввиду снижения приема до одного раза в день, но также снижает отрицательные побочные эффекты путем ограничения первоначальных максимальных концентраций оксибутина и активного метаболита в крови больного.

Обнаруженное ослабление побочных эффектов, достигаемое снижением или исключением максимальных концентраций благодаря введению системы доставки с контролируемым высвобождением, противоречит, однако, опубликованному позже сообщению Nilsson S.G., et al., *Neurourology and Urodynamics* 16 (1997) 533-542, в котором описаны клинические испытания, выполненные с помощью системы доставки с контролируемым высвобождением, раскрытой в указанной выше Международной публикации WO 96/12477. В опубликованных клинических испытаниях прием 10 мг таблетки оксибутина с контролируемым высвобождением сравнивают с введением обычной (немедленного высвобождения) 5 мг таблетки, которую дают больным с непроизвольным мочеиспусканием два раза в день. В то время как высокие максимальные уровни лекарственного средства явно были исключены из таблетки оксибутина с контролируемым высвобождением, никакой разницы в побочных эффектах между таблеткой с контролируемым высвобождением и обычной таблеткой не наблюдали. Таким образом, преимущество таблетки с контролируемым высвобождением заключается только в улучшении режима лечения благодаря введению одноразовой дозы, а не в снижении побочных эффектов, как это утверждалось в Международной публикации WO 96/12477.

За последнее время появился в продаже улучшенный антагонист мускариновых рецепторов, толтеродин, (R)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-фенилпропанамин для лечения непроизвольного мочеиспускания и других симптомов нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря. Как толтеродин, так и его основной активный метаболит, 5-гидроксиметильное производное толтеродина, который вносит значительный вклад в терапевтическое действие, имеют значительно меньшие побочные эффекты, чем

оксибутинин, особенно в отношении склонности вызывать сухость во рту. В то время как толтеродин обладает равным оксибутинину действием на мочевой пузырь, его сродство к мускариновым рецепторам слюнной железы в восемь раз ниже, чем сродство оксибутинина; см., например, Nilberbant L., et al., *European Journal of Pharmacology* 327 (1997) 195-207. Избирательное действие толтеродина у человека описано авторами Stahl M.M.S., et al., *Neurourologie and Urodynamics* 14 (1995) 647-655, и Bryne N., *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, Vol. 35, No. 7 (1995) 287-295.

Используемая в настоящее время коммерческая форма толтеродина представляет собой таблетки с пленочным покрытием, содержащие 1 мг или 2 мг L-тартрата толтеродина для немедленного высвобождения в желудочно-кишечном тракте, причем рекомендуемая дозировка обычно составляет по 2 мг два раза в день. Хотя, как упоминалось выше, побочные эффекты, как, например, сухость во рту, становятся намного ниже, чем в случае оксибутинина, тем не менее они все еще существуют, особенно при высоких дозировках.

Согласно настоящему изобретению, неожиданно было обнаружено, что, в противоположность оксибутинину, элиминация максимального уровня толтеродина и его активного метаболита в сыворотке благодаря контролируемому высвобождению толтеродина в течение продолжительного периода времени, как, например, при однократном введении суточной дозы, с сохранением желаемого действия на мочевой пузырь, действительно в значительной степени снижает (уже низкие) побочные эффекты, особенно сухость во рту, по сравнению с побочными эффектами, имеющими место при применении такой же общей дозы в таблетке с немедленным высвобождением в течение такого же периода времени. Другими словами, если избежать достижения максимального уровня активного фрагмента в сыворотке, снижаются побочные отрицательные эффекты, в частности, сухость во рту, в большей степени, чем желаемое воздействие на активность сжимающей мышцы, равно как и выравнивание концентрации в сыворотке не приводит к потере активности или учащению случаев задержки мочи или другим явлениям. Таким обра-

зом, вдобавок к преимуществам введения препарата с контролируемым высвобождением можно либо (i) для данной общей дозировки толтеролина снизить побочные эффекты, такие как сухость во рту, либо (ii) для данного уровня приемлемых побочных эффектов увеличить дозировку толтеролина для усиления воздействия на мочевой пузырь, если это необходимо.

В одном аспекте настоящее изобретение обеспечивает способ лечения нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря, причем способ заключается во введении (млекопитающему) больному, нуждающемуся в подобном лечении, толтеролина или родственного толтеролину соединения, или его фармацевтически приемлемой соли в составе композиции с контролируемым высвобождением, с помощью которой толтеролин или вышеуказанное родственное толтеролину соединение вводится с контролируемой скоростью в течение, по меньшей мере, 24 часов. Предпочтительно, чтобы композиция, содержащая дозированную форму, была способна в основном поддерживать в сыворотке постоянный уровень активного фрагмента или фрагментов вышеуказанного соединения в течение, по меньшей мере, 24 часов.

Под гиперактивным мочевым пузырем подразумевают нестабильность сжимающей мышцы, гиперрефлексию этой мышцы, непроизвольное мочеиспускание, сильные позывы к мочеиспусканию и учащенное мочеиспускание.

Как упоминалось выше, химическим названием толтеролина является (R)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-фенилпропанамин. Название "родственное толтеролину соединение" означает основной, активный метаболит толтеролина, т.е. (R)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-гидрокси-метилфенил)-3-фенилпропанамин; соответствующий телтеролину (S)-энантиомер, т.е. (S)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-фенилпропанамин; 5-гидрокси-метильный метаболит (S)-энантиомера, т.е. (S)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-гидрокси-метилфенил)-3-фенилпропанамин; а также соответствующий рацемат толтеролина, т.е. (RS)-N,N-диизопропил-3-(2-гидрокси-5-метилфенил)-3-фенилпропанамин и их пролекарственные формы.

Термином "активный фрагмент или фрагменты" обозначена сумма свободных или несвязанных (т.е. не связанных с белком) концентраций (i) толтеродина и его активного метаболита, когда вводится толтеродин (или пролекарственная форма); или (ii) толтеродина и его активного метаболита и/или (S)-энантиомера толтеродина и его активного метаболита, когда вводится соответствующий рацемат (или пролекарственная форма); или (iii) активного метаболита, когда вводится (R)-5-гидроксиметильный метаболит толтеродина (или пролекарственная форма); или (iv) (S)-энантиомера толтеродина и его активного метаболита, когда вводится (S)-энантиомер (или пролекарственная форма); или (v) активного (S)-метаболита, когда вводится (S)-5-гидроксиметильный метаболит.

Термин "в основном постоянный" в отношении уровня в сыворотке активного фрагмента или фрагментов означает, что характер высвобождения композиции с контролируемым высвобождением не должен, по существу, сопровождаться экспрессией каких-либо экстремальных значений. Это может быть выражено также с помощью "индекса колебаний" (FI) концентрации в сыворотке (несвязанного) активного фрагмента (или суммы активных фрагментов, если это уместно), где индекс колебаний FI рассчитывают как

$$FI = (C_{\max} - C_{\min}) / AUC_{\tau} / \tau,$$

где  $C_{\max}$  и  $C_{\min}$  означают, соответственно, максимальную и минимальную концентрации активного фрагмента,  $AUC_{\tau}$  означает площадь под концентрационной кривой в сыворотке (кривая изменения концентрации во времени) в интервале действия дозировки  $\tau$ , где  $\tau$  означает длительность интервала действия дозировки. Таким образом, согласно настоящему изобретению, композиция с контролируемым высвобождением должна обеспечивать средний индекс колебаний (для  $n$ , равного, по меньшей мере, 30), который обычно составляет приблизительно не выше 2,0, более предпочтительно не выше, чем приблизительно 1,5, особенно не выше, чем приблизительно 1,0, например, не выше, чем приблизительно 0,8.

24-часовая экспозиция толтеродина и его 5-гидроксиметильного метаболита, выраженная в виде AUC несвязан-

ного активного фрагмента (толтеролина плюс метаболита), обычно заключена в диапазоне приблизительно от 5 до 150 нМ\*час, предпочтительно от 10 до 120 нМ\*час в зависимости от дозировки, требуемой для индивидуального больного. Указанные пределы основаны на расчете несвязанных концентраций активного фрагмента, с учетом того, что несвязанная фракция составляет 3, 7% в случае толтеролина и 36% в случае 5-гидроксиметильного метаболита (Nilverbant L., et al., Life Science, Vol. 60, Nos. 13/14 (1997) 1129-1136).

Соответственно, для толтеролина и его 5-гидроксиметильного метаболита средний уровень в сыворотке (крови) или плазме обычно составляет приблизительно от 0,2 до 6,3 нМ, предпочтительно от 0,4 до 5,0 нМ.

Толтеролин, его соответствующий (S)-энантиомер и рацемат и их получение описаны, например, в Международной заявке WO 89/06644. Характеристика активного (R)-5-гидроксиметильного метаболита толтеролина (а также (S)-5-гидроксиметильного метаболита) приведена в Международной заявке WO94/11337. (S)-энантиомер и его применение в лечении мочевых и желудочно-кишечных нарушений описаны в Международной заявке WO 98/03067.

В другом аспекте настоящее изобретение обеспечивает фармакологическую композицию, содержащую толтеролин родственное толтеролину соединение или его фармакологически приемлемую соль, причем композиция при введении больному обеспечивает контролируемое высвобождение толтеролина или вышеуказанного родственного толтеролину соединения или его соли в течение, по меньшей мере, 24 часов предпочтительно таким образом, чтобы в сыворотке поддерживался в основном постоянный уровень активного фрагмента или фрагментов в течение, по меньшей мере, вышеуказанных 24 часов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению толтеролина или родственного толтеролину соединения или его фармацевтически приемлемой соли для производства терапевтической композиции с целью лечения нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря, причем с помощью композиции обеспечивает-

ся контролируемое высвобождение толтеролина или вышеуказанного родственного толтеролину соединения или его соли с контролируемой скоростью в течение, по меньшей мере, 24 часов, предпочтительно таким образом, чтобы в сыворотке поддерживался в основном постоянный уровень активного фрагмента или фрагментов в течение, по меньшей мере, вышеуказанных 24 часов.

Композиция с контролируемым высвобождением предпочтительно представляет собой пероральную систему доставки или трансдермальный препарат, как например, трансдермальный пластырь, кроме того, конечно, могут быть рассмотрены и другие формы с контролируемым высвобождением, как, например, трансбуккальные таблетки, ректальные суппозитории, подкожные имплантаты, композиции для внутримышечного введения.

Типичным примером пероральной композиции с контролируемым высвобождением, особый аспект которой описан в примере 1 ниже, является поликомпонентная композиция, содержащая гранулы с контролируемым высвобождением. Каждая гранула содержит (i) основу из водорастворимого, набухаемого в воде или водонерастворимого инертного материала (имеющая размер приблизительно от 0,05 до 2, приблизительно 2 мм), как, например, шарик из сахара; (ii) первый слой, покрывающий основу, в основном водорастворимого (часто гидрофильного) полимера (этот слой может быть исключен в случае нерастворимой основы, такой, например, как двуокись кремния), (iii) второй слой водорастворимого полимера, имеющего активный ингредиент, растворенный или диспергированный в нем, и (iv) третий полимерный слой, эффективный для контролируемого высвобождения активного ингредиента (например, водонерастворимый полимер в комбинации с водорастворимым полимером).

В случае пероральной композиции с контролируемым высвобождением для одноразового введения дозировка толтеролина (или родственного толтеролину соединения) составляет, например, 4 мг или 6 мг.

Трансдермальный пластырь для толтеролина или родственного толтеролину соединения описан в нашей совместно представленной Международной заявке "Трансдермально вводимый толтеролин как

антимускариновый агент для лечения гиперактивного мочевого пузыря" (на основании шведской патентной заявки No. 9802864-0, зарегистрированной 27 августа 1998 г.), полное описание которой включено в данный текст в виде ссылки. Иллюстративные композиции в виде пластыря описаны в примере 2 ниже.

Руководствуясь данным описанием, специалист может либо приспособить формы для введения с контролируемым высвобождением, как, например, таблетки, капсулы, пластыри и т.д., известные в данной области, которые являются целью настоящего изобретения, либо разработать модифицированные или новые формы введения с контролируемым высвобождением.

Изобретение иллюстрируется следующими примерами, которые, однако, не ограничивают область притязаний изобретения. Проценты даны по весу, если не указано особо. В тексте содержатся ссылки на сопровождающие описание фигуры, в которых:

Фигура 1 представляет собой диаграмму, показывающую изменение в сыворотке концентрации (нмоль/л) (несвязанного) активного фрагмента во времени (часы) в течение 24 часов, когда введение предопределяет общую дозировку толтеролина (4 мг) посредством (i) таблетки (2 мг) с немедленным высвобождением, принимаемой дважды в день, как в предыдущей практике, и (ii) капсулы (4 мг) с контролируемым высвобождением, принимаемой раз в день, в соответствии с настоящим изобретением.

Фигура 2 представляет собой диаграмму, показывающую изменение базального слюноотделения (г/мин) во времени (часы) в течение 4 часов после введения (i) капсулы с контролируемым высвобождением, содержащей 4 мг толтеролина, в соответствии с настоящим изобретением, (ii) таблетки с немедленным высвобождением, содержащей толтеролин, как в предыдущей практике, и (iii) плацебо.

Фигура 3 представляет собой гистограмму, показывающую оценку полученного в опыте побочного эффекта для индивидуальных больных в виде сухости во рту ("не сухой рот", "слабая", "средняя", "сильная" сухость) после введения толтеролина посредством (i) обычной 2 мг таблетки с немедленным высвобождением, (ii) 4,



6 и 8 мг капсулы с контролируемым высвобождением, соответственно, согласно настоящему изобретению, и (iii) плацебо.

#### ПРИМЕР 1

#### Пероральные CR-капсула и IR-таблетка, содержащие толтеродин

#### Приготовление CR-капсул, содержащих 2 мг и 4 мг толтеродина

Капсулу с контролируемым высвобождением (CR), содержащую особые гранулы, покрытые (i) этилцеллюлозным слоем, (ii) слоем из толтеролина/HPMC (гидроксипропилметилцеллюлоза) и (iii) слоем из этилцеллюлозы/HPMC с пролонгированным действием, получают следующим образом:

1200 г (крахмал-содержащих) шариков из сахара, 20-25 меш, помещают в "кипящий" слой Wurster и последовательно покрывают следующими тремя покрывающими растворами:

- (1) Surelease®-раствором для изолирующего слоя, полученным путем смешивания 788 г Surelease® с 563 г очищенной воды (Surelease® является водной дисперсией для пленочного покрытия, содержащей приблизительно 25% твердых частиц, состоящих главным образом из этилцеллюлозы, пластифицированной в присутствии фракционированного кокосового масла, которая произведена Colorcon, Inc., West Point, PA, U.S.A.);

- (2) суспензией, полученной сначала с помощью растворения 35,0 г L- тартрата толтеролина в 2190 г очищенной воды и затем смешивания раствора с 6,6 г Гипромеллозы, 5сР (гидроксипропилметилцеллюлозы (HPMC)); и

- (3) покрывающим раствором с пролонгированным действием, полученным с помощью смешивания 29 г Гипромеллозы, 5сР, с 375 г очищенной воды и затем смешивания с 695 г Surelease®.

После высушивания шарики с покрытием помещают в твердые желатиновые капсулы (размер 3, белый/белый) с получением 2 мг и 4 мг капсул, соответственно, следующего состава (наполнительная масса для 2 мг капсулы, 169-207 мг/капсулу):

2 мг капсула

4 мг капсула

L-тарtrat толтеродина	2,0 мг	4,0 мг
шарики из сахара, 20-25 меш	69 мг	137 мг
Surelease®	21 мг	42 мг
Гипромеллоза, 5сР	2,0 мг	4,1 мг

IR-таблетки, содержащие 2 мг L-тартрата толтеродина

Используют коммерчески доступные таблетки, содержащие 2 мг L-тартрата толтеродина, для немедленного высвобождения (IR) (Detrusitol®, Pharmacia & Upjohn AB, Sweden). Таблетки имеют следующий состав:

Основа

L-Тартрат толтеродина	2,0 мг
целлюлоза микрокристаллическая	53,4 мг
дигидрат вторичного кислого фосфата кальция	18,0 мг
натриевая соль крахмалгликолевой кислоты	6,0 мг
стеарат магния	0,4 мг
коллоидный безводный кремний	0,2 мг

Покрытие

Метилгидроксипропилцеллюлоза	1,5 мг
целлюлоза микрокристаллическая	0,3 мг
стеариновая кислота	0,6 мг
диоксид титана Е 171	0,6 мг

Фармакодинамические и фармакокинетические исследования

На больных с гиперактивным мочевым пузырем проводили клинические испытания для определения фармакодинамических и фармакокинетических эффектов от различных суточных доз (i) вышеописанной содержащей толтеродин капсулы с контролируемым высвобождением (ниже упоминается как TOD), в сравнении с (ii) вышеуказанной содержащей толтеродин таблеткой с немедленным высвобождением (ниже упоминается как TIR) и (iii) капсулой плацебо (содержащей только шарики из сахара). Опыт, включавший в себя две слепые пробы, две пробы с применением плацебо, проводили как

перекрестное испытание на 60 больных в течение трех однонедельных периодов, во время которых проводили шесть введений (2, 4, 6 и 8 мг TOD один раз в день, 2 мг TIR два раза в день и плацебо). Всех больных рандомизируют по трем из шести введений, что означает, что 30 больных подвергают каждому из введений. Фармакодинамические и фармакокинетические измерения выполняют на седьмой день в каждом периоде введения. Определения включают в себя измерение (i) концентрации толтеродина и его основного 5-гидроксиметильного метаболита в сыворотке (ниже упоминается как 5-НМ) во времени, (ii) слюноотделения (сухости во рту) и (iii) остаточного объема мочи.

#### Концентрации толтеродина и основного метаболита в сыворотке

Образцы крови отбирают непосредственно до принятия дозировки и через 0,5, 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24 и 25 часов, и измеряют в сыворотке концентрацию свободного (несвязанного) толтеродина и его 5-НМ метаболита с помощью газовой хроматографии/масс-спектрометрии. Несвязанные концентрации рассчитывают, принимая во внимание, что фракция несвязанного толтеродина составляет 3,7% и 5-НМ составляет 36%, которые получают на основании исследований связывания с белком на сыворотке человека (Nilve~~v~~-rant L., et al., Life Sciences, Vol. 60, Nos. 13/14 (1997) 1129-1136). Фигура 1 показывает полученные во времени изменения суммы несвязанных концентраций толтеродина и 5-НМ (эта сумма означает "активный фрагмент"), с одной стороны, при введении 4 мг TOD-капсулы один раз в день и, с другой стороны, при введении 2 мг TIR-таблетки два раза в день (т.е. эквивалентные дозы капсулы и таблетки в течение 24 часов). Как показано на фигуре, наблюдаемые с TIR таблеткой пики отсутствуют в случае с TOD-капсулой, что свидетельствует о том, что последняя поддерживает в основном постоянный уровень активного фрагмента в сыворотке в течение 24 часов.

Различия в колебаниях концентраций в сыворотке между TIR таблеткой и TOD-капсулой можно продемонстрировать также путем расчета "индекса колебаний". Индекс колебаний, FI, рассчитывают

как  $FI = (C_{\max} - C_{\min})/AUC\tau/\tau$ , где  $\tau$  представляет собой длительность интервала действия дозировки и  $AUC\tau$  означает площадь под кривой концентрации в сыворотке в течение интервала действия дозировки. Таким образом, средний подсчитанный индекс колебаний для активного фрагмента составляет 2,40 (95% CI 1,95-2,63) для TIR-таблетки (на основании  $n = 28$ ) и 0,68 (95% CI 0,59-0,78) для TOD-капсулы.

#### Слюноотделение (сухость во рту)

Слюноотделение измеряют с использованием зубных ватных валиков, которые помещают в рот на две минуты по три раза. Измерения выполняют до завтрака и с этого времени после каждого взятия образца крови на седьмой день каждого периода обработки. На основании всех измерений, произведенных после введения дозировки, подсчитывают среднее значение слюноотделения в течение 12 часов. Базальное слюноотделение в стабильном состоянии измеряют после введения (i) 4 мг TOD-капсулы, (ii) 2 мг TIR-таблетки и (iii) плацебо. Результаты представлены на фигуре 2. Как видно из этой фигуры, степень слюноотделения в основном является константой в течение отслеживаемого периода в случае TOD-капсулы, в то время как в случае TIR-таблетки наблюдается значительное снижение слюноотделения (т.е. увеличение сухости во рту).

Хотя на фигуре 2 показано измеренное общее слюноотделение, степень слюноотделения, или сухости во рту, также определяли на основании оценки интенсивности этого явления самим больным по его ощущениям. Результаты действия 2 мг TIR-таблетки, даваемой дважды в день, 4 мг TOD-капсулы, 6 мг TOD-капсулы и 8 мг TOD-капсулы представлены на фигуре 3 в виде гистограммы. Четыре столбца для каждой дозировки представляют собой на этой фигуре слева направо степень слюноотделения: нет сухости во рту, слабая сухость, средняя сухость и сильная сухость, соответственно.

Как видно из фигуры 2, степень сухости во рту при действии 2 мг TIR-таблетки, даваемой дважды в день, выше, чем степень сухости во рту в случае 4 мг TOD-капсулы, и приблизительно в два раза более высокая, т.е. 8 мг TOD, требуется для того, что-

бы получить отрицательные эффекты, т.е. сухость во рту, соответствующую таковой в случае 2 мг TIR-таблетки, даваемой дважды в день.

Таким образом, результаты определений слюноотделения показывают, что выравнивание пиков концентрации "активного фрагмента" (т.е. толтеролина плюс 5-НМ) приводит к существенному снижению нежелательного эффекта, такого как сухость во рту.

#### Остаточный объем мочи

Остаточный объем является объемом мочи, остающимся в мочевом пузыре немедленно после мочеиспускания. Измерение остаточного объема представляет собой способ оценки эффективности лечения мочевого пузыря антимускариновыми препаратами. Фактически, этот способ обеспечивает оценку эффективности (изменение остаточного объема), а также безопасности (задержка мочи, т.е. неспособность мочеиспускания). Таким образом, эффективность может быть измерена как средний остаточный объем в единицу времени, а безопасность связана с контролированием случаев, когда остаточная моча превышает фиксированный уровень. Средний остаточный объем на мочеиспускание измеряли с помощью неинвазивного (ультразвукового) метода для случая плацебо, 2 мг TIR-таблетки, даваемой дважды в день, и капсулы TOD 2 мг, TOD 4 мг, TOD 6 мг и TOD 8 мг.

Результаты представлены в таблицах 1 и 2 ниже. В Таблице 1 приведен средний остаточный объем на мочеиспускание, а в таблице 2 показан максимальный остаточный объем в течение 12 часов.

Таблица 1

Средний остаточный объем на мочеиспускание (мл)

	Плацебо	TIR 2 мг, 2 раза в день	TOD 2 мг	TOD 4 мг	TOD 6 мг	TOD 8 мг
Среднее значение	29	62	40	59	69	77
95% довери- тельный ин- тервал	от 12 до 46	от 45 до 79	от 26 до 55	от 51 до 66	от 60 до 78	от 65 до 89
Отличие от			-22	-4	7	14

IR						
			от -44 до 1	от -23 до 15	от -13 до 26	от -7 до 36

Таблица 2

Максимальный остаточный объем в течение 12 часов

	Плацебо	TIR 2 мг, 2 раза в день	TOD 2 мг	TOD 4 мг	TOD 6 мг	TOD 8 мг
Среднее значение	46	72	45	55	87	77
минимум- максимум	5-267	10-316	0-192	0-349	0-360	0-390

Представленные результаты четко показывают, что дозировки TOD-капсулы являются такими же эффективными, как и соответствующие дозировки TIR-таблетки, даваемые дважды в день, и что дозировка TOD-капсулы может быть увеличена вплоть до 8 мг ежедневно и все еще оставаться безопасной в отношении задержки мочи.

Результаты описанных выше клинических испытаний свидетельствуют о том, что выравнивание концентраций в сыворотке активного фрагмента (толтеродин плюс 5-НМ) не только не приводит к потере эффективности или к неблагоприятным побочным эффектам, главным образом к задержке мочи, но что самое важное, также способствует снижению эффекта сухости во рту (не воздействует или меньше снижает слюноотделение).

#### ПРИМЕР 2

Композиция в виде трансдермального пластыря, содержащего толтеродин

Пластыри, высвобождающие толтеродин, получают следующим образом:

Система 1 (Лекарственное средство в адгезивном материале, акрилат)

5 г основания толтеродин растворяют в 11 г этанола и до-

бавляют к 20 г Durotak 387- 2287 (National Starch & Chemical, U.S.A.). Гель, содержащий лекарственное средство, покрывают мембраной для подложки (Scotchpak 1012; 3M Corp., U.S.A.) с использованием оборудования для покрытия (RK Print Coat Instr. Ltd, Type KCC 202 control coater). Толщина влажного слоя составляет 400 мкм. Слоистый материал высушивают в течение 20 минут при RT и затем в течение 30 минут при 40°C. Полиэфирную прокладку для высвобождения (S 2016; Rexam Release) наслаивают на высушенный гель, содержащий лекарственное средство, пластину разрезают на пластыри и хранят при 2-8°C до использования (упакованными в Vafex мешки). Концентрация основания толтероидина в пластырях составляет 2,5 мг/см<sup>2</sup>.

Система 2 (многослойный материал, акрилат)

5 г основания толтероидина растворяют в 10 мл этанола. Смесь из 6,4 г Eudragit RL 100 (Rohm GmbH Chemische Fabrik, Germany) и 6,4 г этанола и смесь из 2,6 г Polyvidone 90 (BASF, Germany) и 10,2 г этанола добавляют к раствору основания толтероидина в этаноле. В конце добавляют 4 г пропиленгликоля. Гель, содержащий лекарственное средство, покрывают мембраной для подложки (Scotchpak 1109; 3M Corp., U.S.A.) с использованием указанного выше оборудования для покрытия. Толщина влажного слоя составляет 400 мкм. Затем слоистый материал высушивают при 40°C в течение 2 часов. Адгезивный слой, состоящий из Plastoid E35H, покрывают полиэфирной пленкой (S 2016; Rexam Release) и высушивают при 80°C в течение 10 минут. Затем два слоя наслаивают. Пластину разрезают на пластыри и до использования хранят при 2-8°C (упакованными в мешки Vafex). Концентрация основания толтероидина в пластырях составляет 2,0 мг/см<sup>2</sup>.

Система 3 (многослойный материал, водоосновный акрилат)

1 г основания толтероидина смешивают с Tween 80 (Merck) путем нагревания до 60-70°C. 1,8 г триэтилацетата и 1,3 г деминерализованной воды добавляют к смеси. Затем конечную смесь добавляют к 25 г Eudragit RL 30 D (Rohm GmbH Chemische Fabrik, Germany). И наконец, добавляют 180 мг 1 N NaOH. Гель, содержащий лекарственное средство, покрывают мембраной для подложки

(Scotchpak 1109; 3M Corp., U.S.A.) с использованием оборудования для покрытия. Толщина влажного слоя составляет 400 мкм. Слоистый материал высушивают при 40°C в течение 2 часов. Адгезивный слой, состоящий из Plastoid E35H, покрывают полиэфирной пленкой (S 2016; Rexam Release) и высушивают при 80°C в течение 10 минут. Затем два слоя наслаивают. Пластины нарезают на пластыри и до использования хранят при 2-8°C (упакованными в Вагех-мешки). Концентрация основания толтеролина в пластырях составляет 0,5 мг/см<sup>2</sup>.



**ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

1. Способ лечения нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря, проявляющего повышенную активность, отличающийся тем, что больному, нуждающемуся в подобном лечении, вводят толтеродин или родственное толтеродину соединение или его фармацевтически приемлемую соль в фармацевтически эффективном количестве в составе композиции с контролируемым высвобождением, способной поддерживать в основном постоянный уровень в сыворотке активного фрагмента или фрагментов в течение, по меньшей мере, 24 часов.

2. Способ по п. 1, в котором композиция с контролируемым высвобождением поддерживает средний индекс колебаний в сыворотке вышеуказанного активного фрагмента или фрагментов, который составляет не выше, чем приблизительно 2,0, предпочтительно не выше, чем 1,0, причем вышеуказанный индекс колебаний, FI, определяют как  $FI = (C_{max} - C_{min})/AUC\tau/\tau$ , где  $C_{max}$  и  $C_{min}$  означают, соответственно, максимальную и минимальную концентрации активного фрагмента или фрагментов,  $AUC\tau$  означает площадь под концентрационной кривой в сыворотке и  $\tau$  означает длительность интервала действия дозировки.

3. Способ по п.п. 1 или 2, при котором вводят толтеродин, его 5-гидроксиметильный метаболит или рацемат, соответствующий толтеродину, и профиль концентрационной кривой, регистрируемый в сыворотке в течение 24 часов, выраженный как AUC несвязанного толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита, заключен в диапазоне приблизительно от 5 до 150 нМ\*час, предпочтительно в диапазоне приблизительно от 10 нМ\*час до 120 нМ\*час.

4. Способ по п.п. 1,2 или 3, при котором вводят толтеродин, его 5-гидроксиметильный метаболит или рацемат, соответствующий толтеродину, и уровень в сыворотке несвязанного толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита заключен в диапазоне приблизительно от 0,2 до 6,3 нМ, предпочтительно в диапазоне приблизительно от 0,4 до 5,0 нМ.

5. Способ по любому из п.п. 1-4, при котором композиция

контролируемого высвобождения представляет собой капсулу или таблетку для перорального введения единожды в день.

6. Способ по любому из п.п. 1-4, при котором композиция контролируемого высвобождения представляет собой трансдермальный препарат, предпочтительно трансдермальный пластырь.

7. Способ по любому из п.п. 1-6, при котором вводят толтеродин.

8. Способ по любому из п.п. 1-6, при котором лечат недержание мочи.

9. Фармацевтическая композиция, содержащая толтеродин или родственное толтеродину соединение, или его фармацевтически приемлемую соль, отличающаяся тем, что при введении этой композиции больному обеспечивается контролируемое высвобождение толтеролина или вышеуказанного родственного толтеродину соединения или его соли, таким образом, что в сыворотке поддерживается в основном постоянный уровень активного фрагмента или фрагментов в течение, по меньшей мере, 24 часов.

10. Композиция по п. 9, которая обеспечивает средний индекс колебаний в сыворотке вышеуказанного уровня активного фрагмента или фрагментов, составляющий не выше, чем приблизительно 2,0, предпочтительно не выше, чем 1,0, причем вышеуказанный индекс колебаний, FI, определяют как  $FI = (C_{max} - C_{min})/AUC\tau/\tau$ , где  $C_{max}$  и  $C_{min}$  означают, соответственно, максимальную и минимальную концентрации активного фрагмента или фрагментов, AUC означает площадь под концентрационной кривой в сыворотке и  $\tau$  означает длительность интервала действия дозировки.

11. Композиция по п.п. 9 или 10, при которой вводят толтеродин, его 5-гидроксиметильный метаболит или рацемат, соответствующий толтеродину, и профиль концентрационной кривой, регистрируемый в сыворотке в течение 24 часов, выраженный как AUC несвязанного толтеролина и 5-гидроксиметильного метаболита, заключен в диапазоне приблизительно от 5 до 150. нМ\*час, предпочтительно в диапазоне приблизительно от 10 нМ\*час до 120 нМ\*час.

12. Композиция по п.п. 9 или 10, характеризующаяся тем,

что вводят толтеродин, его 5- гидроксиметильный метаболит или рацемат, соответствующий толтеродину, и уровень в сыворотке несвязанного, толтеродина и 5-гидроксиметильного метаболита заключен в диапазоне приблизительно от 0,2 до 6,3 нМ, предпочтительно в диапазоне приблизительно от 0,4 до 5,0 нМ.

13. Композиция по любому из п.п. 9-12, которая представляет собой капсулу или таблетку для перорального введения единожды в день.

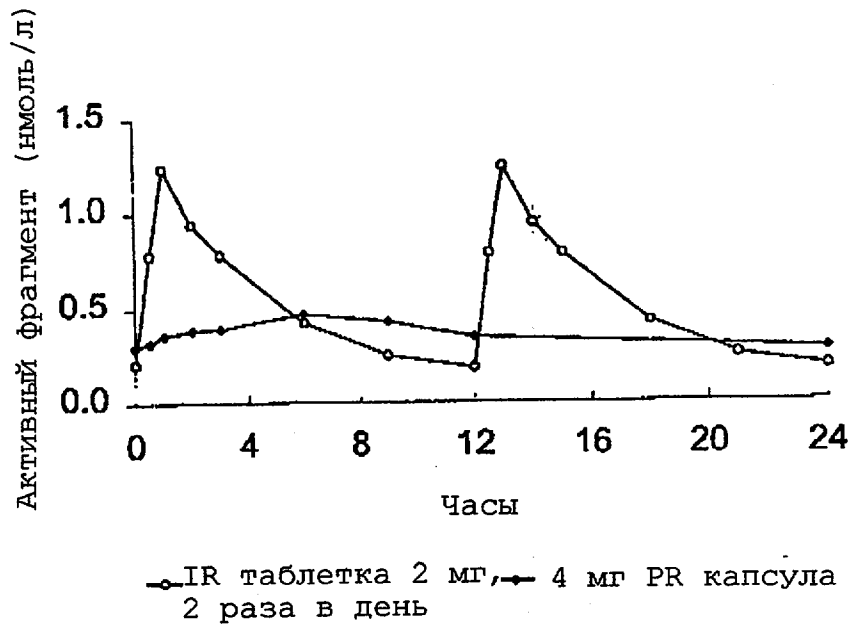
14. Композиция по любому из п.п. 1-12, которая представляет собой трансдермальный препарат, предпочтительно трансдермальный пластырь.

15. Композиция по любому из п.п. 9-14, которая обеспечивает контролируемое высвобождение толтеродина.

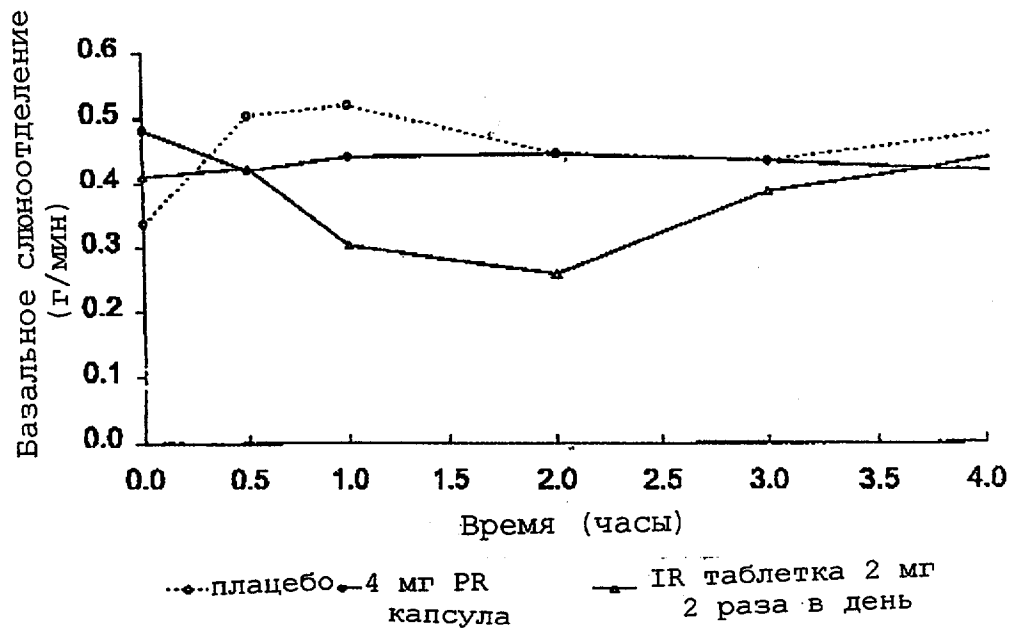
16. Применение толтеродина или родственного толтеродину соединения или его фармацевтически приемлемой соли для производства терапевтической композиции для лечения нестабильного или гиперактивного мочевого пузыря, причем указанная композиция обеспечивает контролируемое высвобождение толтеродина или родственного толтеродину соединения или его соли, таким образом, что в сыворотке поддерживается в основном постоянный уровень активного фрагмента или фрагментов в течение, по меньшей мере, 24 часов.

17. Применение по п. 16, при котором производят композицию по любому из п.п. 10-15.

*По доверенности*

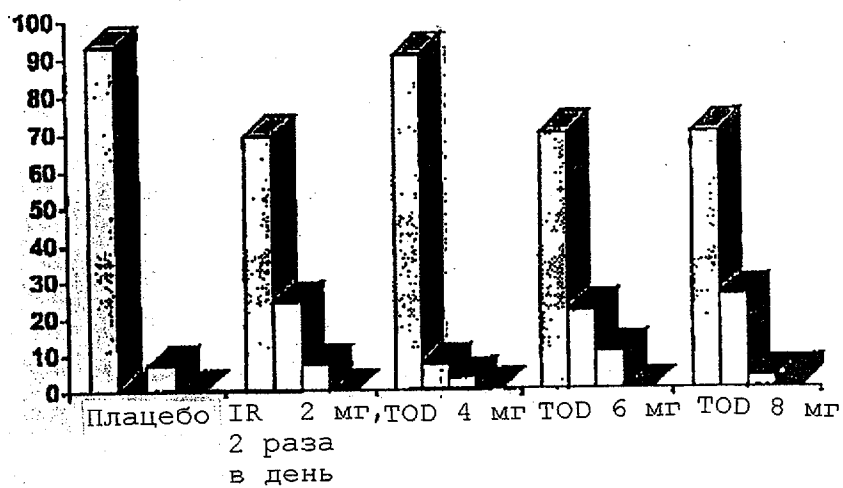


ФИГ. 1



ФИГ. 2

2/2



ФИГ. 3