

Інтерстиціальний цистит є хронічною виснажливою запальною хворобою сечового міхура. Згадана хвороба є найбільш поширеною серед жінок у віці приблизно від тридцяти до шістдесяти років, причому початкові прояви цієї хвороби припадають, як правило, на вік близько сорока років. Вона характеризується цілим рядом утруднень сечовипускання, наприклад, тиском та болем у надлобковій ділянці у разі наповнення сечового міхура, підвищенням частоти випадків сечовипускання, ніктурією, дизурією, невідкладним та подразливим випорожненням, пов'язаним із морфологічними та гістологічними змінами у сечовому міхурі. Згаданий стан визначається як "інтерстиціальний цистит", оскільки, як вважають, ця хвороба не вражає поверхні сечового міхура, але натомість вражає проміжки між клітинами, тобто інтерстиції, у вистілці сечового міхура.

Уретральний синдром є спорідненим виснажливим розладом випорожнення сечового міхура невідомої етіології, який вражає жінок, у яких спостерігається багато з характерних ознак, наведених вище.

Як зазначається у патенті США № 5145859, виданому 8 вересня 1992 року, який у повному обсязі включено до цього опису шляхом посилання, існує цілий ряд сполук, які пропонуються для лікування згаданих захворювань, застосування яких базується на різних теоріях щодо етіології інтерстиціального циститу та уретрального синдрому. Жодна з цих лікувальних схем до цього часу не довела своєї повної придатності.

У зв'язку з незадоволеністю способами лікування інтерстиціального циститу, які пропонуються на цей час, існує потреба у ефективнішому та безпечнішому способі лікування.

Суть винаходу

Цей винахід надає способи лікування або профілактики інтерстиціального циститу або уретрального синдрому у ссавця, які включають введення ссавцеві, який цього потребує, ефективної кількості дулоксетину.

Докладний опис та варіанти втілення винаходу, яким віддається перевага.

Дулоксетин – це N-метил-3-(1-нафталенілокси)-3-(2-тієніл)пропанамін. Його, як правило, вводять у вигляді (+)-енантіомеру та хлористоводневої солі. Уперше дулоксетин було розкрито у патенті США №4956388, в якому розкривається синтез згаданої сполуки, а також її висока активність як інгібітора поглинання серотоніну та норепінефрину. Термін "дулоксетин" у даному тексті слід розуміти як такий, що означає будь-яку сіль кислоти або вільну основу згаданої сполуки, а також енантіомер або рацемат. Слід розуміти, однак, що перевага віддається (+)-енантіомеру.

Термін "лікування" (або "лікувати"), який використано у цьому описі, має своє загальноприйняте значення, яке охоплює перешкоджання, запобігання, профілактику, стримування та уповільнення, зупинення або зворотного напрямку розвитку, тяжкості або зумовлених симптомів. Запропоновані цим винаходом способи охоплюють як терапевтичне, так і профілактичне застосування.

Дулоксетин є безпечним лікарським засобом, і його застосування з метою лікування або запобігання інтерстиціального циститу або уретрального синдрому як у дорослих, так і у дітей, є найліпшим способом лікування згаданої хвороби завдяки його підвищеній безпеці. Ця сполука є надзвичайно селективною, має лише незначні (якщо взагалі має) фізіологічні ефекти – окрім вищезгаданих щодо норепінефрину та серотоніну, і, таким чином, не має побічних ефектів та небажаних активностей. Крім того, згадана сполука є ефективною у відносно низьких дозах, що обговорюється нижче, і може безпечно та ефективно прийматись один раз на добу. Таким чином, проблеми, зумовлені необхідністю багаторазового приймання лікувального засобу пацієнтами, якими є діти та неорганізовані дорослі, не виникають.

Доза дулоксетину для лікування певного конкретного пацієнта з певною конкретною хворобою, якій (дозі) віддаватиметься перевага, буде різною у залежності від характеристик пацієнта, як то є відомо усім клініцистам та лікарям. Доза дулоксетину буде залежати від таких факторів, як інші хвороби, на які страждає даний пацієнт, вік та вага пацієнта, які необхідно буде приймати до уваги. Проте, як правило, добова доза дулоксетину становить від, приблизно 1мг до приблизно 80мг. Більша перевага віддається діапазону від приблизно 5мг до приблизно 40мг; ще один діапазон, якому віддається перевага, від приблизно 5мг до приблизно 20мг, при цьому доза вводиться один раз на добу.

Дулоксетин випускають у формі для перорального застосування, і на цей час його застосовують перорально у формі таблетки або капсули, наповненої гранулами з кишковорозчинною оболонкою. При здійсненні цього винаходу перевага віддається пероральному застосуванню у згаданих лікарських формах. Однак при здійсненні цього винаходу можуть також застосовуватись інші шляхи введення, яким, у певних випадках, може надаватись перевага. Наприклад, черезшкірне введення може бути дуже бажаним для пацієнтів, які страждають на забудливість або є вередливими щодо перорального прийняття лікарського засобу. Можуть виготовлятися пероральні або черезшкірні лікарські форми пролонгованої дії, однак їм не віддають перевагу, оскільки дулоксетин є достатньо ефективним при застосованні один раз на добу і майже немає необхідності вдаватись до додаткових зусиль, пов'язаних із виготовленням засобу пролонгованої дії.

В цілому, одержання лікарських форм дулоксетину для використання згідно з цим винаходом відповідає способам одержання лікарських форм дулоксетину, призначених для інших цілей; фактично, придатними є способи, відомі фахівцю-фармацевту. Водночас лікарською формою дулоксетину, якій віддається перевага, є кишковорозчинні пелети, або гранули, певна кількість яких уміщується у желатинову капсулу.

Кишковорозчинна лікарська форма дулоксетину, якій віддається перевага, має а) серцевину, яка складається з дулоксетину та фармацевтично прийнятного наповнювача; б) факультативний відокремлювальний шар; в) кишковорозчинний шар, який складається з ацетатсукцинатгідроксипропілметилцелюлози (HPMCAS) та фармацевтично прийнятного наповнювача; г) факультативний завершувальний шар. Наведений нижче приклад демонструє приготування такої лікарської форми.

Приклад

10мг Дулоксетину (основи)/капсулу.

Перелік матеріалів.

Гранули	
Цукрозно-крохмальні кульки, нонпарель,	20-25 меш (0,840-0,706 мм) 60,28мг
Шар Дулоксетину	
Дулоксетин	11,21
Гідроксипропілметилцелюлоза	3,74
Відокремлювальний шар	
Гідроксипропілметилцелюлоза	2,51
Цукроза	5,00
Тальк, 500 меш (0,020мм)	10,03
Кишковорозчинний шар	
HPMCAS, шарувата плівка (LF), компанія "Shin-Etsu Chemical Co.", Токіо, Японія	25,05
Триетилцитрат	5,00
Тальк, 500 меш	7,52
Завершувальний шар	
Гідроксипропілметилцелюлоза	8,44
Титану діоксид	2,81
Тальк	незначна кількість
	141,60мг

Шар дулоксетину було одержано шляхом суспендування дулоксетину у 4% (у масовому відношенні) розчині гідроксипропілметилцелюлози у воді та помелу згаданої суспензії на млині CoBall (компанія "Fuma Mashinen AG", Рейнфельден, Швейцарія), модель MS-12. Для одержання цього продукту партіями у 1,0кг було застосовано сушарку з псевдозрідженим шаром із колонкою Вюрстера. Відокремлювальний шар додавали з 4% (у масовому відношенні) розчину гідроксипропілметилцелюлози у воді, у якому також було розчинено цукрозу.

Для одержання суспензії кишковорозчинної оболонки дистильовану воду охолоджували до 10°C та додавали полісорбат, триетилцитрат та емульсію силікону з подальшим диспергуванням або розчиненням. Після цього додавали HPMCAS і тальк із перемішуванням до одержання однорідної суміші; HPMCAS було повністю нейтралізовано шляхом додання гідроксиду амонію до повного розчинення полімеру. До цієї суспензії додавали і ретельно перемішували 0,5% (у масовому відношенні) водний розчин карбоксиметилцелюлози. Температуру суспензії під час здійснення процесу нанесення оболонки підтримували на рівні 20°C. Після цього суспензію додавали до частково виготовлених пелет у колонці Вюрстера зі швидкістю розпилення приблизно 15мл/хв із підтриманням температури впускного повітря на рівні приблизно 50°C. Після завершення додавання цієї суспензії згаданий продукт спочатку сушили у колонці Вюрстера при 50°C, потім на піддонах у сушильній камері впродовж 3 год при 60°C. Після цього наносили завершувальний шар, який складався з 4,5% (у масовому відношенні) розчину гідроксипропілметилцелюлози, що містив титану діоксид та пропіленгліколь як пластифікатор. Пелети були повністю висушені у сушарці із псевдозрідженим шаром, після чого ними заповняли желатинові капсули №3.

Пацієнтом, який буде мати користь при здійсненні цього винаходу, є пацієнт, який страждає на одну або декілька хвороб, докладне обговорення яких наведено нижче, або який має підвищений ризик захворювання на таку хворобу. Діагностування цих хвороб або ідентифікування пацієнта, який знаходиться у стані підвищеного ризику захворювання на одну або декілька з цих хвороб, повинно здійснюватись лікарем або психіатром. Зараз вважають, що активність дулоксетину щодо пригнічення поглинання серотоніну та норепінефрину є тим самим механізмом, завдяки якому у вказаних пацієнтів пом'якшуються наслідки хвороби, на яку вони страждають, або навіть пацієнти позбуваються хвороби.

Було визначено, що спосіб за цим винаходом є ефективним для лікування ссавців, зокрема — жінок середнього віку, у яких спостерігають симптоми інтерстиціального циститу та/або уретрального синдрому. Відповідно, клінічну та місцеву імунну реакцію на сполуки, що застосовують згідно з цим винаходом, досліджували у відкритому випробуванні з 10 жінками, хворими на інтерстиціальний цистит, хворобу яких було діагностовано у відповідності до узгоджених критеріїв, розроблених у 1987 році на семінарі у Національному Інституті Здоров'я. Для об'єктивної оцінки симптомів та клінічної реакції пацієнтів винахідники оцінювали (за шкалою від 0 до 2) такі симптоми: частота, невідкладність, ніктурія, дизурія та біль у надлобковій ділянці, як розкрито в патенті США №5145859, який було видано 8 вересня 1992 року, включеному у повному обсязі до цього опису шляхом посилання. Сполуку за цим винаходом вводили як разову добову дозу, визначену за допомогою дозотитрувальної проби. Інгібіторну активність сечового інтерлейкіну-2 (IL-2-IN), маркера клітинноопосередкованого запалення, вимірювали за допомогою лінії клітин, залежної від мишачого інтерлейкіну-2.

Пацієнтів опитували для оцінки зменшення клінічних симптомів. Побічні ефекти лікарського засобу були мінімальними. Активність сечового IL-2-IN перед лікуванням підтверджує присутність клітинноопосередкованого запалення: через 4 місяці лікування активність IL-2-IN є нормальною у більшості пацієнтів, незалежно від тяжкості симптомів, що є свідченням того, що сполуки Формули I проявляють імуносупресорний ефект. Ці дані показують, що сполуки Формули I можуть бути ефективним зручним пероральним лікарським засобом для лікування інтерстиціального циститу, який (лікарський засіб) добре переноситься.

На додаток до цього, як більш наглядно демонструється у наведеному нижче Прикладі 2, винахідники спостерігали подібні результати також щодо лікування уретрального синдрому. Як наслідок, експериментальні дані чітко свідчать про те, що сполуки, застосовані у цьому винаході, можуть бути ефективними терапевтичними агентами для лікування інтерстиціального циститу та/або уретрального синдрому.

Як результат, було встановлено, що дулоксетин є особливо придатним для лікування інтерстиціального циститу та/або уретрального синдрому, оскільки він не тільки забезпечує ефективне полегшення, але й може вводитися перорально, і є відносно недорогим. Було виявлено, що у пацієнтів, які одержують дулоксетин, суттєво поліпшується патологічний стан, який є наслідком двох вищезгаданих виснажливих захворювань сечового міхура, і у них відновлюється спроможність до здійснення їхньої повсякденної діяльності з відносно нормальним існуванням, у порівнянні до їхнього стану перед проведенням лікування.

Цей винахід буде додатково описано за допомогою наведених нижче прикладів, які не слід вважати такими, що обмежують обсяг винаходу.

Приклад 1.

Матеріали та методи.

Пацієнти. Інтерстиціальний цистит було діагностовано у 10 жінок віком від 23 до 51 року відповідно до узгоджених критеріїв, встановлених на семінарі Національного Інституту Здоров'я, що стосувався інтерстиціального циститу, у серпні 1987 року (Джилленуотер Дж. І. (Gillenwater J. Y.) та Уейн А.Дж. (Wein A.J.): Summary of the National Institute of Arthritis, Diabetes, Digestive and Kidney Diseases Workshop on Interstitial Cystitis, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Aug. 28-29, 1987, J. Urol., 140:203, 1988), та відповідно до патенту США №5145859:

Інтерстиціальний цистит: Критерії діагностування

Критерії включення	Критерії виключення
Хронічна виразка сечового міхура (у разі наявності, автоматичне включення);	Молодше 18 років; злоякісні або доброякісні пухлини; радіаційний, туберкульозний, бактеріальний або циклофосфамідний цистит;
позитивні фактори (для включення необхідно мати як мінімум 2 з них):	вагініт; тривалість симптомів < 1 року;
біль у надлобковій ділянці, у ділянці таза, уретри, вагіни або промежини;	гінекологічний рак; уретральний дивертикул; конкременти сечового міхура або нижньої частини уретри;
гломеруляція під час цистоскопії після розширення сечового міхура (тиск водяного стовпчика 80см x 1хв.);	активний герпес (HSV II); частота пробудження <5 впродовж 12 год;
знижена еластичність на цистометрограмі;	ніктурія <2; нейрогенна дисфункція сечового міхура;
біль або відчуття наповненості сечового міхура полегшуються при випорожненні	об'єм виділення під час пробудження >400 мл; відсутність невідкладності при наповненні сечового міхура; симптоми полегшуються за допомогою антибіотиків, сечових анальгетичних засобів або антисептичних препаратів

Цистометрію проводять після припинення застосування інших способів лікування та перед застосуванням будь-яких способів лікування: об'єм виділення усіх пацієнтів під час пробудження становить менше ніж 350мл (діапазон від 150мл до 340мл).

Оцінка симптомів: Оцінка симптомів у балах (загальний діапазон балів: від 0 до 10) утворює основу для оцінки ефективності лікування. Тяжкість кожного симптому оцінюється за допомогою числового значення, що виглядає таким чином:

Оцінка тяжкості симптомів:

Симптом	Опис	Кількість балів
Частота (денний час)	Випорожнення кожні 3-5 год	0
	Випорожнення кожні 1-2 год	1
	Більше, ніж одне випорожнення кожної години	2
Терміновість	Невідкладність випорожнення, яка дорівнює фактичній частоті	0
	Невідкладність випорожнення, яка перевищує фактичну частоту	1
	Постійна потреба випорожнення	2
Ніктурія	Відсутність ніктурії або 1 випорожнення впродовж ночі	0
	Ніктурія від 2 до 4 разів впродовж ночі	1
	Частіше 4 разів впродовж ночі	2
Дизурія	Відсутність дизурії	0
	Переміжна дизурія	1
	Дизурія під час кожного випорожнення	2
Біль у надлобковій (очеревинно-промежинній) ділянці	Відсутність болю	0
	Переміжний біль	1
	Постійний біль	2

Під час діагностування та перед будь-яким лікуванням кожний пацієнт, який підпадає під параметри

симтомів включення або виключення за узгодженими критеріями семінару Національного Інституту Здоров'я (наведеними вище), набере за цими оцінками щонайменше 4 бали (частота <1; невідкладність <1; ніктурія <1; та дизурія або біль у надлобковій ділянці <1).

Збирання сечі: проби сечі збирали від усіх пацієнтів перед та впродовж лікування. Випорожнену сечу піддавали центрифугуванню при 1000 x g впродовж 10 хв при 4°C і супернатант відокремлювали від осаду. Сечовий супернатант піддавали 0,2мкм фільтруванню (ацетат целюлози) при 4°C із метою видалення будь-яких бактерій та дебрису і відбирали 1мл аліквоту для визначення рівня креатиніну (апарат CREATININE II ANALYZER™, компанія Beckman Instruments, Inc., Бреа, Каліфорнія). Супернатант піддавали ультрафільтруванню (потрійний об'єм) у фізрозчині, забуференому фосфатом (PBS), з 0,1мкг/мл альбуміну (компанія Sigma, Сент Луїс, Міссурі) за допомогою фільтрувальної установки (межа пропускання фільтра – молекулярна маса 5000; компанія Amicon, Дівере, Масачусетс). Концентрований супернатант діалізують за допомогою системи трубопроводів із межею пропускання 3500 (у кожусі для охолодження сухим льодом) із подальшим вакуумним ліофілізуванням. Одержаний порошок зберігають при -20°C.

Визначення активності IL-2-IN: Біопроба для IL-2-IN є модифікацією методу визначення активності IL-2, описаного Джілісом та співробітниками. С Джіліс (S. Gillis) та інші, "T-Cell Growth Factor: Parameters Of Production And A Quantitative Microassay For Activity, Journal of Immunology, 120:2027, (1978). Цитотоксичну лінію Т-клітин, залежних від мишачого IL-2, (CTLL-N), одержують із лінії клітин CT-6. Дж. Касагамі (J. Kusugami) та інші, "Intestinal Immune Reactivity To Interleukin-2 Differs Among Crohn's Disease, Ulcerative Colitis And Controls", Gastroenterology, 97:1 (1989). Клітини CTLL-N підтримують у рідкому культуральному середовищі, яке представляє собою суміш (1:1) середовища RPMI (Меморіальний Інститут Парку Розвел) 1640 та модифікованого за методом Дульбекко середовища Ігла (DMEM; 4,5г/л глюкози), доповненому 2,9мг/мл глюкози, 9,4мМ ГЕПЕС-буфера, 1,9мг/мл глутаміну, 289мкг/мл аргініну, 0,12М замісних амінокислот, 5×10^{-5} М 2-меркаптоетанолу, 4,5% сироваткою зародка великої рогатої худоби, 90од/мл пеніциліну, 90мкг/мл стрептоміцину, 22мкг/мл фунгізону, 0,45мг/мл гентаміцину та 20од/мл рекомбінантного IL-2 людини.

Клітини CTLL-N промивають та суспендують у культуральному середовищі при концентрації 10^5 -мл⁻¹. Проби ставлять із потрібним повтором таким чином: послідовне розведення аліквотної проби (50мкл), розведення 1:10 стандарту рекомбінантного IL-2 людини та 10^4 клітин CTLL-Ns (100мкл) вносять до лунк титраційного мікропланшета. Титраційні мікропланшети інкубують у зволоженій 6% атмосфері CO₂ при 37°C упродовж 24 год; клітини опромінують на 19-й годині метилтимідин, міченим радіоактивним тритієм, у дозі 1мкКі/лунку (питома активність 6,7Кі/мМ, компанія New England Nuclear, I.E.Dupont, Бостон, Масачусетс).

Клітини збирають на паперові диски скловолоконного фільтра. Згадані диски вміщують до сцинтиляційної рідини й рівень включення тимідину визначають засобами рідинної сцинтиляційної спектрофотометрії. Інгібіторну активність IL-2 обчислюють за допомогою модифікованого пробіт-аналізу.

Проліфераційним "максимумом" є включення тимідину, міченого радіоактивним тритієм, обумовлене рівнем активності екзогенного IL-2 у лунках контрольного титраційного мікропланшета, який визначається чотирма повторами для кожної проби. Проліфераційний "мінімум" визначають за мінімальним рівнем включення тимідину, міченого радіоактивним тритієм, обумовленого стандартним інгібітором IL-2. Результати розрахунків, проведених за допомогою пробіт-аналізу, було відкоректовано на незначні коливання включення тимідину у контрольних лунках між пробами та дозволені порівняння інгібіторної активності між пробами серед зразків сечі. Завдяки цій обробці даних, обчислене значення інгібіторної активності IL-2 у ліофілізованих пробах сечі змінювалось від проби до проби у межах, які не перевищували 10%. Активність IL-2-IN виражають в од/мг сечового креатиніну. Активність IL-2-IN у сечі здорових дорослих людей становить менше ніж 0,05 од/мг сечового креатиніну. Дж. Фляйшман (J. Fleischmann) та інші. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 4:73, (1990).

Призначення лікарського засобу: Спочатку усім пацієнтам призначають загальну добову дозу, яка дорівнює 30мг і вводиться у вигляді разової таблетованої лікарської форми пролонгованої дії.

Контролювання пацієнтів: Пацієнтів опитують та двічі на місяць вимірюють тиск крові впродовж 2 перших місяців лікування, впродовж 2 перших місяців після підвищення дози й один раз на місяць у подальшому. Оцінка тяжкості симптомів під час кожного опитування базується на відчуттях пацієнта впродовж перших 24 год.

Приклад 2

Дулоксетином, крім пацієнтів з інтерстиціальним циститом, лікували також пацієнтів з уретральним синдромом із застосуванням титраційної проби та протоколу лікування, описаного у патенті США №5145859. Подібно даним Прикладу 1, позитивна реакція на сполуки цього винаходу у обмеженому дослідженні підтверджує гіпотезу про те, що як уретральний синдром, так і інтерстиціальний цистит належать до одного спектра хвороб, можливо – є варіантами рефлекторної симпатичної дистрофії.

Цей винахід було розкрито на варіантах його втілення, яким віддається перевага. Після прочитання та осмислення цього опису фахівцям стане очевидною можливість внесення модифікацій та змін. Усі такі модифікації та зміни або їхні еквіваленти у тій мірі, як вони охоплені формулою винаходу, слід вважати частиною цього винаходу.

Сполуку, яка застосовується у способах за цим винаходом, можна вводити безпосередньо без будь-якої лікарської форми; проте, як правило, ці сполуки вводять у формі фармацевтичних композицій, які містять фармацевтично прийнятний наповнювач та щонайменше один активний інгредієнт. Ці композиції можуть вводитись найрізноманітнішими шляхами, у тому числі перорально, ректально, черезшкірно, підшкірно, внутрішньовенно, внутрішньом'язово та інтраназально. Багато сполук, які використовують у способах за цим винаходом, є ефективними у вигляді як композицій для ін'єкцій, так і пероральних композицій. Такі композиції виготовляють способом, добре відомим фахівцям, і вони містять щонайменше одну діючу речовину. Див., наприклад, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, (16 видання, 1980).

При виготовленні композицій, які застосовують у цьому винаході, активний інгредієнт, як правило, змішують із наповнювачем, розбавляють наповнювачем-розріджувачем або розміщують у носії, який може мати форму капсули, саше, паперового пакетика або іншого контейнера. У разі, якщо наповнювач використовують як розріджувач, він може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом, який виконує роль носія, розчинника або середовища для активного інгредієнта. Таким чином, композиції можуть бути у формі таблеток, пілюль, пелет, порошоків, пастилок, саше, крохмальних облаток, еліксирів, суспензій, емульсій, розчинів, сиропів, аерозолів (як у твердому, так і у рідкому середовищі), мазей, до складу яких може входити, наприклад, до 10% (мас.) діючої речовини, м'яких або твердих желатинових капсул, супозиторіїв, стерильних розчинів для ін'єкцій та стерильних розфасованих порошоків.

При виготовленні лікарської форми може виникнути необхідність у помелі діючої речовини для одержання частинок відповідного розміру перед поєднанням з іншими інгредієнтами. У разі, якщо діюча речовина є практично нерозчинною, її, як правило, розмелюють до розміру частинок, меншого ніж 0,074мм. У разі, якщо діюча речовина є практично розчинною у воді, розмір її частинок, як правило, доводять помелом до практично однорідного розподілу у складі лікарської форми, наприклад, до приблизно 0,420мм.

Як можливі приклади придатних носіїв можна навести лактозу, декстрозу, цукрозу, сорбіт, маніт, крохмалі, аравійську камедь, кальцію фосфат, альгірати, трагакант, желатину, кальцію силікат, мікрокристалічну целюлозу, полівінілпіролідон, целюлозу, воду, сироп та метилцелюлозу. Лікарські форми можуть додатково містити змащувальні речовини, наприклад, тальк, магнію стеарат та мінеральні масла; змочувальні речовини; емульгуючі та суспендуючі речовини; консервуючі речовини, наприклад, метил- та пропілгидроксibenзоати; підсолоджуючі речовини та коригенти. Лікарські форми за цим винаходом можна виготовляти таким чином, щоб забезпечити швидке, відстрочене або пролонговане вивільнення активного інгредієнта після введення пацієнту - за допомогою способів, добре відомих фахівцям.

Композиції у варіанті, якому віддають перевагу, виготовляють як однодозову лікарську форму, причому кожна доза містить від приблизно 0,05мг до приблизно 100мг, частіше – від приблизно 1,0мг до приблизно 30мг активного інгредієнта. Термін "однодозова лікарська форма" означає фізично окремі вироби, придатні для застосування як неподільні дози для людей та інших ссавців, причому до складу кожного такого виробу входить попередньо визначена кількість діючої речовини, розрахована на те, щоб викликати бажаний терапевтичний ефект, у поєднанні із придатним фармацевтичним наповнювачем.

Активні сполуки, у принципі, є ефективними у широкому діапазоні дозувань. Наприклад, добові дози за нормальних умов становитимуть від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 30мг/кг маси тіла. При лікуванні дорослих людей особлива перевага віддається діапазону від приблизно 0,1мг/кг до приблизно 15мг/кг на добу, у вигляді разової або подібною дозу. Слід розуміти, однак, що кількість фактично введеної сполуки буде вирішуватись лікарем з огляду на відповідні обставини, у тому числі з урахуванням хвороби, що її лікують, вибраного шляху введення, фактичної сполуки або сполук, що їх уводять, віку, маси та реакції конкретного пацієнта та тяжкості симптомів пацієнта, і, таким чином, вищезазначені діапазони дозувань не слід вважати такими, що обмежують обсяг цього винаходу. У деяких випадках більш ніж адекватними можуть виявитись дози, менші ніж нижня межа вищезгаданого діапазону, у той час як в інших випадках можуть бути застосованими більші дози без спричинення будь-якого шкідливого побічного ефекту, за умови, однак, що такі збільшені дози спочатку поділяються на декілька менших доз для введення впродовж доби. На додаток до описаної перед тим таблетованої лікарської форми з кишковорозчинною оболонкою, у цьому винаході застосовуються також способи лікування або запобігання інтерстиціального циститу або уретрального синдрому з використанням дулоксетину у цілому ряді лікарських форм. Нижче наведено приклади таких лікарських форм.

Лікарська форма 1.

Виготовляють тверді желатинові капсули, які містять такі інгредієнти:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт (-и)	30,0
Крохмаль	305,0
Магнію стеарат	5,0

Вищенаведені інгредієнти змішують і засипають у тверді желатинові капсули у кількості 340мг.

Лікарська форма 2.

Виготовляють таблетовану лікарську форму з використанням таких інгредієнтів:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт(-и)	25,0
Целюлоза мікрокристалічна	200,0
Колоїдний діоксид кремнію	10,0
Стеаринова кислота	5,0

Наведені компоненти змішують і пресують до утворення таблеток, маса кожної з яких дорівнює 240мг.

Лікарська форма 3.

Виготовляють суху порошкову лікарську форму для інгаляцій, до складу якої входять такі компоненти:

Інгредієнт	% (мас.)
Активний інгредієнт(-и)	5
Лактоза	95

Активний інгредієнт змішують із лактозою, й одержану суміш засипають в інгаляційний пристрій для сухих порошоків.

Лікарська форма 4.

Таблетки, кожна з яких містить 30мг активного інгредієнта, виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість
------------	-----------

	(мг/таблетку)
Активний інгредієнт(-и)	30,0мг
Крохмаль	45,0мг
Целюлоза мікрокристалічна	35,0мг
Полівінілпіролідон (у вигляді 10% розчину у воді)	4,0мг
Натрійкарбоксиметильований крохмаль	4,5мг
Магнію стеарат	0,5мг
Тальк	1,0мг
Разом	120мг

Активний інгредієнт, крохмаль та целюлозу пропускають через сито №20 (0,840мм) і ретельно змішують. Розчин полівінілпіролідону змішують з утвореними порошками, які після цього пропускають через сито №16 (1,19мм). Утворені таким чином гранули висушують при 50-60°C і пропускають через сито №16 (1,19мм). Натрійкарбоксиметильований крохмаль, стеарат магнію та тальк, попередньо пропущені через сито №30 (0,594мм), додають до гранул, які після перемішування пресують на таблетувальній машині до утворення таблеток, маса кожної з яких дорівнює 120мг.

Лікарська форма 5.

Капсули, кожна з яких містить 40мг медикаменту, виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт(-и)	40,0мг
Крохмаль	109,0мг
Магнію стеарат	1,0мг
Разом	150,0мг

Активний інгредієнт, целюлозу, крохмаль та магнію стеарат змішують, пропускають через сито № 20 і уміщують у тверді желатинові капсули у кількості 150 мг.

Лікарська форма 6.

Супозиторії, кожний з яких містить 25мг активного інгредієнта, виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт(-и)	25мг
Гліцерида насичених жирних кислот	2000мг

кислот до

Активний інгредієнт(-и) пропускають через сито №60 (0,248мм) і суспендують у гліцеридах насичених жирних кислот, попередньо розплавлених із застосуванням мінімального потрібного нагріву. Після цього суміш виливають у супозиторну форму номінальною місткістю 2г і витримують до охолодження.

Лікарська форма 7.

Суспензії, кожна з яких містить 50мг медикаменту на 5,0мл дозу, виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт(-и)	50,0мг
Ксантанова камедь	4,0мг
Натрійкарбоксиметильована целюлоза (11%)	
Мікрокристалічна целюлоза (89%)	50,0мг
Цукроза	1,75г
Натрію бензоат	10,0мг
Коригент та барвник	За потребою
Дистильована вода до	5,0мл

Медикамент, цукрозу та ксантанову камедь змішують, пропускають через сито №10 (2,00мм) і змішують із попередньо виготовленим розчином мікрокристалічної целюлози та натрійкарбоксиметильованої целюлози у воді. Натрію бензоат, коригент та барвник розводять деякою кількістю води і додають із перемішуванням. Після цього додають воду у кількості, достатній для отримання необхідного об'єму.

Лікарська форма 8.

Капсули, кожна з яких містить 15мг медикаменту, виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість (мг/капсулу)
Активний інгредієнт(-и)	15,0мг
Крохмаль	407,0мг
Магнію стеарат	3,0мг
Разом	425,0мг

Активний інгредієнт(-и), целюлозу, крохмаль та магнію стеарат змішують, пропускають через сито №20 і уміщують у тверді желатинові капсули у кількості 425мг.

Лікарська форма 9.

Внутрішньовенну лікарську форму виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт(-и)	250,0мг
Ізотонічний фізрозчин	1000мл

Лікарська форма 10.

Місцева лікарська форма може бути одержана таким чином:

Інгредієнт	Кількість
Активний інгредієнт(-и)	1-10г
Емульгувальний віск	30г
Вазелінове масло	20г
М'який безбарвний парафін	до 100г

М'який безбарвний парафін нагрівають до розплавлення. До нього додають вазелінове масло та емульгувальний віск і перемішують до розчинення. Додають активний інгредієнт і перемішують до диспергування. Після цього одержану суміш охолоджують до твердіння.

Лікарська форма 11.

Під'язикові або защічні таблетки, кожна з яких містить 10мг активного інгредієнта, виготовляють таким чином:

Інгредієнт	Кількість на таблетку
Активний інгредієнт(-и)	10,0мг
Гліцерин	210,5мг
Вода	143,0мг
Натрію цитрат	4,5мг
Полівініловий спирт	26,5мг
Полівінілпіролідон	15,5мг
Разом	410,0мг

Гліцерин, воду, натрію цитрат, полівініловий спирт та полівінілпіролідон змішують шляхом безперервного перемішування при підтримуванні температури вище 90°C. Після розчинення полімерів згаданий розчин охолоджують приблизно до 50-55°C і повільно примішують медикамент. Гомогенізовану суміш розливають до форм, виготовлених з інертного матеріалу, для одержання дифузної матриці із включенням лікарського засобу товщиною приблизно 2-4мм. Після цього згадану дифузну матрицю розрізають на окремі таблетки відповідного розміру.

В іншій лікарській формі, якій віддають перевагу і яка застосовується у способах за цим винаходом, використовують засоби черезшкірної доставки ("пластирі"). Такі черезшкірні пластирі можна застосовувати для забезпечення безперервного або періодичного введення сполук за цим винаходом у контрольованих кількостях. Конструкція та використання черезшкірних пластирів для доставки фармацевтичних речовин є добре відомими у цій галузі. Дивись, наприклад, патент США №5023252, виданий 11 червня 1991 року, який включено до цього опису шляхом посилання. Такі пластирі можуть бути виготовлені з можливістю безперервної або періодичної доставки фармацевтичних речовин, а також для їх доставки за потребою.

Часто може виникнути бажання або необхідність безпосереднього або опосередкованого введення фармацевтичної композиції до головного мозку. До способів безпосереднього введення належить введення катетера для доставки лікарського засобу до вентрикулярної системи хазяїна з метою обходження гематоенцефалічного бар'єру. Опис однієї з таких імплантованих систем доставки, яка використовується для транспортування біологічних факторів до певних анатомічних ділянок тіла, наведено у патенті США №5011472, виданому 30 квітня 1991 року, який включено до цього опису шляхом посилання.

До опосередкованих способів, яким, як правило, віддається перевага, належить виготовлення композицій, які забезпечують латенсифікацію лікарського засобу шляхом перетворення гідрофільних лікарських засобів на ліпідорозчинні лікарські засоби або проліки. Латенсифікація, взагалі, забезпечується шляхом блокування гідроксильних, карбонільних. Сульфатних та первинних аміних груп, які входять до складу лікарського засобу. Для того. Щоб зробити лікарський засіб більш ліпідорозчинним та придатним для транспортування через гематоенцефалічний бар'єр. В альтернативному варіанті доставка гідрофільних лікарських засобів може бути активізована шляхом внутрішньо артеріального впорскування гіпертонічних розчинів, які можуть тимчасово відкривати гематоенцефалічний бар'єр.