

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **033806**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента  
**2019.11.27**

(21) Номер заявки  
**201790898**

(22) Дата подачи заявки  
**2015.11.05**

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 47/34* (2006.01)  
*A61K 31/00* (2006.01)

---

(54) **ПОЛИМЕРНЫЙ КОМПЛЕКС ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО-УСТРОЙСТВО,  
СОДЕРЖАЩИЙ ХИНАГОЛИД, СПОСОБ ЕГО ИЗГОТОВЛЕНИЯ, ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ  
И СОДЕРЖАЩИЙ ЕГО НАБОР**

---

(31) **14192372.2**

(32) **2014.11.07**

(33) **EP**

(43) **2017.11.30**

(86) **PCT/EP2015/075849**

(87) **WO 2016/071466 2016.05.12**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:  
**ФЕРРИНГ Б.В. (NL)**

(56) WO-A1-2008007046  
WO-A1-2013013172  
WO-A2-2010150098

(72) Изобретатель:

**Холлидей Джанет, Карр Денис, Росс  
Алистер, Янг Клэр, Макдоналд Пол,  
Кадир Мохаммад, Кокрейн Роберт,  
Рабани Гоуэр (GB), Арсе Саес Джоан  
Карлес, Петри Аксель Никлас (DK)**

(74) Представитель:

**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,  
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев  
А.В. (RU)**

---

(57) Изобретение основано на идентификации группы полиуретановых блок-сополимеров, которые особенно подходят для использования в фармацевтических полимерных комплексах лекарственное средство-устройство и которые обеспечивают улучшенный контроль высвобождения лекарственного средства. В частности, предложен полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, содержащий полиуретановый блок-сополимер, получаемый путем совместного взаимодействия поли(алкиленоксида); дифункционального соединения; дифункционального изоцианата и, возможно, блок-сополимера, содержащего поли(алкиленоксидные) блоки; и хинаголид в качестве фармацевтически активного агента. Комплексы лекарственное средство-устройство могут применяться в лечении и/или предупреждении эндометриоза.

---

**033806 B1**

**033806 B1**

### Область изобретения

Настоящее изобретение относится к твердому полимерному комплексу лекарственное средство-устройство с контролируемым высвобождением, образованному полиуретановым блок-сополимером и содержащему дофаминовый агонист хинаголид, в частности, в форме вагинального кольца, предназначенного для длительного высвобождения лекарственного средства в организм пациента. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, в частности, но не исключительно, предназначен для лечения эндометриоза.

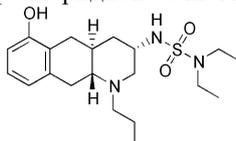
### Предшествующий уровень техники

Эндометриоз представляет собой эстрогензависимое хроническое гинекологическое заболевание, патологически характеризующееся присутствием эндометриальной ткани за пределами матки, преимущественно в брюшине, которая выстилает брюшную полость, яичниках и ректовагинальной перегородке. Эндометриоз вносит основной вклад в тазовую боль и снижает фертильность. Эндометриально-подобные клетки в областях вне матки (эндометриоз) подвержены гормональным изменениям и отвечают аналогично клеткам, находящимся внутри матки, что приводит в результате к воспалительному ответу, сопровождающемуся ангиогенезом, спайками, фиброзом, рубцеванием, нейрональной инфильтрацией и анатомической деформацией. Эндометриоз связан с различными причиняющими боль симптомами, включая дисменорею, диспареунию, тазовую боль и бесплодие. У подгруппы пациентов эндометриоз может развиваться в агрессивное изнурительное заболевание.

Не существует лечения для эндометриоза, но у большинства женщин он уменьшается после менопаузы. У пациентов в репродуктивном возрасте эндометриоз всего лишь купируется и требует повторяющиеся курсы медицинской терапии, хирургического лечения или и того, и другого. Задача заключается в том, чтобы обеспечить облегчение боли, ограничить прогресс заболевания и восстановить или при необходимости сохранить фертильность. Медицинские терапевтические средства для эндометриоза включают лечение прогестероном или прогестинами, гормональную контрацептивную терапию, терапию подавляющими стероидами с андрогенной активностью, такими как даназол и гестерон, лечение агонистом гонадолиберина и терапию ингибиторами ароматазы, которые блокируют образование эстрогена. Все эти медицинские терапевтические средства обладают антиовуляционным действием, которое отрицательно влияет на фертильность.

Применение хинаголида для лечения эндометриоза предложено в патентах US 2012/0157489, US 2010/0113499 и US 2008/0293693. В частности, в US 2012/0157489 предложено лечение эндометриоза путем доставки хинаголида при помощи вагинального введения, например при помощи вагинального пессария или таблетки, или при помощи вагинального кольца.

Хинаголид представляет собой агонист дофаминового рецептора D<sub>2</sub>, который используется для лечения увеличенных уровней пролактина. Он имеется в продаже под товарным знаком NORPROLAC® и производится и используется в форме гидрохлоридной соли. Хинаголид имеет формулу



и представляет собой N,N-диэтил-N'-[(3S,4aS,10aR)-6-гидрокси-1-пропил-1,2,3,4,4a,5,10,10a-октагидробензо[g]хинолин-3-ил]сульфамид. Применение хинаголида для лечения гиперпролактинемии раскрыто в Eur. J. Endocrinol February 1, 2006, 154, с. 187-195.

Применение вагинальных колец для введения лекарств с длительным высвобождением известно из множества документов предшествующего уровня техники. В WO 2009/094573 раскрыто применение полиуретановых вагинальных колец для доставки прогестерона. В других публикациях, включая WO 2010/019226, WO 2004/096151, US 4235988, WO 2005/004837 и WO 2013/013172, раскрыто применение вагинальных полиуретановых колец для длительной доставки различных лекарств. В патентной публикации предшествующего уровня техники, относящейся к терапевтическим средствам с контролируемым высвобождением, WO 2008/007046 раскрыто применение гидрофильных термопластических полиуретановых эластомерных полимеров, которые подходят для приготовления композиций с контролируемым высвобождением для высвобождения фармацевтически активных агентов в течение длительного периода времени, и, в частности, их применение в пессариях, суппозиториях или вагинальных кольцах. Применение полиэфируретановых эластомеров для доставки лекарственных средств против HIV (вирус иммунодефицита человека) также раскрыто в M.R. Clark et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 101, No. 2, февраль 2012, а также в WO 2012/066000.

### Краткое изложение сущности изобретения

Настоящее изобретение основано на идентификации группы полиуретановых блок-сополимеров, которые особенно подходят для использования в фармацевтических полимерных комплексах лекарственное средство-устройство и которые обеспечивают улучшенный контроль высвобождения лекарственного средства. Более конкретно эти полимеры облегчают контроль и управление кинетикой как начального, так и длительного высвобождения и/или характеристики/свойства. Было обнаружено, что при за-

грузке хинаголидом идентифицированные полиуретановые блок-сополимеры обеспечивают улучшенный контроль его начального и долговременного высвобождения. Кроме того, настоящее изобретение заключается в неожиданном обнаружении того, что хинаголид, доставляемый путем длительного высвобождения с использованием вагинального кольца, образованного раскрытыми в настоящем описании полимерами (или содержащего их), эффективен в лечении и/или предупреждении хронического состояния, представляющего собой эндометриоз.

В настоящем изобретении предложены фармацевтические полимерные комплексы лекарственное средство-устройство с контролируемым высвобождением, содержащие хинаголид, который загружен или диспергирован в них. Более конкретно полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению предназначены для контролируемой и/или длительной доставки хинаголида, а также образованы, разработаны и адаптированы для применения с внутривагинальным введением или ношением.

Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению находят специфическое применение в лечении и/или предупреждении эндометриоза. Понятно, что термины "лечение" и "предупреждение" охватывают любое уменьшение или устранение симптомов, испытываемых женщиной, страдающей от эндометриоза, а также любое общее подавление и/или замедление прогресса/развития эндометриоза. Например, термины "лечение" и/или "предупреждение" могут охватывать любое уменьшение, улучшение или устранение симптомов, ассоциирующихся с или связанных с тазовой болью (например, дисменореей и неменструальной тазовой болью (NMPP)). Не желая быть связанными теорией, предполагают, что степень тазовой боли (и ее изменения) может быть оценена посредством анализа изменений средних оценок количественной оценочной шкалы (NRS) для общей тазовой боли (включающей боль, ассоциированную с дисменореей и/или NMPP). Такой анализ может производиться в течение периода, равного или соответствующего 1-12, например 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 или даже, например, 4-6 менструальных циклов. Эффективность или действенность любого лечения и/или предупреждения эндометриоза комплексом лекарственное средство-устройство может быть дополнительно или альтернативно оценена путем анализа средней суточной оценки NRS для диспареунии в течение периода, соответствующего или равного приблизительно, например, 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 или даже, например, 4-6 менструальных циклов. Дополнительно или альтернативно, эффективность или действенность любого лечения и/или предупреждения эндометриоза комплексом лекарственное средство-устройство может быть оценена после или в течение приблизительно 2, 3, 4, 5 и/или 6 менструальных циклов, например, путем анализа или определения среднего отдельного и составного общего симптома и оценок тяжести симптомов по шкале Бибероглу и Бермана (B&B), по опросным листам по качеству жизни (таким как EHR-5) или по шкале оценки общего впечатления врача об изменении состояния пациента (PGIC), и уменьшению применения (частоте и количестве) обезболивающих лекарственных средств.

Специалисту в данной области техники будет понятно, что, когда эффективность и/или действенность комплекса лекарственное средство-устройство оценивают путем оценки некоторого болезненного состояния (как описано выше), тогда уменьшение боли, испытываемой субъектом, которому вводят, или который носит комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению, может указывать на успешное лечение и/или предупреждение эндометриоза.

В соответствии с первым аспектом предложен полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, содержащий:

- (1) полиуретановый блок-сополимер, получаемый путем взаимодействия:
  - (а) поли(алкиленоксида);
  - (б) дифункционального соединения;
  - (в) дифункционального изоцианата; и
  - (г) возможно, блок-сополимера, содержащего поли(алкиленоксидные) блоки; и
- (2) хинаголид в качестве фармацевтически активного агента.

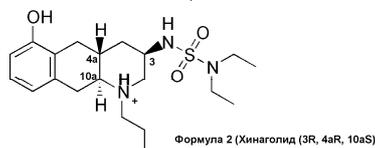
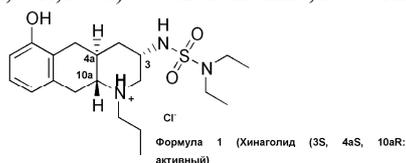
Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может быть назван полимерным комплексом лекарственное средство-устройство, и следует понимать, что оба этих термина являются синонимами.

В свете вышеописанного полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может содержать полиуретановый блок-сополимер и активный агент (например, хинаголид), где активный агент содержится или диспергирован в полимере. Таким образом, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению должны рассматриваться как устройства, которые содержат лекарственное средство или активный ингредиент/агент. Точнее, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению активно действуют как носители или устройства с контролируемым высвобождением лекарственного средства. Предполагается, что термин "комплекс лекарственное средство-устройство" обозначает комбинированный продукт лекарственного средства и устройства/носителя (где устройство или носитель может действовать активно или пассивно), обеспечивая за счет своей конструкции, своих физических характеристик и/или свойств композиции высвобождение лекарственного средства контролируемым образом. Комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению представляет собой интегрированный комплекс, который может содержать

полимерную систему, загруженную лекарственным средством (активным агентом), или полимерное устройство, загруженное лекарственным средством (активным агентом), которое при использовании способно дозировать и/или элюировать активный агент. Комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут быть предназначены для контролируемой и/или длительной доставки активного агента. Следует отметить, что хотя данное изобретение описано со ссылкой на полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, могут рассматриваться другие формы комплекса лекарственное средство-устройство (каждая из которых содержит хинаголид), включающие, например, трансдермальные пластыри (и т.п.), пропитанные или содержащие хинаголид.

Как описано подробнее ниже, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут принимать форму полимерных колец и/или пессариев для внутривагинального применения, загруженных лекарственным средством (активным агентом). Не желая быть связанными теорией, предполагают, что дополнительно к преимуществам, ассоциирующимся с контролем любого начального и длительного высвобождения лекарственного средства, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению обеспечивают некоторые улучшения по сравнению с композициями для перорального введения. Например, применение внутривагинального комплекса лекарственное средство-устройство, описанного в настоящей заявке, облегчало подходящее распространение активного агента (например, хинаголида) из влагалища в эндометриозные поражения в тазовой полости без какого-либо эффекта первого прохождения. Кроме того, авторы изобретения продемонстрировали, что комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению являются безопасными и хорошо переносятся пользователями (как показано в клиническом исследовании 000155, представляющем собой двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование; дополнительное описание смотри на с.51 настоящего описания). Кроме того, комплексы лекарственное средство-устройство приготовлены и адаптированы таким образом, что они удерживаются внутри влагалища в течение длительных периодов времени. Кроме того, комплексы лекарственное средство-устройство являются самоудерживающимися. Хинаголид ( $C_{20}H_{33}N_3O_3S$ ) представляет собой избирательный агонист  $D_2$  рецептора, имеющий молекулярную массу приблизительно 395 г/моль. Настоящее изобретение относится к комплексам лекарственное средство-устройство, загруженным хинаголидом или в которых хинаголид диспергирован. Хинаголид доступен под товарным знаком **Novprolac®**, и используемый здесь термин "хинаголид" включает все имеющиеся в продаже формы, а также их функциональные производные и варианты. Термин "хинаголид" также охватывает все фармацевтически приемлемые (и активные) соли и сложные эфиры, включающие, например, хинаголида гидрохлорид. Хинаголида гидрохлорид представляет собой белый кристаллический порошок с высокой температурой плавления ( $231-237^{\circ}C$  при декомпозиции), который плохо растворим в воде.

Термин "хинаголид" также охватывает любые идентифицированные активные энантиомеры (например (-) энантиомер (см. формулу 1 ниже). Как представлено на формулах 1 и 2 ниже, хинаголида гидрохлорид ( $C_{20}H_{33}N_3O_3S$ , HCl) представляет собой рацемат, содержащий два энантиомера с абсолютной конфигурацией (3S,4aS,10aR) и (3R,4aR,10aS) соответственно, в соотношении 1:1



Два основных метаболита хинаголида, а именно N-дезэтил- (также названный как M1 или SDZ 214-368) и N,N-дидезэтил-N-дезэтил- (также названный как M1 или SDZ 214-368) и N,N-дидезэтил- (также названный как M2 или SDZ 214-992), могут обладать связывающей аффинностью в отношении  $D_{2S}$  и активностью как хинаголид сам по себе; используемый здесь термин "хинаголид" может распространяться на метаболиты хинаголида, включая, например, метаболиты M1 и M2. Термин может распространяться на любой аналог или производное хинаголида, которые метаболизируются *in vivo* до любого из или в оба метаболита M1 и/или M2.

Принимая во внимание то, что метаболиты хинаголида (M1/M2) активны (и полезны в лечении и/или предупреждении эндометриоза), настоящее изобретение может распространяться на метаболиты хинаголида (M1/M2) (или, несомненно, на любую из других описанных здесь активных солей, производных и/или энантиомеров хинаголида) для применения в лечении и/или предупреждении эндометриоза. Кроме того, изобретение может распространяться на применение метаболитов хинаголида (M1/M2) (или, несомненно, любых других описанных здесь активных солей, производных и/или энантиомеров хинаголида) в изготовлении лекарственных средств для лечения и/или предупреждения эндометриоза. изобре-

тение может также охватывать способы лечения или предупреждения эндометриоза, где указанные способы включают стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, терапевтически эффективного количества метаболита хинаголида (M1/M2) (или, несомненно, любого другого из описанных здесь активных солей, производных и/или энантиомеров хинаголида).

Сам по себе полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может содержать полиуретановый блок-сополимер, как описано выше, и некоторое количество хинаголида гидрохлорида, загруженное или диспергированное в нем.

Следует отметить, что в настоящем описании термин "содержащий" используют для указания на то, что воплощения изобретения "содержат" обозначенные признаки и фактически могут также включать другие признаки. Тем не менее, в контексте настоящего изобретения термин "содержащий" может также охватывать воплощения, в которых изобретение "состоит, по существу, из" соответствующих признаков или "состоит из" соответствующих признаков.

Компонент (а) может содержать один или более чем один поли(алкиленоксид). Поли(алкиленоксиды) содержат повторяющуюся эфирную связь -R-O-R- и могут иметь две или более чем две гидроксильные группы в качестве концевых функциональных групп. Они могут быть изготовлены путем катализируемого присоединения циклических эфиров к инициатору в анионной реакции полимеризации с размыканием кольца. Например, циклические эфиры, такие как этиленоксид и пропиленоксид, взаимодействуют с активными водородсодержащими соединениями (инициаторами), такими как вода, гликоли, полиолы и амины. В некоторых случаях может быть использован катализатор. Например, гидроксид калия или гидроксид натрия часто используется в качестве основных катализаторов. После достижения желаемой степени полимеризации катализатор может быть нейтрализован, удален путем фильтрации, и могут быть добавлены добавки, такие как антиоксиданты.

Может быть получено широкое разнообразие пригодных полиуретановых блок-сополимеров с различными структурами, длинами цепей и молекулярными массами. Например, путем выбора оксида или оксидов, инициатора и условий реакции и катализаторов можно полимеризовать ряд полиэфирполиолов, которые варьируют от низкомолекулярных поли(алкиленоксидов) до высокомолекулярных полимеров. Эти полимеры также называют полиалкиленгликолями или полигликолями.

В полиуретановых блок-сополимерах, используемых в настоящем изобретении, поли(алкиленоксид) может представлять собой полиэтиленгликоль (PEG), полипропиленгликоль (PPG), поли(тетраметилоксид) (PTMO) или поли(гексаметиленоксид) (PHMO). Поли(алкиленоксид) может представлять собой полипропиленгликоль.

Полиэтиленгликоли содержат повторяющуюся единицу (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O) и могут иметь структуру HO(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>H, где n представляет собой переменное целое число, зависящее от молекулярной массы полиэтиленгликоля. Полиэтиленгликоли, используемые в настоящем изобретении, обычно представляют собой линейные полиэтиленгликоли и/или обычно имеют молекулярную массу от 200 до 35000 г/моль, в частности от 1000 до 10000 г/моль и в особенности от 1500 до 5000 г/моль. Например, полиэтиленгликоль может иметь молекулярную массу приблизительно 2000 г/моль.

Полипропиленгликоли содержат повторяющуюся единицу (CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O) и могут иметь структуру HO(CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)O)<sub>n</sub>H, где n представляет собой переменное целое число, зависящее от молекулярной массы полипропиленгликоля. Полипропиленгликоли, используемые в настоящем изобретении, обычно представляют собой линейные полипропиленгликоли и/или обычно имеют молекулярную массу от 200 до 35000 г/моль, в частности от 1000 до 10000 г/моль и в особенности от 1500 до 5000 г/моль. Например, полипропиленгликоль может иметь молекулярную массу приблизительно 2000 г/моль.

Полипропиленгликоль обладает уникальными физическими и химическими свойствами вследствие одновременного присутствия как первичных, так и вторичных гидроксильных групп, во время полимеризации и множества метильных боковых цепей на полимерах. Типичная полимеризация пропиленгликоля приводит в результате к атактическому полимеру. В лабораторных условиях преимущественно существуют изотактические полимеры. Также могут образовываться смеси атактических и изотактических полимеров. Полипропиленгликоль обладает множеством свойств, общих с полиэтиленгликолем. Полипропиленгликоли всех молекулярных масс обычно представляют собой прозрачные вязкие жидкости с низкой температурой застывания, которые демонстрируют обратную взаимосвязь температура-растворимость, наряду с быстрым уменьшением растворимости в воде по мере увеличения молекулярной массы. Концевые гидроксильные группы участвуют в типичных для первичных и вторичных спиртов реакциях. Вторичная гидроксильная группа полипропиленгликолей не настолько реакционноспособна, как первичная гидроксильная группа в полиэтиленгликолях.

Полиуретановые блок-сополимеры, используемые в настоящем изобретении, также могут быть получены путем совместного взаимодействия блок-сополимера, содержащего поли(алкиленоксидный) блок, с компонентами (а), (б) и (в). Блок-сополимер, содержащий поли(алкиленоксидный) блок, может представлять собой поли(алкиленоксидный) блок-сополимер. Блок-сополимер может содержать блоки полиэтиленгликоля, полипропиленгликоля, поли(тетраметилоксида) (PTMO), поли(гексаметиленоксида) (PHMO) и/или полисилоксаны, такие как полидиметилсилоксан (PDMS). Блок-сополимер может содержать блоки полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля.

Изготовление блок-сополимеров на основе пропиленоксида и этиленоксида может быть инициировано с этиленгликолем, глицерином, триметилэтаном, триметилпропаном, пентаэритритолом, сорбитом, сахарозой и некоторыми другими соединениями. Также могут быть получены смешанные и чередующиеся блок-сополимеры. Когда вторичные гидроксильные группы в PPG блокированы этиленоксидами, тогда получают блок-сополимеры PEG и PPG с концевыми первичными гидроксильными группами. Первичные гидроксильные группы более реакционноспособны с изоцианатами по сравнению с вторичными гидроксильными группами. PEG-PPG-PEG и PPG-PEG-PPG сополимеры, используемые в настоящем изобретении, обычно являются линейными, обладающими молекулярными массами в диапазоне от 200 до 14000 г/моль. Например, блок-сополимеры PEG-PPG-PEG и PPG-PEG-PPG, используемые в настоящем изобретении, могут иметь молекулярную массу приблизительно 2000 г/моль.

Понятно, что содержание PEG в блок-сополимере может варьировать. Например, может быть использован сополимер PEG-PPG-PEG, который содержит приблизительно 10 мас.% PEG. В других примерах может быть использован сополимер PPG-PEG-PPG, который содержит приблизительно 50 мас.% PEG. Эти примеры блок-сополимеров как правило имеются в продаже. Тем не менее, понятно, что блок-сополимеры, обладающие другими диапазонами композиций, могут быть использованы для изготовления фармацевтических изделий для доставки в соответствии с настоящим изобретением.

В настоящем описании изобретения термин "эквивалентная масса" используется для обозначения среднечисловой молекулярной массы, разделенной на количество функциональных групп соединения.

Компонент (б) может содержать одно или более чем одно дифункциональное соединение. Дифункциональное соединение способно вступать в реакцию с дифункциональным изоцианатом. Подходящие дифункциональные соединения включают, например, диолы, диамины и аминоспирты.

Как правило, короткоцепочечный диол используют в качестве дифункционального соединения. Например, могут быть использованы диолы в диапазоне от C<sub>3</sub> до C<sub>20</sub>, в частности от C<sub>4</sub> до C<sub>10</sub>, в особенности от C<sub>4</sub> до C<sub>6</sub>. Диол может представлять собой насыщенный или ненасыщенный диол. Могут быть использованы разветвленные или прямоцепочечные диолы. Типичные примеры подходящих диолов включают (но не ограничиваются ими) 1,4-бутандиол, 1,5-пентандиол, 1,6-гександиол, 1,10-декандиол, 1,12-додекандиол и 1,16-гексадекандиол. В некоторых случаях использование дифункционального соединения с пониженной температурой плавления, такого как пентандиол (например, 1,5-пентандиол), может увеличивать легкость изготовления полимера. Например, использование пентандиола может быть особенно полезным при изготовлении полимера методом реакционной экструзии.

Компонент (в) может содержать один или более чем один дифункциональный изоцианат. Дифункциональный изоцианат может представлять собой ароматический диизоцианат, такой как дифенилметан-4,4'-диизоцианат. Дифункциональный изоцианат может представлять собой алифатический диизоцианат, такой как дициклогексилметан-4,4'-диизоцианат (DMDI), гексаметилендиизоцианат (HMDI) и т.п. В одном из воплощений дифункциональный изоцианат представляет собой DMDI.

Как правило, комбинированное молярное отношение исходных компонентов (а), (б) и (г) должно быть равно молярному соотношению исходного компонента (в). Соблюдение этого общего принципа может обеспечивать сбалансированную стехиометрию и облегчает полную (или, по существу, полную) реакцию всех исходных полимерных компонентов. Во время реакции исходных компонентов один или более чем один параметр реакции можно контролировать для оценки стехиометрии и/или протекания реакции/потребления исходных компонентов. Молярное соотношение компонентов (а):(б):(в) обычно находится в диапазоне 0,05-0,75:1:1,00-2,00. В случаях когда также присутствует компонент (г), соотношение компонентов (а):(б):(в):(г) обычно находится в диапазоне 0,05-0,75:1:1,00-2,00:0,01-0,50. В некоторых случаях молярное соотношение может находиться в диапазоне 0,05-0,25:1:1,05-1,5:0,025-0,30. В других случаях молярное соотношение компонентов может находиться в диапазоне 0,05-0,20:1:1,1-1,4:0,03-0,25. Например, молярное соотношение компонентов может составлять приблизительно 0,16:1:1,21:0,06.

Как будет понятно специалисту в данной области техники, вышеприведенные молярные соотношения компонентов основаны на компонентах (а) и (г), имеющих теоретические молекулярные массы. В качестве примера, когда компонент (а) представляет собой PPG и/или компонент (б) представляет собой блок-сополимер PPG-PEG-PPG, вышеприведенные молярные соотношения применяются к каждому из этих компонентов, имеющих теоретическую молекулярную массу 2000. Соответственно для гарантирования того, что массовые проценты компоненты (а), (б), (в) и, возможно (г), остаются постоянными в полиуретановом блок-сополимере при использовании различного сырья, специалист в данной области техники может корректировать молярное соотношение при необходимости (например, после установления точной молекулярной массы компонентов (а) и (г)).

Полимеры по настоящему изобретению обычно получают путем совместного взаимодействия одного или более чем одного из компонентов (например, вышеуказанных компонентов (а), (б) и (в))) в присутствии катализатора. Подходящие катализаторы могут включать, например, безоловянистые катализаторы на основе карбоксилатов металлов, например катализаторы на основе алканоата висмута или цинка. Такие катализаторы могут быть основаны на комплексообразовании висмута или цинка с органическими кислотами, содержащими от 2 до 12 атомов углерода, и которые могут быть разветвленными или прямо-

цепочечными, например неодаканоат висмута. Типичные примеры могут включать, без ограничения, катализаторы, имеющиеся в продаже под товарным знаком BiCat® или Borchi® Kat. Другие катализаторы, которые могут быть использованы, включают, например, хлорид железа (III), хлорид висмута, хлорид цинка и хлорид алюминия. Альтернативно, могут быть использованы катализаторы на основе олова (такие как октоат олова) и/или катализаторы на основе амина (например, триэтилендиамин (TEDA) или 1,4-диазабисцикло[2.2.2]октан (DABCO)).

Катализатор может быть добавлен к одному или более чем одному компоненту в форме, в которой он поставляется, или в чистом виде. Альтернативно, катализатор может быть добавлен к одному или более чем одному из компонентов в виде раствора или дисперсии. Например, катализатор может быть добавлен в растворитель или полиольном компоненте реакционной смеси перед применением. Подходящие растворители могут включать, без ограничения, спирты (такие как этанол), ароматические растворители (такие как ксилол) или другие органические растворители (такие как бутилацетат или метоксипропилацетат).

Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может содержать (или состоять, по существу, из, или состоять из) полиуретановых блок-сополимеров, полученных из исходных полимерных композиций, идентифицированных в табл. 1.

Таблица 1

| Пример состава исходных полимерных композиций для получения полиуретанового блок-сополимера для использования в вагинальном кольце |  |
|--|--|
| Полипропиленгликоль 2000   | Полимерный скелет 868,6 мг               |
| Полиэтиленгликоль – полипропиленгликоль 2000   | Полимерный скелет 306,0 мг               |
| Дициклогексилметан 4,4'-диизоцианат  | Связующее звено полимерной цепи 884,8 мг |
| 1,5-Пентандиол   | Удлинитель полимерной цепи 290,3 мг      |
| Неодаканоат висмута  | Катализатор 2,4 мг                       |

Термин "исходные полимерные композиции" охватывают компоненты и/или композиции, используемые, например, при реакционной экструзии и/или других методах полимеризации для получения полиуретановых блок-сополимеров в соответствии с данным изобретением. Кроме того, хотя этот термин охватывает такие исходные композиции, идентифицированные в табл. 1, в зависимости от получаемого полимера могут быть использованы другие исходные композиции и/или количества.

Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может содержать один или более чем один из описанных здесь полиуретановых блок-сополимеров. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может содержать структуру монолитного типа или типа единичной матрицы, содержащую один или более чем один из описанных полимеров. Альтернативно, полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может содержать структуру резервуарного типа. Например, полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может содержать слоистую структуру, где каждый слой содержит один или более чем один из указанных в настоящем описании полимеров. В таких воплощениях внутренний слой может быть загружен активным агентом, таким как хиноголид. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство резервуарного типа может содержать внутреннюю сердцевинную структуру или слой, содержащий (или, по существу, состоящий из или состоящий из) одного или более чем одного описанного здесь полиуретанового блок-сополимера. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может дополнительно содержать внешний слой в виде оболочки или покрытия, который полностью, значительно или, по меньшей мере, частично покрывает или окружает внутреннюю сердцевинную структуру или слой. Внешний слой может содержать, по существу, состоять или состоять из одного или более чем одного из описанных здесь полимерных блок-сополимеров. Внутренняя сердцевинная структура или слой может содержать активный агент (например, хиноголид). Активный агент может отсутствовать во внешнем слое, оболочке или покрытии. Не желая быть связанными теорией, предполагают, что преимущества такой структуры резервуарного типа заключаются в том, что она может значительно улучшить контроль характеристик начального и длительного высвобождения устройства.

Внутреннее ядро может содержать, по существу, состоять или состоять из экструдированного субстрата. Экструдированный субстрат может принимать форму пасты или геля и может содержать смесь полимерных материалов, полимеров фармацевтической квалификации, эксципиентов, разбавителей и т.п. Эти экструдированные субстраты могут быть смешаны с активным агентом (например, хиноголидом) и загружены, введены или упакованы в полую трубку, содержащую один или более чем один из описанных здесь полиуретановых блок-сополимеров.

Слоистые структуры вышеописанного типа могут быть образованы методом совместной экструзии или методом формования с совместной инъекцией. Альтернативно, полимерный комплекс лекарственное средство-устройство резервуарного типа может быть образован путем комбинации способов экструзии трубки и заполнения трубки.

Авторы изобретения обнаружили, что описанные здесь полиуретановые блок-сополимеры не только облегчают длительную и непрерывную доставку фармацевтически активных агентов, таких как хинаголид, но также обеспечивают полимерные комплексы лекарственное средство-устройство, которые лучше контролируют начальное высвобождение загруженного активного агента. Например, полимеры и/или полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут ограничивать или уменьшать какое-либо "взрывное высвобождение" фармацевтически активного агента.

Термин "взрывное высвобождение" относится к быстрому и/или неконтролируемому высвобождению фармацевтически активного агента из полимерного комплекса лекарственное средство-устройство в течение относительно короткого периода времени. Взрывное высвобождение фармацевтически активного агента из полимерного комплекса лекарственное средство-устройство может быть особенно заметно на начальных стадиях применения и/или после помещения в высвобождающую среду. Поскольку любой эффект "взрывного высвобождения" может быть кратковременным и/или скоротечным, то для полимерных комплексов лекарственное средство-устройство с контролируемым высвобождением существует особая проблема, заключающаяся в том, что начальная высокая (взрывная) доза может оказывать неблагоприятное фармакологическое действие и может уменьшить эффективный срок службы полимерных комплексов лекарственное средство-устройство с контролируемым высвобождением.

Настоящее изобретение частично основано на обнаружении того, что фармацевтические полимерные комплексы лекарственное средство-устройство, которые содержат полимеры по настоящему изобретению, демонстрируют улучшенный контроль над высвобождением фармацевтически активных агентов, диспергированных или содержащихся в них. Например, полимерные комплексы лекарственное средство-устройство, которые содержат любые из раскрытых здесь полимеров, демонстрируют при применении (например, после внутривагинального введения субъекту, нуждающемуся этим) уменьшенное взрывное высвобождение любых фармацевтических агентов, диспергированных или содержащихся в них. Это особенно справедливо для полимерных комбинаций лекарственное средство-устройство, которые содержат хинаголид или в которых диспергирован хинаголид; в таких устройствах высвобождение хинаголида лучше контролируется и меньше подвержено какому-либо явлению взрывного высвобождения, как описано выше.

Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут содержать полиуретановые блок-сополимеры, которые ограничивают или подавляют какое-либо взрывное высвобождение фармацевтически активного агента. Контроль какого-либо взрывного высвобождения может быть таким, что субъект, которого лечат, не подвергается воздействию токсической или опасной "взрывной" дозы.

Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут содержать полиуретановые блок-сополимеры, которые ограничивают или подавляют начальное взрывное высвобождение активного агента по сравнению с установившимся высвобождением этого агента. Показатель, рассчитываемый путем деления процентного высвобождения в течение начального 24-часового периода на процентное высвобождение в течение более позднего периода (например, периода, равного 7-14 суток после введения), может дать представление об относительной величине взрывного высвобождения. Например, низкий показатель высвобождения может указывать на уменьшенное взрывное высвобождение по сравнению с установившимся высвобождением. Описанные здесь полимеры могут обеспечивать показатель от 0,05 до 10. В некоторых примерах полимерные композиции могут обеспечивать показатели от приблизительно 0,1 до 0,5 или от 0,2 до 0,4. Некоторые полимерные комплексы лекарственное средство-устройство резервуарного типа могут обеспечивать особенно низкие показатели высвобождения.

Описанные здесь полиуретановые блок-сополимеры могут иметь молекулярную массу в диапазоне от приблизительно 45000 до 150000 Да или от приблизительно 50000 до 100000 Да. Например, полиуретановые блок-сополимеры могут иметь молекулярную массу приблизительно 60000 Да, приблизительно 70000 или 80000 Да. Специалисту в данной области техники понятно, что молекулярная масса полиуретанового блок-сополимера может зависеть от способа изготовления полимера.

Индекс полидисперсности (PDI) (иногда называемый как индекс дисперсности или гетерогенности) представляет собой меру распределения молекулярной массы в полимерном образце. PDI может быть рассчитан с использованием следующей формулы:

$$PDI = M_w / M_n,$$

где  $M_w$  представляет собой среднюю молекулярную массу, и  $M_n$  представляет собой среднечисловую молекулярную массу.

Полиуретановые блок-сополимеры могут иметь PDI в диапазоне от приблизительно 1 до 5. Во множестве случаев полиуретановые блок-сополимеры могут иметь PDI от приблизительно 1 до 2. Например, полиуретановые блок-сополимеры могут иметь PDI приблизительно 1,5 или 1,6.

Как более подробно описано ниже, полиуретановые блок-сополимеры для использования в настоящем изобретении являются эластичными, деформируемыми/гибкими и/или мягкими. Эластомерные свойства полимеров обусловлены двумя основными факторами: микрофазным разделением твердых и мягких блоков; и полукристаллической природой полимера, аморфная фаза которого имеет низкую тем-

пературу стеклования. Твердые блоки обычно образуются из дифункционального соединения и диизоцианата. Мягкие блоки обычно образуются из поли(алкиленоксидных) и, возможно, поли(алкиленоксидных) блок-сополимерных группировок. Эластичность может зависеть от соотношения твердых и мягких блоков и может быть отражена величиной твердости по Шору. Альтернативно или дополнительно, эластичность полимера может быть определена путем измерений прочности при растяжении.

В некоторых воплощениях твердый блок может содержать от 30 до 70 мас.%, в частности от 40 до 60 мас.% от общей массы полимера. Напротив, мягкий блок может содержать от 30 до 70 мас.%, в частности от 40 до 60 мас.% от общей массы полимера. В предпочтительных воплощениях полимер может содержать 50 мас.% твердого блока и приблизительно 50 мас.% мягкого блока от общей массы полимера.

Полиуретановые блок-сополимеры могут иметь температуру стеклования ( $T_g$ ) от приблизительно -60 до -20°C. Например, полиуретановые блок-сополимеры могут иметь температуру стеклования приблизительно -40°C.

Температура плавления кристаллов ( $T_m$ ) полиуретановых блок-сополимеров может увеличиваться с увеличением количества твердых блоков, представленных в полимере. Температура плавления кристаллов полиуретанового блок-сополимера может составлять от приблизительно 10 до 50°C. Например, температура плавления кристалла может составлять приблизительно 20°C, приблизительно 25°C или приблизительно 30°C.

Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут содержать полиуретановые блок-сополимеры, которые не только способствуют требуемому профилю элюирования лекарственного средства (т.е., по существу, непрерывной длительной доставке без значительного взрывного высвобождения), но и могут демонстрировать механические свойства, которые служат для, облегчают или дают возможность, использования и/или размещения в полости влагалища. Например, полиуретановые блок-сополимеры для использования в полимерных комбинациях лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут быть эластичными, деформируемыми, мягкими и/или гибкими. Полиуретановый блок-сополимер может обладать некоторой степенью памяти, так что он может быть деформирован для обеспечения подгонки и введения и затем извлечен, по существу, возвращаясь к своей исходной форме, оказываясь *in situ*. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может адаптироваться и/или соответствовать внутреннему профилю и/или контурам полости влагалища. Мягкая, гибкая, деформируемая и эластичная природа полимеров для использования обеспечивает то, что содержащие их полимерные комплексы лекарственное средство-устройство не только комфортабельны для ношения, но и остаются на своем месте во время подвижности пользователя/пациента, и несмотря на нее.

Для получения полимерного комплекса лекарственное средство-устройство, подходящего для использования, размещения и/или удерживания в полости влагалища, механические свойства имеющегося в продаже продукта (NuvaRing®, Merck) использовали для сравнения (как показано в табл. 2 ниже).

Таблица 2

Механические свойства имеющегося в продаже внутривагинального кольца

| Продукт   | Модуль упругости (МПа) | Напряжение при растяжении для точки 500% (Мпа) | Макс. нагрузка | Напряжение при максимальной нагрузке | Натяжение при максимальной нагрузке (%) |
|-----------|------------------------|--|----------------|--------------------------------------|---|
| Nuvaring® | 13,63                  | 4,72   | 76,02          | 6,67                                 | 893,35                                  |

Не желая ограничиваться каким-либо конкретным полиуретановым блок-сополимером, полимеры для использования в данном изобретении могут иметь величины модуля упругости и/или прочности при растяжении, близкие к величинам NuvaRing®.

Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может иметь модуль упругости от приблизительно 5 до 100 МПа. Например, полимерные комплексы лекарственное средство-устройство могут иметь модуль упругости от приблизительно 5 до 30 МПа. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может иметь модуль упругости от приблизительно 10 до 20 МПа. В некоторых случаях полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может иметь модуль упругости от приблизительно 10 до 20 МПа в гидратированном состоянии.

Полиуретановые блок-сополимеры для использования в настоящем изобретении могут быть легко изготовлены методом литья (под давлением), экструдированы или иным образом формованы в трубки, имеющие диаметр в поперечном сечении где-то от приблизительно 1 до приблизительно 10 мм. Например, диаметр в поперечном сечении полимерных трубок может составлять приблизительно 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 или 9 мм.

Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут принимать форму кольца, которое за счет своего полимерного состава является мягким, гибким, эластичным и/или деформируемым по своей природе. Кольца могут быть изготовлены в виде соединенных

в длину трубок из полимера. Кольца могут иметь постоянный или варьирующий диаметр в поперечном сечении, как описано выше. Вагинальные кольца по настоящему изобретению могут иметь тороидальную форму. Внутривагинальный полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, представленный в форме кольца, может иметь внешний (основной) диаметр, находящийся в диапазоне от приблизительно 40 до 80 мм (например, от приблизительно 50 до 70 мм или приблизительно 50 или 60 мм).

Например, кольца для применения в лечении и/или предупреждении эндометриоза могут содержать описанный здесь полиуретановый блок-сополимер, загруженный хинаголидом, где полиуретановый блок-сополимер, загруженный хинаголидом, принимает форму мягкого гибкого кольца, имеющего диаметр в поперечном сечении (малый) приблизительно 4 мм.

Хотя полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению обычно представляет собой кольца для (внутри)вагинального применения, в других воплощениях полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по изобретению могут включать суппозитории, пессарии для вагинального применения, трансбуккальные вставки для перорального введения, пластыри для трансдермального введения и т.п.

Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут содержать хинаголид (или его фармацевтически приемлемую соль, например хинаголида гидрохлорид) в количестве или дозе от приблизительно 25 до приблизительно 15000 мкг или от приблизительно 200 до 5000 мкг. Например, полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может содержать хинаголид в дозе приблизительно 400-3000 мкг. Как правило, приблизительно 200 мкг, приблизительно 400 мкг, приблизительно 800 мкг, приблизительно 1200 мкг, приблизительно 1500 мкг приблизительно 2400 мкг и приблизительно 3000 мкг хинаголида содержится (или диспергировано) внутри полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению.

При использовании полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут демонстрировать или обеспечивать достижение непрерывного высвобождения хинаголида в ткани влагиалища. Специалисту в данной области техники понятно, что степень или количество хинаголида, непрерывно высвобождающегося из полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению будет варьировать в зависимости от количества, загруженного и/или диспергированного в полимерном комплексе лекарственное средство-устройство. Обычно высвобождение может быть равномерным и постоянным в течение конкретного/предопределенного периода времени. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может непрерывно высвобождать где угодно от приблизительно 1 до приблизительно 100, 150 или 350 мкг хинаголида/сутки; например 1 и приблизительно 50 мкг хинаголида/сутки. В зависимости от композиции (и возможно других факторов) полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может непрерывно высвобождать приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 или приблизительно 30 мкг хинаголида/сутки. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может непрерывно высвобождать по меньшей мере приблизительно 5, по меньшей мере приблизительно 10, по меньшей мере приблизительно 15, по меньшей мере приблизительно 20 или по меньшей мере приблизительно 30 мкг хинаголида/сутки. В качестве еще одного примера комбинация лекарственное средство-устройство может непрерывно высвобождать приблизительно 45, приблизительно 40, приблизительно 35, приблизительно 30 или приблизительно 25 мкг хинаголида/сутки.

Высвобождение хинаголида из комплекса лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может быть оценено, контролироваться или определяться с использованием способов или протоколов, которые определяют высвобождение хинаголида в растворяющей среде (буфере, таком как вода) при некоторой предопределенной температуре или температурах, например, при приблизительно 37°C ( $\pm 0,5^\circ\text{C}$ ). В подходящем протоколе может использоваться объем воды, который подходит для обеспечения условий полного растворения для высвобождения аналита (в данном случае "хинаголида"). Образец (например, образец или тестируемый комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению) может содержаться в закрытом сосуде, например колбе из дюрана и т.п., в течение предопределенного периода времени (например, приблизительно 35 суток, однако, точное время может варьировать в зависимости от условий и протокола). Закрытые сосуды можно взбалтывать и/или встряхивать/перемешивать в течение установленных или продолжительных периодов времени в соответствии с протоколом.

Альтернативно или дополнительно, полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по изобретению могут быть использованы для достижения терапевтически эффективной концентрации хинаголида в плазме крови пациента без неблагоприятных и/или токсических эффектов. Например, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут быть приготовлены таким образом, что концентрация хинаголида в плазме крови будет составлять или находиться ниже некоторого предопределенного безопасного (нетоксичного) уровня. Например (и не желая быть связанными теорией или примерами), полимерные комплексы лекарственное средство-устройство могут обеспечивать концентрацию хинаголида меньше чем или равную приблизительно 50 пг/мл в плазме крови. Полимерные комплексы лекарственное средство-устройство могут обеспечивать, по существу, постоянный уровень хинаголида в плазме крови от приблизительно 1 до 100 пг/мл или от приблизительно 1 до 50 пг/мл, на-

пример от приблизительно 1 до 20 пг/мл в течение длительного периода времени (например, в течение 21 суток, в течение 28 суток или в течение 35 суток). По существу, постоянная концентрация хинаголида в плазме крови может быть достигнута в течение от 1 до 48 ч (например, от приблизительно 36 до приблизительно 46 ч (или больше (на исходных для пациента значениях) после введения).

Таким образом, не желая быть связанными теорией, полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по изобретению могут обеспечивать более безопасный способ введения хинаголида пациенту. Раскрытые здесь полиуретановые блок-сополимеры модулируют начальное взрывное высвобождение и установившееся высвобождение хинаголида в течение 12-36 ч (например, в течение приблизительно 24 ч) после начального введения полимерного комплекса лекарственное средство-устройство. Кроме того, при использовании полимерных комплексов лекарственное средство-устройство по изобретению может достигаться, по существу, постоянный уровень хинаголида в плазме крови в течение длительного периода времени (например, в течение 21 суток, в течение 28 суток или в течение 35 суток).

Хинаголид может быть загружен в полимерный комплекс лекарственное средство-устройство в виде гранулированной композиции, например композиции, полученной влажным гранулированием. Такие композиции хинаголида могут действовать, связывая хинаголид, и дополнительно затруднять высвобождение хинаголида из полимерного комплекса лекарственное средство-устройство при использовании. Таким образом, композиция хинаголида может способствовать контролю (например, минимизации) начального и/или длительного высвобождения хинаголида из полимерного комплекса лекарственное средство-устройство.

Специалисту в данной области техники понятно, что для того, чтобы обеспечить влажную гранулированную композицию активного агента, гранулирующая или увлажняющая жидкость может быть добавлена к измельченным агентам. Встряхивание смеси жидкость/порошок приводит в результате к получению влажных гранул, которые затем могут быть высушены для использования. Гранулирующая или увлажняющая жидкость может содержать растворитель, например летучий растворитель. Растворитель может содержать воду, спирты (например, изопропиловый спирт (ИПА)) или их смеси. После увлажнения гранулируемый материал может быть пропущен через сито для формирования гранул.

Хинаголид для использования может быть смешан, комбинирован и/или приготовлен с одним или более чем одним эксципиентом. Эксципиенты могут быть выбраны из природных полимеров, целлюлозы (такой как микрокристаллическая целлюлоза) и ее производных (таких как этилцеллюлоза, (гидроксипропил)метил целлюлоза (НРМС) и гидроксипропилцеллюлоза (НРС)). Другие эксципиенты, которые могут быть использованы, включают полисахариды (такие как прежелатинизированный крахмал и пуллулан), зеин и поливинилпирролидон (PVP). Например, хинаголид может быть приготовлен с микрокристаллической целлюлозой (такой как Avicel®) и этилцеллюлозой.

Гранулированная композиция может содержать от приблизительно 1 до 99 мас.% эксципиентов. Например, гранулированная композиция может содержать от приблизительно 50 до 99 мас.% эксципиентов. В некоторых случаях гранулированная композиция может содержать приблизительно 5-15 мас.% этилцеллюлозы (например, 7 мас.%) и/или приблизительно 50-95 мас.% микрокристаллической целлюлозы.

Для того чтобы дополнительно способствовать загрузке хинаголида в полиуретановый блок-сополимер, может быть использована антистатическая добавка. Такая добавка может, в частности, применяться при загрузке хинаголида с использованием экструзии горячего расплава. В таких процессах активный агент (обычно в гранулированной или порошкообразной форме) обычно дозируют в загружаемый полимер при помощи весового дозатора. Применение антистатической добавки может улучшить поток активного агента из весового дозатора. Таким образом, эта добавка может способствовать обеспечению увеличенной однородности активного агента (хинаголида) в полиуретановом блок-сополимере.

Антистатический агент может представлять собой коллоидальную двуокись кремния (например, Aergosil). Гранулированная композиция хинаголида может содержать от приблизительно 0,5 до 5 мас.% антистатического агента. Например, антистатический агент может быть представлен в количестве приблизительно 1,5 мас.% от массы гранулированной композиции. Следует отметить, что может быть использован любой подходящий антистатический агент, и множество подходящих агентов известно специалистам в данной области техники.

В свете вышеизложенного в качестве еще одного примера полимерные комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут содержать гранулированные композиции хинаголида, имеющие следующие составы (гранулированные композиции хинаголида получают, например, путем влажного гранулирования):

Таблица 3

## Примеры гранулированных композиций хинаголида

| Компонент                                   | Количество на вагинальное кольцо |          |           |
|---|----------------------------------|----------|-----------|
|   | 400 мкг*                         | 800 мкг* | 1200 мкг* |
| Хинаголида гидрохлорид                      | 400 мкг*                         | 800 мкг* | 1200 мкг* |
| Микрокристаллическая целлюлоза              | 43,52 мг                         | 43,12 мг | 42,72 мг  |
| Этилцеллюлоза                               | 3,36 мг                          | 3,36 мг  | 3,36 мг   |
| Гидрофильная коллоидальная двуокись кремния | 0,72 мг                          | 0,72 мг  | 0,72 мг   |

\* - эквивалентные количества хинаголида составляют 366,2, 732,5 и 1098,7 мкг для доз 400, 800 и 1200 мкг хинаголида гидрохлорида соответственно.

Для изготовления комплексов лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению лекарственный компонент (хинаголид) и любые эксципиенты/увлажняющие агенты (например, микрокристаллическая целлюлоза, этилцеллюлоза и 2-пропанол) могут быть подвергнуты процессу приготовления гранулированного лекарственного средства. Например, компоненты могут быть смешаны для инициирования образования массы для влажного гранулирования, которая может быть просеяна. Гранулы затем могут быть высушены и смешаны с антистатическим агентом (например, гидрофильным коллоидным диоксидом кремния). Смесь вновь может быть просеяна.

В изобретении также предложен способ получения полиуретанового блок-сополимера. Полиуретановый блок-сополимер может быть изготовлен с помощью реакционной экструзии или периодического процесса.

Указанный способ может включать плавление и сушку поли(алкиленоксида), дифункционального соединения и, возможно, поли(алкиленоксидного) блок-сополимера перед реакцией. Например, эти компоненты могут быть высушены при температуре от 85 до 100°C в вакууме. Эти компоненты обычно сушат по отдельности.

Этот способ может включать смешивание в любой подходящей последовательности исходных компонентов (а), (б), (в) и (г). Например, компоненты (а), (б) и (г) могут быть смешаны вместе перед добавлением (в). Альтернативно, этот способ может включать смешивание компонентов (а), (в) и (г) перед добавлением дифункционального соединения (компонента (б)).

В изобретении также предложен способ изготовления полимерного комплекса лекарственное средство-устройство. Этот способ может включать загрузку хинаголида в полиуретановый блок-сополимер. Хинаголид может быть загружен в полимер при помощи процесса приготовления горячего расплава. Например, процесс приготовления горячего расплава может представлять собой процесс экструзии горячего расплава. Перед стадией загрузки хинаголид может быть приготовлен в виде гранул, раскрытых в настоящем описании.

Как говорилось, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут принимать форму кольца для внутривагинального использования. Кольца могут быть получены при помощи процесса экструзии, при котором экструдированные полимеры короткой длины формируются в кольца с концами, соединяемыми при помощи любого подходящего способа, включая, например, склеивание (с использованием, например, адгезивного материала фармацевтической степени чистоты), сварки, лазерной сварки и скрепления. Альтернативно, комплексы лекарственное средство-устройство в форме кольца могут быть получены при помощи способа, включающего литье под давлением.

Дополнительно к вышеописанному во втором аспекте в соответствии с данным изобретением предложен полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению для применения в лечении и/или предупреждении эндометриоза.

В третьем аспекте в изобретении дополнительно может быть предложено применение полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения и/или предупреждения эндометриоза.

Кроме того, в четвертом аспекте изобретения предложен способ лечения и/или предупреждения эндометриоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению. Этот способ может включать введение комплекса лекарственное средство-устройство во влагалище субъекта (например, пациента), нахождение медицинского изделия *in situ* в течение предопределенного или предписываемого периода времени и затем извлечения указанного изделия. Субъекту может быть введен дополнительный комплекс лекарственное средство-устройство.

Субъект, нуждающийся в таком введении, или, более того, субъект, которому вводят полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, композицию или лекарственное средство по настоящему изобретению, может являться любым субъектом, страдающим от или проявляющим симптомы эндомет-

риоза. Субъектам, подверженным или предрасположенным к развитию эндометриоза, также может быть введено устройство или композиция/лекарственное средство по настоящему изобретению.

Следует отметить, что комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут быть введены самостоятельно. То есть комплексы лекарственное средство-устройство могут быть введены субъектом, которого лечат. Субъект, которому требуется или назначен комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может, например, извлекать устройство из любой упаковки и сжимать или деформировать (руками) комплекс лекарственное средство-устройство (в форме кольца) так, чтобы она могла быть введена в полость влагалища. После освобождения комплекс лекарственное средство-устройство (может восстановить свою тороидальную форму) и может сжиматься и соответствовать внутреннему профилю/контурам полости влагалища. Таким образом, комплекс лекарственное средство-устройство может оставаться *in situ* в течение необходимого периода времени и/или до своего извлечения (возможно субъектом/носителем) и замены на другой.

Субъекту, которому вводят комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению, может быть введен один комплекс лекарственное средство-устройство на один менструальный цикл. Специалисту в данной области техники понятно, что длительность менструального цикла может варьировать у субъектов-женщин и даже у одной конкретной женщины. Принимая во внимание это варьирование, конкретному субъекту можно вставлять или вводить комплекс лекарственное средство-устройство каждые 21-35 суток, где точный период времени зависит от длительности цикла; кольцо может находиться *in situ* в течение длительности всего или по меньшей мере части полного менструального цикла. Как говорилось, после завершения цикла (т.е. месячные завершаются).

Комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может быть введен (т.е. вставлен во влагалище) на ранних стадиях или в начале месячных (или в другое время в зависимости от субъекта и/или других факторов, таких как длительность цикла и/или тяжесть заболевания, которое лечат). Например, комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может быть введен в период от приблизительно первых до приблизительно седьмых суток, например на 2, 3, 4, 5 или 6 сутки менструального цикла. Комплекс лекарственное средство-устройство может быть оставлен *in situ* на протяжении менструального цикла и может быть извлечен в любой момент времени в течение цикла, возможно для замены на другой комплекс лекарственное средство-устройство. При использовании комплекс лекарственное средство устройство может не удаляться до тех пор, пока не завершится цикл или сразу после завершения цикла. Комплекс лекарственное средство-устройство может быть извлечен и заменен на новый комплекс лекарственное средство устройство в период от приблизительно первых до приблизительно седьмых суток второго или последующего менструального цикла. Эту схему введения можно повторять, сколько необходимо, с комплексами лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению, вводимыми и/или удаляемыми на начальных стадиях при месячных и/или в период от приблизительно первых до приблизительно седьмых суток любого заданного менструального цикла. Также следует отметить, что комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может быть удален или оставлена *in situ* в течение (или при) полового контакта. Если кольцо удаляют и заменяют через несколько часов, это не должно оказывать действия на общую эффективность комплекса лекарственное средство-устройство.

В пятом аспекте изобретения дополнительно предложен набор, содержащий один или более чем один описанный в настоящем описании полимерный комплекс лекарственное средство-устройство и один или более чем один аппликатор. Например, набор может содержать один (возможно обернутый/упакованный) комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению и аппликатор для него или множество комплексов лекарственное средство-устройство и соответствующее количество аппликаторов. Набор может содержать достаточное количество комплексов лекарственное средство-устройство (и аппликаторов) для обеспечения курса лечения. Например, набор может содержать комплексы лекарственное средство-устройство в количестве, достаточном для использования в течение 1, 2, 3, 4, 5, 6 или более чем 6 менструальных циклов и/или для использования в течение/на протяжении 1-12, 1-4, 1-6, 1-8, 1-10-месячного периода, например в течение или на протяжении 2-10, 3-8 месяцев или 4-6 месяцев. Комплексы лекарственное средство-устройство могут быть упакованы и запечатаны. Например, комплексы лекарственное средство-устройство могут быть упакованы и запечатаны в контейнеры из фольги. Комплексы лекарственное средство-устройство и/или любые аппликаторы могут быть упакованы по отдельности. Комплексы лекарственное средство-устройство могут быть нестерильными.

Аппликатор может облегчать введение полимерного комплекса лекарственное средство-устройство пациенту. Например, аппликатор может облегчать введение полимерного комплекса лекарственное средство-устройство (такого как вагинальное кольцо) в полость влагалища.

В наборе полимерный комплекс лекарственное средство-устройство может быть предварительно загружен в или нанесен на аппликатор.

Набор может содержаться в стерильной упаковке.

Понятно, что характеристики, подробно описанные для первого аспекта изобретения, в равной степени могут быть применимы в отношении второго, третьего, четвертого и пятого аспектов изобретения.

#### **Подробное описание изобретения**

Настоящее изобретение далее будет описано подробно в соответствии со следующими графическими материалами, на которых представлены:

фиг. 1 - общий обзор примера способа изготовления полимерного комплекса лекарственное средство-устройство в соответствии с одним из воплощений изобретения;

фиг. 2 - профили растворения *in vitro*, демонстрирующие высвобождение хинаголида из различных полиуретановых блок-сополимеров, загруженных лекарственным средством (1,0 мас./мас.%, блоки 4×4 мм) в течение 28-суточного периода;

фиг. 3 - профили растворения *in vitro*, демонстрирующие высвобождение хинаголида из полимеров RLST0183 и RLST0157, загруженных лекарственным средством;

фиг. 4 - профили растворения *in vitro*, демонстрирующие высвобождение хинаголида из полимеров RLST0072 и RLST0154, загруженных лекарственным средством (0,5 мас./мас.%, блоки 4×4 мм) в течение 28-суточного периода;

фиг. 5 - профили растворения *in vitro*, демонстрирующие высвобождение хинаголида из последующих полиуретановых блок-сополимеров, загруженных лекарственным средством, по сравнению с RLST0072 и RLST0154 в течение 10-суточного периода;

фиг. 6 - профили растворения *in vitro* для партий QH12019, QH12020 и QH12022, демонстрирующие высвобождение хинаголида в течение 20-суточного периода;

фиг. 7 - высвобождение хинаголида *in vivo* из партий QH12020 и QH12022 в течение 28-суточного периода в первом исследовании на овцах;

фиг. 8 - высвобождение хинаголида *in vivo* из партий QH13005 и QH13006 в течение 28-суточного периода во втором исследовании на овцах;

фиг. 9 - среднесуточная скорость высвобождения хинаголида гидрохлорида *in vivo* из партий QH12020, QH12022, QH13005 и QH13006, обнаруженная в первом и втором исследованиях на овцах в течение 28-суточного периода;

фиг. 10 - концентрации в плазме крови хинаголида (Q) и активных метаболитов (M1 и M2) в течение 28-суточного периода в течение первого и второго исследований на овцах;

фиг. 11 - профили растворения для одновременно экструдированных партий QH13017-QH13024, демонстрирующие высвобождение хинаголида в течение 28-суточного периода;

фиг. 12 - профиль высвобождения *in vivo* для вагинальных колец в овцах; концентрации в плазме крови хинаголида (Q: 400 мкг (панель A): 800 мкг (панель B): 1100 мкг (панель C)) и активных метаболитов (M1 и M2) в течение 35-суточного периода;

фиг. 13 - метаболиты хинаголида M1 и M2;

фиг. 14 - кинетический анализ хинаголида у овец после введения вагинального кольца; медианная концентрация хинаголида в плазме крови у овец, которых обрабатывали содержащим хинаголид вагинальным кольцом в течение 28 суток; скорости высвобождения составляли 5 мкг/сутки (голубая линия), 10 мкг/сутки (красная линия) и 15 мкг/сутки (черная линия);

фиг. 15 - данные, полученные на людях, демонстрирующие средние концентрации хинаголида для вагинального кольца с длительным высвобождением, загруженным 400, 800 или 1200 мкг хинаголида;

фиг. 16 - диаграмма, демонстрирующая пример возможного лечения, основанного на использовании комплекса лекарственное средство-устройство в течение трех менструальных циклов. На этой фигуре первый комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению вводят на начальной стадии цикла 1 (который в этом примере длится 28 суток) и оставляют *in situ* до начальной стадии цикла 2, когда первое устройство извлекают и вводят второй комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению. Этот второй комплекс лекарственное средство-устройство затем оставляют *in situ* в течение оставшегося периода длительностью 28 суток второго цикла. На начальной стадии цикла 3 (который также длится 28 суток) второй комплекс лекарственное средство-устройство извлекают и вводят третий комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению. Этот способ может быть повторен на протяжении или в течение последующих циклов. Следует отметить, что цикл в этом примере длится 28 суток, однако длительность цикла может варьировать в зависимости от субъекта.

#### **Обзор способа получения**

Общий обзор примера способа получения полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению показан на фиг. 1.

Пять основных стадий способа получения показаны в модулях 100, 105, 110, 115 и 120.

Первая стадия включает получение сырья и катализатора (модуль 100).

Полиуретановый блок-сополимер может быть изготовлен с помощью реакционной экструзии, периодического процесса или любого другого подходящего способа (модуль 105).

Отдельно и возможно параллельно активный агент может быть получен в виде гранулярной композиции (модуль 110).

Следующая стадия включает загрузку полимера активным агентом (модуль 115). Гранулярное лекарственное средство равномерно включено или смешано с полимером.

Пятая стадия способа включает образование кольцевого продукта. Кольца могут быть образованы при помощи любого количества подходящих способов, включая, например, связывание вместе концов экструдированных цилиндрических полимерных трубок с использованием адгезивного материала фармацевтической степени чистоты или сварки, например термической сварки или лазерной сварки. Альтернативно, кольцо может быть образовано путем литья под давлением.

Кольцевой продукт затем упаковывают для обеспечения хранения. Например, кольцевой продукт может быть помещен в упаковку, которая защищает от влаги и/или доступа газа.

Каждая из стадий способа получения дополнительно описана в следующих примерах.

Синтез полимера.

Получение сырья для изготовления полимера.

Исходные полимерные композиции (поли(алкиленоксид), дифункциональное соединение и (при наличии) поли(алкиленоксидный) блок-сополимер) сушили для удаления воды путем нагревания в вакууме.

Дифункциональный изоцианат перемешивали и нагревали в азоте перед использованием.

Приготовление катализатора.

Катализатор может быть приготовлен для использования в виде дисперсии или раствора или использован в чистом виде. Могут быть использованы любые из описанных здесь катализаторов.

Например, катализатор на основе висмута (BiCat) (например, неодаканоат висмута) (10 г) растворяли в этаноле. 1,5-Пентандиол (100 г) добавляли к раствору, и затем этанол удаляли с использованием ротационного испарителя с получением дисперсии BiCat в 1,5-пентандиоле (10 мас.%).

Изготовление полимера путем реакционной экструзии.

Реагенты (поли(алкиленоксид), дифункциональное соединение, дифункциональный изоцианат и (при наличии) поли(алкиленоксидный) блок-сополимер) дозировали в экструдер с использованием жидкостной системы загрузки. Катализатор или дисперсию катализатора одновременно дозировали в экструдер из шприцов с калиброванными объемами с использованием шприцевого насоса.

С использованием методов, которые известны специалистам в данной области техники, скорость потока каждого индивидуального потока жидкости в экструдер фиксировали для получения конечного полимера, содержащего подходящую порцию каждого из исходных материалов композиции.

Полиуретановый блок-сополимер выгружали из экструдера в виде нити. Нить проводили через водяную баню и охлаждающие змеевики в гранулятор. После гранулирования полимерные гранулы хранили при комнатной температуре до тех пор, пока не потребуется. Гранулы могут быть формованы в комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению (например, вагинальное кольцо) при помощи литья под давлением.

Получение полимера при помощи периодического процесса.

Типичный реактор периодического действия включает сосуд и встряхиватель, который может быть снабжен рубашкой с нагревающей/охлаждающей системой. После достижения исходной температуры в реактор загружают реактивы и катализатор. Альтернативно или дополнительно температуру корректируют после загрузки реактивов в реакционный сосуд. Температуру реакции и момент вращения контролировали в течение полимеризации. Полимеризацию рассматривали как завершившуюся тогда, когда значение момента вращения достигало равновесия. Затем полимер выгружали из реактора и гранулировали.

Приготовление гранулярной композиции лекарственного средства.

Хинаголида гидрохлорид может быть получен в виде гранулированной композиции лекарственного средства с использованием, например, метода влажного гранулирования, как описано ниже.

Хинаголид гидрохлорид (QH) смешивали непосредственно с микрокристаллической целлюлозой (например, Avicel PH101). В тех случаях, когда требовались меньшие дозы хинаголида гидрохлорида, хинаголида гидрохлорид добавляли к микрокристаллической целлюлозе в виде раствора в изопропанол (IPA). Смесь этилцеллюлозы в IPA затем добавляли к смеси хинаголида гидрохлорида/микрокристаллической целлюлозы.

Влажную смесь пропускали через гранулирующее сито с получением гранул. Гранулы сушили в печи.

После сушки гранулы смешивали с гидрофильной коллоидальной двуокисью кремния (например, Aerosil 200VV), а затем дополнительно размер гранул уменьшали с использованием более мелкого гранулирующего сита.

Конечный материал затем просеивали вручную.

Каждую партию гранул тестировали для обеспечения однородности содержимого и контроля уровня остаточной воды и IPA.

Пример изготовления лекарственного средства-устройства.

Длинноцепочечные диолы, которые образуют полимерный скелет, PPG-2000 и PPG-PEG2000, могут быть заблокированы по концам DMDI, и цепь может быть удлинена с использованием 1,5-пентандиола. Реакция может быть катализирована с использованием неодаканоата висмута. Перед проведением реакции содержание воды в диолах может быть уменьшено (например, путем сушки) до меньше чем 1,0%.

Исходные вещества могут быть дозированы в экструдер, где они взаимодействуют в процессе реакционной экструзии с образованием полимера (описанного выше). Полимер затем может быть экструдирован, гранулирован и собран. На последующих стадиях гранулированная композиция лекарственного средства и полимерные гранулы могут быть загружены в отдельные питатели. Эти питатели могут быть использованы для точного дозирования своих материалов в экструдер, где осуществляется экструзия горячего расплава гранул и полимера. Экструдированная нить может разрезаться по длине и формироваться в подходящие комплексы лекарственное средство-устройство (а именно "кольца") с использованием, например, адгезивного материала фармакологической степени чистоты. Существуют серии точек технологического контроля на всех стадиях процесса.

Расчет композиции гранулы.

Понятно, что точные количества соли хинаголида и других компонентов, используемых во время приготовления гранул, будут зависеть от требуемой дозы в конечном комплексе лекарственное средство-устройство. Для получения целевой дозы активного агента в конечном комплексе лекарственное средство-устройство специалисту в данной области техники может потребоваться учесть целевую скорость пропускания экструзионного процесса в последующей стадии загрузки лекарственного средства, концентрацию активного агента в грануле и также целевую массу комплекса лекарственное средство-устройство.

Исключительно в качестве примера приведены следующие параметры:

- целевая масса вагинального кольца 2,4 г;
- целевая концентрация гранулы хинаголида HCl в полимере 2%;
- целевая скорость пропускания питателя лекарственного средства во время экструзии 40 г/ч;
- целевая скорость пропускания питателя полимера во время экструзии 1960 г/ч;
- получаемый размер партии гранулы хинаголида HCl 300 г;
- целевые дозы хинаголида HCl в вагинальном кольце 400, 800 и 1200 мкг.

Концентрация хинаголида гидрохлорида, требуемая для данного конкретного размера партии, массы кольца и целевых доз могут быть рассчитаны в соответствии с представленным в табл. 4 ниже:

Таблица 4

Расчет концентрации хинаголида гидрохлорида для целевых доз 400, 800 и 1200 мкг

| QH<br>Доза в<br>кольце<br>(мкг) | Масса<br>кольца<br>(г) | %масс./масс.<br>QH в кольце | Концентрация<br>гранул<br>в<br>полимере (%) | %масс./масс.<br>QH в<br>грануле | Размер<br>партии<br>(г) | Количество<br>QH<br>в<br>партии<br>гранул (г) |
|---------------------------------|------------------------|-----------------------------|---|---------------------------------|-------------------------|---|
| A                               | B                      | $C = A / (B \times 10000)$  | D   | $E = (C \times 100) / D$        | F                       | $G = (F \times E) / 100$                      |
| 400                             | 2,4                    | 0,01667                     | 2   | 0,8334                          | 300                     | 2,500   |
| 800                             | 2,4                    | 0,03333                     | 2   | 1,6665                          | 300                     | 5,000   |
| 1200                            | 2,4                    | 0,05000                     | 2   | 2,5000                          | 300                     | 7,500   |

Концентрации и количества других эксципиентов в примерах партий гранул представлены в табл. 5, 6 и 7.

Таблица 5

Целевая доза 400 мкг хинаголида гидрохлорида в вагинальном кольце

| Вещество                                  | %масс./масс.<br>в<br>грануле         | Требуемое<br>количество (г) |
|---|--------------------------------------|-----------------------------|
| Хинаголид HCl                             | 0,8334                               | 2,500                       |
| Avicel PH101                              | 90,667                               | 272,00                      |
| Этилцеллюлоза                             | 7,000                                | 21,00                       |
| Aerosil 200VV                             | 1,500                                | 4,500                       |
| Общее<br>содержание<br>твердых<br>веществ | 100,00                               | 300,00                      |
| Изопропиловый<br>спирт                    | 53% от содержания<br>твердых веществ | 159,00                      |

Таблица 6

Целевая доза 800 мкг хинаголида гидрохлорида в вагинальном кольце

| Вещество      | % масс./масс. в грануле | Требуемое<br>количество (г) |
|---------------|-------------------------|-----------------------------|
| Хинаголид HCl | 1,6665                  | 5,000                       |
| Avicel PH102  | 89,833                  | 269,50                      |
| Этилцеллюлоза | 7,000                   | 21,00                       |
| Aerosil 200VV | 1,500                   | 4,500                       |

|                                  |                                   |        |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------|
| Общее содержание твердых веществ | 100,00                            | 300,00 |
| Изопропиловый спирт              | 53% от содержания твердых веществ | 159,00 |

Таблица 7

Целевая доза 1200 мкг хинаголида гидрохлорида в вагинальном кольце

| Вещество                         | % масс./масс. в грануле           | Требуемое количество (г) |
|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------|
| Хинаголид HCl                    | 2,500                             | 7,500                    |
| Avicel PH102                     | 89,000                            | 267,00                   |
| Этилцеллюлоза                    | 7,000                             | 21,00                    |
| Aerosil 200VV                    | 1,500                             | 4,500                    |
| Общее содержание твердых веществ | 100,00                            | 300,00                   |
| Изопропиловый спирт              | 53% от содержания твердых веществ | 159,00                   |

Загрузка активного агента в полимер с использованием экструзии горячего расплава.

Гранулы, содержащие хинаголида гидрохлорид, смешивали с предварительно полученными полимерными гранулами с использованием экструзии горячего расплава. Экструзия горячего расплава представляет собой широко используемый метод загрузки активных агентов в полимеры в фармацевтической промышленности.

Гранулярная композиция лекарственного средства и полимерные гранулы загружали в гравиметрические питатели и дозировали в экструдер со скоростью, обеспечивающей желаемую дозу активного агента в конечном кольцевом продукте. Также выбирали подходящий набор смесительных шнеков, скорости шнека и температурного профиля. Понятно, что точные выбранные параметры могут зависеть от природы полимерных композиций, гранул и целевой дозы в конечном продукте. Подходящий выбор таких параметров будет находиться в пределах квалификации специалиста в данной области техники.

После экструзии полимерную нить, загруженную лекарственным средством, пропускали через разрезающее устройство и разрезали до требуемой длины. Длина нити определяет периметр окончательного лекарственного продукта. Таким образом, требуемая длина будет зависеть от желаемых размеров окончательного кольцевого продукта.

Разрезаемую на фрагменты определенной длины нить затем заворачивали в контейнеры из фольги и хранили в морозильнике до последующего процесса формирования кольца.

Формирование кольца.

Затравку дозировали на цилиндрические концы полимерной нити из дозатора спрея под давлением перед использованием адгезивного материала фармацевтической степени чистоты на первый конец нити с использованием дозатора на основе перистальтического насоса. Первый конец нити затем присоединяли ко второму концу нити с образованием продукта в виде вагинального кольца.

Понятно, что другие способы соединения концов нити могут быть использованы для образования продукта вагинального кольца. Например, концы могут быть склеены (с использованием адгезивного материала фармацевтической степени чистоты) или сварены вместе при помощи термического или лазерного способа сварки. Альтернативно, кольцо может быть образовано путем литья под давлением. В таких случаях экструдированная полимерная нить может быть гранулирована перед переносом в аппарат для литья под давлением. В этих случаях полимер формируется непосредственно в форму кольца.

После формирования кольцевые продукты упаковывали в индивидуальные контейнеры из фольги.

Полимерные композиции.

Полиуретановые блок-сополимеры получают путем совместного взаимодействия компонентов:

- (а) поли(алкиленоксида);
- (б) дифункционального соединения;
- (в) дифункционального изоцианата и
- (г) возможно, блок-сополимера, содержащего поли(алкиленоксидные) блоки.

Исходные полимерные композиции, идентифицированные в табл. 8, использовали для получения полиуретановых блок-сополимеров, которые затем исследовали в отношении использования в комплексах лекарственное средство-устройство, содержащих хинаголид.

Относительные количества и природа этих компонентов указаны в табл. 8.

Таблица 8

Пример исходных полимерных композиций, использованных для получения полиуретановых блок-сополимеров для применения в качестве комплексов лекарственное средство-устройство, содержащих хинаголид

| Партия полимера | Исходная полимерная композиция (% по массе)                            | Стехиометрия (а) : (б) : (в) : (г) |
|-----------------|--|------------------------------------|
| RLST0027        | PPG2000 26,9%; декандиол 15,6%;<br>DMDI 30,6%; PPG-PEG-PPG2000 26,9%.  | 0,15 : 1 : 1,3 : 0,15              |
| RLST0047        | PPG2000 24,5%; декандиол 17,8%;<br>DMDI 33,2%; PPG-PEG-PPG2000 24,5%.  | 0,12 : 1 : 1,24 : 0,12             |
| RLST0072        | PPG2000 22,5%; декандиол 19,6%;<br>DMDI 35,4%; PPG-PEG-PPG2000 22,5%.  | 0,1 : 1 : 1,2 : 0,1                |
| RLST0098        | PPG2000 27,3%; пентандиол 10,9%;<br>DMDI 34,5%; PPG-PEG-PPG2000 27,3%. | 0,135 : 1 : 1,3 : 0,135            |
| RLST0044        | PEG2000 10,8%; декандиол 15,6%;<br>DMDI 30,6%; PEG-PPG-PPG2000 43,0%.  | 0,06 : 1 : 1,3 : 0,24              |
| RLST1015        | PPG2000 35,0%; декандиол 12,2%;<br>HMDI 17,7%; PPG-PEG-PPG2000 35,0%.  | 0,25 : 1 : 1,5 : 0,25              |
| RLST0154        | PPG2000 33,1%; пентандиол 11,1%;<br>DMDI 35,1%; PPG-PEG-PPG2000 20,7%. | 0,155 : 1 : 1,252 : 0,097          |
| RLST0155        | PPG2000 28,0%; пентандиол 13,9%;<br>DMDI 41,0%; PPG-PEG-PPG2000 17,1%. | 0,1048 : 1 : 1,169 : 0,0643        |
| RLST0156        | PPG2000 34,7%; пентандиол 11,7%;<br>DMDI 36,3%; PPG-PEG-PPG2000 17,4%. | 0,1549 : 1 : 1,232 : 0,0774        |
| RLST0157        | PPG2000 30,7%; пентандиол 13,9%;<br>DMDI 41,0%; PPG-PEG-PPG2000 14,4%. | 0,1151 : 1 : 1,169 : 0,0539        |
| RLST1040        | PPG2000 51,9%; декандиол 12,2%;<br>HMDI 17,7%; PPG-PEG-PPG2000 18,2%.  | 0,37 : 1 : 1,5 : 0,13              |
| RLST1041        | PPG2000 55,9%; декандиол 9,4%;<br>HMDI 15,4%; PPG-PEG-PPG2000 19,4%.   | 0,52 : 1 : 1,7 : 0,18              |
| RLST0183        | PPG2000 45,1%; пентандиол 13,9%;<br>DMDI 41,0%.                        | 0,169 : 1 : 1,169                  |
| RLST0208        | PPG2000 41,5%; пентандиол 10,9%;<br>DMDI 34,5%; PPG-PEG-PPG2000 13,1%. | 0,199 : 1 : 1,262 : 0,0631         |
| RLST0207        | PPG2000 43,7%; пентандиол 10,2%;<br>DMDI 33,1%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%. | 0,2237 : 1 : 1,290 : 0,0667        |
| RLST0209        | PPG2000 47,0%; пентандиол 9,2%;<br>DMDI 31,0%; PPG-PEG-PPG2000 12,9%.  | 0,2667 : 1 : 1,340 : 0,0730        |
| RLST0210        | PPG2000 37,0%; пентандиол 12,3%;<br>DMDI 37,7%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%. | 0,156 : 1 : 1,211 : 0,056          |
| RLST0211        | PPG2000 35,0%; пентандиол 13,0%;<br>DMDI 39,0%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%. | 0,1404 : 1 : 1,193 : 0,0523        |
| RLST0212        | PPG2000 36,0%; пентандиол 12,7%;<br>DMDI 38,3%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%. | 0,148 : 1 : 1,201 : 0,054          |
| RLST0213        | PPG2000 38,0%; пентандиол 12,0%;<br>DMDI 37,0%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%. | 0,1646 : 1 : 1,221 : 0,0564        |

Блок-сополимеры, использованные в примерах композиций, были следующими:  
PPG-PEG-PPG2000 содержит приблизительно 50 мас.% PEG. Например, блок-сополимер имеет процентное массовое соотношение составляющих его блоков приблизительно 25:50:25.

PEG-PPG-PPG2000 содержит приблизительно 10 мас.% PEG. Например, блок-сополимер имеет процентное массовое отношение составляющих его блоков приблизительно 5:90:5.

Анализ полиуретановых блок-сополимеров.

#### Тестирование растворения.

Лекарственная форма при помещении в сосуд, содержащий жидкую среду, будет высвобождать лекарственное средство определенным образом, обусловленным композицией. Этот процесс, известный как растворение, может быть использован в качестве маркера *in vitro* для механизма высвобождения в организме. Отбор образцов осуществляют с регулярными интервалами, и количество лекарственного средства в образцах анализируют при помощи спектрофотометра или HPLC (высокоэффективной жидкостной хроматографии). Данные обычно представляют в виде высвобождения меченого содержимого в зависимости от времени.

#### Тестирование прочности при растяжении.

Пленки каждого полимера готовили с использованием 2 мм формы на самодельном прессе для горячего прессования. Температура, устанавливаемая в прессе для горячего прессования, варьировала в зависимости от полимерной композиции для обеспечения линейного расплава и получения подходящей пленки. Полимерные пленки толщиной 2 мм извлекали из своих форм и перфорировали при помощи ручного вырубного пресса Ray-Ran с получением образца гантелевидной формы размером типа 2 в соответствии со стандартом ISO (Международной организации по стандартизации) 37:2005(E) или образца цилиндрической размерности.

Использовали механический тестер Instron 3343, образцы тестировали до разрушения при скорости 200 мм/мин, и регистрировали кривые зависимости деформаций от напряжений. Предельная нагрузка ячейки для измерения нагрузки, используемой для этого теста, составляла 1000 Н.

Тестирование прочности при растяжении также осуществляли на полученных кольцах в сухом гидратированном состоянии, состоянии загрузки контрольным материалом и загрузки лекарственным средством.

#### Динамический механический анализ (DMA).

Динамический механический анализатор использовали для регистрации динамического модуля упругости и модуля потерь (С и G" соответственно) и тангенса угла потерь (G'/G") в зависимости от температуры. Образцы охлаждали ниже температуры стеклования, а затем нагревали со скоростью 2°C/мин. Образцы (1 мм) готовили в соответствии со способом, изложенным выше в разделе "Тестирование прочности при растяжении".

#### Гельпроникающая хроматография (GPC).

Анализ молекулярной массы ( $M_w$ ,  $M_n$  и индекса полидисперсности (PDI)) полимеров осуществляли при помощи гельпроникающей хроматографии (GPC.) Каждый образец растворяли в тетрагидрофуране (THF.) Системный элюент заменяли на THF по меньшей мере за 24 ч до анализа образцов. Перед использованием оборудование калибровали с помощью полистирольных узких и широких стандартов и устанавливали колонку 2xPLgel MIXED-C, 5 мкм, 300x7,5 мм (включая предколонку). Образцы анализировали при скорости потока 1 мл/мин.

#### Высвобождение хинаголида.

Для проведения предварительного анализа того, подходят ли полиуретановые блок-сополимеры для доставки хинаголида, различные полимеры загружали хинаголидом, и оценивали профили его высвобождения.

Примеры полиуретановых блок-сополимеров, загруженных лекарственным средством, готовили путем смешивания хинаголида и гранулированного полиуретанового блок-сополимера в аппарате для интенсивного перемешивания партий. Из получающихся в результате полимеров, загруженных 1,0 мас./мас.% лекарственным средством, получали образцы в виде блоков (4x4 мм), и осуществляли тестирование растворения. Результаты представлены в табл. 9 и на фиг. 2.

Таблица 9

Высвобождение хинаголида из различных полимерных композиций, загруженных лекарственным средством (1,0 мас./мас.%, блоки 4x4 мм) в течение периода 28 суток

|         | Партия полимера | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое с 7 по 14 сутки (%) | Индекс высвобождение в течение 24 ч / высвобождение в течение 7-14 суток |
|---------|-----------------|--|--|--|
| QH12001 | RLST0027        | 28,2   | 11,6   | 2,4  |
| QH12002 | RLST0047        | 20,4   | 15,2   | 1,3  |
| QH12003 | RLST0072        | 8,6  | 9,9  | 0,9  |
| QH12004 | RLST1015        | 50,0   | 5,7  | 8,8  |
| QH12005 | RLST0098        | 41,8   | 8,9  | 4,7  |
| QH12006 | RLST0044        | 13,6   | 20,7   | 0,7  |

Индекс (высвобождение в течение 24 ч/высвобождение в течение 7-14 суток) определяет измерение

"взрывного высвобождения" активного агента по сравнению с установившемся высвобождением. В табл. 9 индекс рассчитывают путем деления процента высвобождения лекарственного средства в течение начального 24-часового периода на процент высвобождения лекарственного средства с 7 по 14 сутки (представляющие установившееся состояние для 1-месячного продукта).

У полимеров RLST0072 и RLST0044 были меньшие значения индекса, что свидетельствует о том, что такие полимеры могут подходить для профиля высвобождения с минимальным взрывным высвобождением. У других полимеров RLST0027, RLST0047, RLST1015 и RLST0098 были более высокие значения индекса, и поэтому они могли бы быть полезными тогда, когда требуется более высокая начальная скорость доставки хинаголида.

Высвобождение хинаголида из полимеров RLST0183 и RLST0157 также показано на фиг. 3.

Вследствие этого разработали партию полимера RLST0154, и профиль его высвобождения сравнивали с профилем для RLST0072. Оба полимера смешивали с хинаголидом в аппарате для интенсивного перемешивания партий с получением полимеров, загруженных 0,5 мас./мас.%, лекарственным средством, получали в виде блоков, и тестировали растворение (как показано в табл. 10 и на фиг. 4).

Таблица 10

Высвобождение хинаголида из двух полимеров, загруженных лекарственным средством (0,5 мас./мас.%, блоки 4×4 мм) в течение 28-суточного периода

|         | Партия полимера | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое с 7 по 14 сутки (%) | Индекс высвобождения в течение 24 ч / высвобождения в течение 7-14 суток |
|---------|-----------------|--|--|--|
| QH12012 | RLST0072        | 18,6   | 5,4  | 3,5  |
| QH12013 | RLST0154        | 22,5   | 10,8   | 2,1  |

Эти результаты демонстрируют, что полимер RLST0154 обеспечивает несколько уменьшенное относительное взрывное высвобождение (меньший индекс) и профиль высвобождения, схожий с профилем для полимера RLST0072.

Дозировка активного агента в полимере также оказывает влияние на относительное взрывное высвобождение по сравнению с установившимся высвобождением агента из полимера. Пример последнего представляет собой различные значения индекса, обнаруженные для полимера RLST0072, загруженного 1,0 и 0,5 мас./мас.% хинаголида (0,9 и 3,5 соответственно).

Для разработки полимера, обеспечивающего меньшую скорость высвобождения, чем RLST0154 и RLST0072, приготовили множество полимеров путем модулирования исходных полимерных композиций, используемых для приготовления полимера RLST0154. Оценивали относительную эффективность этих новых партий полимеров по сравнению с RLST0072 и RLST0154, и результаты представлены в табл. 11 и на фиг. 5.

Таблица 11

Высвобождение хинаголида из дополнительных полимеров, загруженных лекарственным средством, по сравнению с RLST0072 и RLST0154, включая подробную информацию о лекарственных формах и загрузках

|         | Партия полимера       | Лекарственная форма и подробная информация о загрузке        | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое после 7 суток (%) | Индекс высвобождения в течение 24 ч/ высвобождение в течение 7 суток <sup>3</sup> |
|---------|-----------------------|--|--|--|---|
| QH12013 | RLST0154              | Блоки из смесей расплавов 0,05% масс./масс. 48 мкг/комплекс  | 22,5   | 48,2   | 0,47  |
| QH12024 | RLST0156              | Блоки из смесей расплавов 0,05% масс./масс. 51 мкг/комплекс  | 13,3   | 32,6   | 0,41  |
| QH12025 | RLST0155 <sup>1</sup> | Блоки из смесей расплавов 0,05% масс./масс. 60 мкг/комплекс  | 12,9   | 29,5   | 0,44  |
| QH13003 | RLST0157 <sup>2</sup> | Экструдированные палочки 0,05% масс./масс. 1824 мкг/комплекс | 5,8  | 15,6   | 0,37  |

<sup>1,2</sup> - приготовленные при помощи способа реакционной экструзии.

<sup>3</sup> - растворение прекращали через 7 суток для QH12023, 024 и 025.

Таким образом, последний столбец демонстрирует индекс, представляющий собой отношение высвобождения в течение 24 ч к высвобождению в течение 7 суток.

Исследование на овцах.

Партии полимеров загружали хинаголидом и из них готовили кольца для исследования на овцах.

В табл. 12 представлена подробная информация об изготавливаемых полиуретановых блок-сополимерах, а в табл. 13 приведена подробная информация о механических свойствах. Следует отметить, что экструзию горячего расплава использовали для смешивания лекарственного средства с полимером, и, таким образом, хинаголид подвергали сухому смешиванию с Avicel для обеспечения того, чтобы порошок питатель, дозирующий лекарственное средство в экструдер, удовлетворял требованию, чтобы низкие дозы достигались при надлежащей однородности содержимого. Из материала, экструдированного в горячем расплаве, готовили кольца с помощью термосклеивания.

Таблица 12

Партии полимеров, используемые для первого исследования на овцах

|         | Партия полимера | Размеры кольца и подробная информация о загрузке | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое с 7 по 14 сутки (%) | Индекс высвобождения в течение 24 ч/ высвобождение в течение 7-14 суток |
|---------|-----------------|--|--|--|---|
| QH12019 | RLST0044        | Кольца 5 мм 0,05% масс./масс. 1840 мкг/комплекс  | 10,1   | 10,3   | 1,0   |
| QH12020 | RLST0072        | Кольца 4 мм 0,05% масс./масс. 2223 мкг/комплекс  | 6,9  | 7,3  | 0,9   |
| QH12022 | RLST0072        | Кольца 5 мм 0,1% масс./масс. 3430 мкг/комплекс   | 6,7  | 7,6  | 0,9   |

Таблица 13

Подробная информация о композиции сухой смеси и механические свойства композиций, используемых в первом исследовании на овцах

| Номер партии | Подробная информация о композиции (сухая смесь)                           | Механические свойства  |                             |  |                                    |
|--------------|---|------------------------|-----------------------------|--|------------------------------------|
|              |   | Модуль упругости (МПа) | Нагрузка при разрушении (Н) | Напряжение при максимальной нагрузке (МПа) | Напряжение при растяжении 500% (%) |
| RLST0072     | Данные отсутствуют  | 10,91                  | 334,35                      | 17,90                                      | 786,17                             |
| QH12020      | Хинаголид HCl<br>3,5% масс./масс.<br>Avicel PH101<br>96,5%<br>масс./масс. | 10,23                  | 272,64                      | 13,67                                      | 707,45                             |
| QH12022      | Хинаголид HCl<br>3,5% масс./масс.<br>Avicel PH101<br>96,5%<br>масс./масс. | 12,72                  | 293,84                      | 13,86                                      | 760,43                             |

Профили растворения для QH12019, QH12020 и QH12022 представлены на фиг. 6.

Внутривагинальные кольца вводили в овцу, и количество хинаголида, высвобождаемого *in vivo*, контролировали в течение периода 28 суток. Результаты этого первого исследования на овцах представлены в табл. 14 ниже и проиллюстрированы на фиг. 7.

Таблица 14

Высвобождение хинаголида *in vivo* в течение 28-суточного периода в первом исследовании на овцах

| Номер партии | Доза (мкг) | Высвобожденный хинаголид (мкг) | Среднее суточное высвобождение в течение 28 суток (мкг) |
|--------------|------------|--------------------------------|---|
| QH12020      | 2000       | 1065,5                         | 38,1  |
| QH12022      | 3100       | 1461,6                         | 52,2  |

В целях сравнения высвобождение хинаголида *in vitro* из QH12020 и из QH12022 также представлено на фиг. 7.

Второе исследование на овцах проводили с использованием партий полимеров, основанных на RLST0157. Показано, что этот полимер обладает более медленным профилем высвобождения чем RLST0072. В табл. 15 и 16 ниже представлена подробная информация о композиции и механические данные для протестированных полимеров.

Таблица 15

Партии полимеров, используемые для второго исследования на овцах

|         | Партия полимера | Размеры кольца и подробная информация о нагрузке            | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое с 7 по 14 сутки (%) | Индекс высвобождение в течение 24 ч/ высвобождение в течение 7-14 суток |
|---------|-----------------|---|--|--|---|
| QH13005 | RLST0157        | Кольца 6 мм<br>0,03%<br>масс./масс.<br>1500<br>мкг/комплекс | 5,8  | 5,2  | 1,1   |
| QH13006 | RLST0157        | Кольца 5 мм<br>0,03%<br>масс./масс.<br>1200<br>мкг/комплекс | 6,4  | 5,9  | 1,1   |

Таблица 16

Подробная информация о композиции сухой смеси и механические свойства композиций, используемых для второго исследования на овцах

| Номер партии | Подробная информация о композиции (сухая смесь)               | Механические свойства  |                             |   |  |
|--------------|---|------------------------|-----------------------------|---|--|
|              |   | Модуль упругости (МПа) | Нагрузка при разрушении (Н) | Напряжение при растяжении при максимальной нагрузке (МПа) | Напряжение при растяжении при 500% (%) |
| RLST0157     | Данные отсутствуют  | 32,32                  | 337,41                      | 16,51   | 1115,92                                |
| QN13005      | Хинаголид HCl 2,4% масс./масс. Avicel PH101 97,6% масс./масс. | 32,94                  | 411,44                      | 14,69   | 1143,55                                |
| QN13006      | Хинаголид HCl 2,4% масс./масс. Avicel PH101 97,6% масс./масс. | 34,37                  | 306,08                      | 15,10   | 1065,77                                |

Внутривагинальные кольца вводили в овцу, и количество хинаголида, высвобождаемого *in vivo*, контролировали в течение периода 28 суток. Результаты этого первого исследования на овцах представлены в табл. 17 ниже и проиллюстрированы на фиг. 8.

Таблица 17

Высвобождение хинаголида *in vivo* в течение 28-суточного периода во втором исследовании на овцах

| Номер партии | Доза (мкг) | Высвобожденный хинаголид (мкг) | Среднее суточное высвобождение в течение 28 суток (мкг) |
|--------------|------------|--------------------------------|---|
| QN13005      | 1500       | 580,8                          | 20,7  |
| QN13006      | 1100       | 464,9                          | 16,6  |

В целях сравнения высвобождение хинаголида *in vitro* из QN13005 и QN13006 также представлено на фиг. 8.

Средняя суточная скорость высвобождения хинаголида гидрохлорида из партий QN12020, QN12022, QN13005 и QN13006, обнаруженная в первом и втором исследованиях на овцах, дополнительно проиллюстрирована на фиг. 9 (см. табл. 14 и 17 в отношении дозы хинаголида).

В течение первого и второго исследований на овцах концентрацию хинаголида в плазме крови (Q) наблюдали в течение периода 28 суток. У овец также наблюдали концентрации в плазме крови активных метаболитов (M1 и M2, см. фиг. 13). Результаты проиллюстрированы на фиг. 10 (см. табл. 14 и 17 в отношении дозы хинаголида).

Было обнаружено, что применение внутривагинальных колец из партий QN12022, QN12020 и QN13006 обеспечивало, по существу, постоянные уровни хинаголида в плазме крови в течение периода 28 суток. Кроме того, концентрация хинаголида в плазме крови в любой из моментов исследования не превышала 50 пг/мл. Уровни активных метаболитов M1 и M2 находились в плазме крови приблизительно в 10 раз меньших молярных концентрациях, чем хинаголид.

На овцах провели еще одно исследование для определения высвобождения *in vivo* в течение периода 35 суток для полимерных колец, загруженных хинаголидом, с планируемой доставкой 5, 10 и 15 мкг/сутки. В табл. 18 ниже представлено, что реальные достигаемые скорости высвобождения были практически идентичны запланированным, и что начальное высвобождение в первые сутки снижалось.

Таблица 18

Профиль высвобождения *in vivo* из вагинальных колец у овец

| Доза (мкг)     | Желаемая скорость высвобождения (мкг/сутки) | Высвобождение в течение первых суток (мкг) | Среднее высвобождение в течение 2-28 суток (мкг/сутки) | Среднее высвобождение в течение 2-35 суток (мкг/сутки) |
|----------------|---|--|--|--|
| 400 (QN13067)  | 5   | 15   | 4,1  | 5,4  |
| 800 (QN13068)  | 10  | 29   | 10,9   | 10,4   |
| 1100 (QN13069) | 15  | 35   | 14,8   | 13,9   |

Для сравнения с данными, представленными в табл. 18, в табл. 19 (ниже) показан профиль высвобождения *in vivo* вагинальных колец в клиническом исследовании 000155 (плацебоконтролируемое, двойное слепое, параллельное, рандомизированное исследование). В этом исследовании три дозы 400, 800 и 1200 мкг хинаголида с предполагаемыми скоростями высвобождения 5, 10 и 15 мкг/сутки и вагинальное кольцо-плацебо вводили в течение следующих периодов: 7 суток: 12 субъектов (действующее вещество), 14 суток: 12 субъектов (действующее вещество), 28 суток: 32 субъекта (24 действующее вещество+8 плацебо), 35 суток: 12 субъектов (действующее вещество); 68 здоровых женщин, в возрасте 18-40 лет с ВМІ (индекс массы тела) 18-30 кг/м<sup>2</sup>, с регулярным менструальным циклом).

Таблица 19

| Загружаемая доза (мкг) | Планируемое высвобождение (мкг/сутки) | Среднее высвобождение в течение 7 суток (мкг/сутки) | Среднее высвобождение в течение 28 суток (мкг/сутки) | Среднее высвобождение в течение 35 суток (мкг/сутки) |
|------------------------|---------------------------------------|---|--|--|
| 400                    | 5                                     | 10,4  | 8,8  | 9,4  |
| 800                    | 10                                    | 24,1  | 12,6   | 16,8   |
| 1200                   | 15                                    | 43,4  | 29,7   | 21,3   |

Комплексы лекарственное средство-устройство резервуарного типа.

Вагинальные кольца с хинаголидом резервуарного типа изготавливали с использованием смеси эксципиентов хинаголида HCl с Avicel с концентрацией лекарственного средства 3,5%, смешанной с RLST072 в качестве сердцевин, и экструдированной вместе с RLST072, или RLST0047, или RLST0046 в качестве оболочки или колпачка (которые не содержат хинаголид HCl), окружающих сердцевину, с образованием коэкструдированных трубок, которые разрезали по длине и формовали в кольца.

Данные по растворению для колец резервуарного типа представлены на фиг. 11 и в табл. 20 ниже.

Таблица 20

## Композиция и подробная информация о высвобождении из колец резервуарного типа

|         | Композиция партии полимера | Размеры кольца и подробная информация о загрузке | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое с 7 по 14 сутки (%) | Индекс высвобождения в течение 24 ч/ высвобождение в течение 7-14 суток |
|---------|----------------------------|--|--|--|---|
| QN13017 | RLST0072                   | Кольцо 3,5                                       | 1,9  | 11,4   | 0,35  |

|         |   |  |     |     |      |
|---------|---|--|-----|-----|------|
|         | сердцевина/<br>RLST0072<br>колпачок                 | мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>2817<br>мкг/комплекс               |     |     |      |
| QH13018 | RLST0072<br>сердцевина/<br>RLST0047<br>колпачок     | Кольцо 3,5<br>мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>2616<br>мкг/комплекс | 2,5 | 8,6 | 0,20 |
| QH13019 | RLST0072<br>сердцевина/<br>RLST0046<br>колпачок     | Кольцо 3,5<br>мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>2641<br>мкг/комплекс | 2,6 | 7,5 | 0,22 |
| QH13020 | RLST0072<br>сердцевина<br>/RLST0046<br>колпачок     | Кольцо 3,5<br>мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>2269<br>мкг/комплекс | 1,2 | 6,9 | 0,16 |
| QH13021 | RLST0072<br>сердцевина<br>/RLST0046<br>колпачок     | Кольцо 3,5<br>мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>3822<br>мкг/комплекс | 0,2 | 3,8 | 0,09 |
| QH13022 | RLST0072<br>сердцевина<br>/RLST0047<br>колпачок     | Кольцо 3,5<br>мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>3664<br>мкг/комплекс | 0,7 | 6,1 | 0,13 |
| QH13023 | RLST0072  | Кольцо 3,5   | 1,2 | 7,3 | 0,14 |
|         | сердцевина<br>/RLST0072<br>колпачок                 | мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>3115<br>мкг/комплекс               |     |     |      |
| QH13024 | RLST0072<br>сердцевина/<br>без колпачка<br>Контроль | Кольцо 3,5<br>мм<br>0,1%масс./м<br>асс./<br>4546<br>мкг/комплекс | 5,6 | 8,2 | 0,31 |

Было обнаружено, что эти вагинальные кольца резервуарного типа способны обеспечивать, по существу, высвобождение нулевого порядка при небольшом взрывном высвобождении или при его отсутствии и низкое установившееся высвобождение. Все индексы высвобождения в % в течение 24 ч, деленные на % высвобождения лекарственного средства с 7 по 14 сутки, для колец резервуарного типа были чрезвычайно низкими (от 0,09 до 0,35).

Таблица 21

Обобщенная информация о РК (фармакокинетических) переменных величинах для хинаголида, вводимого при помощи внутривагинального кольца в клиническом исследовании 000155

| Среднее (SD) | C <sub>max</sub><br>(пг/мл) | T <sub>max</sub><br>(сутки) <sup>^</sup> | AUC<br>(площадь под кривой) сутки 0-28<br>(пг/мл) | T <sub>1/2</sub> (ч) |
|--------------|-----------------------------|--|---|----------------------|
| 400 мкг      | 3,4 (1,8)                   | 2  | 738 (236)   | 14 (5)               |
| 800 мкг      | 5,3 (2,4)                   | 2  | 1497 (379)  |                      |
| 1200 мкг     | 10,9 (4,5)                  | 1,5                                      | 3297<br>(1040)                                    |                      |

<sup>^</sup> - медиана.

Примечание: значения вне скобок представляют среднюю величину; значения внутри скобок представляют стандартное отклонение.

После внутривагинального введения концентрация хинаголида в плазме крови увеличивалась, достигая максимума приблизительно через 37-39 ч, с последующим медленным уменьшением вплоть до извлечения кольца (смотри фиг. 15). Среднее время для достижения максимальных концентраций в воротке крови было близким для всех трех групп доз, но с некоторой существенной межличностной вариацией. C<sub>max</sub> увеличивалась с увеличением дозы, тогда как средние окончательные расчеты периода полувыведения были закономерно одинаковыми для всех трех доз (табл. 21, выше).

Модулирование механических свойств.

Дальнейшие исследования сосредоточились вокруг модулирования механических свойств полимера. Было обнаружено, что RLST0157 (имеющий модуль Юнга приблизительно 52 МПа) позволял получить полимерное лекарственное средство-устройство в виде относительно жесткого кольца. Интерес заключался в разработке дополнительных композиций с уменьшенной жесткостью, которые могли бы быть более комфортными для конечного пользователя.

В табл. 22 ниже приведена подробная информация о дополнительных полимерах, которые были приготовлены.

Таблица 22

Полимеры, приготовленные во время исследования механических свойств

| Партия полимера | Исходная полимерная композиция (% по массе)                               | Содержание твердого сегмента (% по массе) <sup>1</sup> |
|-----------------|---|--|
| RLST0157        | DMDI 41,0% - пентандиол 13,9%<br>- PPG2000 30,7% - PPG-PEG-PPG2000 14,4%, | 55   |
| RLST0208        | DMDI 34,5% - пентандиол 10,9%<br>- PPG2000 41,5% - PPG-PEG-PPG2000 13,1%, | 45   |
| RLST 0210       | DMDI 37,7% - пентандиол 12,3%<br>- PPG2000 37,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%, | 50   |
| RLST0211        | DMDI 39,0% - пентандиол 13,0%<br>- PPG2000 35,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%, | 52   |
| RLST0212        | DMDI 38,3% - пентандиол 12,7%<br>- PPG2000 36,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%, | 51   |
| RLST0213        | DMDI 37,0% - пентандиол 12,0%<br>- PPG2000 38,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%, | 49   |

<sup>1</sup> - содержание твердого сегмента представляет собой комбинация мас.% диольного и диизоцианатного компонентов.

Тестировали механические свойства этих полимеров, и результаты сравнивали с RLST0157, как представлено в табл. 23 ниже.

Таблица 23

## Механические свойства различных полимеров

| Эластомер | Твердый сегмент (%) | Модуль упругости (МПа) | Напряжение при 500% растяжении (МПа) | Напряжение при макс. растяжении (%) |
|-----------|---------------------|------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| RLST0157  | 57                  | 52                     | Данные отсутствуют                   | 844                                 |
| RLST0211  | 52                  | 25,6                   | 9,3                                  | 1267                                |
| RLST0213  | 51                  | 10,8                   | 5,7                                  | 1523                                |
| RLST0210  | 50                  | 13,6                   | 6,0                                  | 1831                                |
| RLST0208  | 46                  | 7,8                    | 4,7                                  | 1880                                |

Как можно видеть из вышеприведенной таблицы, все протестированные полимеры демонстрировали меньшие величины модуля упругости, чем RLST0157. На основе механических данных RLST0210 был выбран для дальнейшего исследования в качестве ведущего полимера для проведения клинического исследования.

Динамический механический анализ.

Динамический термический механический анализ образцов осуществляли в режиме напряжения при растяжении (табл. 24).

Таблица 24

## Температурные переходы для образцов полимеров, определенные при помощи DMA

| Партия полимера | Содержание твердого сегмента (%) | T <sub>g</sub> (°C) | T <sub>m1</sub> (°C) |
|-----------------|----------------------------------|---------------------|----------------------|
| RLST0208        | 46                               | -41                 | 21                   |
| RLST0213        | 49                               | -43                 | 28                   |
| RLST0210        | 50                               | -43                 | 26                   |
| RLST0212        | 51                               | -41                 | 32                   |
| RLST0211        | 52                               | -42                 | 33                   |
| RLST0157        | 57                               | -40                 | 40                   |

Температура стеклования (T<sub>g</sub>) и низкие температуры плавления (T<sub>m1</sub>, T<sub>m2</sub>) были обнаружены у всех образцов полимеров. Все полимеры демонстрируют T<sub>g</sub> приблизительно -40°C, что соответствует аморфному мягкому сегменту. Постепенное увеличение T<sub>m1</sub> было обнаружено по мере увеличения количества твердого сегмента.

Было обнаружено, что пик плавления был особенно широким для полимера RLST0208 (46% твердого сегмента). Полиуретановые блок-сополимеры редко полностью претерпевают фазовое разделение, а скорее претерпевают расслоение жидкостей. Это явление затрудняет четкое определение пиков плавления, за исключением того, что их можно отнести к кристаллическим сегментам телехелатных диолов и сегментам, содержащим карбамат (твердый сегмент).

Анализ при помощи гелепроникающей хроматографии (GPC).

Анализ молекулярных масс полимеров в образце осуществляли при помощи GPC (см. табл. 25).

Таблица 25

## Молекулярные массы, определенные при помощи GPC

| Образец            | M <sub>w</sub> (Да) | M <sub>n</sub> (Да) | PDI  |
|--------------------|---------------------|---------------------|------|
| RLST0208-003 REX A | 57000               | 35400               | 1,60 |
| RLST0208-003 REX B | 57400               | 35600               | 1,61 |
| Среднее значение   | 57232               | 35537               | 1,61 |
| Образец            | M <sub>w</sub> (Да) | M <sub>n</sub> (Да) | PDI  |

|                    |                    |                    |                    |
|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| RLST0210-001 REX A | 78200              | 48900              | 1,60               |
| RLST0210-001 REX B | 77900              | 48100              | 1,62               |
| Среднее значение   | 78000              | 48000              | 1,61               |
| Образец            | Mw (Да)            | Mn (Да)            | PDI                |
| RLST211-001 A      | 60500              | 41000              | 1,45               |
| RLST211-001 B      | 62000              | 41900              | 1,48               |
| Среднее значение   | 61300              | 41800              | 1,47               |
| Образец            | Mw (Да)            | Mn (Да)            | PDI                |
| RLST212-001 A      | Данные отсутствуют | Данные отсутствуют | Данные отсутствуют |
| RLST212-001 B      | Данные отсутствуют | Данные отсутствуют | Данные отсутствуют |
| Образец            | Mw (Да)            | Mn (Да)            | PDI                |
| RLST0213-001 REX A | 67300              | 42600              | 1,58               |
| RLST0213-001 REX B | 66500              | 42200              | 1,60               |
| Среднее значение   | 66900              | 42400              | 1,58               |

Отсутствовали существенные различия в индексе полидисперсности (PDI) полимеров в образце, и обнаруженная вариация находилась в пределах ожидаемых 20% пределов погрешности. GPC эластомера RLST0212-001 не осуществляли вследствие недостаточного количества образца.

Композиции, изготавливаемые влажным гранулированием.

Для улучшения однородности содержания хинаголида в линейном полимере и для облегчения дополнительного контроля над исходным взрывным высвобождением разработали композицию, изготавливаемую влажным гранулированием (с использованием RLST0210 в качестве основного полимера). В композиции использовали эксципиенты, которые связываются с лекарственным средством и препятствуют его высвобождению. Сначала различные связывающие вещества, такие как зеин, PVP K10 и этилцеллюлоза, тестировали в отношении их пригодности. Зеин и PVP K 10 исключили из-за их водорастворимой природы. Однако обнаружили, что основанная на этилцеллюлозе композиция, изготавливаемая влажным гранулированием, эффективна для минимизации взрывного высвобождения. Тестировали различные концентрации этилцеллюлозы, и оптимизированный уровень, составляющий 7 мас./мас.%, был выбран для последующих партий.

Хотя влажное гранулирование значительно улучшает однородность содержимого, было обнаружено, что вследствие электростатических зарядов в порошке поток порошка из этих композиций был неравномерным. Для устранения этой проблемы коллоидальную двуокись кремния (торговое название Aerosil®) включали в количестве 1,5 мас./мас.%. Это улучшало текучесть, а также однородность содержимого в конечном продукте.

Подробная информация о композиции и механические данные для всех из протестированных разрабатываемых партий RLST0210 представлены в табл. 26 ниже, а свойства их высвобождения приведены в табл. 27. Было обнаружено, что комбинация полимера и композиции хинаголида, изготавливаемой влажным гранулированием, значительно уменьшает индекс высвобождения (%) в течение 24 ч, деленный на % лекарственного средства, высвобождаемого с 7 по 14 сутки, для этих композиций (0,24 -0,33).

Таблица 26

Подробная информация о композиции и данные о механических свойствах для разрабатываемых партий RLST0210

| Номер партии | Подробная информация о композиции (композиция, приготовленная путем влажного гранулирования)               | Механические свойства  |                             |   |  |
|--------------|--|------------------------|-----------------------------|---|--|
|              |  | Модуль упругости (МПа) | Нагрузка при разрушении (Н) | Напряжение при растяжении при максимальной нагрузке (МПа) | Напряжение при растяжении при 500% (%) |
| QH13058      | *Хинаголид HCl<br>0,05% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (EC)<br>7% масс./масс., Avicel<br>92,95% масс./масс. | 29,77                  | 148,68                      | 14,59   | 7,46                                   |
| QH13059      | *Хинаголид HCl<br>0,12% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (EC)<br>7% масс./масс., Avicel                       | 27,33                  | 171,54                      | 15,02   | 7,32                                   |

|           |  |       |        |       |      |
|-----------|--|-------|--------|-------|------|
|           | 92,88% масс./масс.   |       |        |       |      |
| QH13060   | *Хинаголид HCl 0,5% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза(ЕС) 7% масс./масс., Avicel 92,50% масс./масс.                                  | 31,06 | 153,56 | 13,33 | 6,96 |
| QH13061   | *Хинаголид HCl 0,66% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс., Avicel 92,34% масс./масс.                                | 28,31 | 182,53 | 15,67 | 7,68 |
| QH13062   | *Хинаголид HCl 6,0% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс., Avicel 87% масс./масс.                                    | 27,54 | 170,43 | 15,03 | 7,71 |
| QH13063   | *Хинаголид HCl 33,33% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс., Avicel 59,67% масс./масс.                               | 25,01 | 164,54 | 14,78 | 7,54 |
| QH13067 R | *Хинаголид HCl 1,65% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс., Avicel 91,35% масс./масс.                                | 27,00 | 168,70 | 16,72 | 8,26 |
| QH13068 R | *Хинаголид HCl 3,3% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс., Avicel 89,70% масс./масс.                                 | 23,10 | 192,18 | 14,82 | 7,29 |
| QH13069 R | *Хинаголид HCl 6,6% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс., Avicel 86,40% масс./масс.                                 | 27,90 | 202,31 | 14,84 | 7,29 |
| QH14021 R | *Хинаголид HCl 0,9% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза(ЕС) 7% масс./масс.,<br>Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 90,60% масс./масс.     | 24,01 | 193,21 | 14,72 | 6,08 |
| QH14022 R | *Хинаголид HCl 1,8% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс.,<br>Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 89,70% масс./масс.    | 25,03 | 209,41 | 15,74 | 5,97 |
| QH14023 R | *Хинаголид HCl 2,7% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс.,<br>Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 88,80% масс./масс.    | 23,34 | 192,09 | 13,98 | 6,27 |
| QH14024 R | *Хинаголид HCl 0,833% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс.,<br>Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 90,667% масс./масс. | 24,92 | 179,37 | 15,65 | 5,93 |

|              |  |       |        |       |      |
|--------------|--|-------|--------|-------|------|
| QH14025<br>R | *Хинаголид HCl<br>1,667% масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (EC)<br>7% масс./масс.,<br>Aerosil 1,5%<br>масс./масс., Avicel<br>89,833% масс./масс. | 24,46 | 180,78 | 15,80 | 6,18 |
| QH14028<br>R | *Хинаголид HCl 2,5%<br>масс./масс.,<br>Этилцеллюлоза (EC)<br>7% масс./масс.,<br>Aerosil 1,5%<br>масс./масс., Avicel<br>89,00% масс./масс.    | 24,65 | 237,28 | 17,95 | 5,97 |

\* - во всех партиях ПА используют в качестве гранулирующего растворителя, который испарялся в процессе изготовления.

Таблица 27

Данные по высвобождению различных композиций RLST02010, описанных в табл. 24

|          | Композиция и подробная информация о загрузке                               | Лекарственное средство, высвобождаемое в течение первых 24 ч (%) | Лекарственное средство, высвобождаемое 7 по 14 сутки (%) | Индекс Высвобождение в течение 24 ч/высвобождение в течение 7-14 суток |
|----------|--|--|--|--|
| QH13058  | Кольцо 4 мм<br>0,02%<br>масс./масс.,<br>137<br>мкг/комплекс                | 15,9   | *  | *  |
| QH13059  | Кольцо 4 мм<br>0,10%<br>масс./масс.,<br>1008<br>мкг/комплекс               | 3,6  | *  | *  |
| QH13060  | Кольцо 4 мм<br>0,50%<br>масс./масс.,<br>4197<br>мкг/комплекс               | 2,3  | *  | *  |
| QH13061  | Кольцо 4 мм<br>(минипиг)<br>0,02%<br>масс./масс.,<br>218<br>мкг/комплекс   | 27,4   | 19,5   | 0,33   |
| QH13062  | Кольцо 4 мм<br>(минипиг)<br>0,18%<br>масс./масс.,<br>1689<br>мкг/комплекс  | 6,2  | 10,9   | 0,28   |
| QH13063  | Кольцо 4 мм<br>(минипиг)<br>1,00%<br>масс./масс.,<br>11362<br>мкг/комплекс | 1,5  | 2,6  | 0,28   |
| QH13067R | Кольцо 4 мм<br>(овца)<br>0,02%<br>масс./масс.,<br>400<br>мкг/комплекс      | 14,3   | 25,0   | 0,24   |
| QH13068R | Кольцо 4 мм<br>(овца)<br>0,03%<br>масс./масс.,<br>800                      | 14,4   | 27,1   | 0,24   |

## 033806

|          |   |      |      |      |
|----------|---|------|------|------|
|          | мкг/комплекс  |      |      |      |
| QH13069R | Кольцо 4 мм<br>(овца)<br>0,05%<br>масс./масс.,<br>1200<br>мкг/комплекс                | 15,6 | 27,1 | 0,26 |
| QH13070R | Кольцо 4 мм<br>0,07%<br>масс./масс.,<br>1550<br>мкг/комплекс                          | 12,1 | 18,7 | 0,29 |
| QH13071R | Кольцо 4 мм<br>0,10%<br>масс./масс.,<br>2450<br>мкг/комплекс                          | 5,3  | 10,3 | 0,26 |
| QH13072R | Кольцо 4 мм<br>0,10%<br>масс./масс.,<br>2500<br>мкг/комплекс                          | 4,9  | 8,9  | 0,27 |
| QH13073X | Экструдирова<br>нные палочки<br>(REX)<br>0,01%<br>масс./масс.,<br>200<br>мкг/комплекс | 8,5  | *    | *    |
| QH13074M | Блоки из<br>смесей<br>расплавов<br>0,03%  | 3,6  | 3,0  | 0,33 |
|          | масс./масс.,<br>400<br>мкг/комплекс   |      |      |      |
| QH14021R | Кольцо 4 мм<br>(СТА)<br>0,02%<br>масс./масс.,<br>400<br>мкг/комплекс                  | 5,8  | 9,1  | 0,29 |
| QH14022R | Кольцо 4 мм<br>(СТА)<br>0,03%<br>масс./масс.,<br>800<br>мкг/комплекс                  | 4,5  | 7,4  | 0,24 |
| QH14023R | Кольцо 4 мм<br>(СТА)<br>0,04%<br>масс./масс.,<br>1200<br>мкг/комплекс                 | 4,3  | 8,6  | 0,26 |
| QH14024R | Кольцо 4 мм<br>(фаза I)<br>0,02%<br>масс./масс.,<br>400<br>мкг/комплекс               | 5,3  | 7,5  | 0,29 |
| QH14025R | Кольцо 4 мм<br>(фаза I)<br>0,03%<br>масс./масс.,<br>800<br>мкг/комплекс               | 4,4  | 8,7  | 0,25 |

|          |  |     |     |      |
|----------|--|-----|-----|------|
| QH14028R | Кольцо 4 мм<br>(фаза I)<br>0,04%<br>масс./масс.,<br>1200<br>мкг/комплекс | 4,6 | 8,5 | 0,26 |
|----------|--|-----|-----|------|

Для получения характеристик механических свойств колец in vivo партии QH13067R, QH13068R и QH13069R также оценивали после гидратации в течение периода 48 ч. Результаты проиллюстрированы в табл. 28 ниже.

Таблица 28  
Механические свойства после гидратации в течение 48 ч

| Номер партии | Подробная информация о композиции (композиция, приготовленная путем влажного гранулирования)             | Механические свойства  |                             |   |  |
|--------------|--|------------------------|-----------------------------|---|--|
|              |  | Модуль упругости (МПа) | Нагрузка при разрушении (Н) | Напряжение при растяжении при максимальной нагрузке (МПа) | Напряжение при растяжении при 500% (%) |
| QH13067R     | *Хинаголид HCl 1,65%<br>масс./масс.<br>Этилцеллюлоза (EC) 7%<br>масс./масс.<br>Avicel 91,35% масс./масс. | 13,73                  | 143,37                      | 11,99   | 5,57                                   |
| QH13068R     | *Хинаголид HCl 3,3%<br>масс./масс.<br>Этилцеллюлоза(EC) 7%<br>масс./масс. Avicel 89,70%<br>масс./масс.   | 14,26                  | 118,03                      | 11,43   | 5,49                                   |
| QH13069R     | *Хинаголид HCl 6,6%<br>масс./масс.<br>Этилцеллюлоза (EC) 7%<br>масс./масс. Avicel 86,40%<br>масс./масс.  | 16,29                  | 136,91                      | 11,09   | 5,46                                   |

Было обнаружено, что после гидратации модуль упругости RLST0210 уменьшается приблизительно до 13-16 МПа. Таким образом, после гидратации этот полимер имеет модуль упругости, сравнимый с модулем упругости имеющегося в продаже продукта Nuvaring®.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство с контролируемым высвобождением, содержащий:

(1) полиуретановый блок-сополимер, полученный при взаимодействии:

(а) поли(алкиленоксида);

(б) дифункционального соединения, способного вступать в реакцию с дифункциональным изоцианатом; и

(в) дифункционального изоцианата; и

(2) хинаголид или его фармацевтически приемлемую соль в качестве фармацевтически активного агента.

2. Полимерный комплекс по п.1, в котором полиуретановый блок-сополимер получен путем дальнейшего взаимодействия с

г) блок-сополимером, содержащим поли(алкиленоксидные) блоки.

3. Полимерный комплекс по п.1, где поли(алкиленоксид) представляет собой полиэтиленгликоль (PEG) или полипропиленгликоль (PPG).

4. Полимерный комплекс по п.3, где полипропиленгликоль имеет молекулярную массу от 200 до 35000 г/моль, предпочтительно 2000 г/моль.

5. Полимерный комплекс по п.3, где полиэтиленгликоль имеет молекулярную массу от 200 до 35000 г/моль, предпочтительно 2000 г/моль.

6. Полимерный комплекс по п.2, где поли(алкиленоксидный) блок-сополимер содержит блоки полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля.

7. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, где дифункциональное соединение (б) выбрано из группы, состоящей из диолов, диаминов и аминок спиртов, возможно диол представляет собой C<sub>3</sub>-C<sub>20</sub>диол, или дифункциональное соединение (б) выбрано из группы, состоящей из 1,4-бутандиола, 1,5-пентандиола, 1,6-гександиола, 1,10-декандиола, 1,12-додекандиола и 1,16-

гексадекандиола.

8. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, где дифункциональный изоцианат представляет собой ароматический диизоцианат или алифатический диизоцианат, предпочтительно дифенилметан-4,4'-диизоцианат, дициклогексилметан-4,4'-диизоцианат (DMDI) или гексаметилендиизоцианат (HMDI).

9. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, где молярное соотношение компонентов (а):(б):(в) находится в диапазоне 0,05-0,75:1:1,00-2,00 или где соотношение компонентов (а):(б):(в):(г) находится в диапазоне 0,05-0,75:1:1,00-2,00:0,01-0,50.

10. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, содержащий более чем один полиуретановый блок-сополимер, полученный при взаимодействии:

(а) поли(алкиленоксида);

(б) дифункционального соединения, способного вступать в реакцию с дифункциональным изоцианатом; и

(в) дифункционального изоцианата.

11. Полимерный комплекс по п.10, в котором полиуретановый блок-сополимер получен путем дальнейшего взаимодействия с

г) блок-сополимером, содержащим поли(алкиленоксидные) блоки.

12. Полимерный комплекс по п.10, содержащий полимерную структуру монолитного типа или типа единичной матрицы, резервуарную структуру, слоистую структуру, где каждый слой содержит один или более чем один полиуретановый блок-сополимер; или внутреннюю сердцевинную структуру, или слой и внешний слой, капсулу, оболочку или покрытие.

13. Полимерный комплекс по п.12, где во внутреннюю сердцевинную структуру или слой загружен хиноголид.

14. Полимерный комплекс по п.12, где хиноголид отсутствует во внешнем слое или покрытии.

15. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, где начальное высвобождение хиноголида соответствует индексу высвобождения от 0,05 до 10, причем индекс высвобождения рассчитывается как процент высвобождения в течение начального 24-часового периода, деленный на процент высвобождения хиноголида в течение более позднего периода, возможно в течение периода 7-14 суток после введения.

16. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, содержащий эластичный деформируемый/гибкий и/или мягкий полимер.

17. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, имеющий форму кольца для введения и/или размещения в полости влагалища.

18. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, обладающий модулем упругости от 5 до 100 МПа, предпочтительно от 5 до 30 МПа, предпочтительно от 10 до 20 МПа или от 10 до 20 МПа, если находится в гидратированном состоянии.

19. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, содержащий хиноголид или его фармацевтически приемлемую соль в дозе от 25 до 15000 мкг; предпочтительно от 200 до 5000 мкг, предпочтительно 400-1500 мкг, предпочтительно приблизительно 200 мкг, предпочтительно приблизительно 400 мкг, предпочтительно приблизительно 800 мкг, предпочтительно приблизительно 1200 мкг, предпочтительно приблизительно 2400 мкг, наиболее предпочтительно приблизительно 3000 мкг хиноголида.

20. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, обеспечивающий непрерывное высвобождение хиноголида в ткани влагалища, возможно непрерывно в течение приблизительно 21, 28 или 35 суток.

21. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, который высвобождает от 1 до 150 или 300 мкг или от 1 до 50 мкг хиноголида/сутки, возможно высвобождает приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 или приблизительно 30 мкг хиноголида/сутки.

22. Полимерный комплекс по любому из предшествующих пунктов, где хиноголид выбран из группы, состоящей из хиноголида, фармацевтически приемлемой соли хиноголида, хиноголида гидрохлорида, любого активного энантиомера, энантиомера хиноголида гидрохлорида с абсолютной конфигурацией 3S, 4aS, 10aR, метаболитов хиноголида, представляющих собой N-дезэтил-производное хиноголида и N,N-дидезэтил-производное хиноголида.

23. Способ изготовления полимерного комплекса лекарственное средство-устройство для внутривагинального введения хиноголида или его фармацевтически приемлемой соли, включающий взаимодействие:

(а) поли(алкиленоксида);

(б) дифункционального соединения, способного вступать в реакцию с дифункциональным изоцианатом; и

(в) дифункционального изоцианата;

с получением полиуретанового блок-сополимера; и

загрузку хиноголида или его фармацевтически приемлемой соли в полученный полиуретановый

блок-сополимер.

24. Способ по п.23, дополнительно включающий взаимодействие с г) блок-сополимером, содержащим поли(алкиленоксидные) блоки.

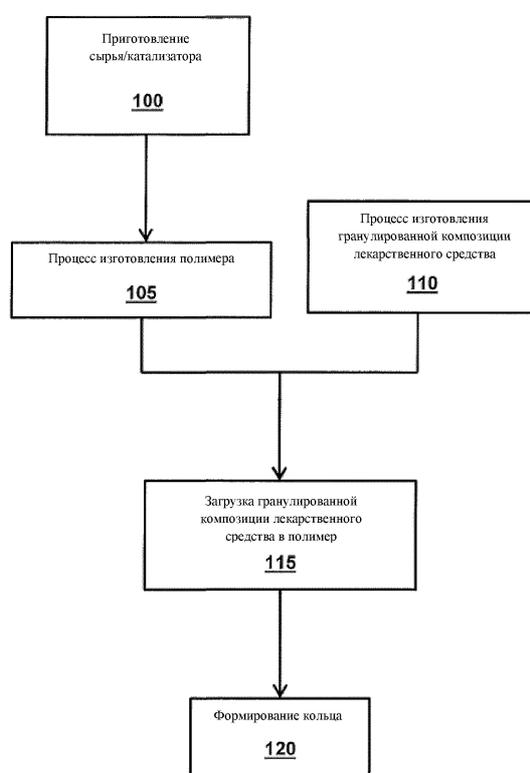
25. Применение полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по любому из пп.1-22 или полученного способом по п.23 или 24 для лечения или предупреждения эндометриоза.

26. Способ лечения или предупреждения эндометриоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по любому из пп.1-22 или полученного способом по п.23 или 24.

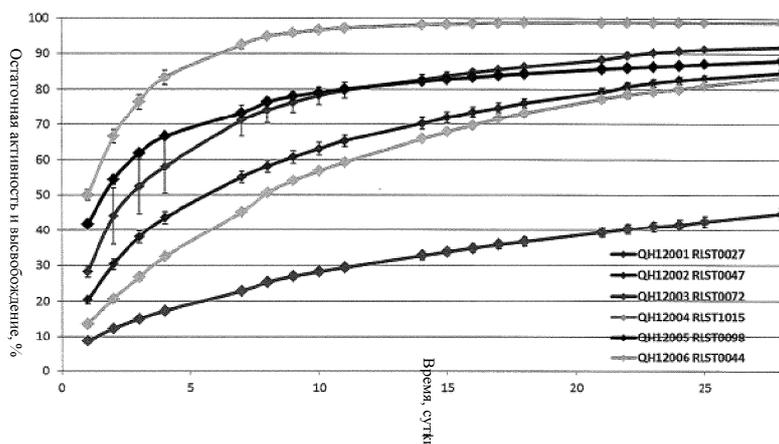
27. Набор, содержащий один или более чем один полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из пп.1-22 или полученный способом по п.23 или 24, соответствующее количество аппликаторов и инструкцию по применению.

28. Применение N-деэтил- и/или N,N-дидезэтилметаболитов хинаголида, приведенных на фиг. 13, в составе полимерного комплекса по п.1 для лечения или предупреждения эндометриоза.

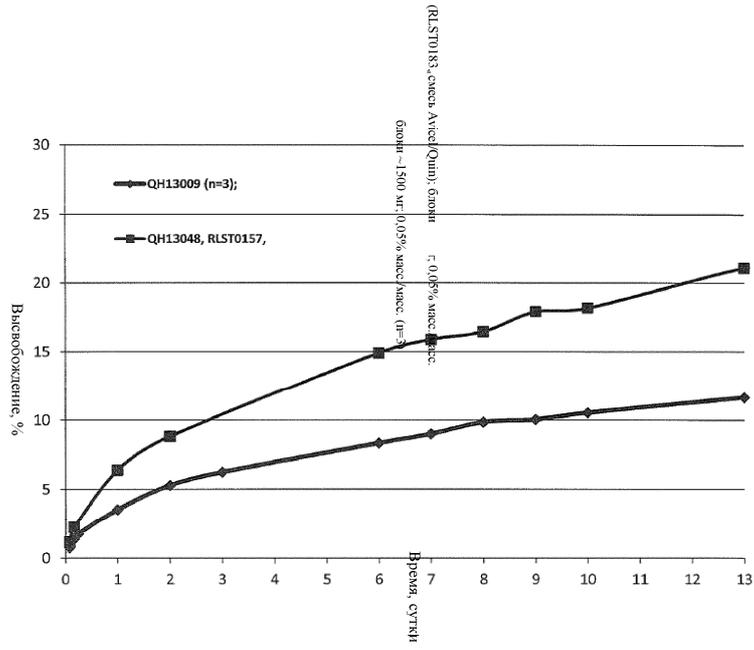
29. Способ лечения или предупреждения эндометриоза, включающий стадию введения субъекту, нуждающемуся в этом, полимерного комплекса по п.1, содержащего терапевтически эффективное количество N-деэтил- и/или N,N-дидезэтилметаболитов хинаголида, приведенных на фиг. 13.



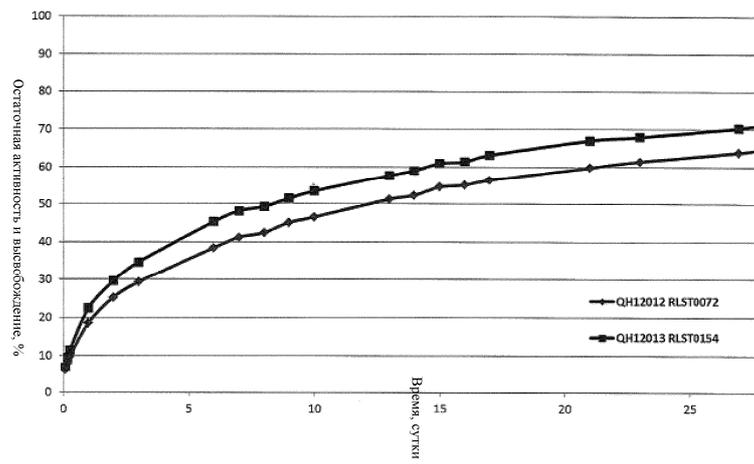
Фиг. 1



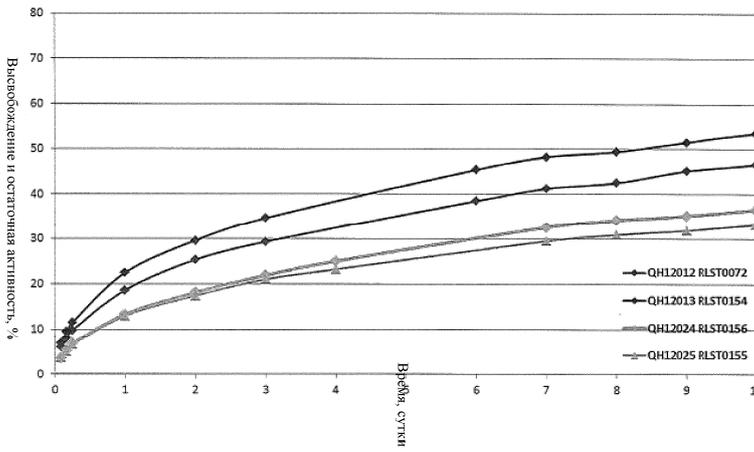
Фиг. 2



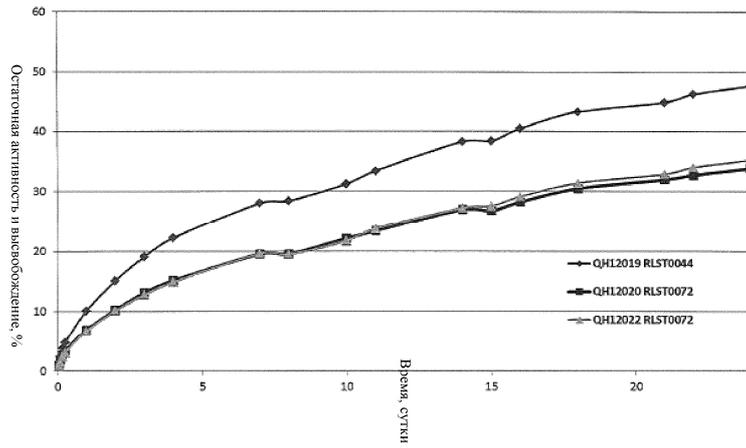
Фиг. 3



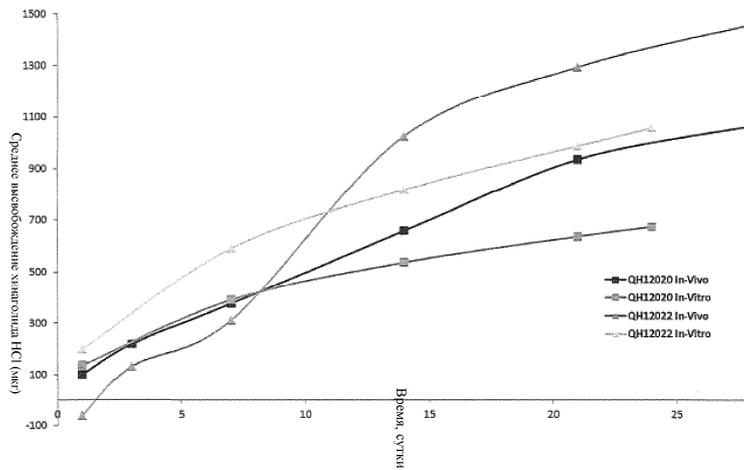
Фиг. 4



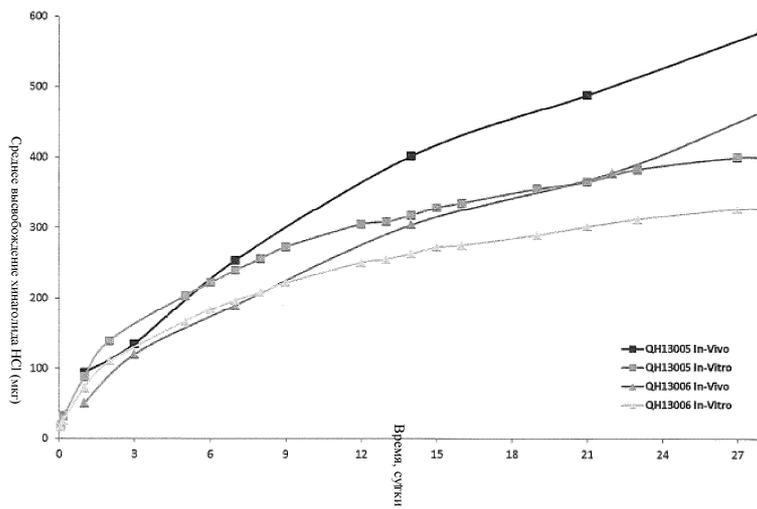
Фиг. 5



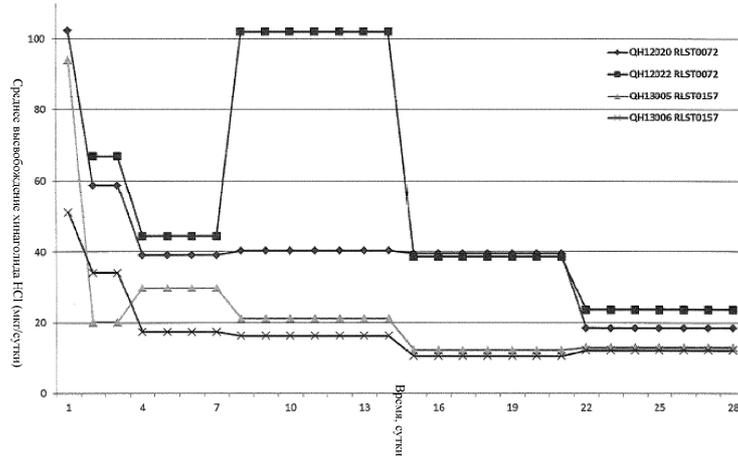
Фиг. 6



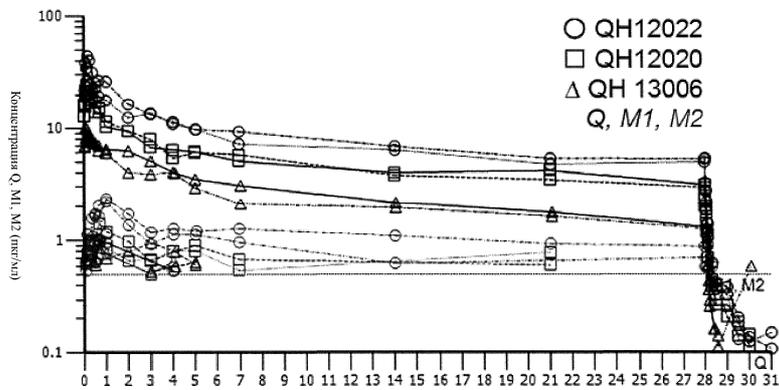
Фиг. 7



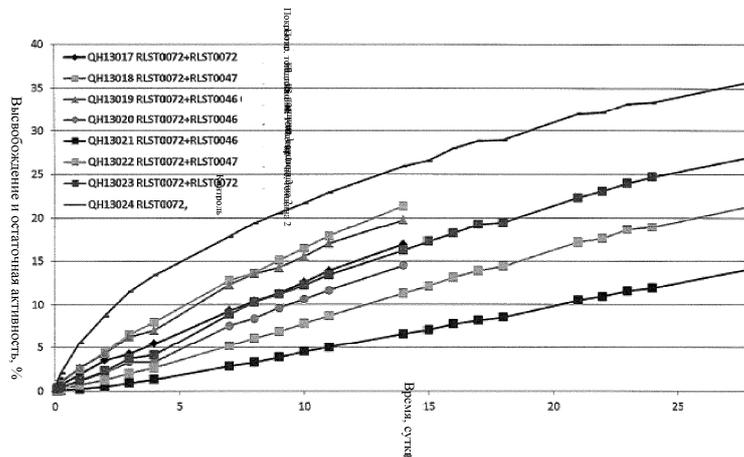
Фиг. 8



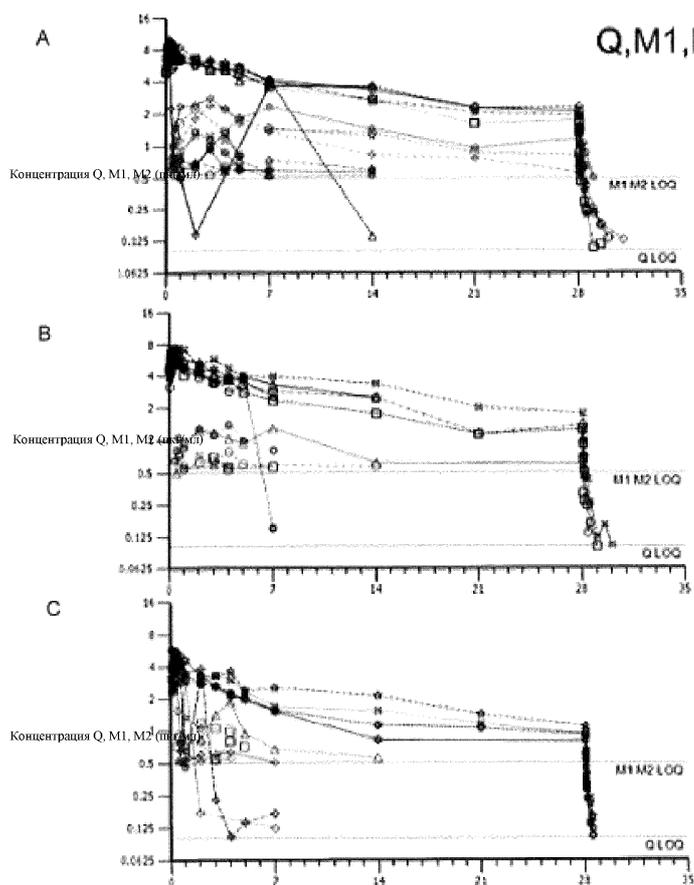
Фиг. 9



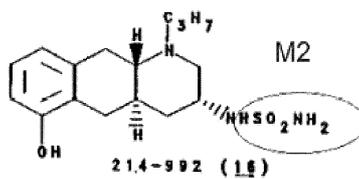
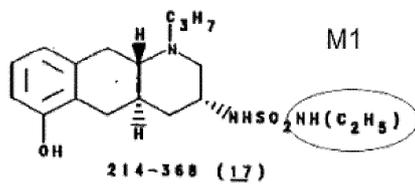
Фиг. 10



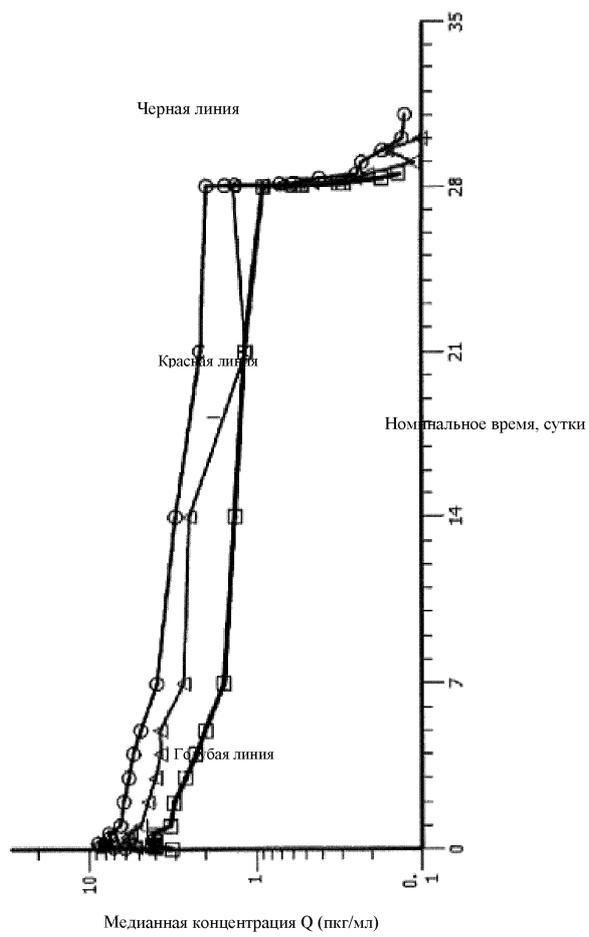
Фиг. 11



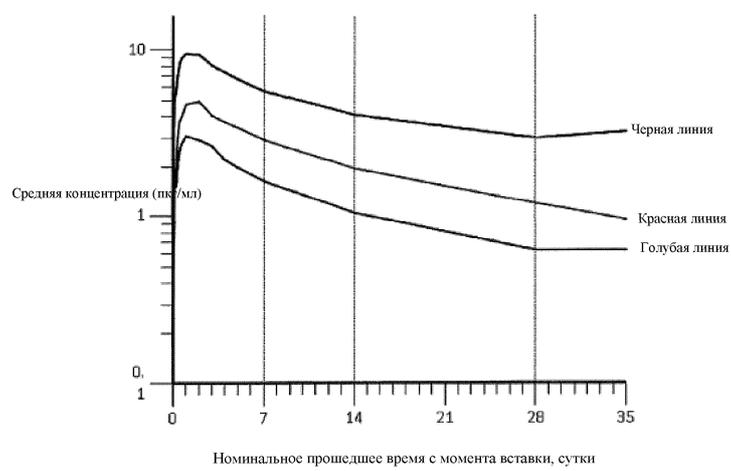
Фиг. 12 А, В и С



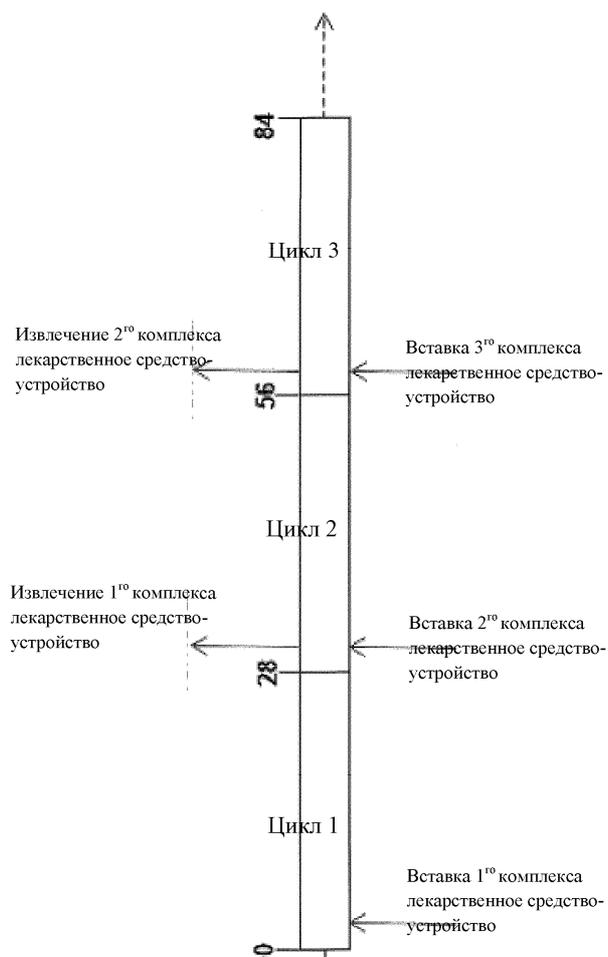
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16

