

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201991882** (13) **A2**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.01.31

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

(22) Дата подачи заявки
2015.11.05

**(54) КОМПЛЕКС ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО-УСТРОЙСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ
ХИНАГОЛИД**

(31) **14192372.2**

(72) Изобретатель:

(32) **2014.11.07**

**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)**

(33) **EP**

(62) **201790898; 2015.11.05**

(71) Заявитель:

(74) Представитель:

ФЕРРИНГ Б.В. (NL)

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

(57) 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. 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.

201991882

A2

A2

201991882

КОМПЛЕКС ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО-УСТРОЙСТВО, СОДЕРЖАЩЕЕ ХИНАГОЛИД

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

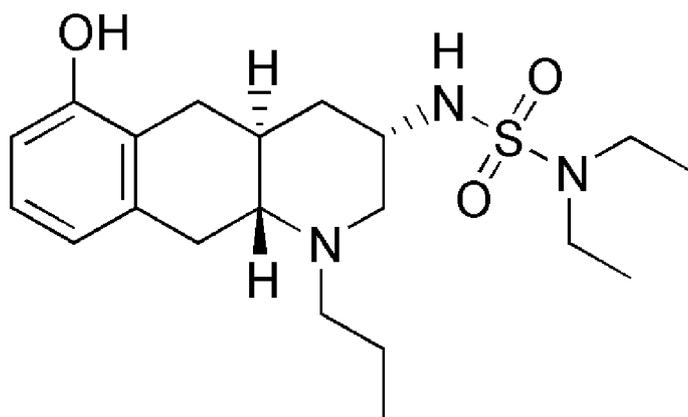
Эндометриоз представляет собой эстрогензависимое хроническое гинекологическое заболевание, патологически характеризующееся присутствием эндометриальной ткани за пределами матки, преимущественно в брюшине, которая выстилает брюшную полость, яичниках и ректовагинальной перегородке. Эндометриоз вносит основной вклад в тазовую боль и снижает фертильность. Эндометриально-подобные клетки в областях вне матки (эндометриоз) подвержены гормональным изменениям и отвечают аналогично клеткам, находящемуся 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 US2012/0157489, US2010/0113499 и US2008/0293693. В частности, в US2012/0157489 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 D₂, 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'*-[(3*S*,4*aS*,10*aR*)-6-гидрокси-1-пропил-1,2,3,4,4*a*,5,10,10*a*-октагидробензо[*g*]хинолин-3-ил]сульфамид. Применение хинаголида для лечения гиперпролактинемии раскрыто в Eur. J. Endocrinol February 1, 2006, 154, стр. 187-195.

Применение вагинальных колец для введения лекарств с длительным высвобождением известно из множества документов предшествующего уровня техники. В WO2009/094573 раскрыто применение полиуретановых вагинальных колец для доставки прогестерона. В других публикациях, включая WO2010/019226, WO2004/096151, US4235988 и WO2005/004837, WO2013/013172, раскрыто применение вагинальных полиуретановых колец для длительной доставки различных лекарств. В патентной публикации предшествующего уровня техники, относящейся к терапевтическим средствам с контролируемым

высвобождением, WO2008/007046 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 WO2012/066000.

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 загрузке 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 EHP-5) или по шкале оценки общего впечатления врача об изменении состояния пациента (PGIC), и уменьшению применения (частоте и количеству) 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.

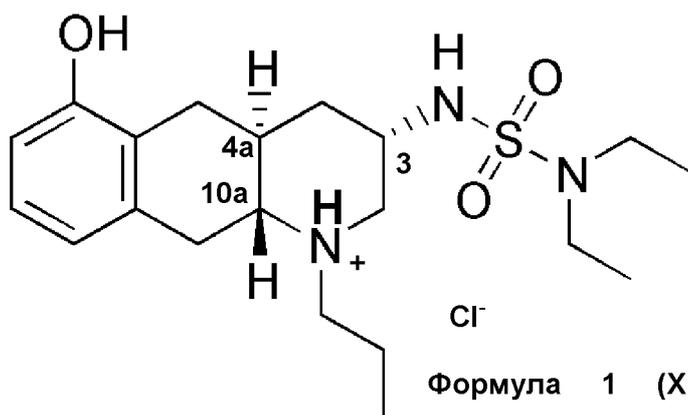
В свете вышеописанного, полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению может содержать полиуретановый блок-сополимер и активный агент (например, хинаголид), где активный агент содержится или диспергирован в полимере. Таким образом, комплексы лекарственное средство-устройство 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.

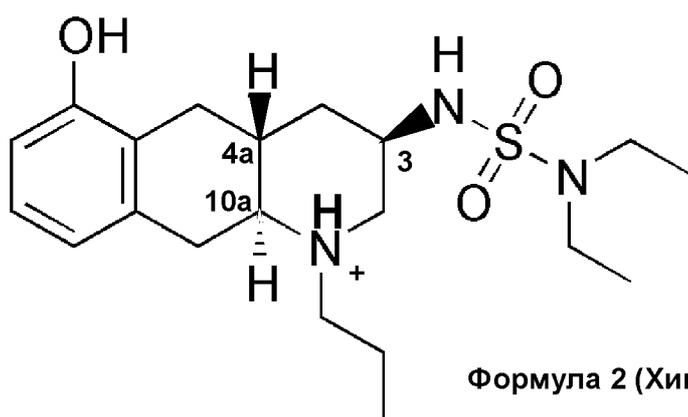
Как описано подробней ниже, комплексы лекарственное средство-устройство по настоящему изобретению могут принимать форму полимерных колец и/или пессариев для внутривагинального применения, загруженных лекарственным средством (активным агентом). Не желая быть связанными теорией, предполагают, что дополнительно 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 плацебо-контролируемое исследование; дополнительное описание смотри на странице 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 Norprolac[®], 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°C при декомпозиции), который плохо растворим в воде.

Термин “хинаголид” также охватывает любые идентифицированные активные энантиомеры (например (-) энантиомер (смотри 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.



Формула 1 (Хинаголид (3S, 4aS, 10aR): активный)



Формула 2 (Хинаголид (3R, 4aR, 10aS))

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. Изобретение 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 используются в качестве основных катализаторов. После достижения желаемой степени полимеризации катализатор может быть нейтрализован, удален путем фильтрования, 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 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) и могут иметь структуру $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, 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 ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$) и могут иметь структуру $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$, 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, триметилпропаном, 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% по массе PEG. В других примерах может быть использован сополимер PPG-PEG-PPG, который содержит приблизительно 50% по массе 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_3 до C_{20} , в частности от C_4 до C_{10} , в особенности от C_4 до C_6 . 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) к (б) к (в) обычно находится в диапазоне 0,05-0,75 к 1 к 1,00-2,00. В случаях, когда также присутствует компонент (г), соотношение компонентов (а) к (б) к (в) к (г) обычно находится в диапазоне 0,05-0,75 к 1 к 1,00-2,00 к 0,01-0,50. В некоторых случаях молярное соотношение может находиться в диапазоне 0,05-0,25 к 1 к 1,05-1,5 к 0,025-0,30. В других случаях молярное соотношение компонентов может находиться в диапазоне 0,05-0,20 к 1 к 1,1-1,4 к 0,03-0,25. Например, молярное соотношение компонентов может составлять приблизительно 0,16 к 1 к 1,21 к 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 прямоцепочечными, например неоеканоат висмута. Типичные примеры могут включать, без ограничения, катализаторы, имеющиеся в продаже под товарным знаком ViCat[®] или Borch[®] 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-диазабицикло[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 разбавлен в растворителе 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 таблице 1 ниже:

Полипропиленгликоль 2000	Полимерный скелет 868,6 мг
Полиэтиленгликоль – полипропиленгликоль 2000	Полимерный скелет 306,0 мг
Дициклогексилметан 4,4'	Связующее звено полимерной цепи 884,8 мг

-диизоцианат	
1,5-Пентандиол	Удлинитель полимерной цепи 290,3 мг
Неодеканоат висмута	Катализатор 2,4 мг

Таблица 1: Пример состава исходных полимерных композиций для получения полиуретанового блок-сополимера для использования в вагинальном кольце.

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 таблице 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 хинаголид. 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, хинаголид). 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, хинаголидом) 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 Да до 150000 Да, или от приблизительно 50000 Да до 100000 Да. Например, полиуретановые блок-сополимеры могут иметь молекулярную массу приблизительно 60000 Да, приблизительно 70000 Да 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 температуру 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 % по массе, в частности от 40 до 60 % по массе от общей массы полимера. Напротив, мягкий блок может содержать от 30 до 70 % по массе, в частности от 40 до 60 % по массе от общей массы полимера. В предпочтительных воплощениях полимер может содержать 50 % по массе твердого блока и приблизительно 50 % по массе 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 таблице 2 ниже).

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

Таблица 2: Механические свойства имеющегося в продаже внутривагинального кольца

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 мм до приблизительно 10 мм. Например, диаметр в поперечном сечении полимерных трубок может составлять приблизительно 2 мм, 3 мм, 4 мм, 5 мм, 6 мм, 7 мм, 8 мм 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 мм до 80 мм (например, от приблизительно 50 мм до 70 мм, или приблизительно 50 мм 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 микрограмм (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 демонтировать или обеспечивать

достижение непрерывного высвобождения хинаголида в ткани влагалища. Специалисту в данной области техники понятно, что степень или количество хинаголида, непрерывно высвобождающегося из полимерной комплекс 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 мкг, 150 мкг 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 predetermined 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, например 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 часов (например, от приблизительно 36 до приблизительно 46 часов (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 часов (например, в течение приблизительно 24 часов) 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 (IPA)) 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 (HPMC) и гидроксипропилцеллюлоза (HPC)). 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% по массе эксципиентов. Например, гранулированная композиция может содержать от приблизительно 50 до 99% по массе эксципиентов. В некоторых случаях гранулированная композиция может содержать приблизительно 5-15% по массе этилцеллюлозы (например, 7% по массе) и/или приблизительно 50-95% по массе 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, Aegasil). Гранулированная композиция хинаголида может содержать от приблизительно 0,5 до 5% по массе антистатического агента. Например, антистатический агент может быть представлен в количестве приблизительно 1,5% по массе 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):

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 мкг, 732,5 мкг и 1098,7 мкг для доз 400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг хинаголида гидрохлорид, соответственно.

соответственно.

Таблица 3: Примеры гранулированных композиций хинаголида

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°C 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 predetermined 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 эндометриоза. 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) половом контакте. 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 представлено:

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% масс./масс., блоки 4x4 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% масс./масс., блоки 4x4 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 исследования на овцах.

Фиг. 11: Профили растворения для одновременно экстрадируемых 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 А): 800 мкг (панель В): 1100 мкг (панель С)) 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 концентрации 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 комплексное 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, неodeканоат 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 % по массе).

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 потребуются. 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 уровней 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 катализована 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 формоваться 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/час
- Целевая скорость пропускания питателя полимера во время экструзии: 1960 г/час
- Получаемый размер партии гранулы хинаголида HCl: 300 г
- Целевые дозы хинаголида HCl в вагинальном кольце: 400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг

Концентрация хинаголида гидрохлорида, требующаяся для данного конкретного размера партии, массы кольца и целевых доз могут быть рассчитана в соответствии с представленным в таблице 4 ниже:

QH Доза в кольце (мкг)	Масса кольца (г)	%масс./масс. QH в кольце	Концентрация гранул в полимере (%)	%масс./масс. QH в грануле	Размер партии (г)	Количество QH в партии 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

Таблица 4: Расчет концентрации хинаголида гидрохлорида для целевых доз 400 мкг, 800 мкг и 1200 мкг

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

Вещество	%масс./масс. в грануле	Требуемое 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 содержание твердых веществ	100,00	300,00
Изопропиловый спирт	53% от содержания твердых веществ	159,00

Таблица 5: Целевая доза 400 мкг хинаголида гидрохлорида в вагинальном кольце

Вещество	% масс./масс. в грануле	Требуемое 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 6: Целевая доза 800 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

Таблица 7: Целевая доза 1200 мкг хинаголида гидрохлорида в вагинальном кольце

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 формуется 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 таблице 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 таблице 8.

Партия полимера	Исходная полимерная композиция (% по массе)	Стехиометрия (а) : (б) : (в) : (г)
RLST0027	PPG2000 26,9%; декандиол 15,6%; DMDI 30,6%; PPG-PEG-PPG2000 26,9%,	0,15 : 1 : 1,3 : 0,15
RLST0047	PPG2000 24,5%; декандиол 17,8%; DMDI 33,2%; PPG-PEG-PPG2000 24,5%,	0,12 : 1 : 1,24 : 0,12
RLST0072	PPG2000 22,5%; декандиол 19,6%; DMDI 35,4%; PPG-PEG-PPG2000 22,5%,	0,1 : 1 : 1,2 : 0,1
RLST0098	PPG2000 27,3%; пентандиол 10,9%; DMDI 34,5%; PPG-PEG-PPG2000 27,3%,	0,135 : 1 : 1,3 : 0,135
RLST0044	PEG2000 10,8%; декандиол 15,6%; DMDI 30,6%; PEG-PPG-PEG2000 43,0%,	0,06 : 1 : 1,3 : 0,24
RLST1015	PPG2000 35,0%; декандиол 12,2%; HMDI 17,7%; PPG-PEG-PPG2000 35,0%,	0,25 : 1 : 1,5 : 0,25
RLST0154	PPG2000 33,1%; пентандиол 11,1%; DMDI 35,1%; PPG-PEG-PPG2000 20,7%,	0,155 : 1 : 1,252 : 0,097
RLST0155	PPG2000 28,0%; пентандиол 13,9%;	0,1048 : 1 : 1,169 : 0,0643

	DMDI 41,0%; PPG-PEG-PPG2000 17,1%,	
RLST0156	PPG2000 34,7%; пентандиол 11,7%; DMDI 36,3%; PPG-PEG-PPG2000 17,4%,	0,1549 : 1 : 1,232 : 0,0774
RLST0157	PPG2000 30,7%; пентандиол 13,9%; DMDI 41,0%; PPG-PEG-PPG2000 14,4%,	0,1151: 1 : 1,169: 0,0539
RLST1040	PPG2000 51,9%; декандиол 12,2%; HMDI 17,7%; PPG-PEG-PPG2000 18,2%,	0,37 : 1 : 1,5 : 0,13
RLST1041	PPG2000 55,9%; декандиол 9,4%; HMDI 15,4%; PPG-PEG-PPG2000 19,4%,	0,52 : 1 : 1,7 : 0,18
RLST0183	PPG2000 45,1%; пентандиол 13,9%; DMDI 41,0%	0,169 : 1 : 1,169
RLST0208	PPG2000 41,5%; пентандиол 10,9%; DMDI 34,5%; PPG-PEG-PPG2000 13,1%,	0,199: 1 : 1,262: 0,0631
RLST0207	PPG2000 43,7%; пентандиол 10,2%; DMDI 33,1%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,2237 : 1 : 1,290 : 0,0667
RLST0209	PPG2000 47,0%; пентандиол 9,2%; DMDI 31,0%; PPG-PEG-PPG2000 12,9%,	0,2667 : 1 : 1,340 : 0,0730
RLST0210	PPG2000 37,0%; пентандиол 12,3%; DMDI 37,7%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,156 : 1 : 1,211 : 0,056
RLST0211	PPG2000 35,0%; пентандиол 13,0%; DMDI 39,0%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,1404: 1 : 1,193 : 0,0523
RLST0212	PPG2000 36,0%; пентандиол 12,7%; DMDI 38,3%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,148 : 1 : 1,201 : 0,054

RLST0213	PPG2000 38,0%; пентандиол 12,0%; DMDI 37,0%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,1646 : 1 : 1,221 : 0,0564
----------	---	-----------------------------

Таблица 8: Пример исходных полимерных композиций, использованных для получения полиуретановых блок-сополимеров для применения в качестве комплексов лекарственное средство-устройство, содержащее хинаголид.

Блок сополимеры, использованные в примерах композиций, были следующими:

PPG-PEG-PPG2000 содержит приблизительно 50% по массе PEG. Например, блок-сополимер, имеет процентное массовое соотношение составляющих его блоков приблизительно 25:50:25.

PEG-PPG-PEG2000 содержал приблизительно 10% по массе 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-Rap 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, и 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 состояниях, состоянии загрузки контрольным материалом и загрузки лекарственным средством.

Динамический механический анализ (DMA)

Динамический механический анализатор использовали для регистрации динамического модуля упругости и модуля потерь (G' 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").

Гель-проникающая хроматография (GPC)

Анализ молекулярной массы (M_w , M_n и индекса полидисперсности (PDI)) полимеров осуществляли при помощи гель-проникающей хроматографии (GPC.) Каждый образец растворяли в тетрагидрофуране (THF.) Системный элюент заменяли на THF по меньшей мере за 24 часа до анализа образцов. Перед использованием оборудование калибровали с помощью полистирольных узких и широких стандартов и устанавливали колонку 2 x PLgel MIXED-C, 5 мкм, 300 x 7,5 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% масс./масс. лекарственным средством, получали образцы в виде блоков (4x4 мм), и осуществляли тестирование растворения.

Результаты представлены в таблице 9 и на Фиг. 2.

	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

Таблица 9: Высвобождение хинаголида из различных полимерных композиций, загруженных лекарственным средством (1,0% масс./масс., блоки 4x4 мм) в течение периода 28 суток.

Индекс (высвобождение в течение 24 ч/высвобождение в течение 7-14 суток) определяет измерение “взрывного высвобождения” активного агента по сравнению с установившемся высвобождением. В таблице 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% масс./масс. лекарственным средством,

и получали в виде блоков, и тестировали растворение (как показано в таблице 10 и на Фиг. 4).

	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

Таблица 10: Высвобождение хинаголида из двух полимеров, загруженных лекарственным средством (0,5% масс./масс., блоки 4x4 мм) в течение 28-суточного периода.

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% масс./масс. и 0,5% масс./масс. 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 таблице 11 и на фиг. 5.

	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 ³
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 ¹	Блоки из смесей расплавов 0,05% масс./масс. 60 мкг/комплекс	12,9	29,5	0,44
QH13003	RLST0157 ²	Экструдированные палочки 0,05% масс./масс. 1824 мкг/ комплекс	5,8	15,6	0,37

^{1,2} Приготовленные при помощи способа реакционной экструзии.

³Растворение прекращали через 7 суток для QU12023, 024 и 025. Таким образом, последний столбец демонстрирует индекс, представляющий собой отношение высвобождения в течение 24 часов к высвобождению в течение 7 суток.

Таблица 11: Высвобождение хинаголида из дополнительных полимеров, загруженных лекарственным средством, по сравнению с RLST0072 и RLST0154, включая подробную информацию о лекарственных формах и загрузках.

Исследование на овцах

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

В таблице 12 представлена подробная информация об изготавливаемых полиуретановых блок-сополимерах, а в таблице 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 порошковый 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.

	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 12: Партии полимеров, используемые для первого 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 500% (%)
RLST0072	Данные отсутствуют	10,91	334,35	17,90	786,17
QH12020	Хинаголид HCl 3,5% масс./масс. Avicel PH101 96,5% масс./масс.	10,23	272,64	13,67	707,45
QH12022	Хинаголид HCl 3,5% масс./масс. Avicel PH101 96,5% масс./масс.	12,72	293,84	13,86	760,43

Таблица 13: Подробная информация о композиции сухой смеси и механические свойства композиций, используемых в первом исследовании на овцах.

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 таблице 14 ниже и проиллюстрированы на Фиг. 7.

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

Таблица 14: Высвобождение хинаголида *in vivo* в течение 28-суточного периода в первом исследовании на овцах.

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 таблицах 15 и 16 ниже представлена подробная информация о композиции и механические данные для протестированных полимеров.

	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
QH13005	RLST0157	Кольца 6 мм 0,03% масс./масс. 1500 мкг/комплекс	5,8	5,2	1,1
QH13006	RLST0157	Кольца 5 мм 0,03% масс./масс. 1200 мкг/комплекс	6,4	5,9	1,1

Таблица 15: Партии полимеров, используемые 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
QH13005	Хинаголид НСI 2,4%	32,94	411,44	14,69	1143,55

	масс./масс. Avicel PH101 97,6% масс./масс.				
QH13006	Хинаголид HCl 2,4% масс./масс. Avicel PH101 97,6% масс./масс.	34,37	306,08	15,10	1065,77

Таблица 16: Подробная информация о композиции сухой смеси и механические свойства композиций, используемых для второго исследования на овцах.

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 таблице 17 ниже и проиллюстрированы на Фиг. 8.

Номер партии	Доза (мкг)	Высвобожденный хинаголид (мкг)	Среднее суточное высвобождение в течение 28 суток (мкг)
QH13005	1500	580,8	20,7
QH13006	1100	464,9	16,6

Таблица 17: Высвобождение хинаголида *in vivo* в течение 28-суточного периода во втором исследовании на овцах.

В целях сравнения высвобождение хинаголида *in vitro* из QH13005 и QH13006 также представлено на Фиг. 8.

Средняя суточная скорость высвобождения хинаголида гидрохлорида из партий QH12020, QH12022, QH13005 и QH13006, обнаруженная в первом и втором исследованиях на овцах, дополнительно проиллюстрирована на Фиг. 9 (смотри таблицы 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: смотри Фиг. 13). Результаты проиллюстрированы на Фиг. 10 (смотри таблицы 14 и

17 в отношении дозы хинаголида).

Было обнаружено, что применение внутривагинальных колец из партий QH12022, QH12020 и QH13006, 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 таблице 18 ниже представлено, что реальные достигаемые скорости высвобождения были практически идентичны запланированным, и что начальное высвобождение в первые сутки снижалось.

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 (QH13067)	5	15	4,1	5,4
800 (QH13068)	10	29	10,9	10,4
1100 (QH13069)	15	35	14,8	13,9

Таблица 18: Профиль высвобождения *in vivo* из вагинальных колец у овец.

Для сравнения с данными, представленными в таблице 18, в таблице 19 (ниже) показан профиль высвобождения *in vivo* вагинальных колец в клиническом исследовании 000155 (плацебо-контролируемое, 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 BMI (индекс массы тела) 18-30 кг/м², с регулярным менструальным циклом).

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

Таблица 19

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 сердцевины, 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 таблице 20 ниже.

	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
QH13017	RLST0072 сердцевина/ RLST0072 колпачок	Кольцо 3,5 мм 0,1%масс./м асс./ 2817 мкг/комплекс	1,9	11,4	0,35
QH13018	RLST0072 сердцевина/ RLST0047	Кольцо 3,5 мм 0,1%масс./м	2,5	8,6	0,20

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

		4546			
		мкг/комплекс			

Таблица 20: Композиция и подробная информация о высвобождении из колец резервуарного типа.

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 часов, деленные на % высвобождения лекарственного средства с 7 по 14 сутки, для колец резервуарного типа были чрезвычайно низкими (от 0,09 до 0,35).

Среднее (SD)	C_{\max} (пг/мл)	T_{\max} (сутки) [^]	AUC (площадь под кривой) сутки 0-28 (пг/мл)	$T_{1/2}$ (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 (1040)	

[^]медиана

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

Таблица 21: Обобщенная информация о РК (фармакокинетических) переменных величинах для хинаголида, вводимого при помощи внутривагинального кольца в клиническом исследовании 000155.

После внутривагинального введения концентрация хинаголида в плазме крови увеличивалась, достигая максимума приблизительно через 37-39 часов, с последующим медленным уменьшением вплоть до извлечения кольца (смотри Фиг. 15). Среднее время для достижения максимальных концентраций в сыворотке крови было близким для всех трех групп доз, но с некоторой существенной межличностной вариацией. C_{\max} увеличивалась с увеличением дозы, тогда как средние окончательные расчеты периода полувыведения были закономерно одинаковыми для всех трех доз (таблица 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 таблице 22 ниже приведена подробная информация о дополнительных полимерах, которые были приготовлены.

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

¹ Содержание твердого сегмента представляет собой комбинированный % по массе диольного и диизоцианатного компонентов.

Таблица 22: Полимеры, приготовленные во время исследования механических свойств.

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

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

Таблица 23: Механические свойства различных полимеров.

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 (Таблица 24).

Партия полимера	Содержание твердого сегмента (%)	T _g (°C)	T _{m1} (°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

Таблица 24. Температурные переходы для образцов полимеров, определенные при помощи DMA

Температура стеклования (T_g) и низкие температуры плавления (T_{m1} , T_{m2}) были обнаружены у всех образцов полимеров. Все полимеры демонстрируют T_g приблизительно -40°C , что соответствует аморфному мягкому сегменту. Постепенное увеличение T_{m1} 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 гель-проникающей хроматографии (GPC)

Анализ молекулярных масс полимеров в образце осуществляли при помощи GPC (смотри таблицу 25).

Образец	Mw (Да)	Mn (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	Mw (Да)	Mn (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	Данные	Данные

	отсутствуют	отсутствуют	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

Таблица 25: Молекулярные массы, определенные при помощи GPC

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, приготавливаемые влажным гранулированием

Для улучшения однородности содержания хинаголида в линейном полимере и для облегчения дополнительного контроля над исходным взрывным высвобождением разработали композицию, приготавливаемую 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, приготавливаемая влажным гранулированием, эффективна для минимизации взрывного высвобождения. Тестировали различные концентрации этилцеллюлозы, и оптимизированный уровень, составляющий 7% масс./масс, 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% масс./масс. 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 таблице 26 ниже, а свойства их высвобождения приведены в таблице 27. Было

обнаружено, что комбинация полимера и композиции хинаголида, приготавливаемой влажным гранулированием, значительно уменьшает индекс высвобождения (%) в течение 24 часов, деленный на % лекарственного средства, высвобождаемого с 7 по 14 сутки, для этих композиций (0,24 -0,33).

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 0,05% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 92,95% масс./масс.	29,77	148,68	14,59	7,46
QH13059	*Хинаголид HCl 0,12% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 92,88% масс./масс.	27,33	171,54	15,02	7,32
QH13060	*Хинаголид HCl 0.5% масс./масс., Этилцеллюлоза(EC) 7% масс./масс., Avicel 92,50% масс./масс.	31,06	153,56	13,33	6,96
QH13061	*Хинаголид HCl 0,66% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 92,34% масс./масс.	28,31	182,53	15,67	7,68
QH13062	*Хинаголид HCl 6,0% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel	27,54	170,43	15,03	7,71

	87% масс./масс.				
QH13063	*Хинаголид HCl 33,33% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 59,67% масс./масс.	25,01	164,54	14,78	7,54
QH13067 R	*Хинаголид HCl 1,65% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 91,35% масс./масс.	27,00	168,70	16,72	8,26
QH13068 R	*Хинаголид HCl 3,3% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 89,70% масс./масс.	23,10	192,18	14,82	7,29
QH13069 R	*Хинаголид HCl 6,6% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Avicel 86,40% масс./масс.	27,90	202,31	14,84	7,29
QH14021 R	*Хинаголид HCl 0,9% масс./масс., Этилцеллюлоза(EC) 7% масс./масс., 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., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Aerosil 1,5%	25,03	209,41	15,74	5,97

	масс./масс., Avicel 89,70% масс./масс.				
QH14023 R	*Хинаголид HCl 2,7% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., 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., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 90,667% масс./масс.	24,92	179,37	15,65	5,93
QH14025 R	*Хинаголид HCl 1,667% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 89,833% масс./масс.	24,46	180,78	15,80	6,18
QH14028 R	*Хинаголид HCl 2,5% масс./масс., Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс., Aerosil 1,5% масс./масс., Avicel 89,00% масс./масс.	24,65	237,28	17,95	5,97

*Во всех партиях IPA используют в качестве гранулирующего растворителя, который испарялся в процессе изготовления.

Таблица 26: Подробная информация о композиции и данные о механических свойствах для разрабатываемых партий RLST0210.

	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 0,02% масс./масс., 137 мкг/комплекс	15,9	*	*
QH13059	Кольцо 4 мм 0,10% масс./масс., 1008 мкг/комплекс	3,6	*	*
QH13060	Кольцо 4 мм 0,50% масс./масс., 4197 мкг/комплекс	2,3	*	*
QH13061	Кольцо 4 мм (минипиг) 0,02% масс./масс., 218 мкг/комплекс	27,4	19,5	0,33
QH13062	Кольцо 4 мм (минипиг) 0,18% масс./масс., 1689 мкг/комплекс	6,2	10,9	0,28
QH13063	Кольцо 4 мм (минипиг)	1,5	2,6	0,28

	1,00% масс./масс., 11362 мкг/комплекс			
QH13067R	Кольцо 4 мм (овца) 0,02% масс./масс., 400 мкг/комплекс	14,3	25,0	0,24
QH13068R	Кольцо 4 мм (овца) 0,03% масс./масс., 800 мкг/комплекс	14,4	27,1	0,24
QH13069R	Кольцо 4 мм (овца) 0,05% масс./масс., 1200 мкг/комплекс	15,6	27,1	0,26
QH13070R	Кольцо 4 мм 0,07% масс./масс., 1550 мкг/комплекс	12,1	18,7	0,29
QH13071R	Кольцо 4 мм 0,10% масс./масс., 2450 мкг/комплекс	5,3	10,3	0,26
QH13072R	Кольцо 4 мм 0,10%	4,9	8,9	0,27

	масс./масс., 2500 мкг/комплекс			
QH13073X	Экструдирова нные палочки (REX) 0,01% масс./масс., 200 мкг/комплекс	8,5	*	*
QH13074M	Блоки из смесей расплавов 0,03% масс./масс., 400 мкг/комплекс	3,6	3,0	0,33
QH14021R	Кольцо 4 мм (СТА) 0,02% масс./масс., 400 мкг/комплекс	5,8	9,1	0,29
QH14022R	Кольцо 4 мм (СТА) 0,03% масс./масс., 800 мкг/комплекс	4,5	7,4	0,24
QH14023R	Кольцо 4 мм (СТА) 0,04% масс./масс., 1200	4,3	8,6	0,26

	мкг/комплекс			
QH14024R	Кольцо 4 мм (фаза I) 0,02% масс./масс., 400 мкг/комплекс	5,3	7,5	0,29
QH14025R	Кольцо 4 мм (фаза I) 0,03% масс./масс., 800 мкг/комплекс	4,4	8,7	0,25
QH14028R	Кольцо 4 мм (фаза I) 0,04% масс./масс., 1200 мкг/комплекс	4,6	8,5	0,26

Таблица 27: Данные по высвобождению различных композиций RLST02010, описанных в таблице 24.

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

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% масс./масс. Этилцеллюлоза (EC) 7% масс./масс.	13,73	143,37	11,99	5,57

	Avicel 91,35% масс./масс.				
QH13068 R	*Хинаголид HCl 3,3% масс./масс. Этилцеллюлоза(ЕС) 7% масс./масс. Avicel 89,70% масс./масс.	14,26	118,03	11,43	5,49
QH13069 R	*Хинаголид HCl 6,6% масс./масс. Этилцеллюлоза (ЕС) 7% масс./масс. Avicel 86,40% масс./масс.	16,29	136,91	11,09	5,46

Таблица 28: Механические свойства после гидратации в течение 48 ч.

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
для региональной фазы**

- 1.** Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство, содержащий:
- (1) полиуретановый блок-сополимер, который получают путем совместного взаимодействия:
 - (а) поли(алкиленоксида);
 - (б) дифункционального соединения;
 - (в) дифункционального изоцианата; и
 - (г) возможно, блок-сополимера, содержащего поли(алкиленоксидные) блоки; и
 - (2) фармацевтически активное вещество, где фармацевтически активное вещество выбрано из группы, состоящей из хинаголида или его фармацевтически приемлемой соли, N-дезэтил-метаболита хинаголида и N,N-дидезэтил-метаболита хинаголида.
- 2.** Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по п. 1, где поли(алкиленоксид) представляет собой полиэтиленгликоль (PEG), имеющий молекулярную массу от 200 до 35000 г/моль, или полипропиленгликоль (PPG), имеющий молекулярную массу от 200 до 35000 г/моль.
- 3.** Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, где поли(алкиленоксидный) блок-сополимер содержит блоки полиэтиленгликоля и полипропиленгликоля.
- 4.** Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, в котором выполняется по меньшей мере одно из следующего:
- (i) дифункциональное соединение выбрано из группы, состоящей из диолов, диаминов и аминок спиртов, при этом возможно диол представляет собой C₃-C₂₀ диол, или дифункциональное соединение выбрано из группы, состоящей из: 1,4-бутандиола, 1,5-пентандиола, 1,6-гександиола, 1,10-декандиола, 1,12-додекандиола и 1,16-гексадекандиола, и
 - (ii) дифункциональный изоцианат представляет собой ароматический диизоцианат или алифатический диизоцианат, при этом возможно дифункциональный изоцианат представляет собой дифенилметан-4,4'-диизоцианат, дициклогексилметан-4,4'-диизоцианат (DMDI) или гексаметилендиизоцианат (HMDI)
- 5.** Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, где молярное соотношение компонентов (а) к (б) к (в) находится в диапазоне 0,05-0,75 к 1 к 1,00-2,00 или где соотношение компонентов (а) к (б) к (в) к (г) находится в диапазоне 0,05-0,75 к 1 к 1,00-2,00 к 0,01-0,50.
- 6.** Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, где при использовании начальное высвобождение фармацевтически активного вещества соответствует индексу высвобождения от 0,05 до 10, где индекс высвобождения рассчитывают как процент высвобождения в течение начального 24-часового периода, деленный на процент высвобождения фармацевтически активного вещества в течение более позднего периода, где возможно процент высвобождения в течение более позднего периода представляет собой процент высвобождения фармацевтически активного вещества в течение периода 7-14 суток после введения.

7. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, содержащий фармацевтически активное вещество в дозе от приблизительно 25 до приблизительно 15000 микрограммов (мкг); возможно содержащий фармацевтически активное вещество в дозе от приблизительно 200 до 5000 мкг, приблизительно 400-1500 мкг, приблизительно 200 мкг, приблизительно 400 мкг, приблизительно 800 мкг, приблизительно 1200 мкг, приблизительно 2400 мкг или приблизительно 3000 мкг.

8. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, обеспечивающий длительное высвобождение фармацевтически активного вещества в ткани влагалища, при этом возможно указанный полимерный комплекс лекарственное средство-устройство непрерывно высвобождает фармацевтически активное вещество в течение приблизительно 21, 28 или 35 суток.

9. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, где при использовании указанный полимерный комплекс лекарственное средство-устройство высвобождает от приблизительно 1 до приблизительно 150 мкг или 300 мкг или от приблизительно 1 до приблизительно 50 мкг фармацевтически активного вещества/сутки, при этом возможно указанный полимерный комплекс лекарственное средство-устройство высвобождает приблизительно 5, приблизительно 10, приблизительно 15, приблизительно 20 или приблизительно 30 мкг фармацевтически активного вещества/сутки.

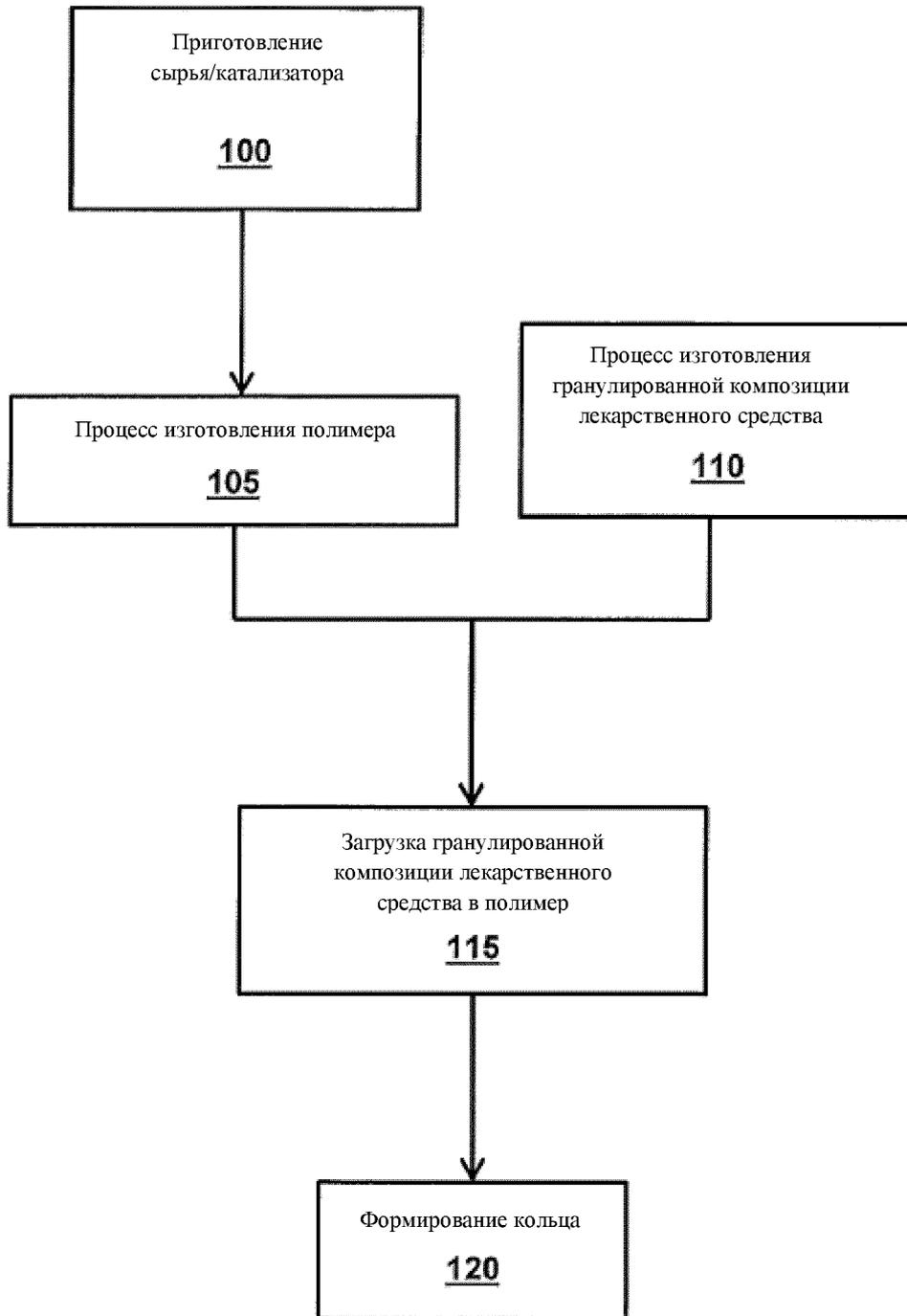
10. Полимерный комплекс лекарственное средство-устройство по любому из предшествующих пунктов, где фармацевтически активное вещество выбрано из группы, состоящей из хинаголида, фармацевтически приемлемой соли хинаголида, хинаголида гидрохлорида, любого активного энантиомера, энантиомера хинаголида с абсолютной конфигурацией 3S, 4aS, 10aR, энантиомера хинаголида гидрохлорида с абсолютной конфигурацией 3S, 4aS, 10aR.

11. Способ изготовления полимерного комплекса лекарственное средство-устройство для внутривагинального введения фармацевтически активного вещества, включающий совместное взаимодействие:

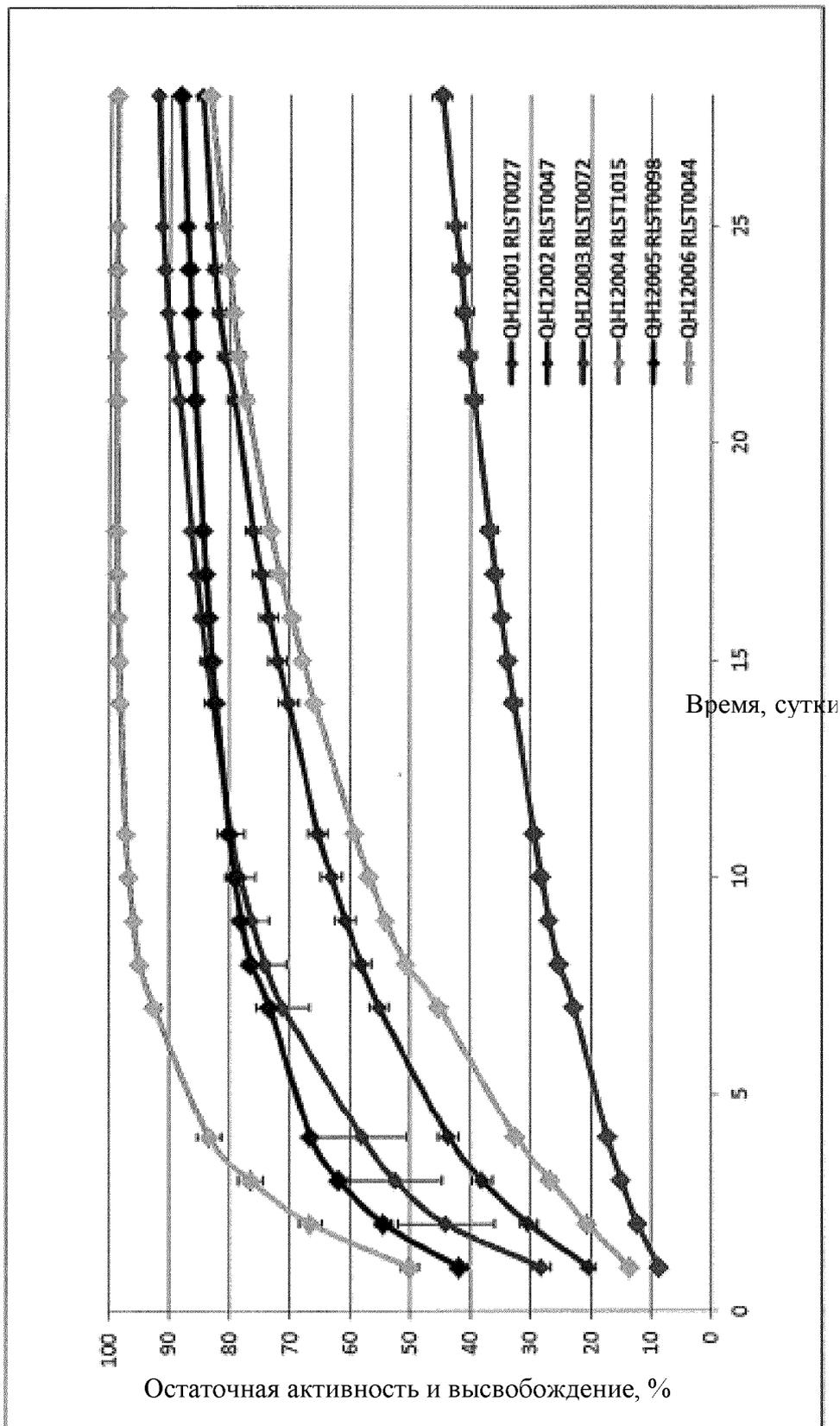
- (а) поли(алкиленоксида);
- (б) дифункционального соединения;
- (в) дифункционального изоцианата; и
- (г) возможно, блок-сополимера, содержащего поли(алкиленоксидные) блоки,

с получением полиуретанового блок-сополимера; и загрузку фармацевтически активного вещества в указанный полиуретановый блок-сополимер, причем фармацевтически активное вещество выбрано из группы, состоящей из хинаголида или его фармацевтически приемлемой соли, N-дезэтил-метаболита хинаголида и N,N-дидезэтил-метаболита хинаголида.

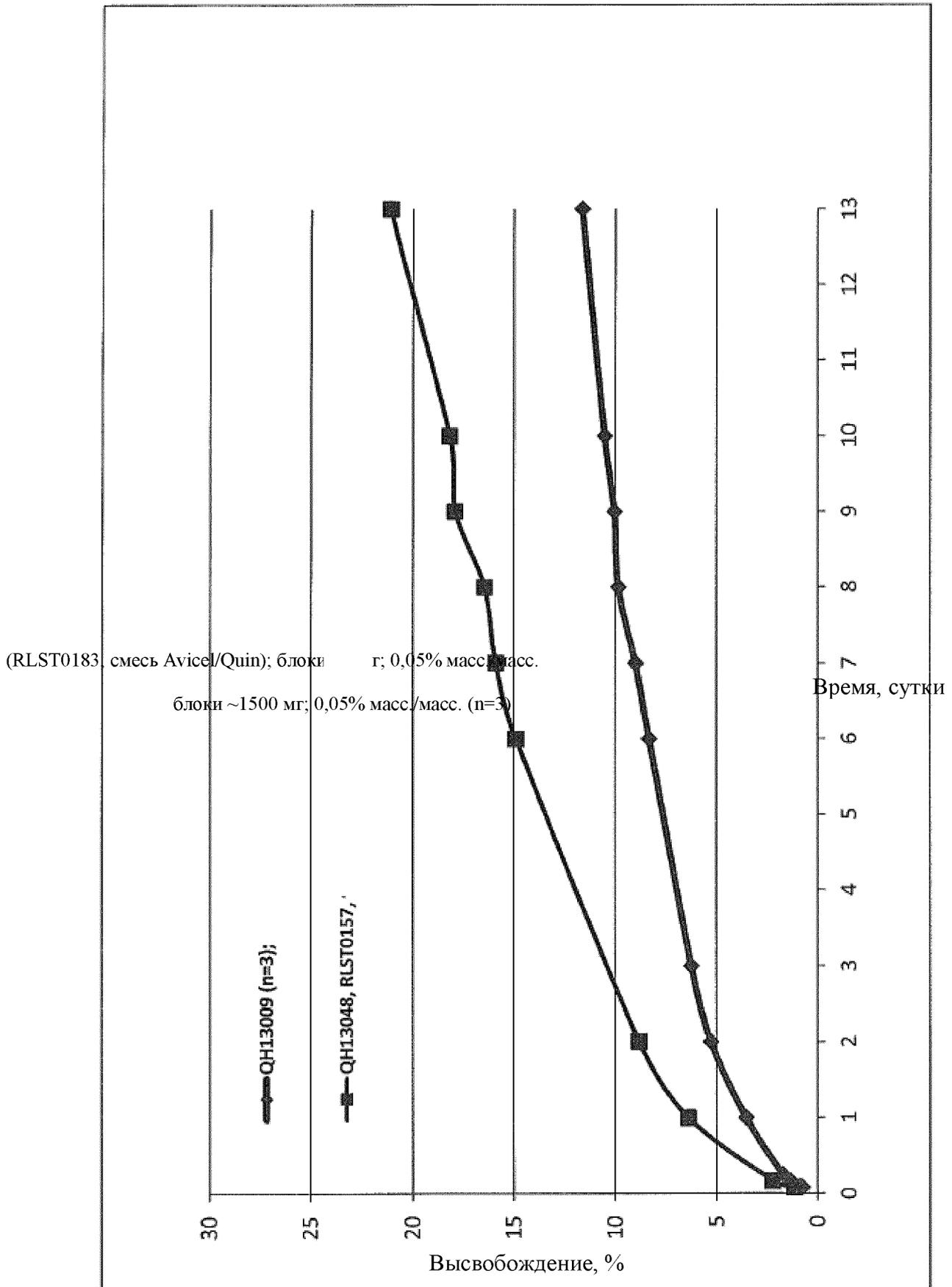
12. Способ лечения и/или предупреждения эндометриоза, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, полимерного комплекса лекарственное средство-устройство по любому из пп. 1-10 или полученного при помощи способа по п. 11.



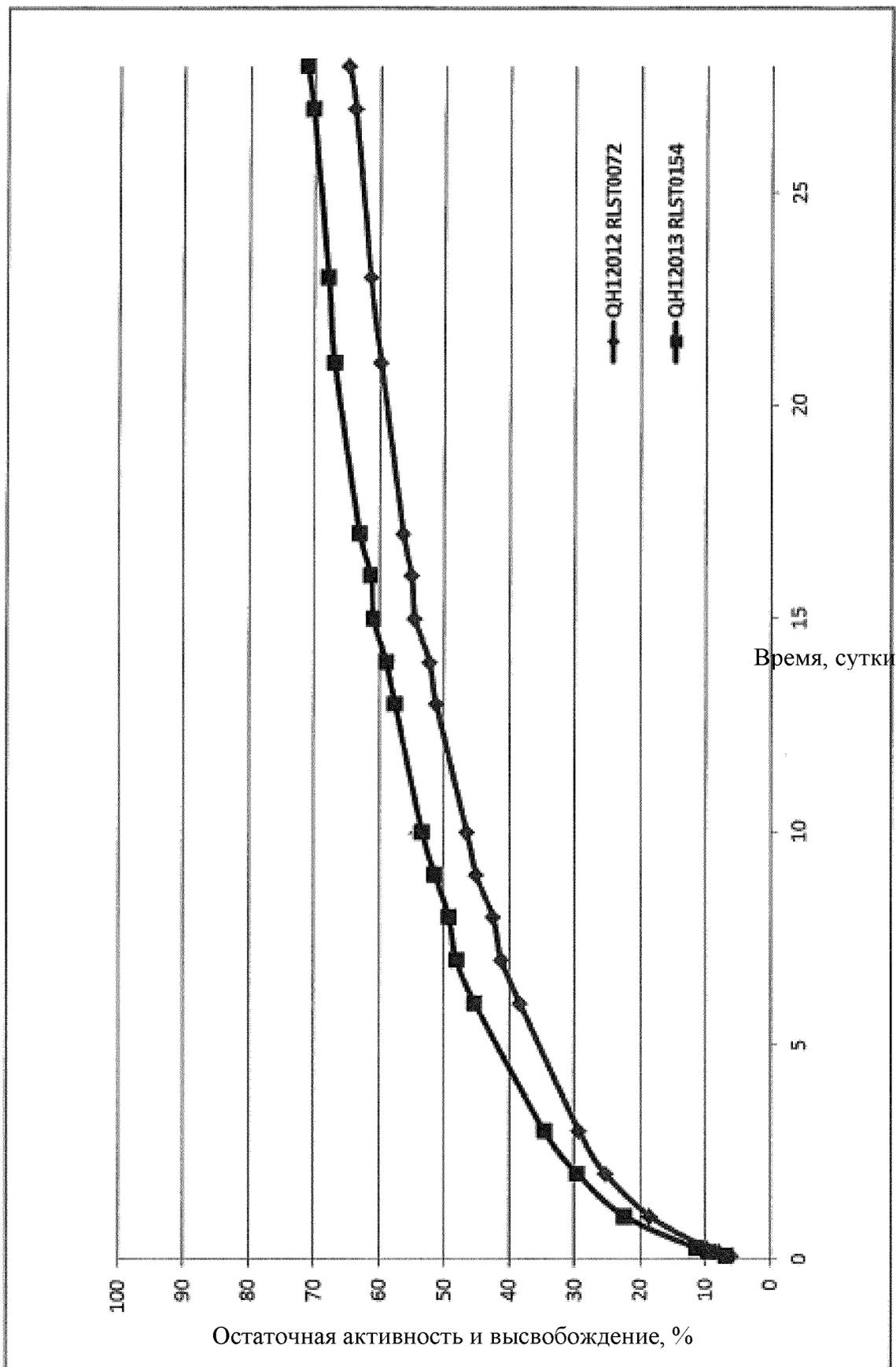
Фиг. 1



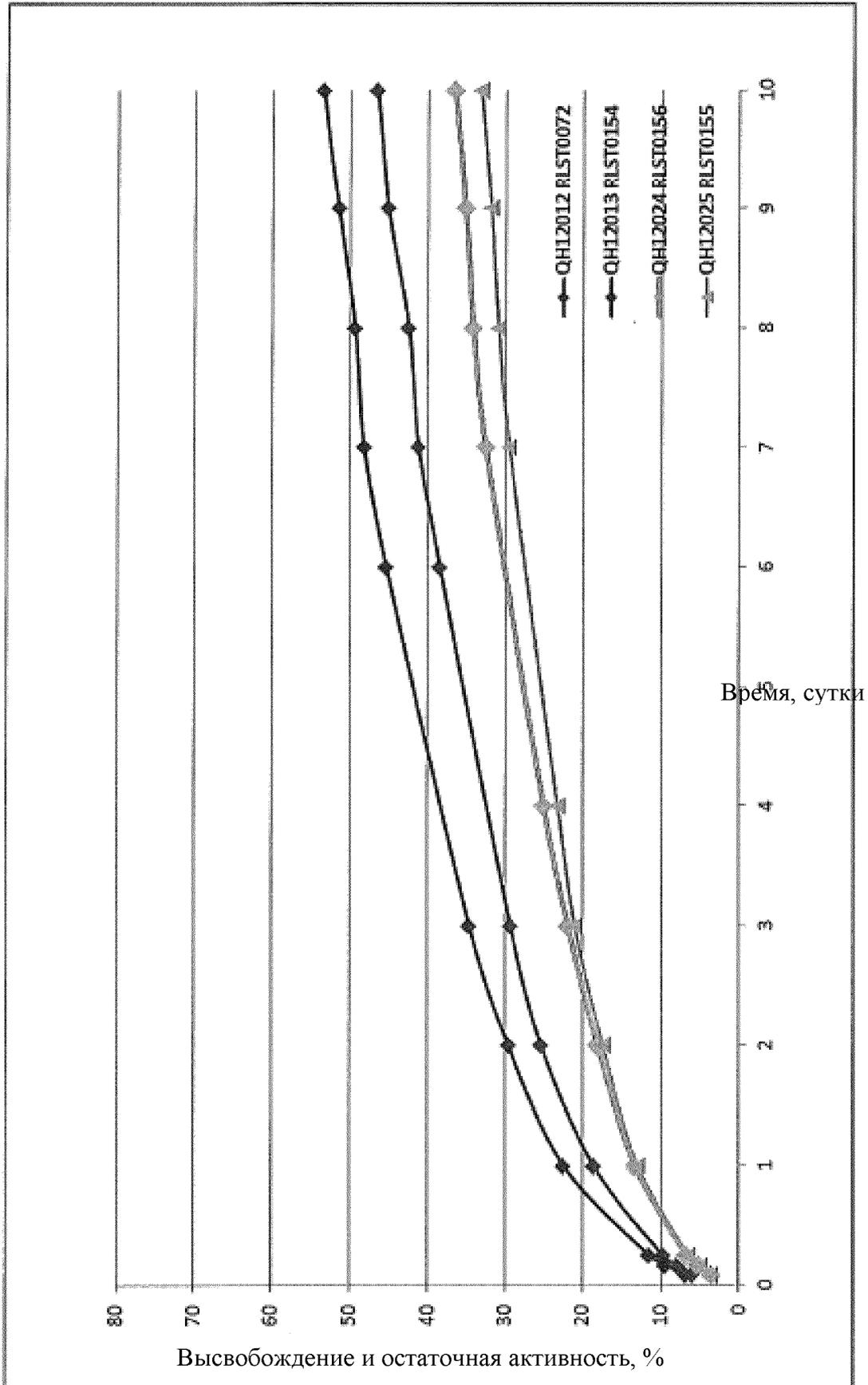
Фиг. 2



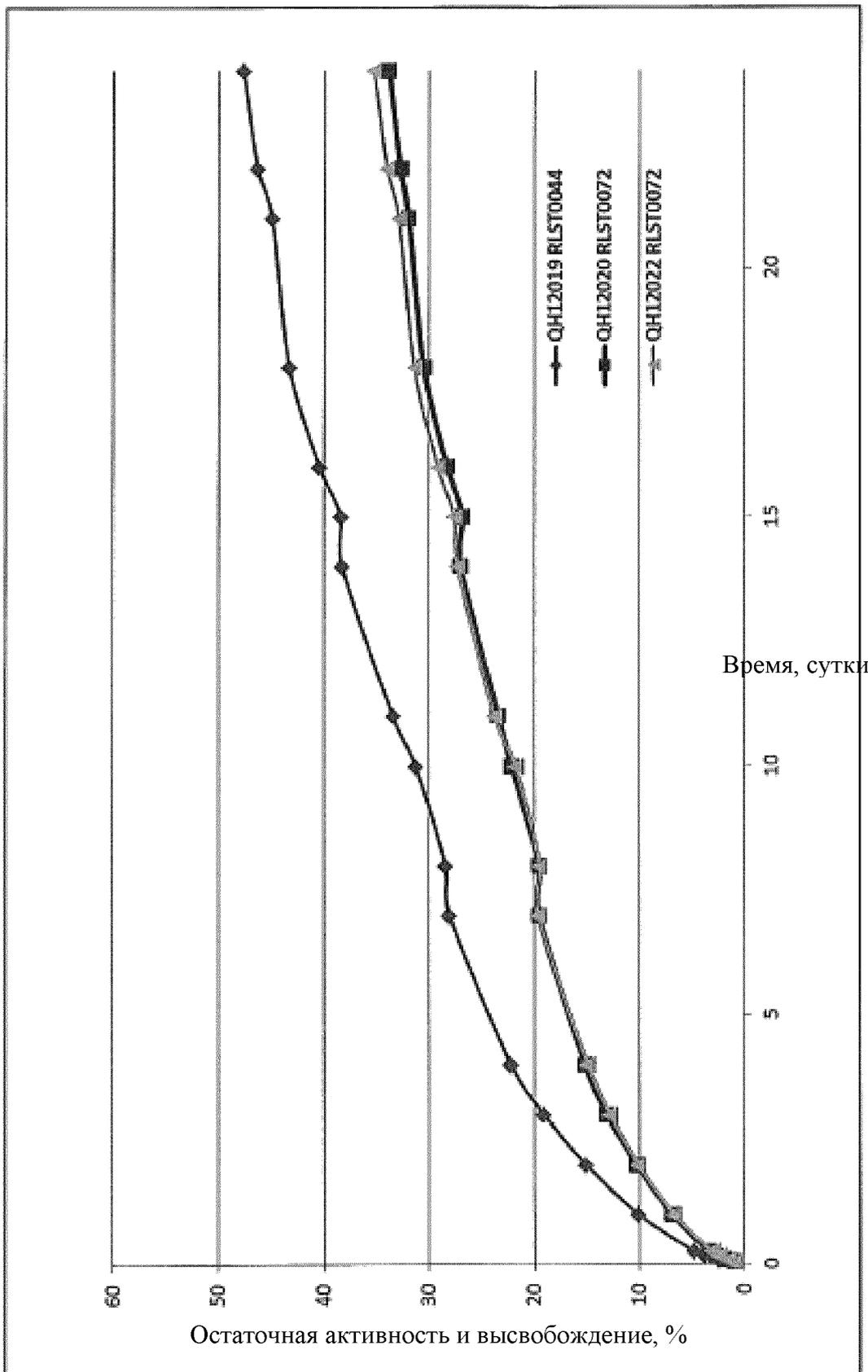
Фиг. 3



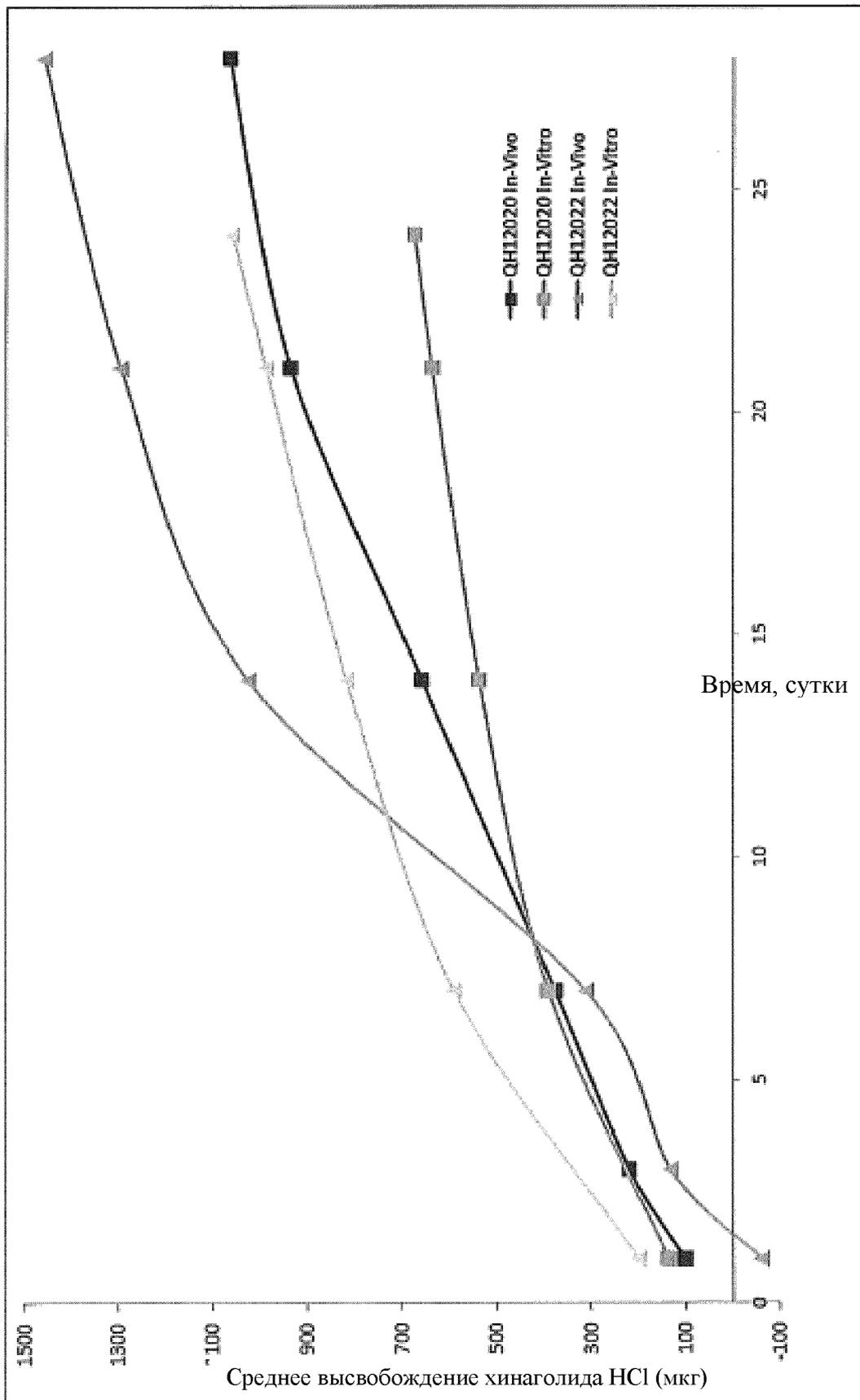
Фиг. 4



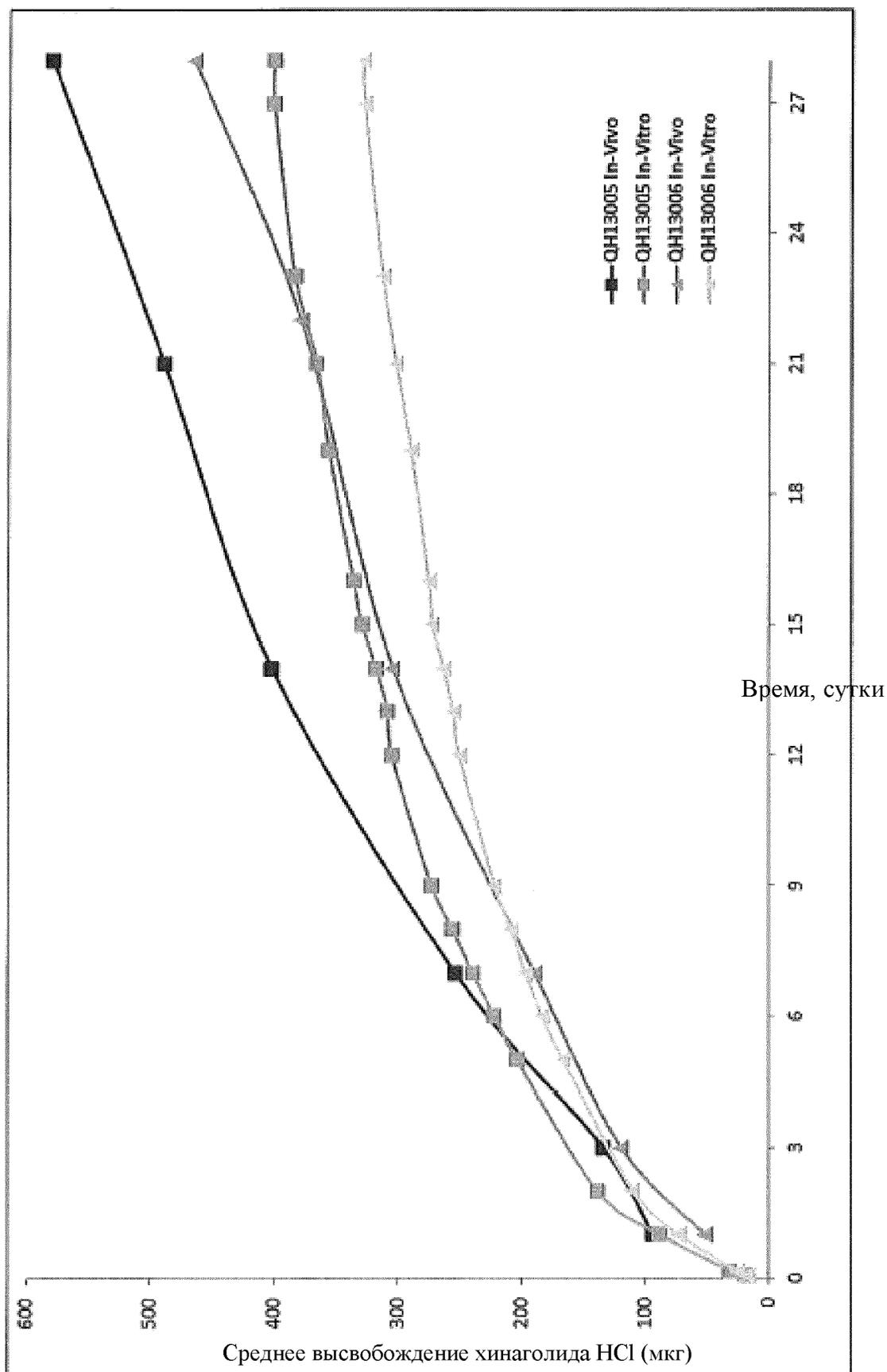
Фиг. 5



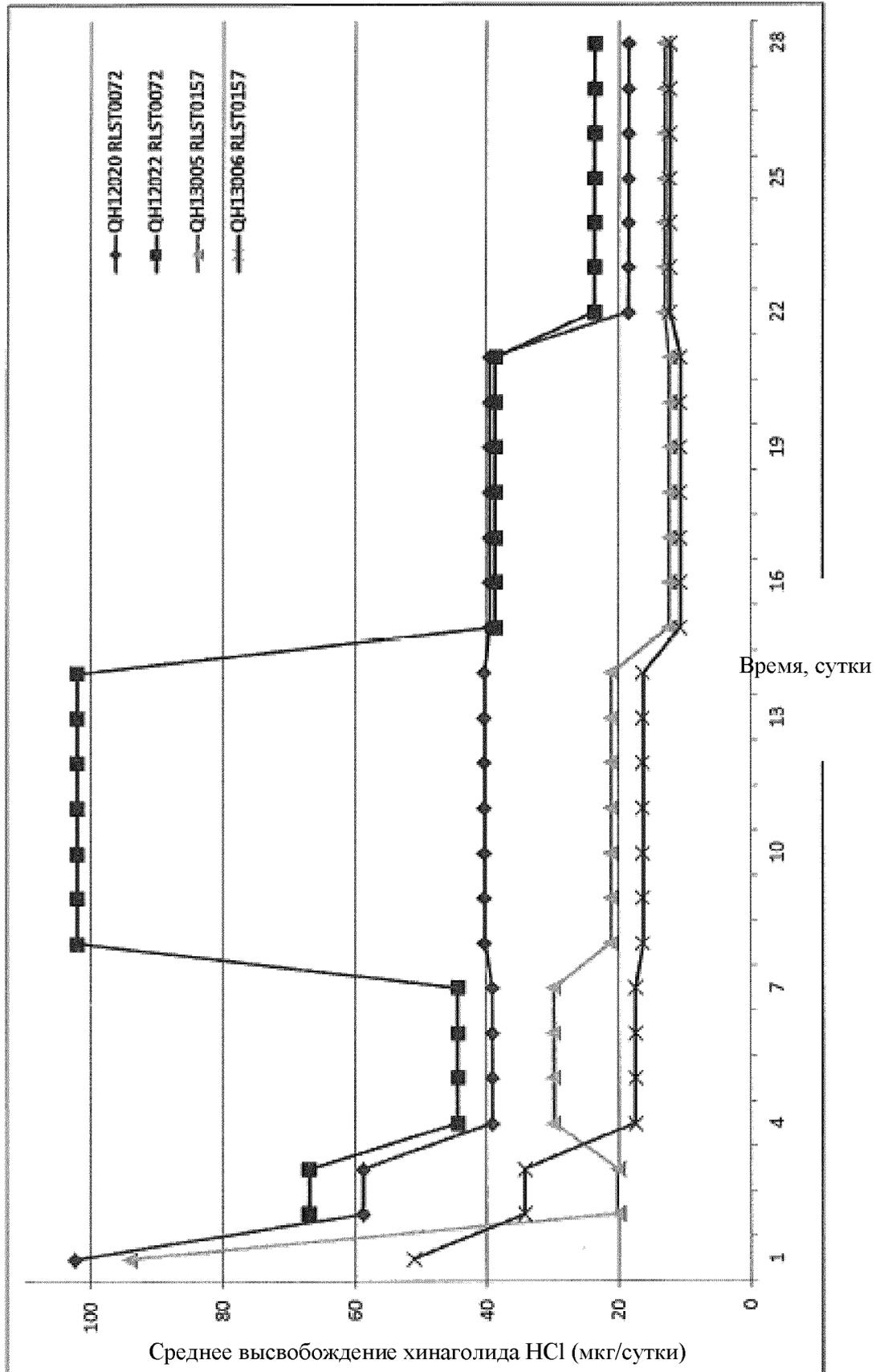
Фиг. 6



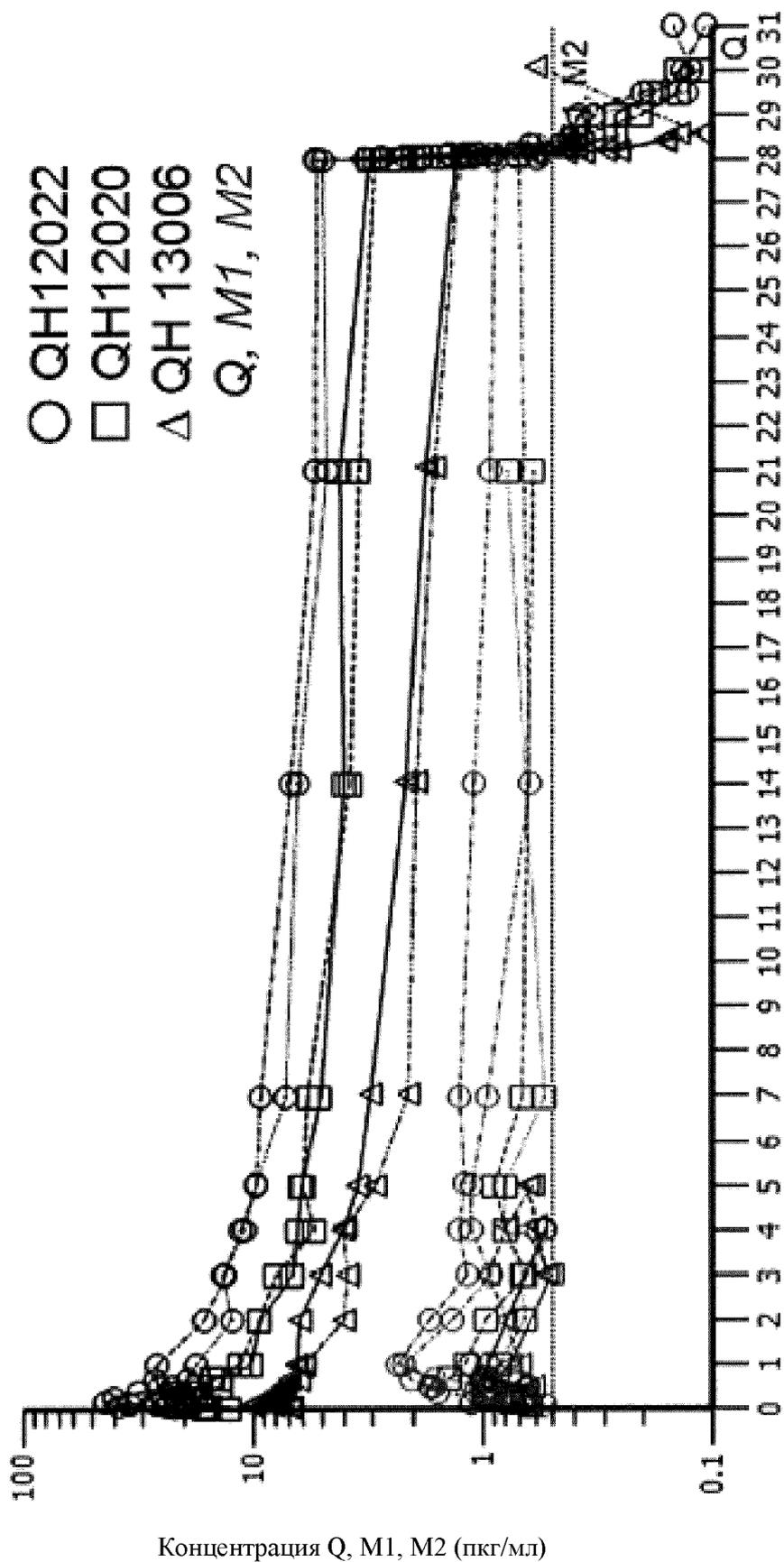
Фиг. 7



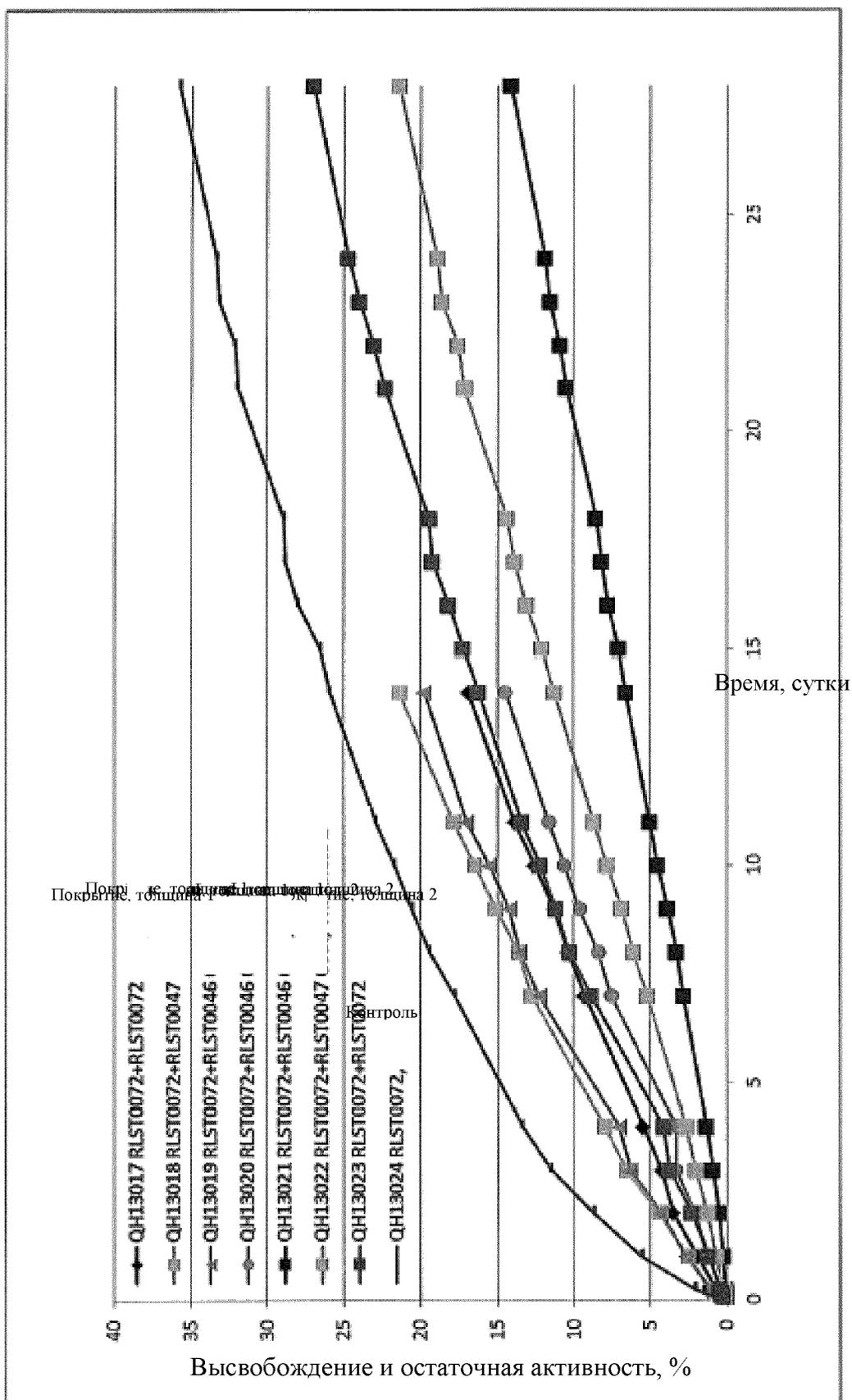
Фиг. 8



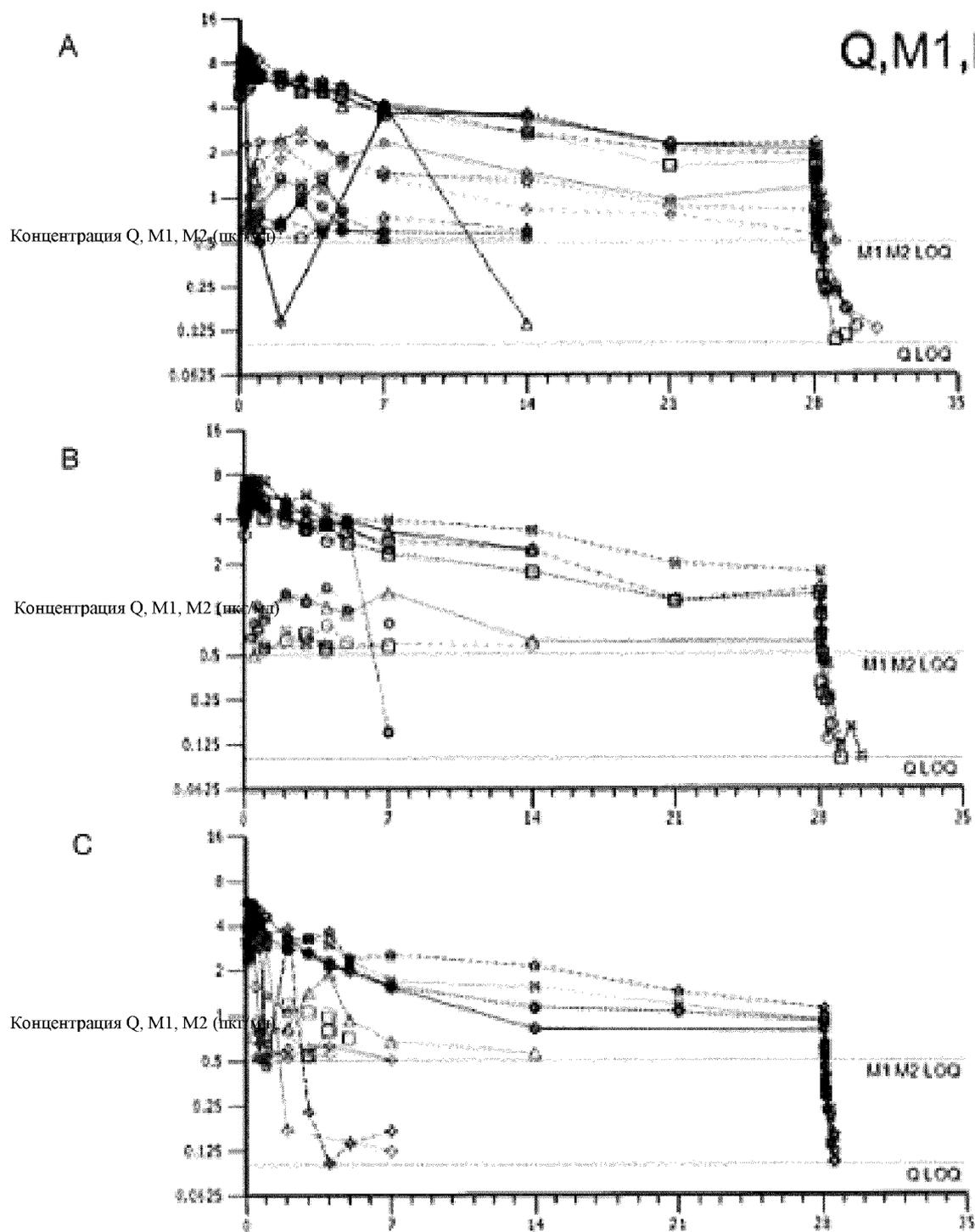
Фиг. 9



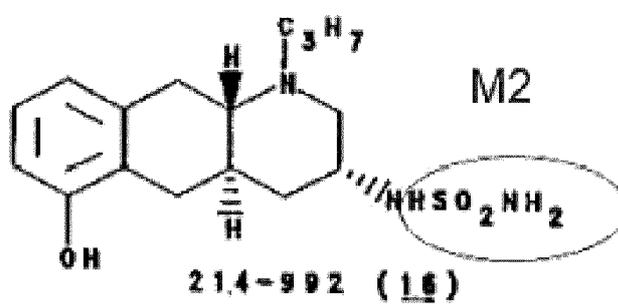
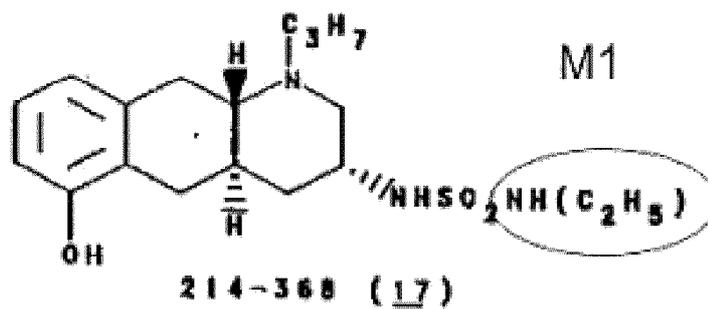
Фиг. 10



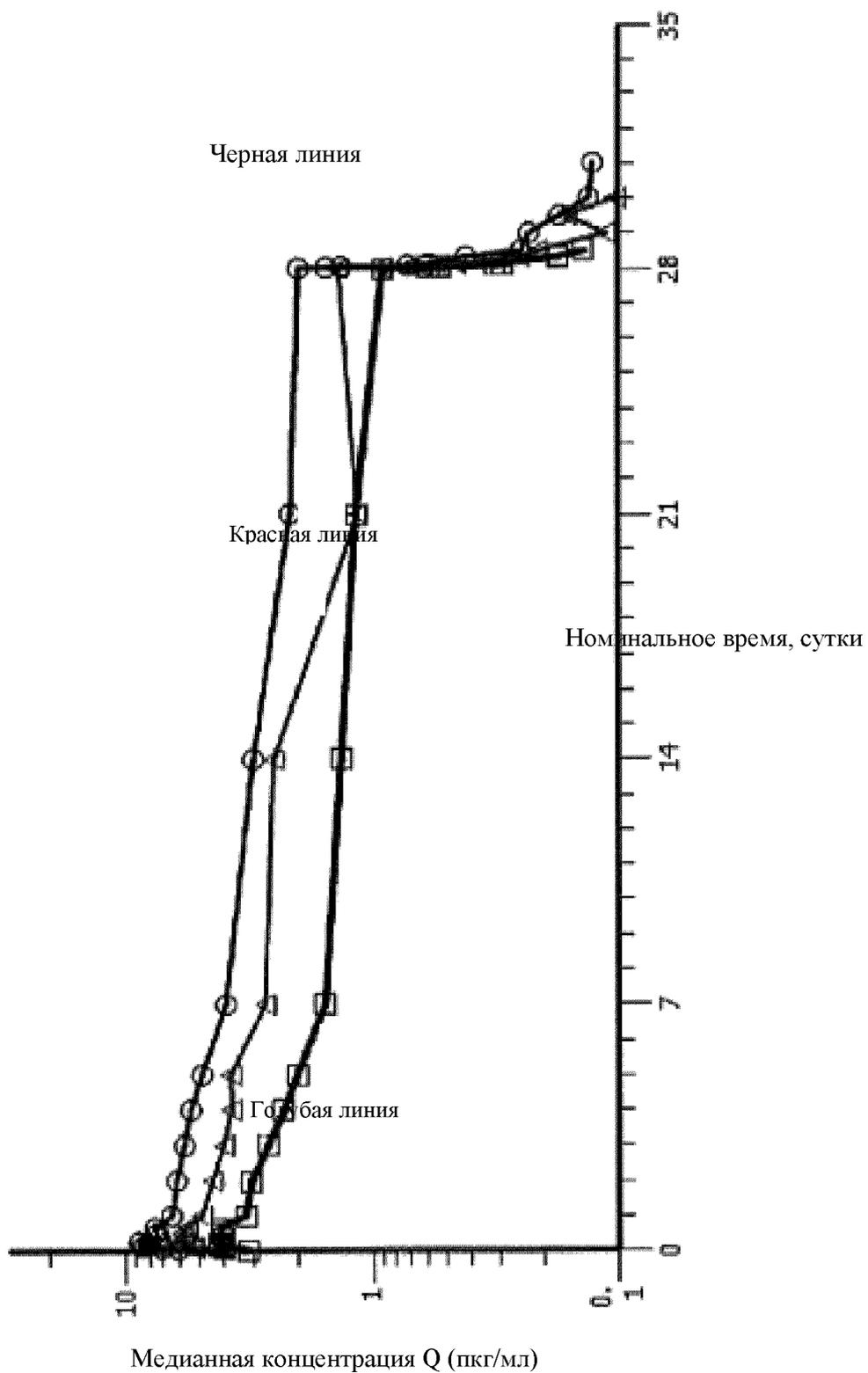
Фиг. 11



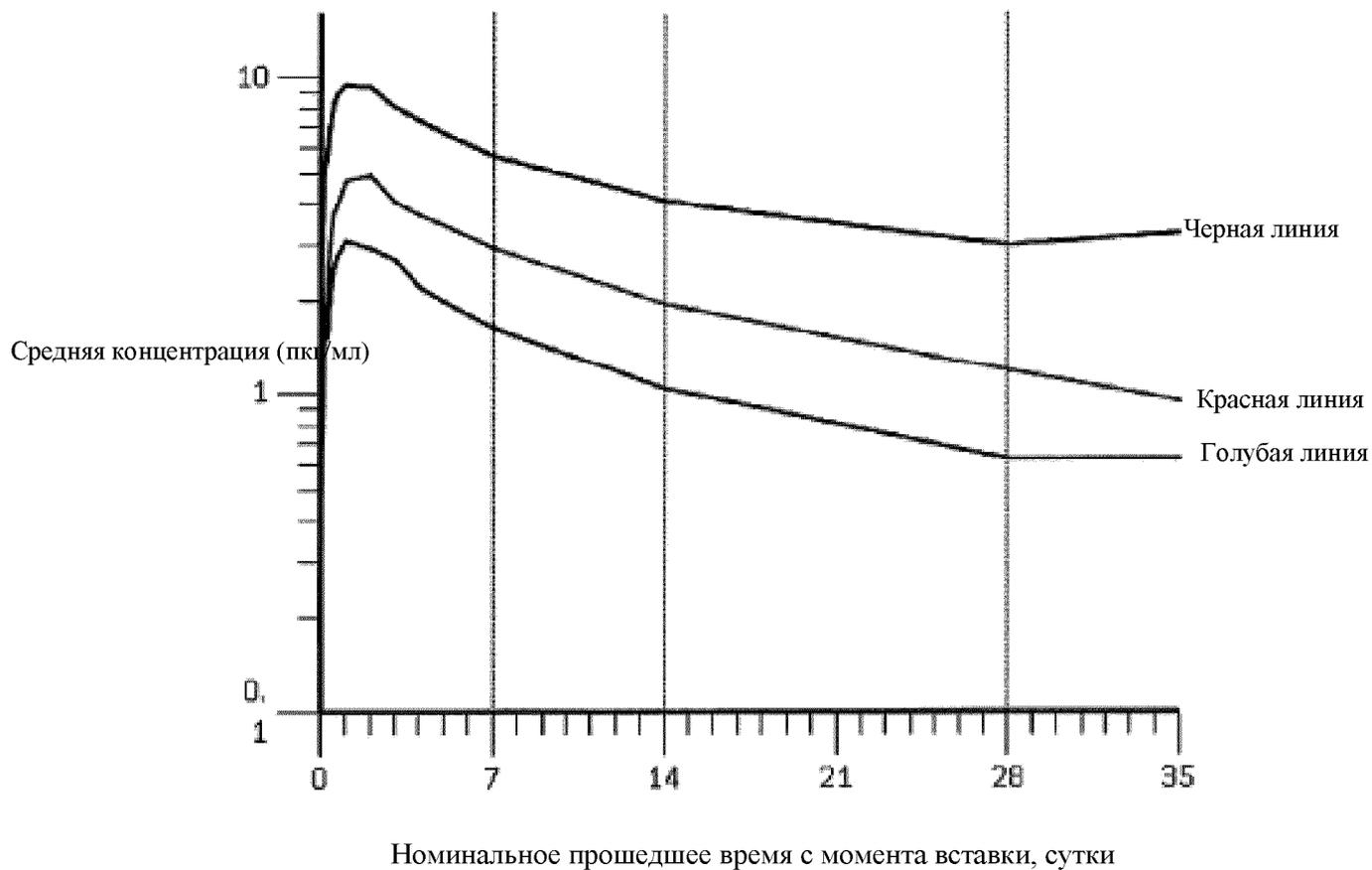
Фиг. 12 А, В и С



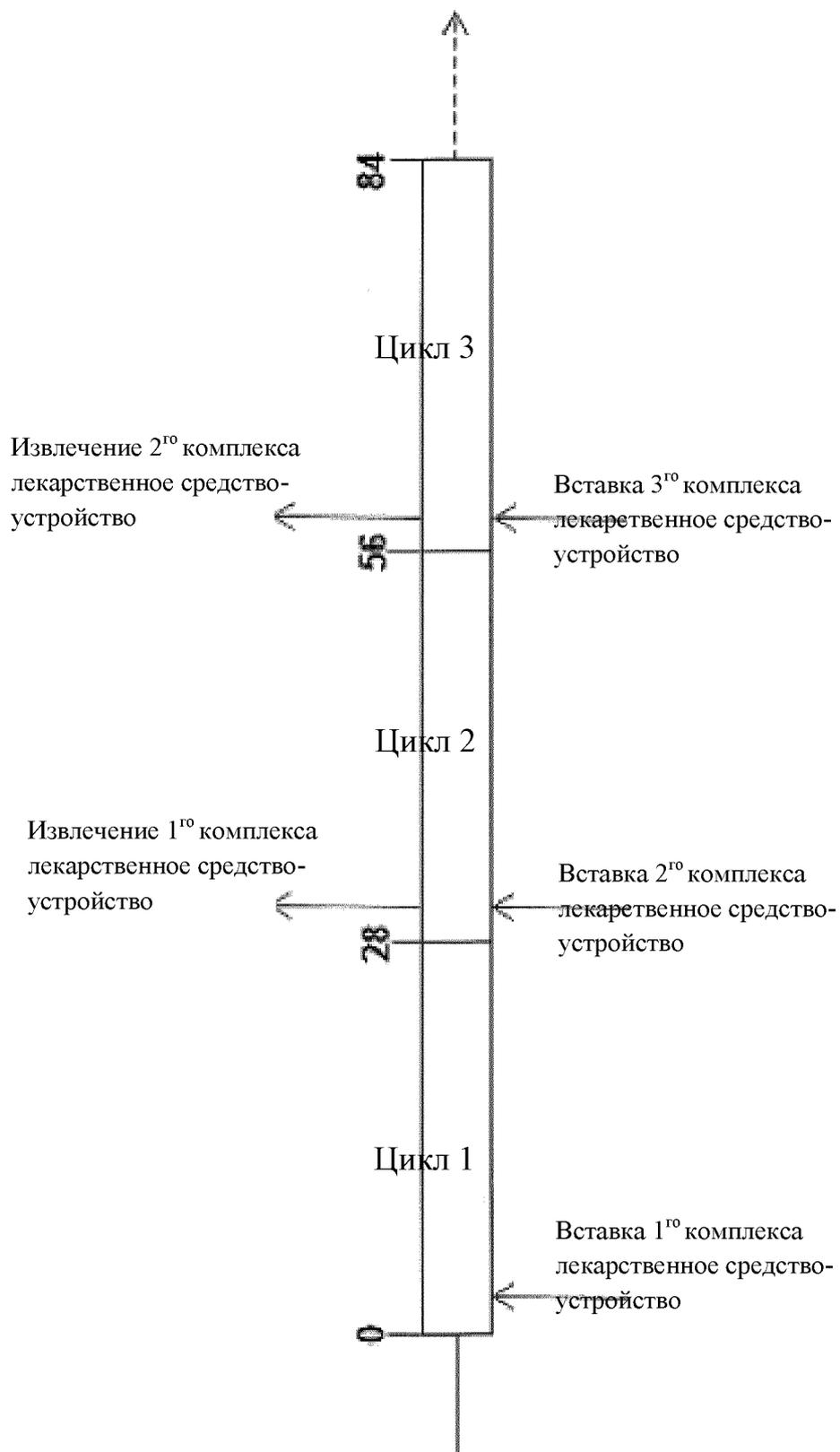
Фиг. 13



Фиг. 14



Фиг. 15



Фиг. 16