

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041353**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.10.13

(21) Номер заявки
202090155

(22) Дата подачи заявки
2018.06.28

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61P 31/22 (2006.01)

(54) **УСТРОЙСТВО ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ, ВКЛЮЧАЮЩЕЕ ПРОТИВОВИРУСНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ**

(31) **17178439.0**

(32) **2017.06.28**

(33) **EP**

(43) **2020.04.20**

(86) **PCT/EP2018/067457**

(87) **WO 2019/002486 2019.01.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
АЙКУРИС ГМБХ УНД КО. КГ (DE)

(72) Изобретатель:
**Бачхав Йогешвар (IN), Бонсманн
Зузанне, Пфафф Тамара, Биркманн
Александр (DE), Малколм Карл (IE)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A1-2016000797
EP-A1-2573086
WO-A1-2013013172
US-A1-2008069850

(57) Настоящее изобретение относится к области вводимых интравагинально устройств, которые высвобождают противовирусные соединения. В частности, настоящее изобретение относится к вагинальным кольцам, включающим матрицу, высвобождающую по меньшей мере одно противовирусное активное соединение, в частности антигерпетическое соединение N-[5-(аминосульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид (далее также указанное как "Прителивир") или его соли. Настоящее изобретение поэтому относится к лечению и профилактике герпетических инфекций.

B1**041353****041353****B1**

Настоящее изобретение относится к интравагинальным устройствам, которые высвобождают противовирусные соединения. В частности, настоящее изобретение относится к интравагинальным кольцевым устройствам для вагинального введения по меньшей мере одного противовирусного лекарственного вещества, включающего антигерпетическое соединение N-[5-(аминосульфонил)-4-метил-1,3-тиазол-2-ил]-N-метил-2-[4-(2-пиридинил)фенил]ацетамид (далее также указано как "Прителивир") или его соли. Настоящее изобретение поэтому относится к лечению и профилактике герпетических инфекций.

Предпосылки создания изобретения

Вирусы простого герпеса (ВПГ) часто вызывают инфекции различных органов у человека, например, кожи, полости рта, горла, глаз, центральной нервной системы и аногенитальной области. ВПГ можно разделить на два типа, ВПГ типа 1 (ВПГ-1) и ВПГ типа 2 (ВПГ-2). В то время как ВПГ-1 преимущественно инфицирует кожу, полость рта, горло, глаз, центральную нервную систему, ВПГ-2 преимущественно ответственен за аногенитальные инфекции. Однако оба типа ВПГ могут инфицировать любой из вышеперечисленных органов.

ВПГ-1 и/или ВПГ-2 инфекции являются причиной заболеваний, таких как лабиальный герпес (герпетическая лихорадка преимущественно вследствие ВПГ-1 инфекций), генитальный герпес (преимущественно вследствие ВПГ-2 инфекций), но в редких случаях также могут вызывать тяжелые заболевания, такие как кератит и энцефалит. Эти вирусы распространены по всему миру. Хорошо известным лекарственным средством, используемым для лечения инфекций, вызываемых вирусом простого герпеса, является ацикловир (2-амино-1,9-дигидро-9-((2-гидроксиэтокси)метил)-6Н-пурин-6-он), который является специфическим ингибитором вирусной полимеразы дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК).

Аногенитальные инфекции обычно возникают в результате полового акта. Мужчины заражаются реже, чем женщины. Презервативы обеспечивают защиту от ВПГ-инфекций. Таким образом, незащищенный половой акт без презервативов представляет собой возможность распространения вируса на ранее не инфицированных лиц. Кроме того, в частности, вагинальные герпетические инфекции представляют собой редкий, но серьезный риск развития послеродовых инфекций у новорожденных. Влагалище является важным местом применения для доставки лекарственных средств, особенно для местной терапии различных заболеваний, таких как бактериальные, грибковые и протозойные инфекции, для профилактики вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), доставки противозачаточных средств, спермицидов или индукторов родов, а также для лечения предраковых поражений [Pereira R.R., Bruschi M.L., Vaginal mucoadhesive drug delivery systems, Drug Dev. Ind. Pharm., 2012, 38:643-652; Hussain A., Ahsan F., The vagina as a route for systemic drug delivery, J. Control. Release, 2005, 103:301-313; Valenta C., The use of mucoadhesive polymers in vaginal delivery, Adv. Drug Deliv. Rev. 2005, 57:1692-1712]. Оно также может служить в качестве альтернативного пути для системной доставки лекарственных средств [Owen D.H., Katz D.F., A vaginal fluid simulant, Contraception, 1999, 59:91-95]. Задачей является создание внутривлагалищных устройств, которые одновременно являются нераздражающими, биосовместимыми и биостабильными и которые обеспечивают высвобождение эффективных количеств активных ингредиентов. Эти ингредиенты не должны высвобождаться с чрезмерной скоростью, но должны быть подходящими для обеспечения эффективной дозы соответствующего активного ингредиента в течение требуемого периода лечения пациента, нуждающегося в этом. WO 2014/113693 A1 раскрывает осмотические насосы с модифицированным высвобождением для pH-чувствительной внутривлагалищной доставки лекарственных средств, и в длинных перечнях указано, что ВПГ инфекции можно лечить с использованием, например, ацикловира и других противовирусных лекарственных средств. Однако существует потребность в создании новых и эффективных средств и методов лечения и профилактики герпетических инфекций, в частности ВПГ инфекций половых путей.

Настоящее изобретение направлено на достижение вышеуказанных целей и представляет интравагинальные устройства для введения Прителивира, а также способы их применения. Прителивир является экспериментальным противовирусным соединением, полезным для лечения ВПГ (типа 1 и типа 2 соответственно), как раскрыто в WO 2006103011 A1. Он является первым в новом классе противовирусных средств, которые ингибируют репликацию ВПГ путем направленного воздействия на ферментный комплекс вирусная геликаза-примаза. В отличие от более традиционных нуклеозидных аналогов, используемых для лечения генитальных ВПГ-2 инфекций, таких как ацикловир, Прителивир не требует активации путем фосфорилирования и активен в неинфицированных клетках. Прителивир проявляет сильную активность *in vitro* против изолятов ВПГ-1 и ВПГ-2, включая штаммы, резистентные к нуклеозидным аналогам, и показал эффективность в исследованиях на животных, включая исследование генитальной инфекции у морских свинок. Также сообщалось, что Прителивир снижает частоту выделения генитального ВПГ и количество дней с поражениями дозозависимым образом у мужчин и женщин с генитальным герпесом, которые в остальном являются здоровыми [Wald, A. et al., Effect of Pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial, JAMA, 2016, 316(23): p. 2495-2503; Wald, A. et al., Helicase-primase inhibitor pritelivir for HSV-2 infection, N. Engl. J. Med., 2014, 370(3): p. 201-10].

Описание чертежей

Фиг. 1: репрезентативные ВЭЖХ хроматограммы для 8 мкг/мл растворов Прителивира в виде сво-

бодного основания (А) и мезилатной соли Прителивира (В) с самыми большими пиками при 2,887 мин (фиг. 1А) и при 2,884 мин (фиг. 1В) в смеси 1:1 изопропанол/ H_2O .

Фиг. 2: репрезентативные термограммы DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) и TGA (термогравиметрический анализ) свободного основания Прителивира. Прителивир показывает два тепловых перехода, меньший при 118°C (который относят за счет потери растворителя кристаллизации и/или полиморфного перехода) и основной переход кристаллического вещества в расплав при 206°C.

Фиг. 3: репрезентативная DSC кривая образца, включающего 10% мас./мас. свободного основания Прителивира в силиконовом эластомере DDU 4320. Абсолютно такое же поведение при термическом воздействии наблюдают для Прителивира в виде свободного основания при включении в силиконовый эластомер при концентрации 10% мас./мас.

Фиг. 4: репрезентативные термограммы DSC (дифференциальная сканирующая калориметрия) и TGA (термогравиметрический анализ) мезилатной соли Прителивира. Подаваемый материал, представляющий собой мезилатную соль Прителивира, показал очень широкий переход в диапазоне 110-170°C, с подтверждением температуры разложения лекарственного вещества выше 210°C. На основании сопутствующих данных TGA, оказалось, что этот широкий переход обусловлен двумя процессами: потеря растворителя между 120 и 160°C с последующим плавлением кристаллической мезилатной соли Прителивира при 170°C.

Фиг. 5: репрезентативная DSC кривая образца, включающего 10% мас./мас. мезилатной соли Прителивира в силиконовом эластомере DDU 4320. Тепловые переходы, наблюдаемые для образца мезилатной соли Прителивира+силикон.

Фиг. 6: данные высвобождения *in vitro* как для Прителивира в виде свободного основания (PVR), так и мезилатной соли Прителивира (PVR-M) из вагинальных колец матричного типа из силиконового эластомера (А). Графики: кумулятивное высвобождение vs время (В) и кумулятивное высвобождение vs квадратный корень времени (С) на основании ежедневных данных высвобождения.

Фиг. 7: средние профили концентрация в плазме - время для Прителивира в виде свободного основания после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 40 мг свободного основания Прителивира или 49,6 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян (фаза 1).

Фиг. 8: средние профили концентрация в плазме - время для Прителивира в виде свободного основания после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 240 мг свободного основания Прителивира или 297 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян (фаза 2).

Фиг. 9: средние профили концентрация в плазме - время для Прителивира в виде свободного основания в вагинальной жидкости после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 40 мг свободного основания Прителивира или 49,6 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян (фаза 1).

Фиг. 10: средние профили концентрация в плазме - время для Прителивира в виде свободного основания в вагинальной жидкости после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 240 мг свободного основания Прителивира или 297 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян (фаза 2).

Фиг. 11: сравнение концентраций в тканях в зависимости от EC_{50} значений в клеточной культуре для ВПГ.

Подробное описание изобретения

Считается, что перед подробным описанием изобретения целесообразно представить определения некоторых технических терминов, используемых в описании. Хотя настоящее изобретение будет описано в отношении конкретных вариантов осуществления, это описание не следует рассматривать в ограничительном смысле. Перед подробным описанием иллюстративных вариантов осуществления настоящего изобретения представлены определения, важные для понимания настоящего изобретения.

Как используется в этом описании и в прилагаемой формуле изобретения, формы единственного числа также включают соответствующие формы множественного числа, если контекст явно не диктует иное.

В контексте настоящего изобретения термины "около" и "приблизительно" означают интервал точности, который, как должно быть понятно специалисту в данной области, тем не менее должен обеспечивать технический эффект рассматриваемого признака. Термин обычно указывает отклонение от указанного числового значения $\pm 20\%$, предпочтительно $\pm 15\%$, более предпочтительно $\pm 10\%$ и еще более предпочтительно $\pm 5\%$.

Должно быть понятно, что термин "включающий" не является ограничивающим. Для целей настоящего изобретения термин "состоящий из" считается предпочтительным вариантом осуществления термина "включающий". Если здесь и далее группа определена как включающая, по меньшей мере, определенное количество вариантов осуществления, это подразумевает, что также охватывается группа, которая предпочтительно состоит только из этих вариантов осуществления.

Кроме того, термины "первый", "второй", "третий" или "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" и т.д. и т.п. в описании и в формуле изобретения используются для разграничения похожих элементов и необязательно для

описания последовательного или хронологического порядка. Следует понимать, что используемые таким образом термины являются взаимозаменяемыми в соответствующих обстоятельствах и что варианты осуществления изобретения, описанные в настоящей заявке, могут работать в других последовательностях, отличных от описанных или проиллюстрированных в настоящей заявке.

В случае если термины "первый", "второй", "третий" или "(a)", "(b)", "(c)", "(d)" и т.д. относятся к стадиям способа или применения, нет никакой согласованности, что касается времени или временного интервала между стадиями, т.е. стадии могут осуществляться одновременно или могут существовать временные интервалы в несколько секунд, минут, часов, дней, недель, месяцев или даже лет между такими стадиями, если в заявке не указано иное, как изложено выше или ниже в настоящей заявке.

В соответствии с настоящим изобретением термин "противовирусное эффективное количество" означает общее количество каждого активного компонента, достаточное для значимой пользы, обеспечиваемой для пациента, т.е. излечение острых состояний, характеризующееся ингибированием вирусной инфекции герпеса. При применении к отдельному активному ингредиенту, вводимому отдельно, термин относится только к этому ингредиенту. Применительно к комбинации термин относится к объединенным количествам активных ингредиентов, которые приводят к терапевтическому эффекту, независимо от того, вводятся ли они в комбинации, последовательно или одновременно.

Термины "лечить, лечащий, лечение", как они используются в описании и в формуле изобретения, означают предотвращение или ослабление заболеваний, связанных с герпесвирусной инфекцией. Термины "профилактика или предотвращение", как они используются в описании и в формуле изобретения, относятся к введению или применению раскрытых в настоящей заявке соединений или композиций для защиты неинфицированного организма или неинфицированной клетки организма от инфицирования, т.е. организм может быть заражен вирусом, но предотвращается распространение вируса в организме (от клетки к клетке) или в социальной среде организма. Организм может быть организмом человека или другого млекопитающего. В одном аспекте изобретения организм, которому вводят соединение или фармацевтическую композицию, представляет собой человека, который инфицирован вирусом герпеса, например ВПГ-1 и/или ВПГ-2, или человека, у которого имеется опасность заражения такими вирусами.

В контексте настоящего изобретения термин "немедленное высвобождение" относится к кинетике высвобождения лекарственного средства из кольцевого устройства, когда значительное количество лекарственного средства высвобождается в течение первых 24 часов после введения. В контексте настоящего изобретения "взрывное" высвобождение обычно относится к немедленному высвобождению лекарственного средства из устройства.

В контексте настоящего изобретения термин "замедленное высвобождение" относится к кинетике высвобождения лекарственного средства из кольцевого устройства, когда лекарственное средство постоянно высвобождается из кольцевого устройства в течение нескольких дней, недель или месяцев.

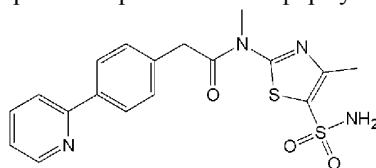
В контексте настоящего изобретения термин "контролируемое высвобождение" относится к кинетике высвобождения лекарственного средства из кольцевого устройства, когда высвобождение лекарственного средства зависит от характеристик устройства, например, типа полимера.

Определение физических и химических характеристик свободного основания и мезилатной соли Прителивира, указанных в настоящей заявке, осуществляли с использованием фармакопейных методов в соответствии с Европейской фармакопеей (Ph. Eur.) и/или Фармакопейной конвенцией США (USP).

В соответствии с настоящим изобретением кольцо матричного типа относится к кольцевому устройству, полученному из полимерной матрицы, в которой лекарственное средство диспергировано физически и/или молекулярно. Типичная кинетика высвобождения определяется механизмами растворения и диффузии.

Ниже в настоящей заявке различные варианты осуществления изобретения поясняются более подробно. Везде, где указаны соответствующие альтернативы, что касается ингредиентов в композициях, типов фармацевтических композиций, концентраций ингредиентов, периодов времени введения, частоты введения, медицинских показаний, подлежащих лечению, специалисту в данной области сразу будет понятно, что могут быть получены отдельные комбинации при условии, что это технически возможно или если явно не указано иное.

Форма свободного основания Прителивира показана в формуле (I)



Формула (I)

Термин(ы) "профилактика и/или предотвращение" или аналогичный(ые) термин(ы) в области, относящейся к настоящему изобретению, как будет очевидно специалистам в данной области техники, означают подавление или уменьшение рецидива инфекции или подавление или уменьшение передачи инфекции ВПГ-1 или ВПГ-2. В контексте изобретения термин(ы) "профилактика и/или предотвращение" не

означает(ют) даже при самой широкой приемлемой интерпретации полное и абсолютное отсутствие каких-либо инфекционных вирусных частиц или инфицированных клеток у пациента. В документах предшествующего уровня техники такая позиция является разумной в области техники, относящейся к раскрываемому предмету изобретения. В поддержку этих определений термина(ов) "профилактика и/или предотвращение" следующие публикации включены в настоящую заявку посредством ссылок.

Abdool Karim, S.S., et al. (2015). Tenofovir Gel for the Prevention of Herpes Simplex Virus Type 2 Infection. *N Engl. J Med* 373, 530-539.

Andrei, G. et al (2011). Topical tenofovir, a microbicide effective against HIV, inhibits herpes simplex virus-2 replication. *Cell Host. Microbe* 10, 379-389.

Corey, L., et al., (2004). Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N. Engl. J. Med.* 350, 11-20.

Gold, D., and Corey, L., MINIREVIEW Acyclovir Prophylaxis for Herpes Simplex Virus Infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Mar. 1987, p. 361-367.

Kleymann, G., et al. (2002). New helicase-primase inhibitors as drug candidates for the treatment of herpes simplex disease. *Nat. Med.* 8, 392-398.

Mertz, G.J., et al., (1985). Frequency of acquisition of first-episode genital infection with herpes simplex virus from symptomatic and asymptomatic source contacts. *Sex Transm. Dis.* 12, 33-39.

Reitano, M., et al., (1998). Valaciclovir for the suppression of recurrent genital herpes simplex virus infection: a large-scale dose range-finding study. *International Valaciclovir HSV Study Group. J. Infect. Dis.* 178, 603-610.

Schiffer, J.T., et al., (1997). Frequent genital herpes simplex virus 2 shedding in immunocompetent women. Effect of acyclovir treatment. *J. Clin Invest* 99, 1092-1097.

Tyring, S., Baker, D., Snowden, W., Valacyclovir for Herpes Simplex Virus Infection: Long-Term Safety and Sustained Efficacy after 20 Years' Experience with Acyclovir. *The Journal of Infectious Diseases* 2002; 186(Suppl 1):S40-6.

Wald, A., et al. (2014). Helicase-primase inhibitor Pritelivir for HSV-2 infection. *N Engl. J Med* 370, 201-210.

Wald, A., et al. (2016). Effect of Pritelivir Compared With Valacyclovir on Genital HSV-2 Shedding in Patients With Frequent Recurrences: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(23):2495-2503. Erratum in: *JAMA*. 2017 Feb 14;317(6):648.

Wald, A., et al. (2000). Reactivation of genital herpes simplex virus type 2 infection in asymptomatic seropositive persons. *N. Engl. J. Med.* 342, 844-850.

Zhu, J., et al. (2007). Virus-specific CD8+ T cells accumulate near sensory nerve endings in genital skin during subclinical HSV-2 reactivation. *J. Exp. Med.* 204, 595-603.

Эти документы подтверждают взаимосвязь между ингибированием геликазы-примазы и предотвращением передачи ВПГ инфекции, как продемонстрировано в известном уровне техники. Кроме того, в указанном выше Kleymann, 2002, раскрывается на с. 396 внизу в левой колонке, что рецидивирующее заболевание и асимптоматическое вирусовыделение почти полностью подавляются ингибиторами геликазы-примазы, что должно снижать передачу от субъекта к субъекту, т.е. эффективно предотвращать трансмиссию ВПГ. В указанном выше Corey, 2004, раскрывается внизу на с. 11 и в первой колонке на с. 17, что введение раз в день валацикловира в качестве супрессивной терапии существенно снижает риск передачи, т.е. препятствует передаче генитального герпеса среди гетеросексуалов, ВПГ-2 дискордантных пар. Исследование достигло этих результатов с препаратом, который, как было показано, подавляет выделение ВПГ типа 2 (ВПГ-2) на поверхности слизистой оболочки половых органов. Кроме того, было обнаружено, что частота и количество ВПГ, который выделяется субклинически на поверхности слизистой оболочки половых органов, является основным источником передаваемых инфекций. Таким образом, подход на основе снижения частоты и количества ВПГ, который выделяется субклинически на поверхности слизистой оболочки половых органов, является способом предотвращения передачи герпеса.

Karim, 2015, внизу на с. 530 указывает, что перикоитальное применение геля тенофовира снижало заражение вирусом ВПГ-2 у женщин, т.е. препятствовало заражению ВПГ. Эффективность представляла собой снижение на 51% (с. 534, вторая колонка). В более раннем исследовании, осуществленном той же группой, датированном 2010 г. (см. ссылку 6 в этом документе), было показано, что перикоитальное применение местного препарата тенофовира в форме вагинального геля снижало заражение ВИЧ. Хотя ВИЧ является другим вирусом, а также учитывая вышесказанное, специалистам в данной области не удивительно, что лекарственное средство способно предотвращать заражение вирусной инфекцией. Более того, это явным образом подтверждено в Karim в случае ВПГ. Gold и Corey с марта 1987 г. подтверждают хорошо известное эффективное профилактическое действие ацикловира (т.е. ингибитора вирусной ДНК-полимеразы). Кроме того, Tyring et al. с 2002 г. подтверждает эффективность пролекарства валацикловира (т.е. ингибитора вирусной ДНК-полимеразы).

Что касается инфекций ВПГ-1 и ВПГ-2, специалистам в данной области известно, что, хотя вирусы присутствуют в организме из-за инфекции, симптоматической вспышки нет, поскольку Прителивир эффективно подавляет выделение и вспышку вируса, что является "профилактикой" или "подавлением" симптомов, являющихся результатом инфекции ВПГ-1 и ВПГ-2. В качестве дальнейшего подтверждения "профилактика=подавление" аспекта изобретения снова можно указать ссылки, приведенные выше для валацикловира (т.е. Tyring et al., 2002) и ацикловира (т.е. Gold et al., 1987), которые также доказывают, что общепризнано, что ВПГ инфекции являются асимптоматическими у нормальных субъектов и какое значение имеет профилактическая/супрессивная терапия в данной области. Более того, эффективная профилактика ВПГ была клинически продемонстрирована в исследованиях на людях (Wald et al., 2014 и 2016, выше). Наконец, известно, что ингибитор геликазы-примазы Прителивир обладает даже более высокой противовирусной эффективностью в отношении ВПГ, чем тенофовир, и, таким образом, специалисты в данной области также могут ожидать, что Прителивир будет обладать более выраженной профилактической эффективностью. В этом отношении особенно актуальны публикации Andrei et al. и Kleyman et al., указанные выше. Значения IC_{50} , продемонстрированные в них для тенофовира, значительно выше, чем для Прителивира.

В контексте настоящей заявки термин "противовоспалительное средство" обычно относится к любому соединению или комбинации соединений, которые при введении индивидууму, испытывающему воспаление, имеют тенденцию уменьшать такое воспаление, например стероиды и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС).

В контексте настоящей заявки "анальгетики центрального и периферического действия" включают опиоидные анальгетики. Опиоидные анальгетики включают, например, бупренорфин или его физиологически приемлемую соль или сложный эфир, подходящие опиоидные анальгетики включают алфentanил, аллилпродин, альфапродин, анилеридин, бензилморфин, безитрамид, буторфанол, клонитазен, циклазоцин, дезоморфин, декстроморамид, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, дигидроморфин, дименоксадол, димефептанол, диметилтиамбутен, диоксафетилбутират, дипипанон, эптазоцин, этогептазин, этилметилтиамбутен, этилморфин, этонитазен, фентанил, героин, гидроморфон, гидроксипетидин, изометадон, кетобемидон, леваллорфан, леворфанол, левофенацилморфан, лофентанил, меперидин, мептазинол, метазоцин, метадон, метопон, морфин, мирфин, налбуфин, нарцеин, никоморфин, норлеворфанол, норметадон, налбуфин, налорфин, налоксон, налтрексон, норморфин, норпипанон, опий, оксикодон, оксиморфон, папаверетум, пентазоцин, фенадоксон, феноморфан, феназоцин, фенопиперидин, пиминодин, пиритрамид, профадол, профептазин, промедол, проперидин, пропирам, пропоксифен, суфентанил, тилидин и трамадол. Также включены сложные эфиры, соли и смеси любых из вышеперечисленных.

В контексте настоящей заявки неопиоидные анальгетики включают, например, НСПВЛС, трициклический антидепрессант (например, амитриптилин), противосудорожное средство (например, габапентин) или соединение против мигрени (например, суматриптан или наратриптан). НСПВЛС может быть ингибитором циклооксигеназы (COX) COX-1 или COX-2. Конкретные примеры НСПВЛС включают ибупрофен, флурбипрофен, диклофенак, индометацин, пироксикам, кетопрофен, этодолак, дифлусинал, мелоксикам, ацеклофенак, фенпрофен, напроксен, тиапрофеновую кислоту, толметин, целекоксиб и рофекоксиб и их соли и физиологически приемлемые соли и сложные эфиры. Подходящими солями являются соли с щелочными металлами, такие как калиевая или натриевая соль.

В композициях по изобретению можно использовать местные и летучие анестетики длительного и короткого действия, которые выбирают из группы, включающей бупивакаин, лидокаин, ксилокаин, тетродотоксин (TTX), сакситоксин (STX) и т.д.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, получаемая путем формулирования композиции Прителивира, может дополнительно включать местный анестетик.

В одном варианте осуществления фармацевтическая композиция, получаемая путем формулирования композиции Прителивира, включает местный анестетик лидокаин.

В другом варианте осуществления настоящая заявка относится к фармацевтической композиции, определенной в любом из описанных выше вариантов осуществления, которая дополнительно включает или которая сформулирована таким образом, что изначально включает активное соединение, выбранное из группы, включающей противовоспалительные средства, противовирусные средства, анальгетики центрального и периферического действия, (местные) анестетики.

Комбинацию Прителивира в виде свободного основания или его мезилатной соли и еще одного активного средства, такого как противовоспалительное, иммуномодулирующее или противовирусное средство, такое как терапевтические вакцины, миРНК, антисмысловые олигонуклеотиды, наночастицы или ингибиторы проникновения вируса, такие как н-доконазол, можно вводить с использованием устройств, раскрытых в настоящей заявке.

В одном варианте осуществления изобретение относится к устройству для интравагинального введения Прителивира или его соли, сольвата или полиморфа.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленным выше вариантом осуществления, где Прителивир выбран из группы, включающей Прителивир в

виде свободного основания и мезилатную соль Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, включающему композицию, включающую Прителивир в виде свободного основания и мезилатную соль Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где Прителивир включает Прителивир в виде свободного основания и/или мезилатную соль Прителивира. Можно использовать любые твердые состояния Прителивира, например аморфные формы или кристаллические формы, в любом из описанных выше и далее вариантов осуществления за исключением случаев, где это явным образом исключено.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную матрицу.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную матрицу, включающую силиконовый эластомер, но другие материалы, такие как термопластичные материалы, также можно использовать, как известно из уровня техники, например, полиуретан (PU), полиэтилен (PE), полипропилен (PP), этиленвинилацетат (EVA).

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную матрицу, включающую термопластичный полимер.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство представляет собой интравагинальное кольцо. В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, которое представляет собой микротаблетку, где указанная микротаблетка может быть с покрытием или без покрытия. Микротаблетки известны в данной области техники и могут включать ингредиенты, которые *per se* известны в данной области техники, например солубилизирующие агенты, стабилизаторы, гелеобразующие агенты, разбавители, разрыхлители, покрывающие агенты, диспергирующие агенты и т.п.

В другом варианте осуществления изобретение относится к интравагинальному кольцу, где интравагинальное кольцо представляет собой кольцо матричного типа, где лекарственное средство физически и/или молекулярно диспергировано в матрице.

В другом варианте осуществления изобретение относится к интравагинальному кольцу, где интравагинальное кольцо представляет собой кольцо резервуарного типа или кольцо многослойного/оболочечного типа, или кольцо с несколькими сердцевинами, или кольцо с вставляемой сердцевиной, или опрессованное металлическое пружинное кольцо, или кольцо любого другого известного типа.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного высвобождения Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для замедленного высвобождения Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для контролируемого высвобождения Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного и контролируемого длительного высвобождения Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство включает Прителивир в общем количестве по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 100 мг, по меньшей мере 150 мг, по меньшей мере 200 мг, по меньшей мере 225 мг, по меньшей мере 230 мг или по меньшей мере 240 мг.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного высвобождения Прителивира и где 50% анти-ВПГ эффективную концентрацию (EC_{50}) $\geq 0,03$ мкМ определяют по меньшей мере по прошествии 30 мин или по меньшей мере по прошествии 60 мин до по меньшей мере 24 ч в вагинальной жидкости после введения устройства.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного и

замедленного высвобождения Прителивира и где анти-ВПГ $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют по меньшей мере в течение 7 дней после введения устройства в вагинальной жидкости и/или в ткани влагалища и/или вульвы.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира и где анти-ВПГ $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют по меньшей мере в течение 14 дней после введения устройства в вагинальной жидкости и/или ткани влагалища и/или вульвы.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира и где анти-ВПГ $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют по меньшей мере в течение 21 дня после введения устройства в вагинальной жидкости и/или ткани влагалища и/или вульвы.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира и где анти-ВПГ $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют по меньшей мере в течение 28 дней после введения устройства в вагинальной жидкости и/или ткани влагалища и/или вульвы.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство включает Прителавир в количестве, выбранном из группы диапазонов, включающей 0,01-40,0, 0,1-20,0, 0,25-10,0, 0,25-7,5 и 0,25-1,0% мас./мас.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где устройство включает Прителавир в количестве, выбранном из диапазона 0,3-5,5% мас./мас., например 0,3-5,25% мас./мас.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 100 , ≤ 50 , ≤ 30 , ≤ 20 или ≤ 10 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 100 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 50 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 30 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 20 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 10 нМ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где концентрация Прителивира в плазме в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства составляет ≤ 50 , ≤ 30 , ≤ 20 или ≤ 10 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в плазме в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства составляет ≤ 50 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в плазме в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства составляет ≤ 30 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в плазме в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства составляет ≤ 20 нМ. В одном варианте осуществления концентрация Прителивира в плазме в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства составляет ≤ 10 нМ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где концентрация Прителивира в вагинальной жидкости или в ткани влагалища или вульвы в течение периода от 1 до 28 дней, например в течение периода от 1 до 14 дней, после введения устройства находится в пределах от 0,1 до 3000 мкМ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, отличающемуся тем, что суточная доза от 0,1 до 500,0 мкг высвобождается из кольца или микропланетки в период с дня 2 до дня 14 после введения устройства пациенту и/или где суточная доза от 0,1 до 50,0 мкг высвобождается из кольца в период с дня 14 до дня 28 после введения устройства.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, отличающемуся тем, что концентрация от 0,001 до 750 мкМ Прителивира присутствует в ткани влагалища 28 дней и/или около 2,0-250 мкг Прителивира на грамм ткани влагалища после введения устройства.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанное устройство включает по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент. В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанное устройство включает по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из группы противовирусных средств, противовоспалительных средств, анальгетиков, анестетиков, антибиотиков, гормонов и контрацептивных средств. Гормоны могут быть выбраны из группы, включающей половые гормоны и стероидные гормоны. Контрацептивное(ые) средство(а) может(могут) быть выбрано(ы) из группы, включающей негормональные и гормональные контрацептивные средства, например стероидные вещества для применения в гормонозаместительной терапии, такие как прогестагенные соединения (например, норэтиндрон ацетат и NESTORONEM™ (т.е. 16-метил-17 α -ацетокси-19-норпрегнен-3,20-дион)) и эстрогенные вещества (например, этинилэстрадиол) и другие стероидные соединения, полезные в гормонозаместительной терапии, прогестин, эстрадиол, соли 1,1,5,5-тетразамещенных дитиобиуретов с металлами в качестве спермиостатических агентов, легкие металлы, такие как натрий и калий, щелочноземельные металлы, такие как кальций и барий, и тяжелые металлы, такие как цинк, кадмий, олово, ртуть, медь, никель, хром, железо, марганец и кобальт, вводимые перорально в виде хелатов, которые, как было показано, образуют дитиобиуретные соли, которые действуют как противозачаточные средства и прерыватели беременности, бензилалконий хлорид, октоксинол-9, ноноксил-9, рицинолеиновую кислоту и фенолацетаты ртути, действующие в качестве спермицидов, или другие соединения, такие как прогестерон, хлормадион ацетат, норэтистерон ацетат, ципротерон ацетат, дезогестрел, левеноргестрел, другие природные и/или синтетические гестагены, антигестагены и гормональные аналоги с гестагенным или антигестагенным действием, а также гормональные соединения, которые быстро отщепляют по меньшей мере один гестаген после приема.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанное устройство включает по меньшей мере один дополнительный противовирусный активный ингредиент, где указанный ингредиент выбран из группы, включающей противовирусное средство против ВПГ, противовирусное средство против ВИЧ или оба противовирусных средства против ВПГ и ВИЧ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанные противовирусные средства против ВПГ выбраны из группы, включающей валациклоvir, ациклоvir, фамциклоvir, ганциклоvir, глицирризиновую кислоту, *Sambucus nigra*, прополис, L-лизин, доконазол, валганциклоvir или соль, сольват или комбинацию вышеперечисленных.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанные противовирусные средства против ВИЧ выбраны из группы, включающей дапивириин, тенофовир, дарунавир, эмтрицитабин, ламивудин, эфавиренц, ралтегравир, долутегравир, маравирик, рилпивирин или соль, сольват или комбинацию вышеперечисленных.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанное устройство высвобождает Прителивир *in vitro* в количестве от 10,0 до 500,0 мкг в день 1 и/или от 10,0 до 125 мкг через 14 дней в 1:1 об./об. растворе изопропанол:H₂O, например, как определено высоко-эффективной жидкостной хроматографией (ВЭЖХ). ВЭЖХ анализ, например, можно осуществить с использованием ВЭЖХ системы Agilent 1200 Series, состоящей из ВЭЖХ насоса для четырехкомпонентных систем, автоматического дозатора, встроенного в автоматическую линию дегазатора AF, детектора поглощения на двух длинах волн λ и нагревателя колонки. Можно использовать BDS Hypersil C18 (Thermo Scientific) колонку (длина 150 мм, внутр. диам. 4,6 мм, размер частиц 3 мкм). Подвижная фаза может включать 45% раствора 1% мас./об. ледяной уксусной кислоты и 55% метанола, подаваемых в изократическом режиме при скорости потока 1 мл/мин. Объем вводимой пробы может быть 25 мкл, температура колонки 25°C, и детекцию можно осуществить при 280 нм. Время хроматографирования для этого способа может быть 5 мин.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанное устройство высвобождает Прителивир *in vitro* при скорости от 0,1 до 500,0 мкг/день в 1:1 об./об. растворе изопропанол:H₂O, например, как определено методом ВЭЖХ.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления для использования в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции, вызывающей генитальный герпес. В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления для использования в способе лечения и/или профилактики передачи вируса генитального герпеса.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где вирус генитального герпеса выбран из порядка симплекс

вирусов. В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанный симплекс вирус выбран из ВПГ-1 и ВПГ-2. В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции, вызывающей генитальный герпес, в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, где подавляются вирусовыделение и генитальные поражения и рецидивы. В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции, вызывающей генитальный герпес, в соответствии с любым из предшествующих пунктов, где устройство предназначено для введения пациентам, нуждающимся в этом, выбранным из группы женщин, у которых диагностирована инфекция генитального герпеса, женщин, которые являются ВПГ-серопозитивными, женщин, у которых подозревается вирусная инфекция генитального герпеса, женщин, страдающих или у которых подозревается бактериальная или грибковая инфекция половых путей или негерпетическая вирусная инфекция половых путей, женщин, желающих забеременеть, беременных женщин, женщин, имеющих половые контакты с мужчинами, у которых диагностирована или подозревается инфекция половых путей, особенно инфекция ВПГ, женщин, являющихся реципиентами трансплантата органа или ожидающих трансплантации органа, женщин с ослабленным иммунитетом, женщин, имеющих половые контакты с мужчинами, являющихся реципиентами трансплантата органа или ожидающих трансплантации органа, женщин, имеющих половой акт с мужчинами с ослабленным иммунитетом, женщин, имеющих детей в возрасте от 0 до 18 лет, являющихся реципиентами трансплантата органа или ожидающих трансплантации органа или страдающих иммуносупрессией, женщин, страдающих ВИЧ или инфекций, вызванной папилломавирусом человека (ВПЧ).

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции, вызывающей генитальный герпес, в соответствии с любым из предшествующих пунктов, где первое устройство вводят и заменяют по меньшей мере одним дополнительным устройством, вводимым через 14-28 дней, и где каждое последующее устройство вводят через 14-28 дней для замены ранее введенного устройства.

В другом варианте осуществления изобретение относится к устройству в соответствии с представленными выше вариантами осуществления, где указанное устройство включает по меньшей мере два слоя, где по меньшей мере один внешний слой включает более высокую молярную концентрацию мезилатной соли Прителивира, чем свободного основания Прителивира, и где по меньшей мере один внутренний слой включает большее количество свободного основания Прителивира, чем мезилатной соли Прителивира.

В другом варианте осуществления изобретение относится к медицинскому набору, включающему по меньшей мере одно устройство в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления в подходящем контейнере и инструкции по применению в подходящей упаковке.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу получения устройства в соответствии с любым из предшествующих пунктов, включающему следующие стадии:

- a) смешивание биостабильного и биосовместимого полимера и Прителивира;
- b) инъекционное формование или экструдирование смеси, полученной на стадии a). Пресс-формы могут быть предварительно нагреты.

В другом варианте осуществления изобретение относится к способу получения устройства в соответствии с любым из предшествующих пунктов, включающему следующие стадии:

- a) смешивание биостабильного и биосовместимого термопластичного материала и Прителивира;
- b) инъекционное формование или экструдирование смеси, полученной на стадии a). Пресс-формы могут быть предварительно нагреты.

В следующих вариантах осуществления вагинальные кольца подходящего для человека размера (например, 56 мм внешн. диам. × 7,6 мм внутр. диам.) матричного типа из силиконового эластомера или термопластичного материала (или устройства, имеющие другие формы), содержащие либо 0,1-50 мг, например 25 мг, либо 250-500 мг, например 400 мг Прителивира, можно получить методом реакционного инъекционного формования смесей лекарственное средство+силикон. Например, Прителавир можно отвесить в полипропиленовый Speedmixer контейнер вместе с Частью А (40 г) и Частью В (40 г) силиконового эластомера DDU-4320. После смешивания смесь можно перенести в предварительно нагретые специальные пресс-формы для изготовления колец, подходящие для машины для инъекционного формования. Затем отвержденные кольца можно извлечь из пресс-форм.

Еще в одном варианте осуществления изобретение относится к способу лечения или профилактики/супрессии генитального герпеса, вызываемого ВПГ-1 или ВПГ-2, или профилактики/супрессии передачи генитального герпеса, вызываемого ВПГ-1 или ВПГ-2, или профилактики заражения генитальным герпесом, вызываемым ВПГ-1 или ВПГ-2, включающему введение субъекту, нуждающемуся в этом, устройству в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления.

Еще один вариант осуществления настоящего изобретения представляет собой способ лечения или

супрессии распространения инфекции ВПГ подтипа 1 или 2, или супрессии передачи инфекции ВПГ-1 или ВПГ-2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, устройства в соответствии с настоящим изобретением, обеспечивающего эффективное количество свободного основания Прителивира или мезилатной соли Прителивира.

Еще в одном варианте осуществления изобретение относится к медицинскому набору, включающему по меньшей мере одно устройство в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления в подходящем контейнере и инструкции по применению в подходящей упаковке.

Эксперименты.

Были осуществлены предварительные исследования для оценки эффективности высвобождающих Прителивир вагинальных колец для Прителивира в виде свободного основания и мезилатной соли Прителивира. Как свободное основание Прителивира, так и мезилатная соль Прителивира были успешно включены при нагрузке 25 и 400 мг в вагинальные кольца матричного типа, изготовленные из медицинского силиконового эластомера DDU-4320, полученного при отверждении в результате реакции присоединения. Проблем с отверждением не наблюдалось, и DSC анализ подтвердил присутствие кристаллического лекарственного средства в кольцах (как для Прителивира в виде свободного основания, так и для мезилатной соли Прителивира). Исследования высвобождения *in vitro* показали, что Прителивир высвобождался от колец, и было возможно достичь длительного высвобождения Прителивира с использованием вагинального кольцевого устройства.

ВЭЖХ для количественного определения Прителивира.

ВЭЖХ анализ осуществляли с использованием системы ВЭЖХ Agilent 1200 Series, состоящей из ВЭЖХ насоса для четырехкомпонентных систем, автоматического дозатора, встроенного в автоматическую линию дегазатора AF, детектора поглощения на двух длинах волн λ и нагревателя колонки. Использовали BDS Hypersil C18 (Thermo Scientific) колонку (длина 150 мм, внутр. диам. 4,6 мм, размер частиц 3 мкм). Подвижная фаза включала 45% раствора 1% мас./об. ледяной уксусной кислоты и 55% метанола, подаваемых в изократическом режиме при скорости потока 1 мл/мин. Объем вводимой пробы был 25 мкл, температура колонки составляла 25°C и детекцию осуществляли при 280 нм. Время хроматографирования для этого способа составляло 5 мин.

Дифференциальная сканирующая калориметрия.

Дифференциальную сканирующую калориметрию (DSC) Прителивира в образцах силиконового эластомера осуществляли с использованием DSCQ100 (TA Instruments) в стандартном режиме линейного изменения температуры нагревания. Образцы в алюминиевых чашах нагревали от комнатной температуры до 300°C при 10°C/мин.

Термогравиметрический анализ.

Термогравиметрический анализ (TGA) Прителивира в виде свободного основания осуществляли с использованием устройства TGA Q200 (TA Instruments) в стандартном режиме линейного изменения температуры нагревания. Образцы в алюминиевых чашах нагревали от комнатной температуры до 300°C при 10°C/мин. Все образцы анализировали в трех повторах.

Изготовление вагинальных колец матричного типа из силиконового эластомера.

Вагинальные кольца матричного типа из силиконового эластомера подходящего для человека размера (56 или $\times$ 7,6 мм внутр. диам.), содержащие либо 25, либо 400 мг Прителивира, получали методом реакционного инжекционного формования смесей лекарственное средство+силикон. Для 25 мг колец 272 мг свободного основания Прителивира или мезилатной соли Прителивира отвешивали в полипропиленовый Speedmixer контейнер вместе с Частью А (40 г) и Частью В (40 г) силиконового эластомера DDU-4320. После смешивания (Speedmixer DAK 150 FVZ-K; 3000 об/мин в течение 30 с) смесь перенесли в 60-мл одноразовый пластиковый шприц и инъецировали в предварительно нагретые (90°C) специальные двухполостные пресс-формы для изготовления колец, подходящие для лабораторной машины инжекционного формования. Через 3 мин отвержденные кольца извлекали из пресс-форм. Для 400 мг колец отвешивали 4325 мг свободного основания Прителивира или мезилатной соли Прителивира. Получали четыре образца каждого типа кольца.

Способ высвобождения *in vitro*.

Кольца с Прителивиром индивидуально помещали в стеклянные колбы с пробкой, содержащие 100 мл изопропанола/ H_2O . Колбы помещали во встряхивающий орбитальный шейкер (37°C, 60 об/мин). Пробы среды высвобождения (5 мл) брали каждые 24 ч в течение 14 дней с полной заменой 100 мл среды высвобождения в каждой точке отбора проб для поддержания условий достаточного растворения. Количественное определение концентраций Прителивира в виде свободного основания или мезилатной соли Прителивира в образцах осуществляли с использованием метода ВЭЖХ-УФ.

ВЭЖХ хроматограммы.

Фиг. 1 показывает репрезентативные ВЭЖХ хроматограммы для 8 мкг/мл растворов свободного основания Прителивира (А) и мезилатной соли Прителивира (В) в 1:1 смеси изопропанол/ H_2O . Главный пик каждой хроматограммы относится к свободному основанию Прителивиру (хроматограмма А) и мезилатной соли Прителивира (хроматограмма В) соответственно. Показаны характеристические пики с

наибольшим пиком на фиг. 1А при 2,887 мин и наибольшим пиком на фиг. 1В при 2,884.

Данные DSC и TGA.

DSC термограммы для Прителивира отдельно и в силиконовом эластомере представлены на фиг. 2 и 3. Значения для температуры начала (°C), температуры пика (°C) и энтальпии (ΔH , Дж/г) для каждого пика плавления представлены в табл. 1.

Таблица 1

Термические параметры для первичных переходов кристалл-расплав, наблюдаемые на DSC термограммах различных образцов Прителивира в виде свободного основания и мезилатной соли Прителивира (это отражает разбавляющий эффект силиконового эластомера)

Образец	Тепловой поток (ΔH , Дж/г)	Темп. начала (°C)	Темп. пика (°C)
Прителивир в виде свободного основания (как он поставляется)	56,14 $\pm$ 1,49	206,18 $\pm$ 0,35	207,65 $\pm$ 0,33
Мезилатная соль Прителивира (как поставляется)	77,26 $\pm$ 1,21	164,52 $\pm$ 0,83	169,45 $\pm$ 0,92
10% мас./мас. свободного основания Прителивира в силиконовом эластомере	8,41 $\pm$ 1,32	204,61 $\pm$ 1,76	207,71 $\pm$ 0,75
10% мас./мас. мезилатной соли Прителивира в силиконовом эластомере	8,95 $\pm$ 1,32	135,79 $\pm$ 2,83	162,24 $\pm$ 2,14

Прителивир показывает два тепловых перехода, меньший при 118°C (отнесенный за счет потери растворителя при кристаллизации и/или полиморфного перехода) и основной переход кристалл-расплав при 206°C (фиг. 2). Термическое разложение начинается при температуре около 215°C, о чем свидетельствует значительная потеря массы на кривой TGA (фиг. 2). Совершенно аналогичные тепловые характеристики наблюдаются для свободного основания Прителивира при его включении в силиконовый эластомер в концентрации 10% мас./мас. (фиг. 3); первичный переход кристаллического вещества в расплав при 205°C подтверждает, что свободное основание Прителивира, по меньшей мере, частично присутствует в дисперсном состоянии (т.е. в виде кристаллического твердого вещества) в кольцевой матрице. Уменьшенный тепловой поток для образца свободного основания Прителивира+силикон по сравнению со свободным основанием Прителивира (в том виде, как он поставляется). Поставляемый материал в форме мезилатной соли Прителивира показал очень широкий переход в диапазоне от 110 до 170°C (фиг. 4) с признаками разложения лекарственного средства выше 210°C. Исходя из прилагаемых данных TGA (фиг. 4) оказалось, что этот широкий переход обусловлен двумя процессами: потеря растворителя между 120 и 160°C (следует обратить внимание на потерю массы на кривой TGA) с последующим плавлением кристаллической мезилатной соли Прителивира при 170°C (без потери массы на кривой TGA). Такие же термические переходы в основном наблюдаются и в образце мезилатной соли Прителивира+силикон (фиг. 5); это также говорит о том, что кристаллическая мезилатная соль Прителивира присутствует в силиконовом эластомере. Для лучшей интерпретации этих кривых может потребоваться дополнительная информация о лекарственных материалах и растворителях, из которых они были перекристаллизованы. Соответственно было установлено, что включение Прителивира в силиконовый эластомер не оказывало влияния на кристаллическую природу соединения. Очевидно это связано с растворением кристаллического лекарственного средства в полимере с последующим проникновением сольонилизованного лекарственного средства через полимер.

Данные высвобождения *in vitro*.

Как свободное основание Прителивира, так и мезилатная соль Прителивира эффективно высвобождались из вагинальных колец матричного типа, изготовленных из силиконового эластомера. Различные профили ежедневного высвобождения в зависимости от времени (фиг. 6А) показали типичное поведение матричного типа, включающее относительно высокий выброс в день 1, связанный со свойствами кольца, обеспечивающими немедленное высвобождение, с последующим постоянным уменьшением количества, высвобождаемого в последующие дни, подтверждая потенциал для пролонгированного высвобождения. Высвобождение сильно зависело как от начальной загрузки лекарственного средства, так и от типа лекарственного средства, при этом наблюдался следующий порядок: 400 мг свободного основания Прителивира >400 мг мезилатной соли Прителивира >25 мг свободного основания Прителивира >25 мг мезилатной соли Прителивира. Графики кумулятивное высвобождение vs. время (фиг. 6В) и кумулятивное

высвобождение vs квадратный корень времени (фиг. 6С) строили на основании данных ежедневного высвобождения. Прямолинейные профили ($R^2 \geq 0,995$), наблюдаемые для графиков кумулятивное высвобождение vs квадратный корень времени (фиг. 6С), указывают на то, что высвобождение свободного основания Прителивира и мезилатной соли Прителивира из колец определяется кинетикой $t_{1/2}$, что указывает на контролируемый проницаемостью (диффузией) механизм высвобождения лекарственного средства. Сравнительные значения для высвобождения свободного основания Прителивира и мезилатной соли Прителивира из колец представлены в табл. 2. С использованием колец, представленных в качестве примера в настоящей заявке, можно выгодным образом достичь замедленного высвобождения Прителивира в течение по меньшей мере двух недель.

Таблица 2

Сравнительные значения для высвобождения Прителивира и мезилатной соли Прителивира из вагинальных колец матричного типа

Тип кольца	Среднее высвобождение День 1 (мкг)	Среднее высвобождение День 14 (мкг)	Кумулятивное высвобождение День 14 (мкг)	Скорость высвобождения (мкг/день)
Прителивир в виде свободного основания 25 мг	122,17	24,77	604,13	177,0
Мезилатная соль Прителивира 25 мг	30,37	-	178,79	55,5
Прителивир в виде свободного основания 400 мг	443,45	102,16	2,495,52	752,5
Мезилатная соль Прителивира 400 мг	243,75	73,16	1,464,56	456,7

Результаты исследования ясно демонстрируют потенциал для немедленного высвобождения более высокого количества в день 1 с последующим контролируемым замедленным высвобождением свободного основания Прителивира и мезилатной соли Прителивира из вагинальных кольцевых устройств из силиконового эластомера. Полученные профили высвобождения *in vitro* являются типичными для устройств матричного типа, в которых лекарственное средство присутствует выше его концентрации насыщения в полимерной матрице. Твердые частицы лекарственного средства обеспечивают резервуар внутри кольца для пополнения растворенных молекул лекарственного средства, которые высвободились. Это приводит к кинетике высвобождения лекарственного средства как функции от 'квадратного корня времени', что подтверждается линейным графиком кумулятивное высвобождение vs квадратный корень времени. На основании РК данных мезилатная соль Прителивира является явно предпочтительной формой лекарственного средства для введения с использованием вагинального кольца. Предполагается, что форма свободного основания Прителивира является более гидрофобной, чем форма мезилатной соли, что обеспечивает неожиданно повышенную растворимость в силиконовом эластомере и, в свою очередь, повышенные скорости проникновения через матрицу из силиконового эластомера.

РК исследования у приматов с использованием вагинальных колец, содержащих Прителивир в виде свободного основания.

План исследования.

Исследование осуществляли в четырех отдельных дозовых фазах с 28-дневным выборочным периодом после фаз 1 и 2 (7-дневный период вымывания между дозами). Вагинальные кольца исследовали для свободного основания Прителивира и мезилатной соли Прителивира при двух уровнях доз на лекарственную форму. Исследуемые вещества вводили в виде вагинальных колец в фазах 1 и 2 самкам обезьян. План исследования представлен ниже в табл. 3.

Таблица 3

План исследования

Фаза исследования	Группа	Уровень доз (мг)	Лечение	Лекарственная форма	Продолжительность лечения	Период наблюдения
1	1	40	Прителивир в виде свободного основания	Вагинальное кольцо	1 × 28 дней	29 дней
	2	49,6	Мезилатная соль Прителивира			
2	1	240	Прителивир в виде свободного основания	Вагинальное кольцо	1 × 28 дней	29 дней
	2	297	Мезилатная соль Прителивира			

Брали образцы крови, вагинальной жидкости и ткани для определения концентрации, как описано в следующих разделах.

Таблица 4

Группы лечения

Группа	Количество животных	Лечение
1	4	Прителивир в виде свободного основания
2	3	Мезилатная соль Прителивира

Исследуемое вещество и лекарственная форма.

Лекарственная форма, исследуемое вещество, содержание лекарственного вещества и номера партий представлены в таблице ниже.

Таблица 5

Исследуемое вещество и лекарственная форма

Фаза исследования	Исследуемое вещество	Лекарственная форма	Содержание лекарственного вещества (мг)	Размер кольца (мм)
1	Прителивир в виде свободного основания	Вагинальное кольцо	40	20 × 4,5
	Мезилатная соль Прителивира	Вагинальное кольцо	49,6	20 × 4,5
2	Прителивир в виде свободного основания	Вагинальное кольцо	240	20 × 4,5
	Мезилатная соль Прителивира	Вагинальное кольцо	297	20 × 4,5

Фармакокинетика в крови.

Образцы венозной крови брали у всех животных в следующих временных точках относительно введения препарата.

Таблица 6

Взятие образцов крови

Фаза	Образец	Время взятия образца (после введения препарата)
1	Кровь	0 ч (перед введением препарата), 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, затем в день 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28
2	Кровь	0 ч (перед введением препарата), 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, затем в день 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28

Участок взятия образца крови Бедренный участок

Объем крови 1,0 мл

Антикоагулянт Для образцов фазы 1, только день 1-3, кровь собирали в стандартные HLS флаконы, содержащие литий-гепарин и 20 мкл водного раствора фосфорной кислоты (3,5 молярный). Затем кровь собирали в пробирки, содержащие только литий-гепарин. Плазму получали из всех образцов путем центрифугирования. Образцы помечали соответствующим образом и хранили замороженными при низкой температуре (-20°C или ниже) до анализа

Общее количество образцов 350

крови

Взятие образцов вагинальной жидкости.

Образцы вагинальной жидкости брали у всех животных в следующих временных точках относительно введения препарата.

Таблица 7

Взятие образцов вагинальной жидкости

Фаза	Образец	Время взятия образца (после введения препарата)
1	Вагинальная жидкость	0 ч (перед введением препарата), 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, затем в день 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28
2	Вагинальная жидкость	0 ч (перед введением препарата), 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, затем в день 2, 3, 4, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 28

Образцы брали с использованием губок Weck-Cel® (удерживали на месте во влагалище в течение 1 мин, а затем переносили в пробирку сразу после взятия образца). Все губки Weck-Cel® и пробирки для хранения взвешивали (с точностью до 1 мг) как до, так и после взятия образцов для оценки массы собранных образцов жидкости. Губки Weck-Cel® предварительно не смачивали для взятия образцов вагинальной жидкости. Образцы соответствующим образом маркировали и хранили в отдельных 15-мл полипропиленовых пробирках замороженными при низких температурах (-20°C или ниже) до анализа.

Бульварные и вагинальные биопсии.

Бульварные и вагинальные биопсии брали у всех животных в следующих временных точках относительно введения препарата.

Таблица 8

Биопсии

Фаза	Образец	Время взятия образца (после введения препарата)
1	Бульварные и вагинальные биопсии	День 28
2	Бульварные и вагинальные биопсии	День 28

Для получения образцов брали биопсии с использованием подходящего инструмента для биопсии. Образцы биопсии замораживали на сухом льду после сбора и хранили глубоко замороженными (-20°C или ниже) до анализа.

Анализ образцов.

После подходящего разбавления образцы плазмы и вагинальной жидкости анализировали на ВЭЖХ системе Waters на колонке Acquity UPLC-HSS PFP с частицами 1,8 мкм (100×2,1 мм) путем градиентного элюирования с использованием 0,1% муравьиной кислоты и метанола, содержащего 0,1% муравьиной кислоты. Для детекции использовали времяпролетный масс-спектрометр (Xevo GS-2 QTOF, Waters), работающий в режиме положительной ионизации (MSe анализ). Образцы анализировали на содержание свободного основания Прителивира.

Результаты.

Исследование было разработано для получения информации о времени, в течение которого концентрации испытываемого соединения в плазме и вагинальной жидкости/ткани оставались неизменными после однократного интравагинального введения колец самкам обезьян *Cynomolgus*. Целью данного исследования было определение безопасности и переносимости колец, нагруженных Прителивиром, а также системной и локальной экспозиции (плазма, вагинальная жидкость, вагинальная и вульварная ткань, соответственно). Локальные экспозиции сравнивали с данными об эффективности Прителивира *in vitro*, чтобы получить представление о начальных фармакокинетических/фармакодинамических (PK/PD) параметрах для вагинальных колец, т.е. оценить потенциальную способность нагруженного Прителивиром кольца подавлять репликацию вируса в ткани-мишени. Табл. 9 представляет обзор EC_{50} значений Прителивира для ВПГ-1 и ВПГ-2. Источник данных: Field, H.J. et al., Baseline sensitivity of HSV-1 and HSV-2 clinical isolates and defined acyclovir-resistant strains to the helicase-primase inhibitor pritelivir. *Antiviral Res.* 2013, 100(2): p. 297-9. EC_{50} =50% эффективная концентрация.

Таблица 9

Обзор EC_{50} значений Прителивира для ВПГ-1 и ВПГ-2

Тип вируса	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкг/л)
ВПГ-1	0,026	10,5
ВПГ-2	0,030	12,1

Разовые вагинальные дозы Прителивира, вводимые при помощи колец с нагрузками 40 или 240 мг свободного основания Прителивира и 49,6 или 297 мг Прителивира мезилата, не приводили к каким-либо неблагоприятным результатам, что касается клинических признаков или массы тела. В фазе 1 и 2 исследования концентрации Прителивира определяли в плазме, влагалищной жидкости и ткани вплоть до 28 дней после введения вагинальных колец, содержащих 40 и 240 мг свободного основания Прителивира (группа 1) или 49,6 и 297 мг мезилатной соли Прителивира (группа 2), самкам обезьян. Было обнаружено, что все концентрации Прителивира в плазме находятся в низком наномолярном диапазоне (<132 нМ или <54 мкг/л). Максимальные концентрации в плазме достигались через 2-4 дня после введения вагинального кольца. В дальнейшем концентрация снижалась вплоть до дня 4 (фаза 1) или до дня 10 (фаза 2) до достижения плато. После этого концентрация в плазме оставалась неизменной до дня 14 или дольше, например до дня 28.

Концентрации в плазме показали высокую межиндивидуальную вариабельность с коэффициентами вариации до 90%. Было обнаружено, что концентрации в плазме увеличиваются дозозависимым образом, но субпропорционально для обоих испытываемых веществ. Таким образом, системная экспозиция Прителивира у обезьян *Cynomolgus* оказалась низкой после однократного интравагинального введения свободного основания или мезилатной соли Прителивира с использованием кольца матричного типа. С другой стороны, как ожидалось, концентрации в ткани были выше EC_{50} . Типичные профили концентрация vs. время можно наблюдать во влагалищной жидкости после интравагинального введения колец с немедленным высвобождением, содержащих свободное основание Прителивира или мезилатную соль Прителивира. Максимальные концентрации были обнаружены непосредственно после введения колец. Концентрации постоянно снижались до достижения плато к дню 4-10. Было обнаружено, что концентрации Прителивира во влагалищной жидкости увеличиваются более чем пропорционально дозе от фазы 1 до фазы 2 для обоих испытываемых веществ.

Вагинальные и вульварные биопсии брали через 28 дней после введения интравагинальных колец. Поскольку биопсии не взвешивали перед экстракцией, их массу определяли на основании данных аналогичных исследований с использованием тех же условий для биопсии. Из этого исследования использовали для расчета минимальную, максимальную и среднюю массу биопсии. Эти биопсии варьировались по массе от 0,7 до 6,3 мг, в среднем 2,95 мг. Для всех расчетов предполагалось, что 1 кг ткани равен 1 л воды.

В фазе 1 сопоставимые концентрации были обнаружены в вагинальной и вульварной ткани после введения вагинальных колец, содержащих свободное основание или мезилатную соль Прителивира. В фазе 2 повышение дозы в 6 раз приводило к 2-кратному увеличению концентрации во влагалищной ткани для свободного основания Прителивира и к 10-кратному увеличению концентрации во влагалищной ткани для мезилатной соли Прителивира. Концентрации в вульварной ткани повышались сопоставимым образом.

Как правило, концентрации Прителивира в плазме, вагинальной жидкости и ткани, как было обнаружено, были выше после введения колец с мезилатной солью Прителивира по сравнению с кольцами со свободным основанием. Свободное основание обеспечивало более низкие концентрации в плазме по сравнению с мезилатной солью, что является преимуществом, если требуется только низкое системное воздействие.

Таблица 10

Концентрация в плазме (в мкг/л) свободного основания Прителивира после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 40 мг свободного основания Прителивира, самкам обезьян - фаза 1, группа 1

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/л)						
	114	116	118	120	Среднее значение	SD	%CV
0	2,70 ^a	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	2,44 ^a	4,73	3,11 ^a	nd	3,43 ^b	1,17	34,3
0,0833	nd	6,03	4,53	nd	5,28	1,06	20,1
0,167	nd	6,90	7,56	2,38 ^a	5,61 ^b	2,82	50,3
0,333	2,22 ^a	8,54	10,9	3,97	6,40 ^b	4,00	62,5
2	4,07	11,6	18,3	6,75	10,2	6,23	61,2
3	4,80	7,29	18,4	6,30	9,20	6,22	67,6
4	3,21 ^a	3,41 ^a	5,30	3,51 ^a	3,86 ^b	0,972	25,2
7	3,55 ^a	3,22 ^a	3,86 ^a	4,00	3,66 ^b	0,345	9,43
10	3,92 ^a	3,02 ^a	3,74 ^a	2,75 ^a	3,36 ^b	0,563	16,8
14	2,81 ^a	2,83 ^a	4,32	3,29 ^a	3,31 ^b	0,708	21,4
17	2,64 ^a	4,08	3,48 ^a	2,59 ^a	3,20 ^b	0,716	22,4
21	nd	3,00 ^a	3,08 ^a	2,67 ^a	2,91 ^b	0,218	7,49
24	nd	3,21 ^a	nd	2,77 ^a	2,99 ^b	0,311	10,4
28	2,60 ^a	2,76 ^a	3,00 ^a	nd	2,79 ^b	0,204	7,33

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено,

a: ниже нижнего предела количественного определения (9,93 нМ, 4,0 мкг/л),

b: рассчитано со значениями ниже нижнего предела количественного определения.

Таблица 11

Концентрация в плазме (в мкг/л) свободного основания Прителивира после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 49,6 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян - фаза 1, группа 2

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/л)					
	418	422	426	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0833	3,10 ^a	nd	nd	nc	nc	nc
0,167	2,35 ^a	nd	nd	nc	nc	nc
0,333	4,10	3,88 ^a	nd	3,99 ^b	0,151	3,79
2	6,00	8,59	5,13	6,58	1,80	27,4
3	9,29	28,9	7,40	15,2	11,9	78,4
4	5,66	4,55	5,58	5,26	0,619	11,8
7	4,71	3,84 ^a	4,26	4,27	0,434	10,2
10	3,40 ^a	3,62 ^a	3,44 ^a	3,49 ^b	0,121	3,47
14	nd	2,99 ^a	2,60 ^a	2,79 ^b	0,277	9,93
17	nd	nd	2,52 ^a	nc	nc	nc
21	2,84 ^a	2,47 ^a	nd	2,66 ^b	0,263	9,90
24	nd	nd	nd	nc	nc	nc
28	2,43 ^a	nd	nd	nc	nc	nc

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено,

a: ниже нижнего предела количественного определения (9,93 нМ, 4,0 мкг/л),

b: рассчитано со значениями ниже нижнего предела количественного определения.

Таблица 12

Концентрация в плазме (в мкг/л) свободного основания Прителивира после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 240 мг свободного основания Прителивира, самкам обезьян - фаза 2, группа 1

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/л)						
	114	116	118	120	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	nd	2,96 ^a	nd	nd	nc	nc	nc
0,0833	nd	4,41	2,95 ^a	nd	3,68 ^b	1,03	28,0
0,167	2,82 ^a	8,45	4,56	2,49 ^a	4,58 ^b	2,74	59,7
0,333	3,78 ^a	10,1	5,80	3,79 ^a	5,87 ^b	2,98	50,8
2	10,1	23,0	9,89	nd	14,3	7,53	52,6
3	15,6	26,8	15,2	10,2	17,0	7,01	41,3
4	13,9	26,0	16,1	12,2	17,0	6,18	36,3
7	11,8	16,4	14,2	10,3	13,1	2,68	20,4
10	8,27	9,46	9,04	8,43	8,80	0,553	6,28
14	6,33	9,48	8,33	10,6	8,70	1,84	21,1
17	5,58	10,8	9,84	8,41	8,67	2,29	26,4
21	6,02	7,78	8,37	5,71	6,97	1,30	18,7
24	4,96	9,71	11,3	9,86	8,97	2,77	30,9
28	5,57	12,7	9,32	7,55	8,79	3,03	34,5

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено,

a: ниже нижнего предела количественного определения (9,93 нМ, 4,0 мкг/л),

b: рассчитано со значениями ниже нижнего предела количественного определения.

Таблица 13

Концентрация в плазме (в мкг/л) свободного основания Прителивира после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 297 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян - фаза 2, группа 2

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/л)					
	418	422	426	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0833	nd	nd	2,62 ^a	nc	nc	nc
0,167	nd	5,71	3,47 ^a	4,59 ^b	1,58	34,5
0,333	2,43 ^a	16,3	5,39	8,03 ^b	7,29	90,7
2	15,5	32,8	13,2	20,5	10,7	52,4
3	16,7	53,3	21,1	30,4	20,0	65,8
4	15,5	38,6	20,7	24,9	12,1	48,7
7	24,4	18,5	16,3	19,7	4,20	21,3
10	nd	nd	9,76	nc	nc	nc
14	nd	9,40	8,06	8,73	0,952	10,9
17	9,46	4,79	5,32	6,52	2,56	39,2
21	5,47	5,08	3,90 ^a	4,82 ^b	0,816	16,9
24	4,29	5,70	nd	5,00	0,997	20,0
28	5,44	7,51	5,16	6,04	1,29	21,3

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено,

a: ниже нижнего предела количественного определения (9,93 нМ, 4,0 мкг/л),

b: рассчитано со значениями ниже нижнего предела количественного определения.

Таблица 14

Концентрация (в мкг/мл) свободного основания Прителивира в вагинальной жидкости после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 40 мг свободного основания Прителивира, самкам обезьян - фаза 1, группа 1

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/мл)						
	114	116	118	120	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	7,74	3,51	31,9	1,67	11,2	14,0	125
0,0833	9,21	3,19	25,6	0,547	9,65	11,3	117
0,167	4,76	2,25	21,6	1,39	7,50	9,51	127
0,333	2,38	0,0880	14,4	1,85	4,68	6,56	140
2	0,306	0,0172	2,81	0,0645	0,800	1,35	168
3	0,565	0,191	1,15	0,725	0,657	0,396	60,3
4	0,937	0,101	0,346	0,151	0,384	0,384	100
7	0,583	0,0748	0,239	0,0885	0,246	0,236	96,0
10	0,191	0,0143	0,274	0,575	0,264	0,234	88,7
14	0,103	0,0817	0,127	0,201	0,128	0,0521	40,6
17	0,137	0,0348	0,467	0,159	0,199	0,186	93,5
21	0,0000	0,241	0,434	0,272	0,237	0,179	75,6
24	0,481	0,0000	1,14	0,828	0,612	0,489	40,4
28	0,712	0,0000	1,66	0,185	0,639	0,744	87,7

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено.

Таблица 15

Концентрация (в мкг/мл) свободного основания Прителивира в вагинальной жидкости после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 49,6 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян - фаза 1, группа 2

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/мл)					
	418	422	426	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	103	177	92,0	124	46,3	37,4
0,0833	201	138	60,5	133	70,4	52,9
0,167	110	122	8,96	80,2	62,1	77,3
0,333	112	53,1	6,24	57,1	53,0	92,8
2	12,7	6,42	8,48	9,20	3,20	34,8
3	18,4	21,6	2,24	14,1	10,4	73,7
4	16,3	2,43	8,43	9,05	6,95	76,8
7	23,0	4,98	7,52	11,8	9,73	82,3
10	1,31	0,189	1,41	0,969	0,677	69,9
14	2,18	0,0000	13,7	5,28	7,33	139
17	1,13	0,105	0,638	0,623	0,511	82,0
21	0,455	0,334	14,0	4,91	7,83	159
24	4,11	0,732	2,50	2,45	1,69	69,1
28	1,64	2,00	0,184	1,27	0,961	75,4

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено.

Таблица 16

Концентрация (в мкг/мл) свободного основания Прителивира в вагинальной жидкости после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 240 мг свободного основания Прителивира, самкам обезьян - фаза 2, группа 1

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/мл)						
	114	116	118	120	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	3,51	60,7	126	41,7	58,0	51,3	nc
0,0833	26,1	22,1	63,8	1,36	28,3	26,0	88,4
0,167	34,6	29,5	48,5	40,1	38,2	8,15	91,8
0,333	38,8	50,0	73,2	14,2	44,1	24,5	21,3
2	19,2	16,5	67,3	11,2	28,5	26,1	55,6
3	14,0	2,29	11,2	10,8	9,57	5,06	91,3
4	7,04	4,99	21,9	5,27	9,80	8,13	52,9
7	3,19	1,68	6,84	1,04	3,19	2,60	82,9
10	1,89	1,77	12,9	4,23	5,21	5,28	81,5
14	0,912	1,30	5,37	3,32	2,72	2,06	101
17	3,96	1,13	9,97	1,93	4,25	4,00	75,5
21	4,21	1,17	9,02	0,254	3,66	3,95	94,1
24	2,77	5,48	7,89	2,36	4,63	2,58	108
28	4,04	2,19	6,29	3,50	4,00	1,71	55,7

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено.

Таблица 17

Концентрация (в мкг/мл) свободного основания Прителивира в вагинальной жидкости после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего 297 мг мезилатной соли Прителивира, самкам обезьян - фаза 2, группа 2

Время (д)	Концентрация свободного основания Прителивира (мкг/мл)					
	418	422	426	Среднее значение	SD	%CV
0	nd	nd	nd	nc	nc	nc
0,0417	1318	2117	2304	1913	524	27,4
0,0833	2352	2387	1006	1915	787	41,1
0,167	1114	868	1232	1071	186	17,3
0,333	702	1333	850	962	330	34,3
2	26,5	680	156	287	346	120
3	406	74,0	17,9	166	210	126
4	537	14,8	513	355	295	83,1
7	105	1140	6,15	417	628	151
10	69,4	23,9	9,32	34,2	31,3	91,6
14	15,9	3,72	15,0	11,6	6,80	58,8
17	8,87	8,41	10,3	9,21	1,01	11,0
21	23,0	17,4	8,96	16,4	7,05	42,9
24	10,2	7,32	1,87	6,47	4,24	65,6
28	10,9	3,00	11,2	8,37	4,65	55,6

nc: не рассчитывали,

nd: не обнаружено.

Таблица 18

Концентрация в ткани влагалища (в мкг/г) свободного основания Прителивира после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего Прителливир в виде свободного основания или мезилатную соль Прителивира, самкам обезьян - фазы 1 и 2

Фаза	Исследуемое вещество	Доза	Животное по.	Концентрация (мкг/г)			
				Мин.	Макс.	Среднее значение	%CV
1	Прителливир в виде	40 мг	114	1,98	17,9	4,24	132
	свободного основания		116	<2,0	<2,0	<2,0	127
			118	0,0694	0,625	0,148	
			120	<2,0	<2,0	<2,0	
	Мезилатная соль Прителивира	49,6 мг	418	0,103	0,929	0,220	
			422	1,94	17,5	4,15	
			426	<2,0	<2,0	<2,0	
2	Прителливир в виде свободного основания	240 мг	114	0,135	1,21	0,288	115
			116	6,10	54,9	13,0	
			118	0,599	5,39	1,28	
			120	2,62	23,6	5,59	
	Мезилатная соль Прителивира	297 мг	418	2,80	25,2	5,98	117
			422	4,18	37,6	8,92	
			426	25,1	226	53,6	

<2,0, <0,005: ниже нижнего предела количественного определения (0,005 мкМ, 2,0 мкг/л).

Примечание: расчеты осуществляли исходя из того, что 1 л=1 кг.

Таблица 19

Концентрация в ткани вульвы (в мкг/г) свободного основания Прителивира после интравагинального введения вагинального кольца, содержащего Прителливир в виде свободного основания или мезилатную соль Прителивира, самкам обезьян - фазы 1 и 2

Фаза	Исследуемое вещество	Доза	Животное по.	Концентрация (мкг/г)			
				Мин.	Макс.	Среднее значение	%CV
1	Прителливир в виде	40 мг	114	0,370	3,33	0,791	121
	свободного основания		116	<2,0	<2,0	<2,0	54,2
			118	0,0149	0,134	0,0318	
			120	0,0825	0,742	0,176	
	Мезилатная соль Прителивира	49,6 мг	418	0,150	1,35	0,320	
			422	0,340	3,06	0,726	
			426	0,137	1,24	0,293	
2	Прителливир в виде свободного основания	240 мг	114	0,293	2,63	0,625	80,8
			116	0,0944	0,849	0,202	
			118	0,642	5,78	1,37	
			120	0,171	1,54	0,364	
	Мезилатная соль Прителивира	297 мг	418	0,697	6,27	1,49	111
			422	2,08	18,7	4,44	
			426	8,58	77,2	18,3	

<2,0, <0,005: ниже нижнего предела количественного определения (0,005 мкМ, 2,0 мкг/л).

Примечание: расчеты осуществляли исходя из того, что 1 л=1 кг.

Варианты осуществления изобретения

1. Устройство для интравагинального введения Прителивира.
2. Устройство в соответствии с вариантом осуществления 1, где Прителливир выбран из группы, включающей свободное основание Прителивира и мезилатную соль Прителивира.
3. Устройство в соответствии с вариантом осуществления 1, включающее композицию, включающую свободное основание Прителивира и/или мезилатную соль Прителивира.
4. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-3, где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную матрицу.
5. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-4, где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную матрицу, включающую силиконовый эластомер.
6. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-5, где устройство представля-

ет собой интравагинальное кольцо.

7. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где устройство является подходящим для немедленного высвобождения Прителивира.

8. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где устройство является подходящим для замедленного высвобождения Прителивира.

9. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где устройство является подходящим для контролируемого высвобождения Прителивира.

10. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира.

11. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-6, где устройство является подходящим для немедленного и контролируемого замедленного высвобождения Прителивира.

12. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-11, где устройство включает Прителавир в общем количестве по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 100 мг, по меньшей мере 150 мг, по меньшей мере 200 мг, по меньшей мере 225 мг, по меньшей мере 230 мг или по меньшей мере 240 мг.

13. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-7 и 10-12, где устройство является подходящим для немедленного высвобождения Прителивира и где эффективную против вируса простого герпеса концентрацию $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют в вагинальной жидкости через 24 ч после введения устройства.

14. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-8 и 10-13, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира и где эффективную против вируса простого герпеса концентрацию $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют в вагинальной жидкости и/или ткани влагалища и/или вульвы по меньшей мере в течение 7 дней после введения устройства.

15. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-14, где Прителавир присутствует в количестве, выбранном из группы диапазонов, включающей 0,01-40,0, 0,1-20,0, 0,25-10,0, 0,25-7,5 и 0,25-1,0% мас./мас.

16. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-15, где Прителавир присутствует в количестве, выбранном из диапазона 0,3-5,5% мас./мас.

17. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-16, где концентрация Прителивира в образце плазмы субъекта, принимающего указанное устройство, в течение периода от 1 до 28 дней после введения указанного устройства составляет ≤ 100 , ≤ 50 , ≤ 30 , ≤ 20 или ≤ 10 нМ.

18. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-17, где концентрация Прителивира в плазме в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства составляет ≤ 50 , ≤ 30 , ≤ 20 или ≤ 10 нМ.

19. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-18, где концентрация Прителивира в вагинальной жидкости или в ткани влагалища или вульвы в течение периода от 1 до 28 дней после введения устройства находится в пределах от 0,1-3,000 мкМ в период от дня 2 до дня 14 после введения.

20. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-19, отличающееся тем, что суточная доза 0,1-500,0 мкг высвобождается из кольца в период от дня 2 до дня 14 после введения устройства пациенту, и/или тем, что суточная доза 0,1-50,0 мкг высвобождается из кольца в период от дня 14 до дня 28 после введения устройства.

21. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-20, отличающееся тем, что концентрация 0,001-750 мкМ Прителивира присутствует в ткани влагалища 28 дней и/или около 2,0 до 250 мкг Прителивира на грамм ткани влагалища после введения устройства.

22. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-21, где указанное устройство включает по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент.

23. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-22, где указанное устройство включает по меньшей мере один дополнительный активный ингредиент, выбранный из группы противовирусных средств, противовоспалительных средств, анальгетиков, анестетиков, антибиотиков, гормонов.

24. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-23, где указанное устройство включает по меньшей мере один дополнительный противовирусный активный ингредиент, где указанный ингредиент выбран из группы, включающей противовирусное средство против ВПГ, противовирусное средство против ВИЧ или оба противовирусных средства против ВПГ и ВИЧ.

25. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 22-24, где указанные противовирусные средства против ВПГ выбраны из группы, включающей валацикловир, ацикловир, фамцикловир, пенцикловир, ганцикловир, глицирризиновую кислоту и ее производные, Sambucus nigra, прополис, L-лизин, доконазол, валганцикловир или соль, сольват или комбинацию вышеуказанных.

26. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 22-24, где указанные противовирусные средства против ВИЧ выбраны из группы, включающей тенофовир, эмтрицитабин, ламивудин,

эфауиренц, ралтегравир, долутегравир, маравирик, рилпивирин или соль, сольват или комбинацию вышеуказанных.

27. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-26, где указанное устройство высвобождает Прителивир *in vitro* в количестве от 10,0 до 500,0 мкг в день 1 и/или от 10,0 до 125 мкг через 14 дней в 1:1 об./об. растворе изопропанол:Н₂O, как определено методом ВЭЖХ.

28. Устройство в соответствии с любым из вариантов осуществления 1-27, где указанное устройство высвобождает Прителивир *in vitro* при скорости 0,1-500,0 мкг/день в 1:1 об./об. растворе изопропанол:Н₂O, как определено методом ВЭЖХ.

29. Устройство в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции генитального герпеса.

30. Устройство в соответствии с любым из предшествующих пунктов для применения в способе лечения и/или профилактики передачи вируса генитального герпеса.

31. Устройство для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции генитального герпеса в соответствии с вариантами осуществления 29 и 30, где вирус генитального герпеса выбран из порядка симплекс вирусов.

32. Устройство для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции генитального герпеса в соответствии с вариантами осуществления 29-31, где указанный симплекс вирус выбран из вируса простого герпеса 1 и вируса простого герпеса 2.

33. Устройство для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции генитального герпеса в соответствии с любым из вариантов осуществления 29-32, где подавляются вирус-выделение и генитальные поражения и рецидивы.

34. Устройство для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции генитального герпеса в соответствии с любым из вариантов осуществления 29-33, где устройство предназначено для введения пациентам, нуждающимся в этом, выбранным из группы женщин, у которых диагностирована вирусная инфекция генитального герпеса, женщин, которые являются ВПГ-серопозитивными, женщин, у которых подозревается вирусная инфекция генитального герпеса, женщин, страдающих или у которых подозревается бактериальная или грибковая инфекция половых путей или негерпетическая вирусная инфекция половых путей, женщин, желающих забеременеть, беременных женщин, женщин, имеющих половые контакты с мужчинами, у которых диагностирована или подозревается инфекция половых путей, особенно вирусная инфекция простого герпеса, женщин, являющихся реципиентами трансплантата органа или ожидающих трансплантации органа, женщин с ослабленным иммунитетом, женщин, имеющих половые контакты с мужчинами, являющихся реципиентами трансплантата органа или ожидающих трансплантации органа, женщин, имеющих половой акт с мужчинами с ослабленным иммунитетом, женщин, имеющих детей в возрасте от 0 до 18 лет, являющихся реципиентами трансплантата органа или ожидающих трансплантации органа или страдающих иммуносупрессией, женщин, страдающих ВИЧ или ВПЧ инфекций.

35. Устройство для применения в способе лечения и/или профилактики вирусной инфекции генитального герпеса в соответствии с любым из вариантов осуществления 29-34, где первое устройство вводят и заменяют по меньшей мере одним дополнительным устройством, вводимым через 14-28 дней, и где каждое последующее устройство вводят через 14-28 дней для замены ранее введенного устройства.

36. Способ лечения или профилактики/супрессии инфекции генитального герпеса, вызываемой вирусом простого герпеса типа 1 или типа 2, или профилактики/супрессии передачи генитального герпеса, вызываемого вирусом простого герпеса типа 1 или типа 2, или профилактики заражения генитальным герпесом, вызываемым вирусом простого герпеса типа 1 или типа 2, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, устройства в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления.

37. Медицинский набор, включающий по меньшей мере одно устройство в соответствии с любым из представленных выше вариантов осуществления в подходящем контейнере и инструкции по применению в подходящей упаковке.

38. Способ получения устройства в соответствии с любым из описанных выше вариантов осуществления, включающий следующие стадии:

- a) смешивание биостабильного и биосовместимого полимера и Прителивира;
- b) инъекционное формование смеси, полученной на стадии a).

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Устройство для интравагинального введения Прителивира, где Прителивир выбран из группы, включающей свободное основание Прителивира и мезилатную соль Прителивира,

где устройство включает композицию, включающую свободное основание Прителивира или мезилатную соль Прителивира, и

где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную матрицу.

2. Устройство по п.1, где устройство включает биостабильную и биосовместимую полимерную

матрицу, включающую силиконовый эластомер.

3. Устройство по п.1 или 2, где устройство представляет собой интравагинальное кольцо.

4. Устройство для интравагинального введения Прителивира, где Прителивир выбран из группы, включающей свободное основание Прителивира и мезилатную соль Прителивира,

где устройство включает композицию, включающую свободное основание Прителивира или мезилатную соль Прителивира, и

где устройство представляет собой интравагинальное кольцо.

5. Устройство по любому из пп.1-4 для немедленного высвобождения Прителивира.

6. Устройство по любому из пп.1-4 для замедленного высвобождения Прителивира.

7. Устройство по любому из пп.1-4 для контролируемого высвобождения Прителивира.

8. Устройство по любому из пп.1-4, где устройство является подходящим для немедленного и замедленного высвобождения Прителивира.

9. Устройство по любому из пп.1-4, где устройство является подходящим для немедленного и контролируемого замедленного высвобождения Прителивира.

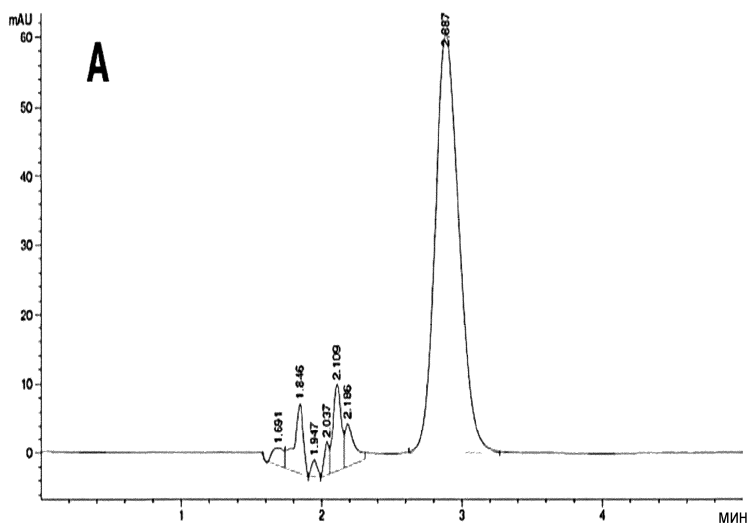
10. Устройство по любому из пп.1-9, где устройство включает Прителивир в общем количестве по меньшей мере 25 мг, по меньшей мере 30 мг, по меньшей мере 40 мг, по меньшей мере 50 мг, по меньшей мере 75 мг, по меньшей мере 100 мг, по меньшей мере 150 мг, по меньшей мере 200 мг, по меньшей мере 225 мг, по меньшей мере 230 мг или по меньшей мере 240 мг.

11. Устройство по любому из пп.1-5 и 8-10 для немедленного высвобождения Прителивира, где эффективную против вируса простого герпеса концентрацию $EC_{50} \geq 0,03$ мкМ определяют через 24 ч после введения устройства в вагинальной жидкости.

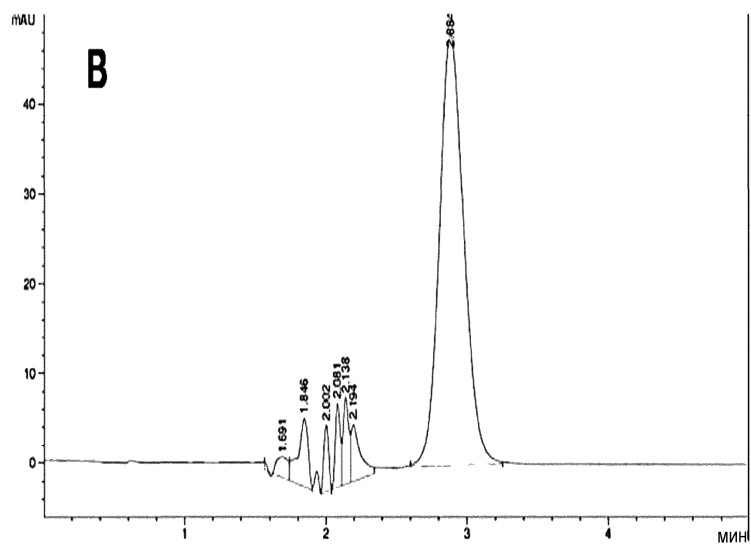
12. Способ получения устройства в соответствии с любым из предшествующих пунктов, включающий следующие стадии:

а) смешивание биостабильного и биосовместимого полимера и Прителивира;

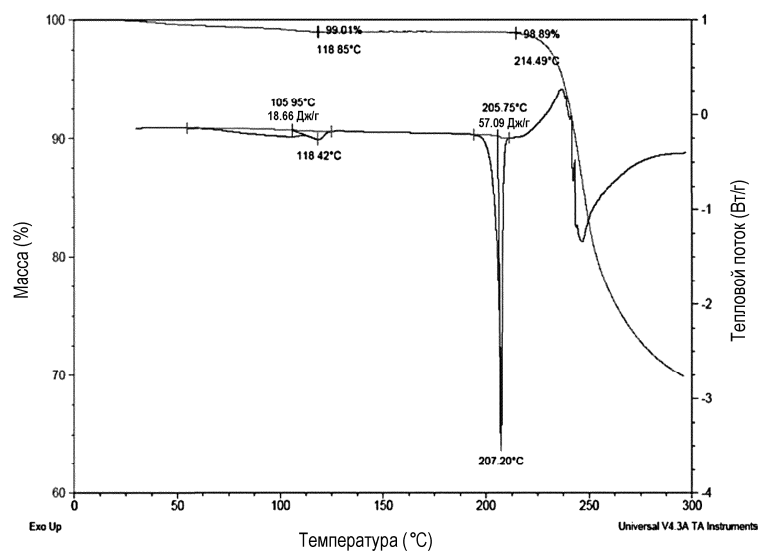
б) инъекционное формование смеси, полученной на стадии а).



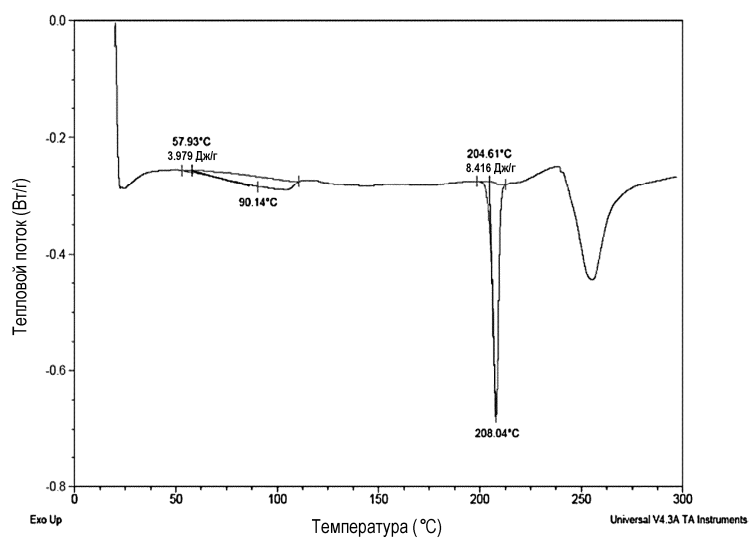
Фиг. 1А



Фиг. 1В

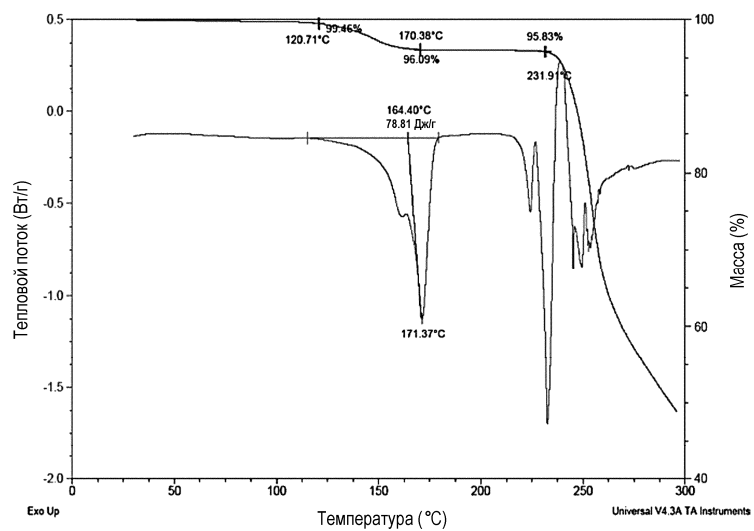


Фиг. 2

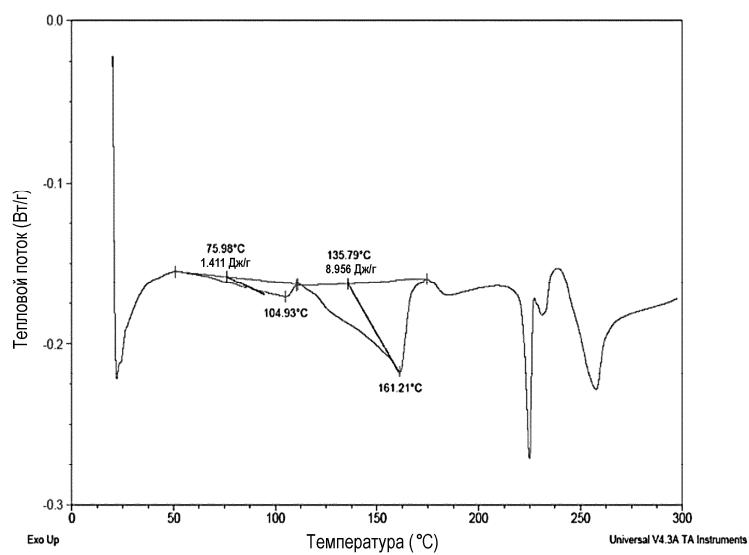


Фиг. 3

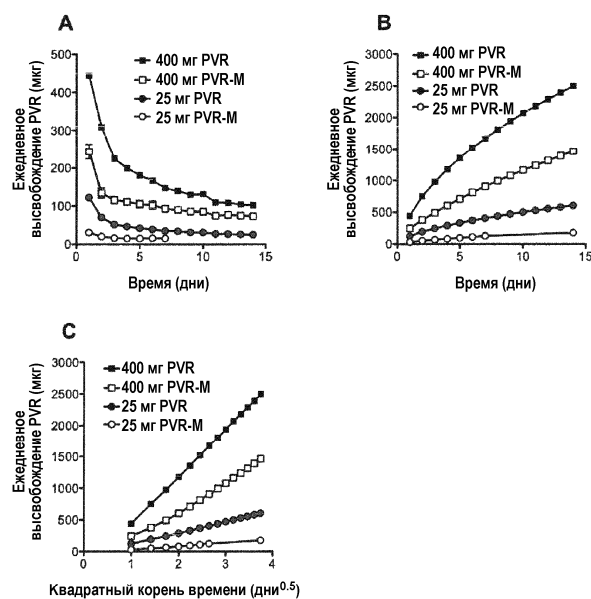
041353



Фиг. 4



Фиг. 5



А: ежедневное высвобождение $\pm$ SD vs время

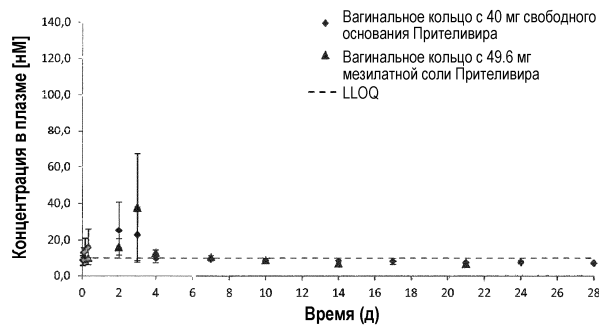
В: кумулятивное высвобождение vs время

С: кумулятивное высвобождение vs квадратный корень времени

Точки данных в А представляют собой среднее значение $\pm$ SD (n=4)

Точки данных в В и С представляют собой средние значения только (n=4)

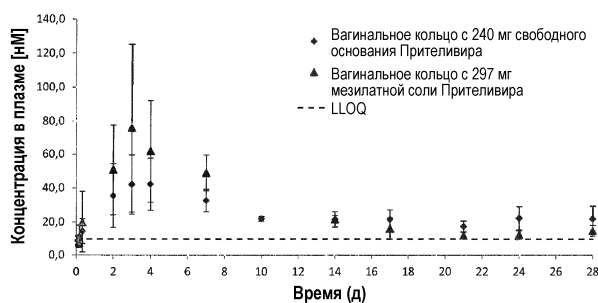
Фиг. 6



д: день(дни)

LLOQ: нижний предел количественного определения

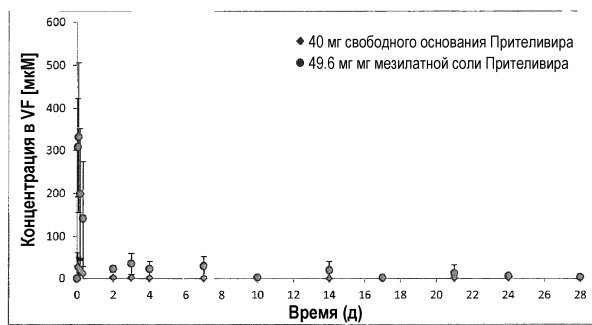
Фиг. 7



д: день(дни)

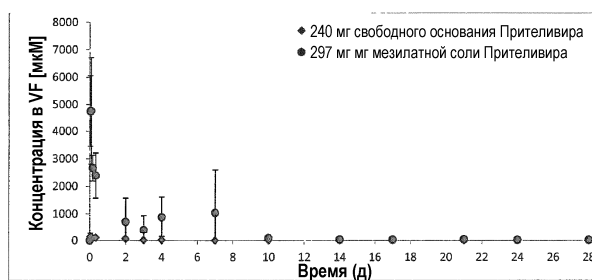
LLOQ: нижний предел количественного определения

Фиг. 8



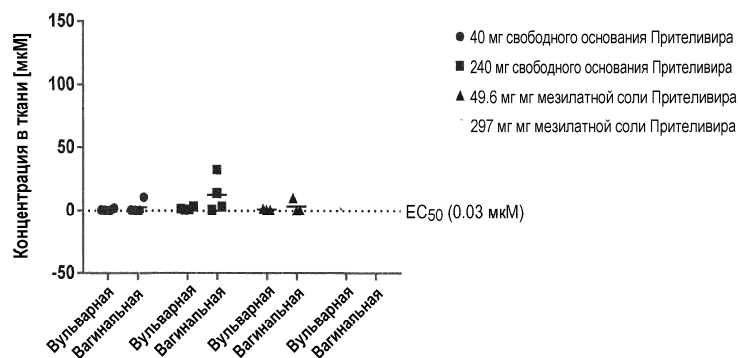
д: день(дни)
VF: вагинальная жидкость

Фиг. 9



д: день(дни)
VF: вагинальная жидкость

Фиг. 10



EC_{50} : 50% эффективная концентрация

Фиг. 11

