

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202290546** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.15

(51) Int. Cl. *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2020.08.11

**(54) СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДОСТАВКИ
ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ**

(31) **62/885,968**

(32) **2019.08.13**

(33) **US**

(86) **PCT/US2020/045693**

(87) **WO 2021/030306 2021.02.18**

(71) Заявитель:
МЕРК ШАРП И ДОУМ ЭлЭлСи (US)

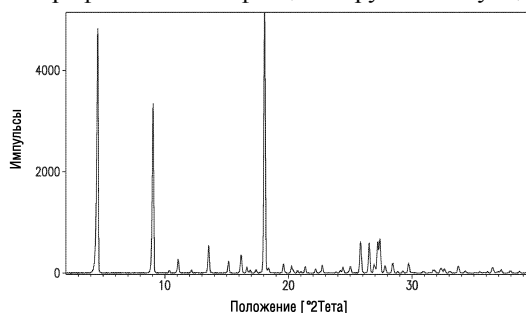
(72) Изобретатель:

**Форстер Сет П., Барретт Стефани
Элизабет, Теллер Райан С., Джайлс
Морган Б., Койнов Атанас (US)**

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к новым имплантируемым системам доставки лекарственного средства для длительной доставки противовирусных лекарственных средств. Такие композиции являются полезными для лечения или профилактики инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).



A1

202290546

202290546

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-572971EA/011

СИСТЕМЫ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ДОСТАВКИ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ

ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Разработка высокоактивной антиретровирусной терапии (HAART) в середине 1990х трансформировала подход к лечению инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) I типа. Схемы HAART доказали высоко-эффективное лечение, значительно снижая вирусную нагрузку ВИЧ у ВИЧ-инфицированных пациентов, таким образом демонстрируя эволюцию заболевания и уменьшая ВИЧ-связанную инвалидизацию и смертность. В настоящее время успех лечения HAART непосредственно связан с приверженностью пациента к лечению. Если достаточное количество комбинаций антиретровирусных лекарственных средств не поддерживается в крови, развиваются мутации вируса, приводя к резистентности к терапии и перекрестной резистентности к молекулам того же терапевтического класса, таким образом подвергая риску длительную эффективность лечения. Различные клинические исследования показали снижение эффективности терапии с относительно небольшими проблемами приверженности. В исследовании Musiime было обнаружено, что 81% пациентов с более чем 95% приверженностью продемонстрировали супрессию вируса, тогда как только 50% пациентов, которые были приверженными на 80-90%, были успешными. См., Musiime, S., et al., Adherence to Highly Active Antiretroviral Treatment in HIV-Infected Rwandan Women. PLOS one 2011, 6, (11), 1-6. Заметно только 6% пациентов, которые были менее чем на 70% приверженными, продемонстрировали улучшение вирусных маркеров. Следовательно, низкая приверженность является причиной терапевтических неудач в лечении инфекции ВИЧ-1.

Тем не менее, степень приверженности к схемам HAART остается далекой от оптимальной. Различные характеристики HAART делают приверженность особенно трудной. Терапевтические схемы являются комплексными, требующими ежедневного приема множества лекарственных средств, часто в различное время суток, и многие со строгими требованиями по приему пищи. Многие препараты HAART также имеют неприятные побочные эффекты, включая тошноту, диарею, головную боль и периферическую нейропатию. Социальные и психологические факторы также могут отрицательно влиять на приверженность. Пациенты сообщают, что забывчивость, бытовые факторы, включая страх быть известным? как ВИЧ-положительный, усталость от терапии в течение длительного времени лечения, все влияет на пропуски в приверженности.

Новые терапевтические вмешательства ВИЧ имеют целью улучшить приверженность посредством уменьшения комплексности лечения, частоты дозирования и/или побочных эффектов лекарственных препаратов. Длительно действующие (LAI) лекарственные композиции, которые допускают менее частое введение, около одного раза

в месяц или больше, являются все более привлекательной опцией для решения проблем приверженности. Однако, большинство одобренных и исследуемых антиретровирусных средств не приспособлены для рецептирования в виде длительно действующих инъекционных продуктов. Большей частью это из-за того, что субоптимальные физикохимические свойства ограничивают их рецептирование в виде обычных суспензий лекарственных средств, а также недостаточная противовирусная эффективность приводит к необходимости введения высоких доз ежемесячно. Даже для каботегавира или рилпивирина, двух лекарственных средств, изученных в качестве длительно действующих инъекционных препаратов, большие объемы инъекций и многократные инъекции требуются для достижения фармакокинетических профилей, поддерживающих ежемесячное введение. См., например, Spreen, W. R., et al., Long-acting injectable antiretrovirals for HIV treatment and prevention. *Current Opinion in HIV and Aids* 2013, 8, (6), 565-571; Rajoli, R. K. R., et al., Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Inform Development of Intramuscular Long-Acting Nanoformulations for HIV. *Clinical Pharmacokinetics* 2015, 54, (6), 639-650; Baert, L., et al., Development of a long-acting injectable formulation with nanoparticles of rilpivirine (TMC278) for HIV treatment. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2009, 72, (3), 502-508; Van 't Klooster, G., et al., Pharmacokinetics and Disposition of Rilpivirine (TMC278) Nanosuspension as a Long-Acting Injectable Antiretroviral Formulation. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2010, 54, (5), 2042-2050. Следовательно, новые подходы рецептирования, способные придавать фармакокинетические характеристики длительного высвобождения молекулам различных фармакокинетических характеристик в практическом объеме инъекции и с ограниченным количеством инъекций, являются крайне желательными.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым имплантируемым системам доставки лекарственных средств для длительной доставки противовирусных лекарственных средств. Такие композиции являются применимыми для лечения или профилактики инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фиг. 1 представлен график порошковой рентгеновской дифрактограммы ("PXRD") безводной кристаллической формы 4 EFdA, полученной с использованием оборудования и способов, описанных в настоящем описании. На графике изображена интенсивность пиков, что определено по импульсам в секунду относительно 10 угла дифракции 2θ (2 Ω) в градусах.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым имплантируемым системам доставки лекарственных средств для противовирусных средств. Новые имплантируемые системы доставки лекарственных средств включают полимер и противовирусное средство. Такие имплантируемые системы для доставки лекарственных средств являются применимыми для лечения или профилактики инфекции вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Изобретение дополнительно относится к способам лечения и профилактики ВИЧ-инфекции с помощью новых имплантируемых систем доставки лекарственных средств, описанных в настоящем описании.

Новые имплантируемые системы доставки изобретения включают биосовместимый неразлагаемый полимер для создания монолитных матриц с диспергированным или растворенным лекарственным средством. Химические свойства полимерных матриц направлены на достижение диапазона характеристик высвобождения лекарственного средства, давая возможность продлить период введения. В одном варианте осуществления изобретения новые имплантируемые системы доставки являются совместимыми с молекулами, имеющими широкий спектр физикохимических свойств, включая таковые высокой растворимости в воде или аморфных фазах, которые не подходят для рецептирования в виде суспензий твердого лекарственного средства.

Специфически настоящее изобретение относится к новым имплантируемым системам доставки лекарственных средств, включающим:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс%, и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанная имплантируемая система доставки лекарственного средства имплантируется подкожно и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат непрерывно высвобождается *in vivo* со скоростью, приводящей к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина от 0,02 нг/мл до 300,0 нг/мл в течение периода от шести месяцев до тридцати шести месяцев. Имплантируемые системы доставки лекарственного средства являются желательными и используемыми для профилактики и/или лечения ВИЧ инфекции с точки зрения приверженности и удобства.

Изобретение также относится к новым имплантируемым системам доставки лекарственного средства, включающим:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс% и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанная имплантируемая система доставки лекарственного средства имплантируется и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин непрерывно высвобождается *in vivo* со скоростью, приводящей к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина от 0,02 нг/мл и 300,0 нг/мл в течение периода от шести месяцев до тридцати шести месяцев. Такие имплантируемые системы доставки лекарственного средства являются желательными и применимыми для профилактики и/или лечения ВИЧ инфекции с точки зрения приверженности и удобства.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение также относится к имплантируемым системам доставки лекарственных средств, включающей:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс% и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанный 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* от 0,03 до 0,07 мг/сутки при измерении между одним и шестью месяцами.

В одном варианте осуществления изобретения настоящее изобретение также относится к имплантируемым системам доставки лекарственных средств, включающей:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс% и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанный 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* 0,07 мг/сутки при измерении на 30 сутки.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение также относится к имплантируемым системам доставки лекарственных средств, включающим:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс% и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанный 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* 0,04 мг/сутки при измерении на 60 сутки.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к имплантируемым системам доставки лекарственных средств, включающим:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс% и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанный 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* 0,03 мг/сутки при измерении на 90 сутки.

В дополнительном варианте осуществления настоящее изобретение также относится к имплантируемым системам доставки лекарственных средств, включающим:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс% и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанный 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* 0,03 мг/сутки при измерении через шесть месяцев.

Как используется в настоящем описании термин “биосовместимый неразлагаемый

полимер” относится к полимерным материалам, которые являются достаточно резистентными к деградации (и химической и физической) в присутствии биологических систем. Биосовместимые неразлагаемые полимеры являются достаточно резистентными к химическому и/или физическому разрушению окружающей средой так, что полимер остается по существу интактным на всем протяжении периода высвобождения. Неразлагаемый полимер обычно является гидрофобным, так что он сохраняет свою целостность в течение подходящего периода времени при помещении в водное окружение, такое как тело млекопитающего, и достаточно стабильным для хранения в течение длительного периода до применения. Неразлагаемый полимер, применимый в изобретении, остается интактным *in vivo* в течение длительных периодов времени, обычно месяцев или лет. Молекулы лекарственного средства, инкапсулированного в полимер, высвобождаются в течение времени посредством диффузии через каналы и поры длительно и постоянно. Скорость высвобождения может быть изменена посредством модификации процента нагрузки лекарственным веществом, пористости полимера, структуры имплантируемого устройства или гидрофобности полимера или посредством добавления оболочки снаружи имплантируемого устройства.

Соответственно, любой полимер, который не может быть абсорбирован организмом, может быть использован для получения имплантируемых систем доставки лекарственных средств по настоящему изобретению. Биосовместимые неразлагаемые полимеры по настоящему изобретению включают, без ограничения, сополимер этиленвинилацетата (EVA), поли(уретан), силикон, сшитый поли(виниловый спирт), поли(гидроксиэтилметакрилат), ацил-замещенные ацетаты целлюлозы, частично гидролизированные сополимеры алкилен-винилацетата, полностью гидролизированные сополимеры алкилен-винилацетата, непластифицированный поливинилхлорид, сшитые гомополимеры поливинилацетата, сшитые сополимеры поливинилацетата, сшитые полиэфиры акриловой кислоты, сшитые полиэфиры метакриловой кислоты, поливинилалкилэфиры, поливинилфторид, поликарбонат, полиамид, полисульфоны, сополимеры стирола акрилонитрила, сшитый поли(этиленоксид), поли(алкилены), поли(винилимидазол), поли(эфиры), поли(этилентерфталат), полифосфазины, хлорсульфонированные полиолефины, и их комбинации. В классе изобретения, биосовместимым неразлагаемым полимером является поли(уретан).

В классе изобретения, биосовместимый неразлагаемый полимер в ядре биосовместимого неразлагаемого диффузного барьера является тем же полимером. В подклассе изобретения биосовместимый неразлагаемый полимер в ядре биосовместимого неразлагаемого диффузного барьера оба являются поли(уретаном).

Как используется в настоящем описании, термин “диффузионный барьер” относится к барьеру, который является проницаемым для лекарственного средства и помещается над по меньшей мере частью ядра для дополнительной регуляции скорости высвобождения. Например, может быть использована оболочка из биосовместимого неразлагаемого полимерного материала, например, поли(уретана), или оболочка из

биосовместимого неразлагаемого полимерного материала с меньшей нагрузкой лекарственным средством, чем остаток имплантируемой системы доставки. Диффузионный барьер может быть образован, например, совместной экструзией с ядром, литьем под давлением, или другими путями, известными в области техники. Диффузионные барьеры настоящего изобретения также могут быть названы как “биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер” или “кожа.”

Диффузионные барьеры настоящего изобретения включают гидрофильные полимеры или гидрофобные полимеры с растворимым наполнителем.

Подходящие полимеры для применения в диффузионных барьерах по настоящему изобретению включают, без ограничения, сополимер этилен винилацетата (EVA), силикон, сшитый поли(виниловый спирт), непластифицированный поливинилхлорид, сшитые гомополимеры поливинилацетата, сшитые сополимеры поливинилацетата, сшитые полиэфиры акриловой кислоты, сшитые полиэфиры метакриловой кислоты, поливинилалкилэфиры, поливинилфторид, поликарбонат, полиамид, полисульфоны, сополимеры стирол акрилонитрила, сшитый поли(этиленоксид), поли(алкилены), поли(винилимидазол), поли(этилентерфталат), поли(уретан), поли(гидроксиэтилметакрилат), ацил замещенные ацетаты целлюлозы, частично гидролизованные сополимеры алкилен-винилацетата, полностью гидролизованные сополимеры алкилен-винилацетата, поли(эфиры), полифосфазины, хлорсульфонированные полилефины, и их комбинации. В классе по изобретению, диффузионный барьер выбирают из группы, состоящей из поли(уретана), поли(гидроксиэтилметакрилата), ацил замещенных ацетатов целлюлозы, частично гидролизованных сополимеров алкилен-винилацетата, полностью гидролизованных сополимеров алкилен-винилацетата, поли(эфиров), полифосфазин, хлорсульфонированных полилефинов, и их комбинаций. В подклассе по изобретению диффузионный барьер включает поли(уретан). В дополнительном подклассе изобретения поли(уретан) имеет поглощение воды от 1% до 100 масс%. В дополнительном подклассе изобретения, поли(уретан) имеет водопоглощение от 1% до 20 масс%.

В одном варианте осуществления изобретения диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм. В классе варианта осуществления изобретения диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 200 мкм. В подклассе варианта осуществления изобретения диффузионный барьер имеет толщину от 100 мкм до 200 мкм.

В одном варианте осуществления изобретения диффузионный барьер содержит противовирусное лекарственное средство. В одном классе варианта осуществления изобретения диффузионный барьер включает 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат. В другом классе вариантов осуществления изобретения диффузионный барьер включает 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин.

Как используется в настоящем описании термин “диспергированный или растворенный в биосовместимом неразлагаемом полимере” относится к лекарственному средству и полимеру, смешанным и затем экструдированным из расплава.

Как используется в настоящем описании термин “непрерывно высвобождаемый”

относится к лекарственному средству, высвобождаемому из биосовместимого неразлагаемого полимера с достаточной скоростью в течение длительных периодов времени для достижения желаемой терапевтической или профилактической концентрации. Имплантируемые системы доставки лекарственных средств по настоящему изобретению обычно демонстрируют линейную кинетику высвобождения для лекарственного средства *in vivo*, иногда после начального выброса. 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат в ядре конвертируется в 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин моногидрат, когда он высвобождается и подвергается воздействию водной среды, такой как кровь и плазма. При измерении концентрации *in vivo* измеряют растворенную форму 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин.

Термины “лечение” или “терапия”, как используется в настоящем описании в отношении вирусной инфекции ВИЧ или СПИД, включает ингибирование тяжести ВИЧ инфекции или СПИД, т.е. остановку или уменьшение развития ВИЧ инфекции или СПИД или его клинических симптомов; или облегчение ВИЧ инфекции или СПИД, т.е. вызывает уменьшает тяжесть ВИЧ инфекции или СПИД или его клинических симптомов.

Термины “предотвращение” или “профилактика,” как используется в настоящем описании в отношении вирусной инфекции ВИЧ или СПИД, относится к уменьшению вероятности или тяжести ВИЧ инфекции или СПИД.

Необязательно, новые имплантируемые системы доставки по настоящему изобретению могут дополнительно включать рентгеноконтрастный компонент. Рентгеноконтрастный компонент способствует тому, чтобы имплант был видимым для рентгеновского излучения. Рентгеноконтрастным компонентом может быть любой такой элемент, известный в области техники, такой как сульфат бария, диоксид титана, оксид висмута, оксихлорид висмута, триоксид висмута, тантал, олово или платина. В специфическом варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастным компонентом является сульфат бария.

В одном варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастный материал составляет от 1% до 30 масс%. В другом варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастный материал составляет от 1% до 20 масс%. В другом варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастный материал составляет от 4% до 25 масс%. В дополнительном варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастный материал составляет от 6% до 20 масс%. В другом варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастный материал составляет от 4% до 15 масс%. В другом варианте осуществления изобретения рентгеноконтрастный материал составляет от 8% до 15 масс%.

Рентгеноконтрастный материал не влияет на высвобождение 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрата из импланта.

Новые имплантируемые системы доставки по изобретению включают противовирусные средства. Подходящие противовирусные средства включают анти-ВИЧ средства. В одном варианте осуществления изобретения противовирусное средство вводят

в виде монотерапии. В другом варианте осуществления изобретения два или более противовирусных средств вводят в комбинации.

"Анти-ВИЧ средство" представляет собой любое средство, которое прямо или опосредованно является эффективным в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ или другого фермента, требуемого для репликации или инфицирования ВИЧ, или профилактики ВИЧ инфекции и/или для лечения, профилактики или отсрочки развития или прогрессирования СПИД. Понимают, что анти-ВИЧ средство является эффективным в лечении, профилактике или отсрочке развития или прогрессирования ВИЧ инфекции или СПИД и/или заболеваний или состояний, возникающих в их результате или ассоциированных с ними. Подходящие противовирусные средства для применения в имплантируемых системах доставки лекарственных средств, описанных в настоящем описании, включают, например, перечисленные в таблице А, как указано далее:

Противовирусные средства для профилактики ВИЧ инфекции или СПИД

Наименование	Тип
абакавир, ABC, Ziagen®	nRTI
абакавир + ламивудин, Epzicom®	nRTI
абакавир+ламивудин+зидовудин, Trizivir®	nRTI
ампренавир, Agenerase®	PI
атазанавир, Reyataz®	PI
AZT, зидовудин, азидотимидин, Retrovir®	nRTI
Капранавирин	nnRTI
дарунавир, Prezista®	PI
ddC, зальцитабин, дидеоксицитидин, Hivid®	nRTI
ddI, диданозин, дидеоксиинозин, Videx®	nRTI
ddI (покрытый кишечнорастворимой оболочкой), Videx EC®	nRTI
делавирдин, DLV, Rescriptor®	nnRTI
доравирин, Pifeltro TM	nnRTI
доравирин+ламивудин+тенофовир D F, elstrigo TM	nnRTI+n
эфавиренц, EFV, Sustiva®, Stocrin®	nnRTI
эфавиренц+эмтрицитабин+тенофовир DF, Atripla®	nnRTI+n
эмтрицитабин, FTC, Emtriva®	nRTI
эмтрицитабин+тенофовир DF, Truvada®	nRTI
эмвирин, Coactinon®	nnRTI
энфувиртин, Fuzeon®	FI
Диданозин, покрытый кишечнорастворимой оболочкой, Videx EC®	nRTI
этравирин, TMC-125	nnRTI
Фозампренавир кальций, Lexiva®	PI
GS-6207	CI
индинавир, Crixivan®	PI
ислатравир(EFdA или 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин)	nRTTI
ламивудин, 3TC, Epivir®	nRTI
ламивудин+зидовудин, Combivir®	nRTI
Лопинавир	PI
Лопинавир+ритонавир, Kaletra®	PI
маравирок, Selzentry®	EI

нелфинавир, Viracept®	PI
невирапин, NVP, Viramune®	nnRTI
PPL-100 (также известный как PL-462) (Ambrilia)	PI
ралтегравир, Isentress™	InI
(S)-2-(3-хлор-4-фторбензил)-8-этил-10-гидрокси-N,6-диметил-1,9-диоксо-1,2,6,7,8,9-гексагидропиразино[1',2':1,5]пирроло[2,3-d]пиридазин-4-карбоксамид (МК-2048)	InI
ритонавир, Norvir®	PI
саквинавир, Invirase®, Fortovase®	PI
ставудин, d4Т, дидегидродеокситимидин, Zerit®	nRTI
тенофовир DF (DF=диизопроксил фумарат), TDF, Viread®	nRTI
Тенофовир, гексадецилоксипропил (CMX-157)	nRTI
типранавир, Aptivus®	PI
Викривирок	EI

CI=ингибитор капсида; EI=ингибитор входа; FI=ингибитор сшивки; InI=ингибитор интегразы; PI=ингибитор протеазы; nRTI=нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; nnRTI=ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; nRTTI=нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы.

Некоторые лекарственные средства, перечисленные в таблице, могут быть использованы в солевой форме; например, абакавир сульфат, делавидин мезилат, индинавир сульфат, атазанавир сульфат, нелфинавир мезилат, саквинавир мезилат.

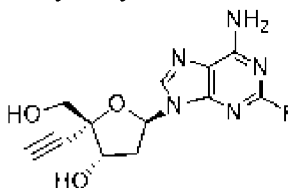
В определенных вариантах осуществления изобретения противовирусные средства в имплантируемой системе доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, используются в их обычных диапазонах дозировки и схемах, как описано в области техники, включая, например, дозировки, описанные в изданиях Physicians' Desk Reference, таких как 63е издание (2009) и более ранние издания. В других вариантах осуществления изобретения противовирусные средства в имплантируемых системах доставки лекарственных средств, описанных в настоящем описании, используются в меньших, чем их обычные диапазоны дозировки. В других вариантах осуществления изобретения противовирусные средства в имплантируемых системах доставки лекарственных средств, описанных в настоящем описании, используются в дозировках выше, чем их обычные диапазоны дозировки.

В одном варианте осуществления изобретения противовирусное средство может быть ингибитором входа; ингибитором сшивки; ингибитором интегразы; ингибитором протеазы; нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы; или ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы. В классе по изобретению противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

В одном варианте осуществления изобретения противовирусным средством является нуклеозидный ингибитор транслокации обратной транскриптазы (NRTTI). В классе изобретения NRTTI является 4'-этинил-2'-фтор-2'-деоксиаденозин. В подклассе изобретения NRTTI представляет собой 4'-этинил-2'-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат.

4'-этинил-2'-фтор-2'-деоксиаденозин также известен как ислатравир и EFdA, и

имеет следующую химическую структуру:



Получение и способность 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина ингибировать обратную транскриптазу ВИЧ описаны в Международной заявке РСТ WO2005090349, опубликованной 29 сентября 2005, и публикации патентной заявки США No. 2005/0215512, опубликованной 29 сентября 2005, обе Yamasa Corporation, обе таким образом включены в виде ссылки полностью.

Дифрактограмма PXRD для кристаллической формы ангидрата EFdA изображена на фиг. 1 и описана в находящейся на одновременном рассмотрении Международной заявке серийный No. PCT/US19/066436, поданной 16 декабря 2019, которая таким образом включена в виде ссылки полностью. Следовательно, в одном аспекте настоящего описания обеспечивают безводную кристаллическую форму EFdA, характеризуемую порошковой рентгеновской дифрактограммой по существу, как показано на фиг. 1. Расположение пиков (на 2 тета x-оси) согласуется с такими профилями, как изображено в таблице ниже ($\pm 0,2^\circ$ 2-тета). Расположение таких пиков PXRD является характерным для кристаллической формы ангидрата EFdA. Следовательно, в другом аспекте кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей каждый из положений пиков, перечисленных в таблице ниже, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

Группа диагностическ ого пика	Расположение пика [$^\circ 2\text{Th.}$] ($\pm 0,2^\circ$ 2-тета)	d-интервал [$\text{\AA}$]	Относительная интенсивность [%]	Пик No.
2	4,48	19,73	68,9	1
3	8,99	9,87	48,6	2
4	10,16	8,71	15,9	3
3	10,39	8,51	46,0	4
1	11,79	7,50	54,2	5
1	12,39	7,14	36,5	6
1	14,70	6,03	41,2	7
1	15,51	5,71	36,3	8
4	15,98	5,55	17,1	9
4	16,64	5,33	20,1	10
3	16,88	5,25	59,2	11
	17,39	5,10	13,6	12

2	18,09	4,91	60,3	13
	18,30	4,85	16,3	14
3	20,16	4,40	67,1	15
	21,69	4,10	13,4	16
4	24,96	3,57	43,7	17
2	25,81	3,45	100,0	18
2	27,42	3,25	92,7	19
	29,69	3,01	13,0	20

Следовательно, в одном аспекте кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, имеющей каждое из расположений пика, перечисленные в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте, кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей два или более 2-тета значения, перечисленные в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте, кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей три или более 2-тета значения, перечисленные в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте, кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей четыре или более 2-тета значения, перечисленные в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте, кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей шесть или более 2-тета значения, перечисленных в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте, кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей девять или более 2-тета значения, перечисленные в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте, кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей двенадцать или более 2-тета значения, перечисленные в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В дополнительном аспекте расположение пиков PXRD, изображенных в таблице выше и/или на фиг. 1, наиболее характерных для кристаллической формы ангидрата EFdA, могут быть выбраны и сгруппированы как “группы диагностических пиков” для удобного отличия такой кристаллической формы от других. Выбор таких характерных пиков указан в таблице выше в колонке, обозначенной как группа диагностических пиков.

Следовательно, в другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуемую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 1 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA,

характеризуемую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 2 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуюмую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 3 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуюмую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 4 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуюмую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 1, и одной любой из группы диагностических пиков 2, группы диагностических пиков 3, и/или группы диагностических пиков 4 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуюмую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 2, и любого одного или более из группы диагностических пиков 1, группы диагностических пиков 3, и/или группы диагностических пиков 4 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуюмую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 3, и любого одного или более из группы диагностических пиков 1, группы диагностических пиков 2, и/или группы диагностических пиков 4 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте обеспечивают кристаллическую форму ангидрата EFdA, характеризуюмую порошковой рентгеновской дифрактограммой, включающей каждое из 2-тета значений, перечисленных в группе диагностических пиков 4 и любого одного или более из группы диагностических пиков 1, группы диагностических пиков 2, и/или группы диагностических пиков 3 в таблице выше, $\pm 0,2^\circ$ 2-тета.

В другом аспекте кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется спектром PXRD, как показано на фиг. 1.

В еще одном аспекте кристаллическая форма ангидрата EFdA характеризуется вышеописанными характерными пиками и/или данными, показанными на фиг. 1, отдельно или в комбинации с любыми другими характеристиками формы ангидрата EFdA, описанной в настоящем описании.

Данные порошковой рентгенографии получали на системе Panalytical X-pert Pro PW3040, представленной в конфигурации 20 Bragg-Brentano, и снабженной источником излучения Cu с монохроматизацией в $K\alpha$, достигаемой с использованием никелиевого

фильтра. Фиксированную щелевую оптическую конфигурацию использовали для получения данных. Данные получали между 2 и $40^\circ 2\theta$. Образцы получали посредством аккуратного прессования образца порошка на силиконовом держателе нулевой основы с неглубокой полостью. Время подсчета для порошковой рентгеновской дифрактограммы (PXRD) составило 50,800 секунд с использованием образцов порошка EFdA.

Специалист в области техники понимает, что измерения расположения пика XRD для данной кристаллической формы того же соединения будут варьироваться с краем ошибки. Допустимая погрешность для значений 2 -тета, измеренная, как описано в настоящем описании, составляет обычно $\pm 0,2^\circ$ 2 -тета. Вариабельность может зависеть от таких факторов как система, методология, образец и 30 условий, используемых для измерения. Как также понимает специалист кристаллограф интенсивность различных пиков, описанных в чертежах в настоящем описании, может варьироваться из-за ряда факторов, таких как эффекты ориентации кристаллов в луче рентгеновского излучения, чистота анализируемого материала и/или степень кристалличности образца. Специалист кристаллограф также понимает, что измерения с использованием различных длин волн, приведут к различным сдвигам в соответствии с уравнением Bragg-Brentano. Такие дополнительные XRD дифрактограммы, полученные посредством альтернативных длин волн, рассматриваются как альтернативные представления XRD дифрактограмм кристаллического материала по настоящему изобретению и, как таковые, находятся в рамках настоящего изобретения.

PXRD дифрактограмму, показанную на фиг. 1, получали с использованием оборудования и методик, описанных выше. Интенсивность пиков (y -ось представляет собой импульсы в секунду) для каждой из PXRD дифрактограммы нанесены относительно угла 2 тета (x -ось представлена в градусах 2 тета). Кроме того, данные нанесены в импульсах детектора, нормализованных для времени получения на стадию относительно угла 2 тета.

В одном варианте осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, противовирусное средство присутствует в ядре в количестве 1%-60 масс%. В другом варианте осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, противовирусное средство присутствует в ядре в количестве 10%-60 масс%. В других вариантах осуществления изобретения противовирусное средство присутствует в ядре в количестве около 40 масс% или около 60 масс%. В классе варианта осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в количестве 1%-60 масс%. В подклассе варианта осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в количестве 10%-60 масс%. В другом подклассе варианта осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в

количестве от 15% до 40 масс%. В другом подклассе варианта осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в количестве около 40 масс%. В другом подклассе варианта осуществления имплантируемой системы доставки лекарственных средств, описанной в настоящем описании, 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в количестве около 60 масс%.

Имплантируемая система доставки лекарственных средств по настоящему изобретению может быть получена с использованием процесса экструзии, где измельченный биосовместимый неразлагаемый биополимер смешивают с противовирусным средством, расплавляют и экструдуют в стержнеобразные структуры. Стержни нарезают на отдельные имплантируемые устройства желаемой длины, упаковывают и стерилизуют перед применением. Другие способы инкапсуляции терапевтических соединений в имплантируемых полимерных неразлагаемых матрицах известны специалисту в области техники. Такие способы включают формование окутанием в раствор (см. патенты США No. 4883666, 5114719 и 5601835). Специалист в области техники способен легко определить соответствующий способ получения такой имплантируемой системы доставки лекарственных средств, в зависимости от формы, размера, лекарственной нагрузки и кинетики высвобождения, желаемой для определенного типа пациента или клинического применения.

Имплантируемые системы доставки лекарственных средств по настоящему изобретению могут быть получены с использованием процесса ко-экструзии ядра и биосовместимого неразлагаемого диффузионного барьера. В одном варианте осуществления изобретения ядро и биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер получают посредством ко-экструзии и ко-экструзию проводят при температуре от 130°C до 190°C. В классе изобретения ядро из биосовместимого неразлагаемого полимера и биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер получают посредством ко-экструзии и ко-экструзию проводят при температуре от 130°C до 160°C.

Размер и форма имплантируемых систем доставки лекарственных средств могут быть модифицированы для достижения желаемой общей дозировки. Имплантируемые системы доставки лекарственных средств по настоящему изобретению часто имеют размер от около 0,5 см до около 10 см в длину. В одном варианте осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств имеют длину от около 1,5 см до около 5 см. В одном классе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств имеют длину от около 2 см до около 5 см. В подклассе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств имеют длину от около 2 см до около 4 см. Имплантируемые системы доставки лекарственных средств часто имеют диаметр от около 0,5 мм до около 7 мм. В одном варианте осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств часто имеют диаметр от около 1,5 мм до около 5 мм. В классе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки

лекарственных средств часто имеют диаметр от около 2 мм до около 5 мм. В подклассе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств часто имеют диаметр от около 2 мм до около 4 мм.

Имплантируемые системы доставки лекарственных средств, описанные в настоящем описании, способны высвобождать 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат в течение периода 21 дней, 28 дней, 31 дня, 4 недель, 6 недель, 8 недель, 12 недель, одного месяца, двух месяцев, трех месяцев, четырех месяцев, пяти месяцев, шести месяцев, семи месяцев, восьми месяцев, девяти месяцев, десяти месяцев, одиннадцати месяцев, двенадцати месяцев, восемнадцати месяцев, двадцати четырех месяцев или тридцати шести месяцев со средней скоростью 0,02-8,0 нг в сутки. В одном варианте осуществления изобретения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат высвобождается в терапевтических концентрациях в течение от около шести месяцев до тридцати шести месяцев. В одном классе варианта осуществления изобретения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат высвобождается в терапевтических концентрациях в течение от шести месяцев до двенадцати месяцев. В другом классе варианта осуществления изобретения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат высвобождается в терапевтических концентрациях в течение от двадцати четырех месяцев до тридцати шести месяцев. В одном варианте осуществления изобретения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат высвобождается в профилактических концентрациях в течение от около шести месяцев до тридцати шести месяцев. В одном классе варианта осуществления изобретения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат высвобождается в профилактических концентрациях в течение от шести месяцев до двенадцати месяцев. В другом классе варианта осуществления изобретения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат высвобождается в профилактических концентрациях в течение от двадцати четырех месяцев до тридцати шести месяцев.

Один или более имплантов могут быть использованы для достижения желаемой терапевтической или профилактической дозы. В одном варианте осуществления изобретения один или более имплантов могут быть использованы для получения терапевтической дозы в течение до 1 года. В другом варианте осуществления изобретения один или более имплантов могут быть использованы для получения терапевтической дозы в течение до 2 лет.

Имплантируемые системы доставки лекарственных средств, описанные в настоящем описании, способны высвобождать 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, приводя к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина 0,02-300 нг/мл в сутки. В одном варианте осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств, описанные в настоящем описании, способны высвобождать 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, приводя к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин 0,02-30,0 нг/мл в сутки. В одном классе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств, описанные в настоящем описании, способны высвобождать 4'-этинил-2-фтор-2'-

деоксиаденозин ангидрат, приводя к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина 0,02-15,0 нг/мл в сутки. В дополнительном классе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств, описанные в настоящем описании, способны высвобождать 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, приводя к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина 0,02-8,0 нг/мл в сутки. В подклассе варианта осуществления изобретения имплантируемые системы доставки лекарственных средств, описанные в настоящем описании, способны высвобождать 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, приводя к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина 0,1-1,0 нг/мл в сутки.

Следующие примеры даны с целью иллюстрации настоящего изобретения и не должны расцениваться, как ограничивающие рамки изобретения.

ПРИМЕР 1

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА МОНОГИДРАТА МН EFdA

Подходящие исходные количества формы МН EFdA могут быть получены способом синтеза, описанным в патенте США No. 7339053.

Как понимает специалист в области техники, применение затравочного кристалла в получении формы ангидрата, как описано в Примере 3, исходно не требуется, но используется для оптимальной продукции после получения исходного количества кристаллической формы ангидрата.

ПРИМЕР 2

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АНГИДРАТА EFdA

Кристаллическую форму ангидрата EFdA получали посредством предварительного смешивания 0,396 г воды (H₂O) с ацетонитрилом (MeCN) до общей массы растворителя 31,66 г. Форму EFdA МН (моногидрат) (2,83 г) и 31,02 г смеси растворителей MeCN/H₂O добавляли в чистый реактор. Полученную взвесь перемешивали при 25°C в течение 5 минут и затем нагревали до 35°C в течение 30 минут и затем 40°C в течение 30 минут. После перемешивания при 40°C в течение 45 минут, взвесь нагревали до 50°C в течение 2 ч и затем перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После 1 ч при 50°C, взвесь охлаждали до 25°C в течение 8 ч. Полученную взвесь фильтровали и сушили посредством пропускания азота (N₂) через осадок при температуре окружающей среды в течение 24 ч. Собирали форму ангидрата EFdA. Такая кристаллическая форма ангидрата также называется как кристаллическая форма ангидрата 4 EFdA.

ПРИМЕР 3

КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА АНГИДРАТА EFdA

Кристаллический ангидрат EFdA, также известный как форма 4, получали с использованием данных критической водной активности посредством использования контроля супер-насыщения посредством медленного нагревания взвеси моногидрата в системе с водой, немного ниже критической водной активности. Получение формы 4 осуществляли посредством предварительного смешивания 0,9134 г воды и 73,07 г

ацетонитрила в бутылки. 60,03 г смеси ацетонитрил/вода и 7,82 г моногидрата EFDA добавляли в чистый сосуд. Суспензию перемешивали в течение 30 минут при 25°C. После периода 30 минут, 0,80 г ядер формы EFDA 4 добавляли и суспензию перемешивали в течение 30 минут при 25,0°C. Суспензию нагревали до 55°C линейно в течение 10 ч. 42,5 мл ацетонитрила добавляли к взвеси линейно в течение 2 ч при перемешивании при 55°C. В конце добавления ацетонитрила взвесь перемешивали в течение 1 ч при 55°C. Затем взвесь охлаждали до 25,0°C линейно в течение 4 ч и перемешивали в течение дополнительных 2 ч при 25°C. Взвесь фильтровали и промывали 20 мл ацетонитрила и сушили путем подсоса азота через осадок в течение 24 ч при температуре окружающей среды. Форму 4 EFDA собирали.

ПРИМЕР 4

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОДЕРЖАЩИХ 60 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН АНГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО

Импланты получали с использованием процесса экструзии. Измельченный гидрофобный алифатический термопластичный полиуретан и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форма ангидрата, смешивали с 60 масс% лекарственного средства и 10 масс% сульфата бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали из расплава с помощью двухшнекового экструдера при температуре, варьирующейся 100-160°C и скорости вращения шнека 20-30 об/мин, и затем гранулировали. Затем гранулы просеивали и смазывали, затем формировали ядро внутри диффузионного барьера из гидрофильного набухающего термопластичного полиуретана с 5% или 10% номинальным потреблением воды, полученного посредством совместной экструзии с помощью двух одношнековых экструдеров при температуре, варьирующейся 130-160°C, и скоростью шнека 20-25 об/мин для получения филамента диаметром $2\pm 0,05$ мм, с толщиной диффузионного барьера 0,05-0,25 мм и затем нарезали до длины 40 ± 2 мм.

Скорость высвобождения *in vitro* 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина определяли с использованием ARCS (автоматизированная система контролируемого высвобождения). Целый имплант помещали в напечатанный на 3D принтере держатель образцов и погружали в 50 мл фосфатного буферного раствора (PBS) в стеклянном сосуде. Температуру 37°C поддерживали при помощи водной бани. Образцы перемешивали посредством системы с магнитными перемешивающими брусками, установленными на 750 об/мин. Объем PBS был достаточным для поддержания условий достаточного разбавления. Условия достаточного разбавления определяли, как концентрацию лекарственного средства, поддерживаемую на уровне или ниже 1/3 максимальной растворимости (концентрация лекарственного средства $\leq 0,45$ мг/мл в PBS при 37°C). ARCS удалял 1 мл образца один раз в сутки и заполняли его в ВЭЖХ флакон. Полную замену среды (50 мл) проводили каждые сутки (24 ч) системой. Образцы оценивали посредством ВЭЖХ (Waters Alliance 2695). Анализ объема 6 мкл проводили при 262 нм с помощью колонки Eclipse XDB-C8 (150×4,6 мм, 5 мкм) поддерживали при 40°C.

Подвижной фазой была 0,1% H_3PO_4 и 50:50 ACN:MeOH (75:25 об/об) со скоростью тока 1,5 мл/мин.

Для определения деградации 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина посредством ВЭЖХ объем 6 мкл вводили на колонку Water Atlantis T3 (150×4,6 мм, 3мкм) выдерживаемую при 40°C. Подвижной фазой была 0,1% TFA в воде и 0,1% TFA в 50:50 (об/об) ACN:MeOH со скоростью тока 1,5 мл/мин. Градиент подвижной фазы показан в таблице ниже.

Таблица 1. Химическая стабильность 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина, подробности метода ВЭЖХ

Время (мин)	0,1 TFA в воде
0,0	100
15,0	92
30,0	70
40,0	10
40,1	100
45,0	100

Таблица 2. Высвобождение 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина in vitro из 60 масс% 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина в имплантах LM-TPU с 250 мкм или 200 мкм PU кожи во влажных условиях; показано как % высвобождения от всего [сред=среднее и СО=стандартное отклонение]

Время (дни)	60масс% EFdA в LM-TPU+250 мкм PU кожа		60масс% EFdA в LM-TPU+200 мкм PU кожа	
	сред (%)	СО	сред (%)	СО
1	0,6	0,1	0,5	0,0
2	0,9	0,1	0,8	0,1
3	1,1	0,1	1,1	0,1
4	1,3	0,1	1,3	0,1
7	1,9	0,1	1,9	0,1
14	3,0	0,2	2,9	0,1
21	3,9	0,2	3,8	0,2
29	4,9	0,2	4,8	0,2
35	5,6	0,2	5,4	0,2
42	6,2	0,3	6,1	0,2
49	6,9	0,3	6,6	0,2
56	7,5	0,3	7,1	0,3
63	8,0	0,3	7,5	0,4

70	8,5	0,4	8,0	0,4
78	8,2	0,5	9,0	0,3
84	8,7	0,6	9,5	0,3
91	9,0	0,6	10,0	0,3
98	9,5	0,6	10,5	0,3
106	10,0	0,6	11,0	0,3
114	10,3	0,6	11,4	0,3
121	10,7	0,7	11,8	0,3
128	11,1	0,7	12,2	0,3
135	11,4	0,7	12,6	0,3
142	11,8	0,7	13,0	0,3
149	12,1	0,8	13,4	0,3
165	12,9	0,8	14,2	0,3
179	13,5	0,9	14,9	0,3
199	14,5	0,9	16,0	0,3
255	16,9	1,1	18,6	0,4
259	17,0	1,1	18,8	0,4
301	18,4	1,2	20,3	0,5
344	20,0	1,3	22,0	0,5
377	21,3	1,4	23,4	0,5

LM-TPU - термопластический полиуретан с низкой температурой плавления

PU - ПолиУретан

Таблица 3. Скорость высвобождения 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина in vitro из 60 масс% 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина в имплантах LM-TPU с 250 мкм или 200 мкм PU кожи

Образец	Скорость высвобождения в день 30 (мг/сутки)	Скорость высвобождения в день 60 (мг/сутки)	Скорость высвобождения в день 90 (мг/сутки)	Скорость высвобождения в 6 мес (мг/сутки)
60 масс% EFdA в LM-TPU+250 мкм PU кожи	0,07	0,04	0,03	0,03
60масс% EFdA в LM-	0,07	0,04	0,03	0,03

TRU+200 мкм				
PU кожи				

ПРИМЕР 5

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ 60 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН АНГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО

Импланты получали с использованием экструзии или процесса литья под давлением. Измельченный полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форму ангидрата, смешивали по 60 масс% лекарственного средства в гидрофобном термопластическом полиуретане и 10 масс% сульфата бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали из расплава при температурах, варьирующих от 100-160°C, скоростью вращения шнека 20-30 об/мин, и затем гранулировали. Гранулы затем просеивали и смазывали, затем экструдировали и отливали для получения ядер. Ядра затем помещали в предварительно произведенные пробирки или листы гидрофильного, набухающего термопластического полиуретана с 5% или 10% номинальным поглощением воды. Пробирки или листы прессовали литьем или герметизировали и подравнивали, затем нарезали до длины 40±2мм.

ПРИМЕР 6

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ 60 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН АНГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО

Импланты получали с использованием экструзии или способом литья под давлением. Измельченный полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форму ангидрата, смешивали по 60 масс% лекарственного средства в гидрофобном алифатическом термопластичном полиуретане и 10 масс% сульфата бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали из расплава при температурах, варьирующихся от 100-160°C, скоростью вращения шнека 20-30 об/мин, и затем гранулировали. Гранулы затем просеивали и смазывали, затем экструдировали или отливали для получения ядер. Ядра затем помещали в машину для литья под давлением и опрессовывали гидрофильным, набухающим термопластичным полиуретаном с 5% или 10% номинальным поглощением воды, затем нарезали до длины 40±2мм, если необходимо.

КОНТРПРИМЕР 1

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОДЕРЖАЩИХ 70 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН АНГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО

Измельченный полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форму ангидрата, смешивали до 70 масс% лекарственного средства в гидрофобном алифатическом термопластичном полиуретане и 10 масс% сульфата бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали из расплава с

помощью двухшнекового экструдера при температуре, варьирующейся от 100-180°C, скоростью вращения шнеков 20-30 об/мин, но не было возможности успешно обработать из-за высокого давления на матрицу и момента затяжки винта.

КОНТРПРИМЕР 2

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ СОДЕРЖАЩИХ 60 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН МОНОГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО

Измельченный полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форму моногидрата, смешивали по 60 масс% лекарственного средства в гидрофобном, алифатическом термопластичном полиуретане и 10 масс% сульфата бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали из расплава с помощью двухшнекового экструдера при температуре, варьирующейся от 100-180°C, скоростью вращения шнеков 20-30 об/мин, но не было возможности успешно обработать из-за высокого давления на матрицу и момента затяжки винта.

КОНТРПРИМЕР 3

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ 60 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН МОНОГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО С EVA 9

Измельченный полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форму моногидрата, смешивали по 70 масс% лекарственного средства в полиэтиленвинилацетате, 9% винилацетате (EVA 9) и 10 масс% сульфате бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали под давлением с помощью двухшнекового экструдера при температуре, варьирующейся от 100-180°C, скоростью вращения шнеков 20-30 об/мин, но не было возможности успешно обработать из-за явной деградации API и изменения окраски композиции.

КОНТРПРИМЕР 4

ПОЛУЧЕНИЕ ИМПЛАНТИРУЕМЫХ СИСТЕМ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ, СОДЕРЖАЩИХ 60 МАСС% 4'-ЭТИНИЛ-2-ФТОР-2'-ДЕОКСИАДЕНОЗИН МОНОГИДРАТА И РЕНТГЕНОКОНТРАСТНОЕ СРЕДСТВО С EVA 28+ГИДРОФИЛЬНЫЙ ТРУ ДИФфуЗИОННЫЙ БАРЬЕР

Импланты получали с использованием процесса экструзии. Измельченный полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин, форму моногидрата, смешивали по 60 масс% лекарственного средства в полиэтиленвинилацетате, 28% винилацетате (EVA 28) и 10 масс% сульфата бария в качестве рентгеноконтрастного средства. Предварительную смесь экструдировали под давлением с помощью двухшнекового экструдера при температуре, варьирующейся от 100-160°C, скоростью вращения шнеков 20-30 об/мин, и затем гранулировали. Гранулы затем просеивали и смазывали, затем формировали ядро внутри диффузионного барьера из гидрофильного набухающего термопластичного полиуретана с 5% номинальным потреблением воды, полученным посредством совместной экструзии с помощью двухшнекового экструдера при температуре,

варьирующей от 130-160°C, и скоростью вращения шнеков 20-25 об/мин для получения волокна диаметром $2 \pm 0,05$ мм, с толщиной диффузионного барьера 0,05-0,25 мм, и затем нарезали до длины 40 ± 2 мм. При погружении полученных образцов в фосфатный буферный раствор диффузионные барьеры расширялись и расслаивались в некоторых случаях, вероятно из-за недостаточной адгезии между ядром и диффузионным барьером.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Имплантируемая система доставки лекарственного средства, включающая:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре от 1% до 60 масс%, и

(b) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм,

где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм, где указанную имплантируемую систему доставки лекарственных средств имплантируют подкожно, и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат непрерывно высвобождается *in vivo* со скоростью, приводящей к концентрации в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина от 0,02 нг/мл и 300,0 нг/мл в течение периода шести месяцев до тридцати шести месяцев.

2. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 1, где концентрация в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина составляет от 0,02 нг/мл до 30,0 нг/мл.

3. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 2, где концентрация в плазме 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозина составляет от 0,02 нг/мл до 8,0 нг/мл.

4. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 1, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре от 10% до 60 масс%.

5. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 4, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре от 15% до 40 масс%.

6. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 4, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в количестве около 40 масс%.

7. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 4, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат присутствует в ядре в количестве около 60 масс%.

8. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 1, где биосовместимый неразлагаемый полимер в ядре выбирают из группы, состоящей из сополимера этилен винилацетата (EVA), поли(уретана), силикона, сшитого поли(винилового спирта), поли(гидроксиэтилметакрилата), ацил замещенных ацетатов целлюлозы, частично гидролизированных сополимеров алкилен-винилацетата, полностью гидролизированных сополимеров алкилен-винилацетата, непластифицированного поливинилхлорида, сшитых гомополимеров поливинилацетата, сшитых сополимеров поливинилацетата, сшитых полиэфиров акриловой кислоты, сшитых полиэфиров метакриловой кислоты, поливинилалкилэфиров, поливинилфторида, поликарбоната, полиамида, полисульфонов, сополимеров стирола и акрилонитрила, сшитого поли(этиленоксида), поли(алкилена), поли(винил имидазола), поли(эфиров),

поли(этилентерфталата), полифосфазин, хлорсульфонированных полиолефинов, и их комбинаций.

9. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 8, где биосовместимым неразлагаемым полимером является поли(уретан).

10. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 1, где диффузионный барьер включает гидрофильный полимер или гидрофобный полимер с растворимым наполнителем.

11. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 10, где диффузионный барьер включает полимер, выбираемый из группы, состоящей из сополимера этилен винилацетата (EVA), силикона, сшитого поли(винилового спирта), непластифицированного поливинилхлорида, сшитых гомополимеров поливинилацетата, сшитых сополимеров поливинилацетата, сшитых полиэфиров акриловой кислоты, сшитых полиэфиров метакриловой кислоты, поливинилалкилэфиров, поливинилфторида, поликарбоната, полиамида, полисульфонов, сополимера стирола и акрилонитрила, сшитого поли(этиленоксида), поли(алкиленов), поли(винилимидазола), поли(этилентерфталата), поли(уретана), поли(гидроксиэтилметакрилата), ацилзамещенных ацетатов целлюлозы, частично гидролизированных сополимеров алкилен-винилацетата, полностью гидролизированных сополимеров алкилен-винилацетата, поли(эфиров), полифосфазин, хлорсульфонированных полиолефинов, и их комбинаций.

12. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 11, диффузионный барьер включает полимер, выбираемый из группы, состоящей из поли(уретана), поли(гидрокси этилметакрилата), ацилзамещенных ацетатов целлюлозы, частично гидролизированных сополимеров алкилен-винилацетата, полностью гидролизированных сополимеров алкилен-винилацетата, поли(эфиров), полифосфазин, хлорсульфонированных полиолефинов, и их комбинаций.

13. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 10, где диффузионный барьер включает поли(уретан).

14. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 11, где поли(уретан) имеет поглощение воды от 1% до 20 масс%.

15. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п.1, где диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 200 мкм.

16. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п.1, где ядро и биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер оба включают поли(уретан).

17. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п.1, где ядро и биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер получают посредством совместной экструзии и совместную экструзию проводят при температуре от 130°C до 190°C.

18. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 17, где совместную экструзию проводят при температуре от 130°C до 160°C.

19. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 1, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат характеризуется порошковой рентгеновской дифрактограммой с по меньшей мере пиками при градусах углов дифракции 2θ ($\pm 0,2^\circ$) 11,79, 12,39, 14,70 и 15,51 на порошковой рентгеновской дифрактограмме, полученной с использованием Cu K альфа излучения.

20. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 1, включающая от 1% до 20 масс% рентгеноконтрастного материала.

21. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п.20 где рентгеноконтрастным материалом является сульфат бария.

22. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п.1, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин высвобождается в терапевтических концентрациях в течение от около двадцати четырех месяцев до тридцати шести месяцев.

23. Способ лечения или профилактики ВИЧ инфекции с помощью имплантируемой системы доставки лекарственного средства по п. 1.

24. Имплантируемая система доставки лекарственного средства, включающая:

(а) ядро, включающее биосовместимый неразлагаемый полимер и 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат, который присутствует в ядре между 1% до 60 масс%, и

(б) биосовместимый неразлагаемый диффузионный барьер, включающий полимер, где указанный диффузионный барьер имеет толщину от 50 мкм до 300 мкм, где указанный 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения от 0,03 до 0,07 мг/сутки при измерении между одним и шестью месяцами.

25. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 24 где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения 0,07 мг/сутки при измерении на 30 сутки.

26. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п.24, где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* 0,04 мг/сутки при измерении на 60 сутки 60.

27. Имплантируемая система доставки лекарственного средства по п. 24. где 4'-этинил-2-фтор-2'-деоксиаденозин ангидрат имеет скорость высвобождения *in vitro* 0,03 мг/сутки при измерении через шесть месяцев.

По доверенности

ФИГ.1

