



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **122329** (13) **C2**

(51) МПК (2020.01)

A61K 9/00**A61K 47/34** (2017.01)**A61K 31/00****A61P 15/00**

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ"

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2017 05500	(72) Винахідник(и):	Холлідей Дженет (GB), Карр Деніс (GB), Росс Алістер (GB), Янг Клер (GB), МакДональд Пол (GB), Кадир Мохаммад (GB), Кокрейн Роберт (GB), Рабані Гоухер (GB), Арсе Саес Хоан Карлес (ES), Петри Аксель Ніклас (SE)
(22) Дата подання заявки:	05.11.2015	(73) Володілець (володільці):	ФЕРРІНГ Б.В., Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, The Netherlands (NL)
(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності:	27.10.2020	(74) Представник:	Бочаров Максим Анатолійович, реєстр. №367
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	14192372.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2008/007046 A1 WO 2013/013172 A1 WO 2010/150098 A2
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	07.11.2014		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	28.08.2017, Бюл.№ 16		
(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію:	26.10.2020, Бюл.№ 20		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2015/075849, 05.11.2015		

(54) КОМПЛЕКС ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ-ПРИСТРІЙ З ВМІСТОМ ХІНАГОЛІДУ**(57) Реферат:**

Даний винахід ґрунтується на виявленні групи поліуретанових блок-співполімерів, які особливо підходять для застосування в полімерних засобах доставки лікарських препаратів і які здійснюють кращий контроль вивільнення лікарських препаратів. Зокрема, пропонується засіб доставки лікарського препарату, що включає в себе поліуретановий блок-співполімер, який отримують шляхом спільної реакції полі(алкіленоксиду); біфункціональної сполуки; біфункціонального ізоціанату; і необов'язково блок-співполімеру з вмістом блоків полі(алкіленоксиду); і хінаголіду як фармацевтично активного агента. Засіб доставки лікарського засобу може знайти застосування у лікуванні і/або профілактиці ендометріозу.

UA 122329 C2

ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід стосується твердого полімерного засобу доставки лікарського препарату з контрольованим вивільненням, який утворений з поліуретанового блок-співполімеру та включає в себе агоніст дофаміну хінаголід, зокрема у вигляді вагінального кільця для сповільненого вивільнення препарату у пацієнта. Полімерний засіб доставки лікарського препарату зокрема, але не виключно, призначений для лікування ендометріозу.

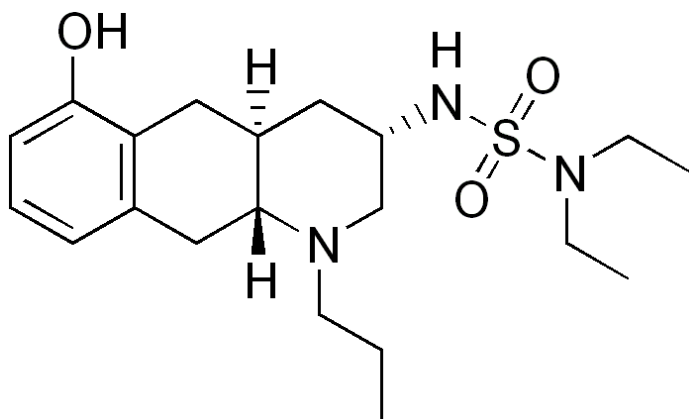
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Ендометріоз є естрогензалежним хронічним гінекологічним захворюванням, що патологічно характеризується наявністю ендометріальної тканини поза маткою, яка переважно розташована на очеревині, що проходить вздовж черевної порожнини, яєчників і ректовагінальної перегородки. Ендометріоз є основною причиною тазового болю і зниження репродуктивної функції. Ендометріальні тканини в ділянках поза маткою (ендометріоз) зазнають впливу гормональних змін та реагують у спосіб, подібний до клітин, які знаходяться всередині матки, що призводить до запальної реакції, яка супроводжується ангіогенезом, утворенням спайок, фіброзом, утворенням рубців, нейронною інфільтрацією та анатомічної деформації. Ендометріоз пов'язаний з різними тривожними симптомами, включаючи дисменорею, диспареунію, тазовий біль та безпліддя. У певній групі пацієнтів ендометріоз може перейти у агресивну, виснажливу хворобу.

Універсальні ліки від ендометріозу відсутні, але у багатьох жінок ендометріоз зменшується після менопаузи. У пацієнтів репродуктивного віку ендометріоз лікується і включає в себе багаторазові курси медикаментозної терапії, хірургічної терапії або їхню комбінацію. Метою є забезпечити полегшення болю, обмежити прогресування захворювання та відновити або зберегти репродуктивну функцію там, де це необхідно. Медикаментозна терапія ендометріозу включає в себе: лікування прогестероном або прогестинами, терапію за допомогою гормональної контрацепції, стероїдів пригнічувальної дії з андрогенною активністю, таких як даназол та гестерон, лікування агоністом гонадотропін-вивільнювального гормону, та інгібіторами ароматази, які блокують утворення естрогену. Такі види медикаментозної терапії мають антиовуляторний ефект, що здійснює негативний вплив на репродуктивну функцію.

Застосування хінаголіду для лікування ендометріозу рекомендується в патенті США 2012/0157489, патенті США 2010/0113499 і патенті США 2008/0293693. Зокрема, в патенті США 2012/0157489 пропонується лікування ендометріозу шляхом доставки хінаголіду за допомогою вагінального введення, наприклад вагінального песарію або таблетки, або вагінального кільця.

Хінаголід є агоністом дофамінового рецептора D₂, який застосовується для лікування підвищених рівнів пролактину. Він є комерційно доступним під торговою назвою NORPROLAC® та виготовляється і застосовується у формі хлористоводневої солі. Хінаголід має наступну формулу:



і являє собою N, N-діетил-N'-[(3S, 4aS, 10aR)-6-гідрокси-1-пропіл-1,2,3,4,4a, 5,10,10a-октагідробензо[g]хінолін-3-іл]сульфамід. Застосування хінаголіду для лікування гіперпролактинемії описується в Eur. J. Endocrinol February 1, 2006 154, стор. 187-195.

Застосування вагінальних кілець для введення лікарських препаратів зі сповільненим вивільненням відоме з низки попередніх джерел. В WO2009/094573 описується застосування вагінальних кілець з поліуретану для доставки прогестерону. В інших публікаціях описується застосування вагінальних кілець з поліуретану для уповільненої доставки різних лікарських препаратів, зокрема у WO2010/019226, WO2004/096151, US4,235,988 та WO2005/004837, WO2013/013172. У попередній патентній публікації WO2008/007046 Controlled Therapeutics (контрольоване лікування) описується застосування гідрофільних термопластичних полімерів з

поліуретанових еластомерів, які є придатними для отримання композицій з контрольованим вивільненням з метою вивільнення фармацевтично активних агентів протягом тривалого періоду часу; і зокрема їхнього застосування в песаріях, супозиторіях або вагінальних кільцях. Застосування поліефіруретанових еластомерів для доставки препаратів проти ВІЛ-інфекції також описується в M.R. Clark та інші, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 101, No. 2, February 2012, а також в WO2012/066000.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід ґрунтується на виявленні групи поліуретанових блок-співполімерів, які особливо підходять для застосування в полімерних засобах доставки лікарських препаратів і які здійснюють кращий контроль вивільнення лікарських препаратів. Зокрема, полімери полегшують контроль та керування кінетикою початкового та сповільненого вивільнення і/або його характеристик/властивостей. Було виявлено, що при доданні хінаголід, ідентифіковані поліуретанові блок-співполімери забезпечують кращий контроль його початкового та тривалого вивільнення. Даний винахід додатково включає в себе несподіване виявлення, що хінаголід з доставкою з контрольованим вивільненням за допомогою вагінального кільця, що складається з полімерів (або містить в собі полімери), описаних в даному документі, є ефективним для лікування і/або профілактики хронічного захворювання, ендометріозу.

У даному винаході пропонуються полімерні засоби доставки лікарського препарату з контрольованим вивільненням, які містять в собі хінаголід або його дисперговану форму. Зокрема, полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом призначені для контрольованої і/або уповільненої доставки хінаголід та створені, розроблені та пристосовані для інтравагінального застосування, введення або носіння.

Полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом знаходять особливе застосування у лікуванні і/або профілактиці ендометріозу. Слід розуміти, що терміни "лікування" та "профілактика" включають в себе будь-яке зменшення або зникнення симптомів, що відчувають жінки, які страждають від ендометріозу, а також будь-яке загальне інгібування і/або уповільнення прогресії/розвитку ендометріозу. Наприклад, терміни "лікування" і/або "профілактика" можуть охоплювати будь-яке зменшення, покращення або зникнення симптомів, пов'язаних з тазовим болем або притаманних тазовому болю (наприклад, дисменореї та тазовому болю, не пов'язаному з менструальним циклом (NMPP)). Не обмежуючись теорією, можна припустити, що оцінка інтенсивності тазового болю (або його зміни) може здійснюватися шляхом проведення аналізу змін згідно з середньодобовими показниками, отриманими за цифровою рейтинговою шкалою (ЦРШ), відносно загальної інтенсивності тазового болю (включаючи біль, пов'язаний з дисменореєю і/або NMPP). Такий аналіз може проводитися протягом періоду, що дорівнює або відповідає 1-12, наприклад, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 або навіть, наприклад, 4-6 менструальним циклам. Додаткова або альтернативна оцінка ефективності або дієвості будь-якого лікування і/або профілактики ендометріозу, завдяки застосуванню засобу доставки лікарського препарату, може здійснюватися шляхом проведення аналізу згідно з середньодобовими показниками, отриманими за ЦРШ відносно диспареунії протягом періоду, що дорівнює або відповідає, наприклад, приблизно 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 або навіть, наприклад, 4-6 менструальним циклам. Додатково або як альтернативний варіант, оцінка ефективності або дієвості будь-якого лікування і/або профілактики ендометріозу, завдяки застосуванню засобу доставки лікарського препарату, може здійснюватися після або протягом приблизно 2, 3, 4, 5 і/або 6 менструальних циклів, наприклад, за допомогою аналізу або визначення показників за індивідуальною та композиційною загальною шкалою оцінки тяжкості симптомів Бібероглу і Бермана (B&B), опитувальником з якості життя (таким як EHP-5) або опитувальниками пацієнтів із загального покращення стану здоров'я (PGIC), та зменшення застосування (частота та кількість) болезаспокійливих засобів.

Фахівцям в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що у випадках, де оцінка ефективності і/або дієвості засобу доставки лікарського препарату здійснюється з урахуванням певної інтенсивності болю (як описано вище), зменшення болю у особи, якій був введений такий засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом або яка його носить, може свідчити про успішне лікування і/або профілактику ендометріозу.

За першим аспектом винаходу пропонується полімерний засіб доставки лікарського препарату, який містить:

- (i) поліуретановий блок-співполімер, який отримують за допомогою спільної реакції:
 - (a) полі(алкіленоксиду);
 - (b) біфункціональної сполуки;
 - (c) біфункціонального ізоціанату; та
 - (d) необов'язково блок-співполімеру з вмістом блоків полі(алкіленоксиду); і

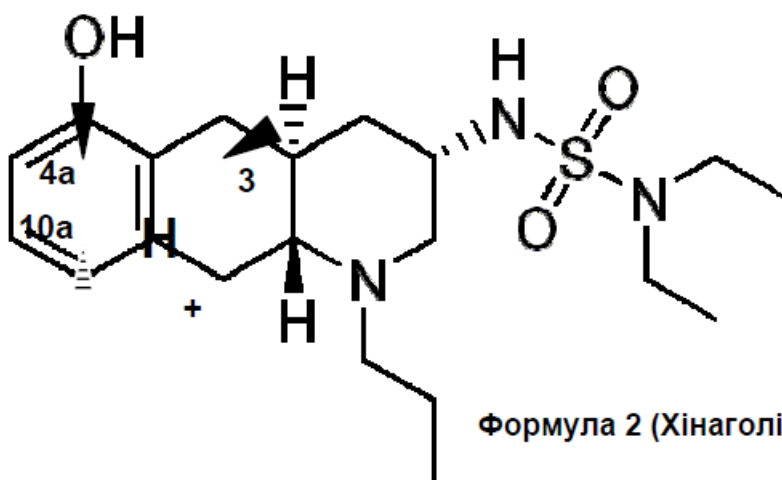
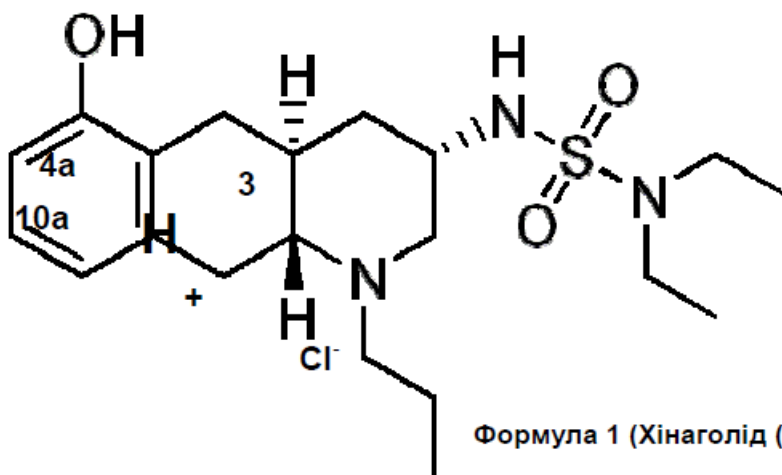
(ii) хінаголід як фармацевтично активний агент.

Полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може називатися полімерним комбінованим засобом доставки лікарського препарату - слід розуміти, що ці два терміни є синонімами.

З урахуванням вищевикладеного, полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може містити в собі поліуретановий блок-співполімер і активний агент (наприклад, хінаголід), який міститься або диспергується в полімері. Таким чином, засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом слід тлумачити як засоби з вмістом лікарського препарату або активного інгредієнта/агента. Швидше за все, засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом активно застосовуються як носії лікарського засобу або виробу з вмістом лікарського засобу. Термін "засіб доставки лікарського засобу" має на увазі комбінацію лікарського засобу і медичного виробу з його вмістом/його носія (де такий виріб або носій може діяти активно або пасивно), що на основі своєї розробки, фізичних характеристик і/або властивостей складу, забезпечує контрольоване вивільнення лікарського препарату. Засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом є комплексним засобом, що може включати в себе полімерну систему з вмістом лікарського препарату (активного агента) або полімерний пристрій з вмістом лікарського препарату (активного агента), який при застосуванні здатний дозувати і/або елюювати активний агент. Засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть застосовуватися для контрольованої і/або уповільненої доставки активного агента. Слід зазначити те, що оскільки даний винахід описується з посиланням на полімерний засіб доставки лікарського препарату, можуть бути розглянуті й інші види засобів доставки лікарського препарату (кожен з яких містить в собі хінаголід), в тому числі, наприклад, трансдермальні пластирі (і т.п.), які просочені хінаголідом або містять хінаголід.

Згідно з детальнішим описом нижче, засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть мати форму полімерних кілець і/або песаріїв з вмістом лікарського препарату (активного агента) для інтравагінального застосування. Не обмежуючись теорією, припускається, що на додаток до переваг, пов'язаних з контролем будь-якого початкового та сповільненого вивільнення лікарського препарату, засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом мають певні удосконалення порівняно з препаратами для перорального застосування. Наприклад, застосування інтравагінального засобу доставки лікарського препарату, що описується в даному документі, успішно сприяло розподілу активного агента (наприклад хінаголіду) від піхви до вогнищ ураження ендометріозом у тазовій порожнині без будь-якого ефекту першого проходження. Крім того, авторами даного винаходу було доведено, що засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом є безпечними та добре переносяться (як зазначено у клінічному дослідженні 000155; плацебо-контрольованому, подвійному сліпому, паралельному, рандомізованому дослідженні; див. сторінку 38 для подальшого опису). Крім того, засоби доставки лікарських препаратів створені та пристосовані таким чином, щоб їх можна було утримувати в піхві протягом тривалого періоду часу. До того ж, засоби доставки лікарських засобів є самоутримувальними. Хінаголід ($C_{20}H_{33}N_3O_3S$) є селективним агоністом рецептора D_2 з молекулярною масою приблизно 395 г/моль. Даний винахід стосується засобів доставки лікарського препарату, до яких поміщений хінаголід або в яких диспергований хінаголід. Хінаголід доступний під торговою назвою Norprolac® і сам термін "хінаголід", що застосовується в даному документі, включає в себе всі комерційно доступні форми хінаголіду, а також його функціональні похідні та варіанти. Термін "хінаголід" також включає в себе всі фармацевтично прийнятні (і активні) солі та складні ефіри, в тому числі, наприклад, гідрохлорид хінаголіду. Гідрохлорид хінаголіду є білим кристалічним порошком з високою температурою плавлення (231-237 °C при розпаді), який є помірно розчинним у воді.

Термін "хінаголід" також включає в себе будь-які виявлені активні енантіомери (наприклад, енантіомер (-) (див. формулу 1 нижче). Як зазначено у Формулі 1 і 2 нижче, гідрохлорид хінаголіду ($C_{20}H_{33}N_3O_3S$, HCl) є рацемічною сумішшю з вмістом двох енантіомерів з абсолютною конфігурацією (3S, 4aS, 10aR) та (3R, 4aR, 10aS) відповідно у співвідношенні 1:1.



Два основні метаболіти хінаголіду, N-дезетил (що також називається M1 або SDZ 214-368) та N, N-дидезетил N-дезетил (що також називається M1 або SDZ 214-368) та N, N-дидезетил (що також називається M2 або SDZ 214-992), можуть мати подібну зв'язувальну здатність D_{2s} та активність як у хінаголіді; по-суті, термін "хінаголід", який застосовується в даному документі, може охоплювати і метаболіти хінаголіду - в тому числі, наприклад метаболіти M1 та M2. Цей термін може охоплювати будь-який аналог або похідне хінаголіду, що в процесі обміну речовин перетворюється in vivo або на один з метаболітів M1 або M2 або на обидва метаболіти M1 і M2.

Враховуючи те, що метаболіти хінаголіду (M1/M2) є активними (які застосовуються при лікуванні і/або профілактиці ендометріозу), даний винахід може охоплювати метаболіти хінаголіду (M1/M2) (або будь-які інші активні солі, похідні і/або енантіомери хінаголіду, описані в даному документі) для застосування при лікуванні і/або профілактиці ендометріозу. Крім того, даний винахід може охоплювати застосування метаболітів хінаголіду (M1/M2) (або будь-яких інших активних солей, похідних і/або енантіомерів хінаголіду, описаних в даному документі) у виробництві лікарських засобів для лікування і/або профілактики ендометріозу. До того ж, винахід може охоплювати способи лікування та профілактики ендометріозу, які включають в себе етап введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості метаболіту хінаголіду (M1/M2) (або будь-яких інших активних солей, похідних і/або енантіомерів хінаголіду, описаних в даному документі).

По-суті, полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може включати в себе поліуретановий блок-співполімер, як описано вище, і певну кількість гідрохлориду хінаголіду, поміщеного або диспергованого у засобі доставки лікарського препарату.

Слід зазначити, що в даному описі термін "який включає в себе, який містить в собі, з вмістом" означає, що варіанти даного винаходу "включають в себе" зазначені ознаки і, по-суті, можуть також включати в себе й інші ознаки. Проте, в контексті даного винаходу термін "який

включає в себе, який містить в собі, з вмістом" може включати в себе інші варіанти, де винахід "по-суті складається з" відповідних ознак або "складається з" відповідних ознак.

Компонент (а) може включати в себе один або декілька полі(алкілен оксид) (іv). Полі(алкіленоксид)(-и) містить(-ять) в собі повторюваний ефірний зв'язок -R-O-R- та може(-уть) мати дві або більше гідроксильні групи як кінцеві функціональні групи. Вони можуть бути вироблені шляхом каталітичного додавання циклічних простих ефірів до ініціатора в реакції аніонної полімеризації з розкриттям циклу. Наприклад, циклічні прості ефіри, такі як етиленоксид і пропіленоксид вступають в реакцію з активними водневмісними сполуками (ініціаторами), такими як вода, гліколи, поліоли і аміни. У певних випадках може застосовуватися каталізатор. Наприклад, як основний каталізатор часто застосовується гідрохлорид калію або гідрохлорид натрію. Після досягнення необхідного ступеню полімеризації, каталізатор можна нейтралізувати, видалити за допомогою фільтрації і можна додати домішки, такі як антиоксиданти.

Можуть бути отримані різноманітні корисні поліуретанові блок-співполімери різної структури, довжини ланцюга та молекулярної маси. Наприклад, шляхом вибору оксиду або оксидів, ініціатора умов реакції та каталізаторів можна полімеризувати низку поліефірполіолів від полі(алкіленоксидів) з низькою молекулярною масою до полімерів з високою молекулярною масою. Ці полімери також називаються поліалкіленгліколі або полігліколі.

В поліуретанових блоках-співполімерах, зазначених в даному винаході, полі(алкіленоксид) може бути поліетиленгліколь (PEG), поліпропіленгліколь (PPG), полі(тетраметилен оксид) (PTMO) або полі(гексаметилен оксид) (PHMO). Полі(алкіленоксид) може бути поліпропіленгліколь.

Поліетиленгліколі містять в собі одиницю повтору ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) та можуть мати структуру $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$, де n є цілим числом різного розміру залежно від молекулярної маси поліетиленгліколю. Поліетиленгліколі, які застосовуються в даному винаході, є зазвичай лінійними поліетиленгліколями і/або зазвичай мають молекулярну масу від 200 до 35000 г/моль, зокрема від 1000 до 10000 г/моль і особливо від 1500 до 5000 г/моль. Наприклад, молекулярна маса поліетиленгліколю може становити приблизно 2000 г/моль.

Поліпропіленгліколі містять в собі одиницю повтору ($\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O}$) та можуть мати структуру $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$, де n є цілим числом різного розміру залежно від молекулярної маси пропіленгліколю. Поліпропіленгліколі, які застосовуються в даному винаході, є зазвичай лінійними поліпропіленгліколями і/або зазвичай мають молекулярну масу від 200 до 35000 г/моль, зокрема від 1000 до 10000 г/моль і особливо від 1500 до 5000 г/моль. Наприклад, молекулярна маса поліпропіленгліколю може становити приблизно 2000 г/моль.

Поліпропіленгліколь має унікальні фізичні та хімічні властивості завдяки спільній появі первинних та вторинних гідроксильних груп під час полімеризації, та завдяки кратності бічних ланцюгів метилу на полімерах. Звичайна полімеризація пропіленгліколю призводить до утворення атактичного полімеру. В лабораторії є переважно ізотактичні полімери. Суміші атактичних та ізотактичних полімерів також зустрічаються. Поліпропілен має багато спільних властивостей з поліетиленгліколем. Пропіленгліколі будь-якої молекулярної маси є зазвичай прозорими в'язкими рідинами з низькою температурою застигання, які демонструють зворотну залежність від температури розчинності, поряд зі швидким зниженням розчинності води по мірі збільшення молекулярної маси. Кінцеві гідроксильні групи піддаються типовим реакціям первинного та вторинного спиртів. Вторинна гідроксильна група поліпропіленгліколей не є такою реакційноздатною як первинна гідроксильна група в поліетиленгліколях.

Поліуретанові блок-співполімери, що застосовуються в даному винаході, можна отримати також за допомогою реакції блок-співполімеру з вмістом блока полі(алкіленоксиду) разом з компонентами (а), (b) і (c). Блок-співполімер з вмістом блока полі(алкіленоксиду) може бути співполімером блока полі(алкіленоксиду). Блок-співполімер може включати в себе блоки поліетиленгліколю, поліпропіленгліколю, полі(тетраметилен оксиду) (PTMO), полі(гексаметилен оксиду) (PHMO), і/або полісилоксани, такі як полідиметилсилоксан (PDMS). Блок-співполімер може включати в себе блоки поліетиленгліколю і поліпропіленгліколю.

Отримання блок-співполімерів на основі пропіленоксиду і етиленоксиду може розпочатися з етиленгліколем, гліцерином триметилолетаном, триметилпропаном, пентаеритритолом, сорбітолом, сахарозою та декількома іншими сполуками. Можна також отримати змішані та почергові блок-співполімери. Коли вторинні гідроксильні групи PPG блокуються етиленоксидами, то утворюються блок-співполімери PEG і PPG з кінцевими первинними гідроксильними групами. Первинні гідроксильні групи є більш реакційноздатними з ізоціанатами, ніж вторинні гідроксильні групи. Співполімери PEG-PPG-PEG та PPG-PEG-PPG, що застосовуються в даному винаході, є зазвичай лінійними та мають молекулярну масу в

діапазоні від 200 до 14000 г/моль. Наприклад, молекулярна маса блок-співполімерів PEG-PPG-PEG та PPG-PEG-PPG, що застосовуються в даному винаході, може становити приблизно 2000 г/моль.

Слід врахувати, що вміст PEG в блоці-співполімері може бути різним. Наприклад, може застосовуватися співполімер PEG-PPG-PEG з вмістом приблизно 10 % за масою PEG. В інших прикладах може застосовуватися співполімер PPG-PEG-PPG з вмістом приблизно 50 % за масою PEG. Ці приклади блок-співполімерів зазвичай є комерційно доступними. Проте, слід врахувати, що можуть застосовуватися блок-співполімери з альтернативними діапазонами складу для отримання засобів доставки лікарських препаратів за даним винаходом.

В даному описі термін "еквівалентна маса" означає середньочислову молекулярну масу, поділену на функціональність сполуки.

Компонент (b) може містити в собі одну або декілька біфункціональних сполук. Біфункціональна сполука є реакційноздатною з біфункціональним ізоціанатом. Придатні біфункціональні сполуки включають в себе, наприклад, діоли, діаміни та аміноспирти.

Зазвичай, коротколанцюжковий діол застосовується як біфункціональна сполука. Наприклад, можуть застосовуватися діоли в діапазоні від C₃ до C₂₀, зокрема від C₄ до C₁₀, особливо від C₄ до C₆. Діол може бути насиченим або ненасиченим. Можуть застосовуватися розгалужені або прямоланцюжкові діоли. Типові приклади придатних діолів включають в себе (але не обмежуються ними) 1,4-бутандіол, 1,5-пентандіол, 1,6-гександіол, 1,10-декандіол, 1,12-додекандіол і 1,16-гексадекандіол. У багатьох випадках, застосування низькоплавкої біфункціональної сполуки, такої як пентандіол (наприклад, 1,5-пентандіол), може спростити отримання полімеру. Наприклад, застосування пентандіолу може бути особливо корисним при отриманні полімеру за допомогою процесу реактивної екструзії.

Компонент (c) може включати в себе один або декілька біфункціональних ізоціанатів. Біфункціональний ізоціанат може бути ароматичний діізоціанат, такий як дифенілметан-4,4'-діізоціанат. Біфункціональний ізоціанат може бути аліфатичний діізоціанат, такий як дициклогексилметан-4,4'-діізоціанат (DMDI), гексаметилендіізоціанат (HMDI) тощо. В одному варіанті здійснення винаходу, біфункціональним діізоціанатом є DMDI.

Загалом, комбіноване молярне співвідношення вихідних компонентів (a), (b) і (d) мають дорівнювати молярному співвідношенню компонента (c). Дотримання цього загального принципу може забезпечити збалансовану стехіометрію та сприяти необоротній (або по-суті необоротній) реакції всіх вихідних полімерних компонентів. Під час реакції вихідних компонентів, можна стежити за одним або декількома реакційними параметрами для оцінки стехіометрії і/або перебігу реакції/споживання вихідних компонентів. Молярне співвідношення компонентів (a) - (b) - (c) зазвичай перебуває в діапазоні 0,05-0,75-1 - 1,00-2,00. В цих випадках, де також присутній компонент (d), співвідношення компонентів (a) - (b) - (c) - (d) зазвичай перебуває в діапазоні 0,05-0,75-1 - 1,00-2,00-0,01-0,50. У деяких випадках, молярне співвідношення може знаходитися в діапазоні 0,05-0,25-1-1,05-1,5-0,025-0,30. В інших випадках, молярне співвідношення компонентів може бути в діапазоні 0,05-0,20-1-1,1-1,4-0,03-0,25. Наприклад, молярне співвідношення компонентів може становити приблизно 0,16-1-1,21-0,06.

Фахівцю має бути зрозуміло, що вищезазначені молярні співвідношення ґрунтуються на компонентах (a) і (d) з ідеалізованою молекулярною масою. Наприклад, якщо компонентом (a) є PPG і/або компонентом (b) є блок-співполімер PPG-PEG-PPG, вищезазначені молярні співвідношення поширюються на всі компоненти з ідеалізованою молекулярною масою 2000. Отже, для забезпечення тривалої стабільності масового відсотку компонентів (a), (b), (c) та необов'язково (d) в поліуретановому блоці-співполімері при застосуванні різних вихідних матеріалів, фахівець в даній галузі техніки може регулювати молярне співвідношення залежно від конкретного випадку (наприклад, після визначення точної середньої молекулярної маси компонентів (a) і (d)).

Полімери за даним винаходом зазвичай отримують шляхом спільної реакції одного або декількох компонентів (наприклад, компонентів (a), (b) і (c) вище)) за наявності каталізатора. Придатні каталізатори включають в себе, наприклад, каталізатори без вмісту олова на основі карбоксилатів металу, наприклад каталізатори вісмуту або алканоату цинку. Такі каталізатори можуть ґрунтуватися на комплексоутворенні вісмуту або цинку з органічними кислотами з вмістом від 2 до 12 атомів вуглецю та які можуть бути розгалуженими або прямоланцюжковими, наприклад неодаканоатом вісмуту. Типові приклади можуть включати в себе, але не обмежуватися ними, каталізатори, які доступні в продажу під торговою назвою BiCat® або Borch® Kat. Інші каталізатори, які можуть застосовуватися, включають в себе, наприклад, хлорид заліза, хлорид вісмуту, хлорид цинку та хлорид алюмінію. Як альтернативний варіант, можуть застосовуватися каталізатори на основі олова (такі як октоат олова), і/або каталізатори

на основі аміну (наприклад, триетилендіамін (TEDA) або 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (DABCO)).

Каталізатор можуть додавати до одного або декількох компонентів в тому вигляді, в якому він поставляється, або в чистому вигляді. Як альтернативний варіант, каталізатор можуть додавати до одного або декількох компонентів як розчинник або дисперсія. Наприклад, каталізатор може бути розбавлений в розчиннику або поліолільному компоненті реакції до початку застосування. Придатні розчинники включають в себе, але не обмежуються ними, спирти (такі як етанол), ароматичні розчинники (такі як ксилол), або інші органічні розчинники (такі як бутилацетат або метоксипропілацетат).

Полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може включати в себе поліуретановий блок-співполімер (або по-суті складатися з нього, або складатися з нього), вироблений з вихідних полімерних композицій, зазначених в Таблиці 1 нижче:

Таблиця 1: Приклад рецепту полімерних композицій для виготовлення поліуретанового блок-співполімеру для застосування у вагінальному кільці.

Поліпропіленгліколь 2000	Полімерна основа	868,6 мг
Поліетиленгліколь - поліпропіленгліколь 2000	Полімерна основа	306,0 мг
Дициклогексилметан 4,4'-діізоціанат	лінкер полімерного ланцюга	884,8 мг
1,5-пентандіол	подовжувач полімерного ланцюга	290,3 мг
Неодеканоат бісмуту	каталізатор	2,4 мг

Термін "вихідні полімерні композиції" охоплює всі компоненти і/або композиції, які застосовуються, наприклад, в реактивній екструзії і/або інших процесах полімеризації для приготування блок-співполімерів за даним винаходом. До того ж, незважаючи на те, що термін охоплює всі вихідні композиції, зазначені в Таблиці 1, залежно від полімеру, що виготовляється, можуть застосовуватися й інші вихідні композиції і/або кількості.

Полімерний засіб доставки лікарського препарату може включати в себе один або декілька поліуретанових блок-співполімерів, описаних в даному документі. Полімерний засіб доставки лікарського препарату може включати в себе монолітну структуру або єдину структуру матричного типу з вмістом одного або декількох описаних полімерів. Як альтернативний варіант, полімерний засіб доставки лікарського препарату може включати в себе структуру типу резервуара. Наприклад, полімерний засіб доставки лікарського засобу може включати в себе шарувату структуру, де кожний шар містить в собі один або декілька полімерів, описаних в даному документі. В таких варіантах здійснення винаходу, у внутрішній шар може бути поміщений активний агент, такий як хінаголід. Полімерний засіб доставки лікарського препарату типу резервуара може включати в себе внутрішню серцевинну структуру або шар, який включає в себе один або декілька поліуретанових блок-співполімерів (або по-суті складаються з них, або складаються з них). Полімерний засіб доставки лікарського препарату може додатково включати в себе зовнішній шар як оболонку або покриття, що повністю, по-суті або принаймні частково покриває або обгортає внутрішню серцевинну структуру або шар. Зовнішній шар може включати в себе, по-суті складатися з або складатися з одного або декількох полімерних блок-співполімерів, описаних в даному документі. Внутрішня серцевинна структура або шар може включати в себе активний агент (наприклад, хінаголід). Активний агент може бути відсутнім з боку зовнішнього шару, оболонки або покриття. Не обмежуючись теорією, вважається, що перевага такої структури типу резервуару полягає у тому, що вона може значно покращити контроль властивостей засобу для початкового або тривалого вивільнення лікарського препарату.

Внутрішня серцевина може включати в себе, по-суті складатися або складатися з екструдованої підкладки. Екструдована підкладка може мати форму пасти або гелю і може включати в себе суміш полімерних матеріалів, полімери фармацевтичного ступеню чистоти, ексципієнти, розріджувачі тощо. Ці екструдовані підкладки можуть бути змішані з активним агентом (наприклад, хінаголідом), які подають, вставляють або поміщають у порожнисту трубку з вмістом одного або декількох поліуретанових блок-співполімерів, описаних в даному документі.

Шаруваті структури типу, описаного вище, можуть утворюватися методом ко-екструзії або формування зі спільною ін'єкцією. Як альтернативний варіант, засіб доставки лікарського препарату типу резервуару може бути створений за допомогою комбінації процесу екструзії

трубок і наповнення трубок.

Авторами винаходу було виявлено, що поліуретанові блок-співполімери, описані в даному документі, не тільки сприяють уповільненій та тривалій доставці фармацевтично активних агентів, таких як хінаголід, але й надають полімерні засоби доставки, які краще здійснюють контроль початкового вивільнення введеного активного агента. Наприклад, полімери і/або полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом може обмежувати або зменшувати будь-яке "вибухове вивільнення" фармацевтично активного агента.

Термін "вибухове вивільнення" стосується швидкого і/або неконтрольованого вивільнення фармацевтично активного агента з полімерного засобу доставки лікарського препарату протягом короткого періоду часу. Вибухове вивільнення фармацевтично активного агента з полімерного засобу доставки лікарського препарату може бути особливо помітним на початкових етапах його застосування і/або після його поміщення у середовище вивільнення. Незважаючи на те, що будь-яка дія "вибухового вивільнення" може бути скороминущою і/або короткочасною, вона створює особливу проблему для полімерних засобів доставки лікарського препарату з контрольованим вивільненням, оскільки початкова висока (вибухова) доза може чинити негативний фармакологічний вплив і може знизити термін придатності засобу доставки лікарського препарату з контрольованим вивільненням.

Даний винахід частково ґрунтується на спостереженні, що фармацевтичні засоби доставки лікарського препарату, які включають в себе полімери за даним винаходом, краще контролюють вивільнення активних агентів, диспергованих або введених в такий засіб доставки. Наприклад, полімерні засоби доставки, які включають будь-який з полімерів, описаних в даному документі, при застосуванні (наприклад після інтравагінального введення пацієнту), демонструють вибухове вивільнення будь-яких лікарських препаратів, диспергованих або введених в засіб доставки лікарського препарату. Це зокрема стосується полімерних засобів доставки лікарського препарату, що містить в собі хінаголід або його дисперговану форму; в таких засобах доставки краще здійснюється контроль вивільнення хінаголіду і він менше піддається явищу "вибухового" вивільнення, як описано вище.

Полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть включати в себе поліуретанові блок-співполімери, які обмежують або стримують будь-яке "вибухове" вивільнення фармацевтично активного агента. Контроль будь-якого "вибухового" вивільнення може бути настільки ефективним, що особа, яка проходить лікування, не піддається токсичному або шкідливому впливу "вибухової" дози.

Полімерні засоби доставки лікарського препарату можуть включати в себе поліуретанові блок-співполімери, які обмежують або стримують початкове "вибухове" вивільнення активного агента відносно стабільного вивільнення такого агента. Коефіцієнт, розрахований шляхом ділення відсотку вивільнення протягом початкового періоду - 24 години на відсоток вивільнення протягом більш пізнього періоду (наприклад періоду, який дорівнює 7-14 днів після введення), може слугувати показником відносної величини вивільнення. Наприклад, нижчий коефіцієнт вивільнення може свідчити про знижене "вибухове" вивільнення відносно стабільного вивільнення. Коефіцієнт полімерів, описаних в даному документі, може бути від 0,05 до 10. У деяких прикладах, коефіцієнт полімерних композицій може становити приблизно від 0,1 до 0,5, або від 0,2 до 0,4. Коефіцієнти вивільнення у певних полімерних засобів доставки лікарського препарату типу резервуару можуть бути дуже низькими.

Молекулярна маса поліуретанових блок-співполімерів, описаних в даному документі, є в діапазоні приблизно від 45000 Да до 150000 Да, або приблизно від 50000 Да до 100000 Да. Наприклад, молекулярна маса поліуретанових блок-співполімерів може становити приблизно 60000 Да, приблизно 70000 Да або 80000 Да. Фахівцю в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що молекулярна маса поліуретанового блок-співполімеру може залежати від способу виготовлення полімерів.

Індекс полідисперсності (PDI) (який інколи називається також індекс дисперсності або гетерогенності) є показником молекулярно-масового розподілу в зразку полімеру. PDI можна визначити за наступною формулою:

$$PDI = M_w / M_n,$$

де M_w є середньомасовою молекулярною масою, а M_n є середньочисловою молекулярною масою.

Індекс полідисперсності поліуретанових блок-співполімерів може знаходитися в діапазоні від 1 до 5. У багатьох випадках, індекс полідисперсності поліуретанових блок-співполімерів може становити приблизно від 1 до 2. Наприклад, індекс полідисперсності поліуретанових блок-співполімерів може становити від 1,5 до 1,6.

Як описано більш детально нижче, поліуретанові блок-співполімери для застосування в

даному винаході бувають еластичними, деформовуваними/гнучкими і/або м'якими. Полімери мають еластомерні властивості завдяки двом основним факторам: мікрофазному поділу жорстких та м'яких блоків; і напівкристалічній природі полімеру, аморфна фаза якого має низьку температуру склування. Жорсткі блоки зазвичай утворюються з біфункціональної сполуки та діізоціанату. М'які блоки зазвичай утворюються з полі(алкіленоксиду) і, необов'язково, складових блок-співполімеру полі(алкіленоксиду). Еластичність може залежати від співвідношення жорстких та м'яких блоків і може бути представлена за допомогою визначення твердості методом Шора. Як альтернативний варіант або на додаток до цього, еластичність полімеру можна визначити за допомогою вимірювання міцності на розрив.

У деяких варіантах здійснення винаходу, жорсткий блок може містити в собі від 30 до 70 мас. %, зокрема від 40 до 60 мас. % від загальної маси полімеру. На відміну від цього, м'який блок може містити в собі від 30 до 70 мас. %, зокрема від 40 до 60 мас. %, від загальної маси полімеру. У переважних варіантах здійснення винаходу, полімер може містити в собі 50 мас. % від жорсткого блока і приблизно 50 мас. % від м'якого блока, на основі загальної маси полімеру.

Температура склування (T_c) поліуретанових блок-співполімерів може становити приблизно від -60 до -20 °C. Наприклад, температура склування поліуретанових блок-співполімерів може становити приблизно -40 °C. Температура плавлення кристалів (T_m) поліуретанових блок-співполімерів може підвищуватися з кількістю жорсткого блока, присутнього у полімері. Температура плавлення кристалів поліуретанового блок-співполімеру може становити приблизно від 10 до 50 °C. Наприклад, температура плавлення кристалів може становити приблизно 20 °C, приблизно 25 °C або приблизно 30 °C.

Полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть включати в себе поліуретанові блок-співполімери, які не лише сприяють забезпеченню необхідного профілю елюції лікарського препарату (тобто по-суті, тривалої, уповільненої доставки без значного "вибухового" вивільнення), але й можуть проявляти механічні властивості, які є прийнятними, надають можливість та спрощують застосування засобу доставки і/або локалізацію вогнищ ураження у вагінальній порожнині. Наприклад, поліуретанові блок-співполімери для застосування в засобах доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть бути еластичними, деформовуваними, м'якими і/або гнучкими. Поліуретановий блок-співполімер може мати такий ступінь пам'яті, що він може бути деформований для забезпечення можливості закріплення та вставки, а потім вивільнений, щоб по-суті відновити свою первинну форму, будучи на місці. Полімерний засіб доставки лікарського препарату може бути пристосований і/або бути придатний для внутрішнього профілю і/або контурів вагінальної порожнини. М'який, гнучкий, деформований і еластичний тип полімерів для застосування, забезпечує те, що полімерні засоби доставки лікарських засобів є не лише зручними для носіння, але й залишаються на місці під час руху користувача/пацієнта.

Для забезпечення отримання придатного для застосування полімерного засобу доставки лікарського препарату, визначення місця і/або утримання такого засобу у вагінальній порожнині, застосовувались механічні властивості комерційно доступного продукту (NuvaRing®, Merck) як порівняння (як показано в таблиці 2 нижче).

Таблиця 2

Механічні властивості комерційно доступного інтравагінального кільця

Продукт	Модуль пружності (МПа)	Напруження при розтягуванні в точці 500 % (МПа)	Максимальне навантаження	Напруження при максимальному навантаженні	Деформація при максимальному навантаженні (%)
Nuvaring®	13,63	4,72	76,02	6,67	893,35

Не обмежуючись будь-яким конкретним поліуретановим блок-співполімером, полімери для застосування за даним винаходом можуть мати модуль пружності і/або показники міцності при розтягуванні, подібні до NuvaRing®.

Полімерний засіб доставки лікарського препарату може мати модуль пружності від 5 до 100 МПа. Наприклад, полімерні засоби доставки лікарського препарату можуть мати модуль пружності від 5 до 30 МПа. Полімерний засіб доставки лікарського препарату може мати модуль пружності від 10 до 20 МПа. У певних випадках, будучи у гідратованому стані, полімерний засіб доставки лікарського препарату може мати модуль пружності від 10 до 20 МПа.

Поліуретанові блок-співполімери для застосування за даним винаходом можуть бути легко формовані (за допомогою ін'єкції), екструдовані або іншим чином перетворені у трубки діаметром поперечного перерізу приблизно від 1 мм до приблизно 10 мм. Наприклад, діаметр поперечного перерізу полімерних трубок може становити приблизно 2 мм, 3 мм, 4 мм, 5 мм, 6 мм, 7 мм, 8 мм або 9 мм.

Полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть мати форму кільця, які з огляду на їхній полімерний склад, бувають м'якими, еластичними і/або деформовуваними. Кільця можуть бути виконані із з'єднаних трубчастих відрізків полімеру. Кільця можуть мати постійний або змінний діаметр поперечного перерізу, як описано вище. Вагінальні кільця за даним винаходом можуть мати тороїдальну форму. Інтравагінальний засіб доставки лікарського препарату у вигляді кільця може мати зовнішній (великий) діаметр в діапазоні приблизно від 40 мм до 80 мм (наприклад, приблизно від 50 мм до 70 мм, або від 50 мм або 60 мм).

Наприклад, кільця для застосування при лікуванні і/або профілактиці ендометріозу можуть включати в себе поліуретановий блок-співполімер з вмістом хінаголід, як описано в даному документі, де такий поліуретановий блок-співполімер з вмістом хінаголід має форму м'якого, гнучкого кільця з (малим) діаметром поперечного перерізу приблизно 4 мм.

Тоді як полімерними засобами доставки лікарського препарату за даним винаходом є зазвичай кільця для застосування (інтра)вагінальним шляхом, у інших варіантах здійснення даного винаходу, полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть включати в себе супозиторії, песарії для застосування вагінальним шляхом, вкладки в щічну ділянку для перорального введення, пластирі для трансдермального введення тощо.

Полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть містити в собі хінаголід (або його фармацевтично прийнятну сіль: наприклад гідрохлорид хінаголід) в кількості або дозі приблизно від 25 до приблизно 15000 мікрограмів (мкг), або приблизно від 200 до 5000 мкг. Наприклад, полімерний засіб доставки лікарського препарату може містити в собі хінаголід, доза якого становить приблизно 400-3000 мкг. Зазвичай, полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом містить в собі приблизно 200 мкг, приблизно 400 мкг, приблизно 800 мкг, приблизно 1200 мкг, приблизно 1500 мкг, приблизно 2400 мкг та приблизно 3000 мкг хінаголід (або має його дисперговану форму).

При застосуванні, полімерні засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть демонструвати або досягати тривалого вивільнення хінаголід у вагінальні тканини. Фахівцю в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що розмір або кількість хінаголід, що тривало вивільнюється з полімерного засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом, буде змінюватися залежно від кількості хінаголід, введенного в полімерний засіб доставки лікарського препарату і/або диспергованого в такому полімерному засобі. Зазвичай, вивільнення буває стабільним і постійним протягом певного/заданого часу. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може здійснювати тривале вивільнення препарату у будь-якому місці на рівні приблизно від 1 до приблизно 100 мкг, 150 мкг або 350 мкг хінаголід на день; наприклад від 1 до приблизно 50 мкг хінаголід на день. Залежно від складу (та можливо інших факторів), полімерний засіб доставки препарату може здійснювати тривале вивільнення на рівні приблизно 5, приблизно 10, приблизно 15, приблизно 20 або приблизно 30 мкг хінаголід на день. Полімерний засіб доставки лікарського препарату може здійснювати тривале вивільнення на рівні щонайменше приблизно 5, щонайменше приблизно 10, щонайменше приблизно 15, щонайменше приблизно 20 або щонайменше приблизно 30 мкг хінаголід на день. У іншому прикладі, засіб доставки лікарського засобу може здійснювати тривале вивільнення на рівні приблизно 45, приблизно 40, приблизно 35, приблизно 30 або приблизно 25 мкг хінаголід на день.

Вивільнення хінаголід із засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом може оцінюватися, контролюватися і визначатися за допомогою методів або протоколів, які визначають вивільнення хінаголід у середовищі розчинення (буферному розчині, такому як вода) при певній заданій температурі або температурах - наприклад, приблизно 37 °C ($\pm 0,5$ °C). Відповідний протокол може передбачати застосування об'єму води, достатнього для забезпечення умов повного розчинення з метою вивільнення речовини, яка аналізується (в даному випадку "хінаголід"). Зразок (наприклад, зразок або засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом) може міститися у закритій посудині, наприклад, колбі Duran тощо, протягом заданого періоду часу (наприклад, приблизно 35 днів - проте, точний час може змінюватися залежно від умов та протоколу). Закриті посудини можуть збовтувати і/або струшувати/перемішувати протягом заданого або тривалого періоду часу в ході виконання протоколу.

Як альтернативний варіант або додатково, полімерні засоби доставки препарату за даним винаходом може застосовуватися для досягнення терапевтично ефективної концентрації хінаголід у плазмі у пацієнта без побічних і/або токсичних дій. Наприклад, засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можуть бути приготовані таким чином, щоб концентрація хінаголід у плазмі дорівнювала або була менше певного заданого рівня безпечності (нетоксичності). Наприклад, (і не обмежуючись теорією або прикладами), полімерні засоби доставки лікарського препарату можуть забезпечити концентрацію хінаголід на рівні менше або дорівнює приблизно 50 пг/мл в плазмі. Полімерні засоби доставки лікарського препарату можуть забезпечити по-суті постійний рівень хінаголід у плазмі крові на рівні приблизно від 1 до 100 пг/мл або приблизно від 1 до 50 пг/мл, наприклад, приблизно від 1 до 20 пг/мл протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 21 дня, протягом 28 днів або протягом 35 днів). По-суті постійну концентрацію хінаголід у плазмі можна досягти протягом періоду від 1 до 48 годин (наприклад, приблизно від 36 до приблизно 46 годин (або більше (у вихідних значеннях пацієнта) після введення).

Таким чином, не обмежуючись теорією, полімерні засоби доставки лікарського препарату можуть передбачати безпечніший спосіб введення пацієнту хінаголід. Поліуретанові блок-співполімери, описані в даному документі, модулюють початкове "вибухове" вивільнення і стабільне вивільнення хінаголід протягом 12-36 годин (наприклад, протягом приблизно 24 годин) після початкового введення засобу доставки лікарського препарату. Крім того, завдяки застосуванню полімерних засобів доставки лікарського препарату за даним винаходом, можна досягти по-суті постійного рівня хінаголід у плазмі крові протягом тривалого періоду часу (наприклад, протягом 21 дня, протягом 28 днів або протягом 35 днів).

Хінаголід може бути поміщений в полімерний засіб доставки лікарського препарату у вигляді гранульованого складу, наприклад, вологого гранульованого складу. Такий склад хінаголід може сприяти зв'язуванню хінаголід і подальшому запобіганню неконтрольованому вивільненню з полімерного засобу доставки препарату, що застосовується. Отже, склад хінаголід може допомогти при здійсненні контролю (наприклад, мінімізації) початкового і/або тривалого вивільнення хінаголід з полімерного засобу доставки лікарського препарату.

Фахівцям в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що для отримання препарату активного агента вологою грануляцією, до порошкоподібних агентів можуть додавати гранульовальну і змочувальну рідину. Після збовтування суміші рідини/порошку отримують вологі гранули, які потім можуть бути висушені для застосування. Гранульовальна або змочувальна рідина може містити в собі розчинник, наприклад леткий розчинник. Розчинник може включати в себе воду, спирти (наприклад, ізопропіловий спирт (ІПС)) або їхню суміш. Після змочування матеріал, що підлягає грануляції, може бути пропущений через сітку для утворення гранул.

Хінаголід для застосування може бути змішаний, комбінований і/або приготований з одним або декількома ексципієнтами. Ексципієнти можуть бути вибрані з природних полімерів, целюлози (такої як мікрокристалічна целюлоза), та її похідних (таких як етилцелюлоза, (гідроксипропіл)метил целюлоза (HPMC) і гідроксипропілцелюлоза (HPC)). Інші ексципієнти, які можуть застосовуватися, включають в себе полісахариди (такі як прежелатинізований крохмаль і пуллан), зеїн та полівінілпіролідон (PVP). Наприклад, хінаголід може бути приготований з мікрокристалічною целюлозою (такою як Avicel®) і етилцелюлозою.

Гранульований препарат може містити в собі приблизно від 1 до 99 % за масою ексципієнтів. Наприклад, гранульований препарат може містити в собі приблизно від 50 до 99 % за масою ексципієнтів. У деяких випадках гранульований препарат може містити в собі приблизно від 5-15 % за масою етилцелюлози (наприклад 7 % за масою) і/або приблизно 50-95 % за масою мікрокристалічної целюлози.

Для подальшого забезпечення розміщення хінаголід у поліуретановому блоці-співполімері, може застосовуватися антистатична добавка. Така добавка може бути особливо корисною при введенні хінаголід за допомогою методу екструзії гарячого розплаву. В таких процесах, активний агент (зазвичай в гранульованому або порошкоподібному вигляді) як правило додають в систему подачі полімеру за допомогою вагового дозатора. Застосування антистатичної добавки може покращити потік активного агента з вагового дозатора. Таким чином, така добавка може сприяти підвищенню однорідності активного агента (хінаголід) в поліуретановому блок-співполімері.

Антистатичним засобом може бути колоїдний двоокис кремнію (наприклад, Аеросил). Гранульований склад хінаголід може включати в себе приблизно від 0,5 до 5 % за масою антистатичного засобу. Наприклад, антистатичний засіб може бути присутнім в кількості приблизно 1,5 % за масою гранульованого складу. Слід зазначити, що може застосовуватися будь-який придатний антистатичний засіб і фахівцю в даній галузі техніки має бути відомий ряд

таких придатних засобів.

З урахуванням вищевикладеного, як додатковий приклад, полімерні засоби доставки лікарського препарату можуть включати в себе гранульовані препарати хінаголіді з наступним складом (гранульовані препарати хінаголіді, отримані, наприклад, за допомогою вологої грануляції):

Таблиця 3

Приклади гранульованих препаратів хінаголіді

Компонент	Кількість на вагінальне кільце		
	400 мкг*	800 мкг*	1200 мкг*
Гідрохлорид хінаголіді	400 мкг*	800 мкг*	1200 мкг*
Мікрокристалічна целюлоза	43,52 мг	43,12 мг	42,72 мг
Етилцелюлоза	3,36 мг	3,36 мг	3,36 мг
Гідрофільний колоїдний двоокис кремнію	0,72 мг	0,72 мг	0,72 мг

*еквівалентні кількості хінаголіді становлять 366,2 мкг, 732,5 мкг і 1098,7 мкг на дози гідрохлориду хінаголіді 400 мкг, 800 мкг і 1200 мкг відповідно.

Для приготування засобів доставки лікарського препарату за даним винаходом, лікарський компонент (хінаголід) і будь-які ексципієнти/змочувальні агенти (наприклад, мікрокристалічна целюлоза, етилцелюлоза і 2-пропанол) можуть піддаватися процесу приготування гранульованого лікарського препарату. Наприклад, компоненти можуть бути змішаними для ініціації утворення вологої грануляційної маси, яка може бути просіяна. Потім гранули можуть бути висушені та змішані з антистатичним засобом (наприклад, гідрофільним колоїдним двоокисом кремнію). І знову суміш може бути просіяна.

У даному винаході також пропонується спосіб отримання поліуретанового блок-співполімеру. Поліуретановий блок-співполімер може бути виготовлений способом реактивної екструзії або періодичним способом.

Спосіб може включати в себе плавлення і сушіння полі(алкіленоксиду), біфункціональної сполуки і, необов'язково, блок-співполімеру полі(алкіленоксиду) до реакції. Наприклад, ці компоненти можуть бути висушені при температурі від 85 °C до 100 °C під вакуумом. Ці компоненти зазвичай висушують окремо.

Спосіб може включати в себе змішування вихідних компонентів (a), (b), (c) і (d) в будь-якому відповідному порядку. Наприклад, компоненти (a), (b) і (d) можуть бути поєднані один з одним до додавання компоненту (c). В альтернативному варіанті, спосіб може включати в себе змішування компонентів (a), (c) і (d) до додавання біфункціональної сполуки (компонент (b)).

Крім того, у способі пропонується спосіб отримання полімерного засобу доставки лікарського препарату. Спосіб може включати в себе поміщення хінаголіді у поліуретановий блок-співполімер. Хінаголід може бути поміщений у полімер за допомогою процесу компаундування гарячого розплаву. Наприклад, процес компаундування гарячого розплаву може бути процесом екструзії гарячого розплаву. До етапу введення хінаголіді у поліуретановий блок-співполімер, хінаголід має бути приготований у вигляді гранул, як описано в даному документі.

Як зазначається, засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом може мати форму кільця для інтравагінального застосування. Кільця можуть бути утворені за допомогою процесу екструзії, де короткий екструдований полімер перетворюється на кільця з кінчиками, які з'єднуються у будь-який прийнятний спосіб, включаючи, наприклад, склеювання (наприклад, за допомогою клею медичного призначення), зварювання, лазерного зварювання та кріплення. В альтернативному варіанті, засоби доставки лікарського препарату у вигляді кільця можуть бути виготовлені у спосіб, що включає в себе лиття під тиском.

На додаток до вищезазначеного, у другому аспекті даного винаходу пропонується полімерний засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом для застосування при лікуванні і/або профілактиці ендометріозу.

У третьому аспекті, винахід може додатково передбачати застосування полімерного засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом у виготовленні лікарського засобу для лікування і/або профілактики ендометріозу.

Крім того, у четвертому аспекті, винахід передбачає спосіб лікування і/або профілактики

ендометріозу, що включає в себе введення відповідній особі полімерного засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом. Такий спосіб може включати в себе введення особі (наприклад пацієнту) засобу доставки лікарського препарату, залишаючи такий засіб на місці протягом заданого або встановленого періоду часу, а потім видалення зазначеного засобу.

Особі може бути введений наступний засіб доставки лікарського препарату.

Суб'єкт, який цього потребує, або особа, якій вводиться полімерний засіб доставки лікарського препарату, композиція або лікарський препарат за даним винаходом, може бути будь-якою особою, яка страждає від ендометріозу або у якої проявляються симптоми ендометріозу. Особам, сприйнятливим або схильним до розвитку ендометріозу, також може бути введений засіб або композиція/лікарський препарат за даним винаходом.

Слід зазначити, що засоби доставки лікарського препарату за даним винаходом можна вводити самостійно. Тобто засоби доставки лікарського препарату може вводити сама особа, що проходить лікування. Особа, якій необхідне або призначене введення засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом, може, наприклад, виїняти засіб з упаковки і стиснути, або деформувати (рукою) цей засіб доставки лікарського препарату (який є у формі кільця), щоб він міг увійти у вагінальну порожнину. Після вивільнення, засіб доставки лікарського препарату (може відновити його тороїдальну форму і) може закріпитися і відповідати внутрішньому профілю/контурам вагінальної порожнини. Таким чином, засіб доставки лікарського препарату може залишатися на місці протягом необхідного періоду часу і/або до його видалення (наприклад пацієнтом/носієм) та заміни на інший.

Особі, якій необхідне введення засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом, може бути введений один засіб доставки лікарського препарату на менструальний цикл. Фахівцю в даній галузі техніки має бути зрозуміло, що тривалість менструального циклу у осіб та навіть у однієї особи жіночої статі може змінюватися. Враховуючи такі зміни, будь-яка особа може помістити в себе засіб доставки препарату або їй може бути введений такий засіб один раз на 21-35 днів, точний час залежить від тривалості циклу; кільце може знаходитися на місці впродовж всього або принаймні частини повного менструального циклу. Як зазначається, до завершення циклу (тобто закінчення місячних).

Засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може бути введений (тобто вставлений у піхву) на початку менструального циклу (або у будь-який інший час залежно від особи і/або інших факторів, таких як тривалість циклу і/або тяжкість захворювання, що підлягає лікуванню). Наприклад, засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може бути введений приблизно в період день 1 - день 7, наприклад, в день 2, 3, 4, 5 або 6 менструального циклу. Засіб доставки лікарського препарату може залишатися на місці протягом менструального циклу і може бути видалений у будь-який час під час такого циклу і, за бажанням, замінений на інший засіб доставки лікарського препарату. Під час застосування засіб доставки лікарського препарату не може бути видалений до завершення циклу або на момент завершення циклу. Засіб доставки лікарського препарату може бути видалений або замінений на інший засіб доставки лікарського препарату приблизно в період день 1 - день 7 другого або наступного менструального циклу. Режим введення може повторюватися так часто, як це необхідно відносно засобів доставки лікарського препарату, які вставляються і/або видаляються на ранній стадії менструального циклу і/або приблизно в період день 1 - день 7 будь-якого відповідного менструального циклу. Слід зазначити, що засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом може бути видалений або залишатися на місці під час (або для) статевого акту. У разі видалення кільця та його заміни через кілька годин, це не має вплинути на загальну ефективність засобу доставки лікарського препарату.

У п'ятому аспекті даного винаходу додатково пропонується комплект з вмістом одного або декількох полімерних засобів доставки лікарського препарату, як описано в даному документі, та одного або декількох аплікаторів. Наприклад, комплект може містити в собі один (іноді загорнутий/упакований) засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом і аплікатор або множину засобів доставки лікарського препарату і відповідну кількість аплікаторів. Комплект може містити в собі достатню кількість засобів доставки лікарського препарату (і аплікаторів) для проходження всього курсу лікування. Наприклад, комплект може містити в собі достатню кількість засобів доставки лікарського препарату для застосування під час 1, 2, 3, 4, 5, 6 або більше менструальних циклів і/або для застосування протягом періоду 1-12, 1-4, 1-6, 1-8, 1-10 місяців, наприклад, протягом 2-10, 3-8 місяців або 4-6 місяців. Засоби доставки лікарського препарату можуть бути упаковані та запечатані. Наприклад, засоби доставки лікарського препарату можуть бути упаковані та запечатані у пакетах з фольги. Засоби доставки лікарського препарату і/або будь-які аплікатори можуть бути упаковані окремо. Засоби доставки лікарського препарату можуть бути нестерильними.

Аплікатор може сприяти введенню пацієнту полімерного засобу доставки лікарського препарату. Наприклад, аплікатор може сприяти введенню полімерного засобу доставки лікарського засобу (такого як вагінальне кільце) у вагінальну порожнину.

В комплекті полімерний засіб доставки лікарського препарату може бути попередньо поміщений у аплікатор або розташований на аплікаторі.

Комплект може міститися у стерильній упаковці.

Слід врахувати, що ознаки, які детально описані відносно першого аспекту даного винаходу можуть таким самим чином стосуватися і другого, третього, четвертого і п'ятого аспектів даного винаходу.

10 Детальний опис

Даний винахід далі детально описується з посиланням на наступні Фігури, які показують:

Фігура 1: Загальний огляд прикладу процесу виготовлення полімерного засобу доставки лікарського препарату за одним варіантом даного винаходу.

15 Фігура 2: Профілі розчинності *in vitro*, що показують вивільнення хінаголіді з різних поліуретанових блок-співполімерів з його вмістом (1,0 % мас., блоки 4×4 мм) протягом періоду 28 днів.

Фігура 3: Профілі розчинності *in vitro*, що показують вивільнення хінаголіді з полімерів RLST0183 і RLST0157 з його вмістом.

20 Фігура 4: Профілі розчинності *in vitro*, що показують вивільнення хінаголіді з полімерів RLST0072 і RLST0154 (0,5 % мас., блоки 4×4 мм) з його вмістом протягом періоду 28 днів.

Фігура 5: Профілі розчинності *in vitro*, що показують вивільнення хінаголіді з поліуретанових блок-співполімерів з його вмістом порівняно з RLST0072 і RLST0154 протягом періоду 10 днів.

Фігура 6: Профілі розчинності *in vitro* відносно комплекту QH12019, QH12020 і QH12022, що показують вивільнення хінаголіді протягом періоду 20 днів.

25 Фігура 7: Вивільнення хінаголіді *in vivo* з комплекту QH12020 і QH12022 протягом періоду 28 днів в ході першого дослідження на вівцях.

Фігура 8: Вивільнення хінаголіді *in vivo* з комплектів QH13005 і QH13006 протягом періоду 28 днів в ході другого дослідження на вівцях.

30 Фігура 9: Середньодобова доза вивільнення гідрохлориду хінаголіді *in vivo* з комплектів QH12020, QH12022, QH13005 і QH13006, виявлена у першому та другому дослідженні на вівцях протягом періоду 28 днів.

Фігура 10: Концентрації хінаголіді в плазмі (Q) і активні метаболіти (M1 і M2) протягом періоду 28 днів в ході першого та другого дослідження на вівцях.

35 Фігура 11: Профілі розчинності співекструдованих комплектів QH13017-QH13024, що показують вивільнення хінаголіді протягом періоду 28 днів

Фігура 12: Профілі вивільнення *in vivo* із застосуванням вагінальних кілець у овець. Концентрації плазми хінаголіді (Q: 400 мкг (панель A): 800 мкг (панель B): 1100 мкг (панель C)) і активні метаболіти (M1 і M2) протягом періоду 35 днів.

Фігура 13: Метаболіти хінаголіді M1 і M2.

40 Фігура 14: Період дії хінаголіді при введенні вагінального кільця вівцям. Середня концентрація хінаголіді в плазмі крові овець, що піддавалися лікуванню за допомогою вагінального кільця з вмістом хінаголіді протягом 28 днів. Дози вивільнення становили 5 мкг на день (блакитний колір), 10 мкг на день (червоний колір) і 15 мкг на день (чорний колір).

45 Фігура 15: Клінічні дані, які показують середню концентрацію хінаголіді при застосуванні вагінального кільця з подовженим вивільненням вмісту хінаголіді 400, 800 або 1200 мкг.

50 Фігура 16: Схема, що показує приклад/можливе лікування за допомогою засобу доставки лікарського препарату протягом трьох менструальних циклів. На цій Фігурі перший засіб доставки лікарського препарату вводиться на початку циклу 1 (що за даним прикладом триває 28 днів) і залишається на місці до початку циклу 2, коли перший засіб доставки лікарського препарату видаляється і вводиться другий засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом. Потім такий другий засіб доставки лікарського препарату утримується на місці протягом решти періоду другого циклу тривалістю 28 днів. На початку циклу 3 (що також триває 28 днів) другий засіб доставки лікарського препарату видаляється і вводиться третій засіб доставки лікарського препарату. Такий процес може повторюватися протягом наступних циклів.

55 Слід зазначити, що в даному прикладі цикл триває 28 днів, проте тривалість циклу може змінюватися залежно від особи, що проходить обстеження.

Огляд процесу виготовлення засобу доставки лікарського препарату

Загальний огляд прикладу процесу виготовлення полімерного засобу доставки лікарського препарату за даним винаходом показаний на Фігурі 1.

60 П'ять основних етапів процесу виготовлення зазначені в клітках 100, 105, 110, 115 і 120.

Перший етап передбачає приготування сировини і каталізатора (клітка 100).

Виготовлення поліуретанового блок-співполімеру може здійснюватися за допомогою реактивної екструзії, періодичного оброблення або будь-якого іншого придатного способу (клітка 105).

5 Окремо, і, необов'язково паралельно, активний агент може бути приготований як гранульований препарат (клітка 110).

Наступний етап включає в себе поміщення активного агента у полімер (клітка 115). Гранульований препарат рівномірно вводиться або змішується з полімером.

10 П'ятий етап процесу включає в себе створення продукту у формі кільця. Кільця можуть бути утворені за допомогою низки відповідних способів, включаючи, наприклад склеювання країв екструдованих циліндричних полімерних трубок, застосовуючи клей медичного призначення або зварювання, наприклад термічного зварювання або лазерного зварювання. Як альтернативний варіант, кільце може бути утворене за допомогою способу лиття під тиском.

15 Потім продукт у формі кільця упаковують з метою зберігання. Наприклад, продукт у формі кільця може бути поміщений в упаковку, яка захистить його від потрапляння на нього вологи і/або газу.

Кожний з етапів процесу виготовлення далі описується в наступних прикладах.

Синтез полімерів

Приготування сировини для виготовлення полімерів

20 Вихідні полімерні композиції (полі(алкіленоксид), біфункціональна сполука і блок-співполімер полі(алкіленоксиду) (там, де він був присутній) висушували для видалення води шляхом нагрівання у вакуумі.

Біфункціональний ізоціанат перемішували і нагрівали в атмосфері азоту перед застосуванням.

25 Приготування каталізатора

Каталізатор може бути приготований для застосування як дисперсія або розчин або застосовуватися в чистому вигляді. Можуть застосовуватися будь-які каталізатори, описані в даному документі.

30 Наприклад, каталізатор вісмуту (BiCat) (наприклад, неоеканоат вісмуту) (10 г) розчиняли в етанолі. 1,5-пентандіол (100 г) додавали у розчин, а потім етанол видаляли за допомогою роторного випарника для отримання дисперсії каталізатора вісмуту у 1,5-пентандіолі (10 мас. %).

Виготовлення полімеру методом реактивної екструзії

35 Реагенти (полі(алкіленоксид), біфункціональна сполука, біфункціональний ізоціанат і блок-співполімер полі(алкіленоксиду) (там, де він був присутній) додавали у екструдер за допомогою системи подачі рідини. Каталізатор або дисперсію каталізатора одночасно додавали у екструдер за допомогою шприців з регулюванням об'єму дози, застосуючи шприцевий насос.

40 За допомогою способів, відомих фахівцям в даній галузі техніки, була встановлена швидкість потоку кожної окремої рідини у екструдер для забезпечення того, щоб готовий полімер містив відповідну пропорцію кожного з вихідних композиційних матеріалів.

45 Поліуретановий блок-співполімер виймали з екструдера у вигляді нитки. Нитку передавали через водяну баню і охолоджувальні змішувачі у гранулятор. Після гранулювання, полімерні гранули за необхідністю зберігалися при кімнатній температурі. За допомогою цих гранул можна створити засіб доставки лікарського препарату за даним винаходом (наприклад, вагінальне кільце), застосовуючи спосіб лиття під тиском.

Виготовлення полімеру за допомогою періодичного способу

50 Типовий реактор періодичної дії включає в себе бак і мішалку, яка може бути оснащена системою нагріву/охолодження. Після досягнення початкової температури, до реактора додавали реагенти і каталізатор. Як альтернативний варіант або додатково, температуру регулювали після введення реагентів у бак реактора. За температурою реакції і крутним моментом спостерігали впродовж всього процесу полімеризації. Полімеризація вважалась завершеною, коли рівень крутного моменту досяг рівноваги. Потім полімер виймали з реактора і гранулювали.

Приготування гранульованого препарату

55 Гідрохлорид хінаголіді може бути приготований як гранульований препарат, наприклад, методом вологої грануляції, як описано нижче.

60 Гідрохлорид хінаголіді змішували безпосередньо з мікрокристалічною целюлозою (наприклад, Авіцел PH101). У випадках, коли були потрібні нижчі дози гідрохлориду хінаголіді, гідрохлорид хінаголіді додавали у вигляді розчину в ізопропанолі (IPA) до мікрокристалічної целюлози. Потім до суміші гідрохлориду хінаголіді/мікрокристалічної целюлози додавали суміш

етилцелюлози в ізопропанолі.

Для утворення гранул вологу суміш пропускали через сито гранулятора. Гранули сушили в печі.

Після висушування, гранули перемішували з гідрофільним колоїдним двоокисом кремнію (наприклад, аеросил 200VV), перш ніж зменшити їхній розмір за допомогою тоншого сита гранулятора.

Потім кінцевий матеріал просіювали вручну.

Кожну партію гранул аналізували для забезпечення однорідності вмісту та контролю рівнів залишкової води та ізопропанолу.

Приклад виготовлення засобу доставки лікарського препарату

Довголанцюжкові діючі, які утворюють основний ланцюг полімеру, PPG-2000 та PPG-PEG2000 можуть бути ендкеповані DMDI та з подовженими ланцюгами за допомогою 1,5-пентандіолу. Реакція може бути каталізована за допомогою неоеканоату вісмуту. Перш, ніж перейти до виконання реакції, вміст води в діючих може бути зменшений (наприклад шляхом сушіння) до менше, ніж 1,0 %. Вихідні матеріали можуть додавати у екструдер, де вони вступають в реакцію в процесі реактивної екструзії для утворення полімеру (як описано вище). Потім полімер може бути екструдований, гранульований і зібраний. На наступних етапах гранульований препарат і полімерні гранули можуть бути поміщені у окремі подавальні пристрої. Такі подавальні пристрої можуть застосовуватися для точного розподілу їхнього матеріалу у екструдер, де відбувається екструзія гарячого розплаву гранул і полімеру. Екструдована нитка може бути розрізана за довжиною і перетворена на відповідні засоби доставки лікарського препарату (а саме "кільця") наприклад, за допомогою, клею медичного призначення. На всіх етапах процесу існує низка видів контролю процесу.

Розрахунок складу гранул

Слід врахувати, що точна кількість солі хінаголіду та інших компонентів, які застосовуються під час приготування гранул, залежить від бажаної дози у кінцевому засобі доставки лікарського препарату. Для отримання бажаної дози активного агента в кінцевому засобі доставки лікарського препарату, фахівець в даній галузі техніки має враховувати цільову швидкість процесу екструзії на наступному етапі введення лікарського препарату, концентрацію активного агента в гранулі, а також цільову масу засобу доставки лікарського препарату.

Виключно для прикладу були прийняті наступні параметри:

- Цільова маса вагінального кільця: 2,4 г
 - Цільова концентрація гранули гідрохлориду хінаголіду в полімері: 2 %
 - Цільова пропускна здатність подавального пристрою для лікарського препарату під час екструзії: 40 г/год.
 - Цільова пропускна здатність подавального пристрою для полімеру під час екструзії T: 1960 г/год.
 - Розмір партії приготованих гранул гідрохлориду хінаголіду: 300 г
 - Цільові дози гідрохлориду хінаголіду у вагінальному кільці: 400 мкг, 800 мкг і 1200 мкг
- Концентрація гідрохлориду хінаголіду, необхідна для розміру відповідної партії, маса кільця і цільові дози можуть бути розраховані як зазначено в Таблиці 4 нижче:

Таблиця 4

Підрахунок концентрації гідрохлориду хінаголіду на цільові дози 400 мкг, 800 мкг і 1200 мкг

Доза гідрохлориду хінаголіду в кільці (мкг)	Маса кільця (г)	% мас. гідрохлориду хінаголіду в кільці	Концентрація гранул в полімері (%)	% мас. гідрохлориду хінаголіду в гранулі	Розмір партії (г)	Кількість гідрохлориду хінаголіду в партії гранул (г)
A	B	$C = A / (B \times 10000)$	D	$E = (C \times 100) / D$	F	$G = (F \times E) / 100$
400	2,4	0,01667	2	0,8334	300	2,500
800	2,4	0,03333	2	1,6665	300	5,000
1200	2,4	0,05000	2	2,5000	300	7,500

Концентрації та кількості інших ексципієнтів, що присутні в прикладах партій гранул показані в таблиці 5, 6 та 7.

Таблиця 5

Цільова доза 400 мкг гідрохлориду хінаголід у вагінальному кільці

Матеріал	% мас. в гранулі	Необхідна кількість (г)
Гідрохлорид хінаголід	0,8334	2,500
Авіцел PH101	90,667	272,00
Етилцелюлоза	7,000	21,00
Аеросил 200VV	1,500	4,500
Загальна кількість твердих речовин	100,00	300,00
Ізопропіловий спирт	53 % вмісту твердих речовин	159,00

Таблиця 6

Цільова доза 800 мкг гідрохлориду хінаголід у вагінальному кільці

Матеріал	% мас. в гранулі	Необхідна кількість (г)
Гідрохлорид хінаголід	1,6665	5,000
Авіцел PH102	89,833	269,50
Етилцелюлоза	7,000	21,00
Аеросил 200VV	1,500	4,500
Загальна кількість твердих речовин	100,00	300,00
Ізопропіловий спирт	53 % вмісту твердих речовин	159,00

Таблиця 7

Цільова доза 1200 мкг гідрохлориду хінаголід у вагінальному кільці

Матеріал	% мас. в гранулі	Необхідна кількість (г)
Гідрохлорид хінаголід	2,500	7,500
Авіцел PH102	89,000	267,00
Етилцелюлоза	7,000	21,00
Аеросил 200VV	1,500	4,500
Загальна кількість твердих речовин	100,00	300,00
Ізопропіловий спирт	53 % вмісту твердих речовин	159,00

Введення активного агенту у полімер за допомогою екструзії гарячого розплаву

- 5 Гранули з вмістом гідрохлориду хінаголід змішували з попередньо приготованими полімерними гранулами методом екструзії гарячого розплаву. Екструзія гарячого розплаву є поширеним способом введення активних агентів в полімери у фармацевтичній промисловості.

- 10 Гранульований лікарський препарат і полімерні гранули додавали до вагових дозаторів і розподіляли у екструдер в кількості, необхідній для забезпечення необхідної дози у кінцевому продукті у вигляді кільця. Також були підібрані змішувальні шнеки, швидкість обертання шнеків і температурний профіль. Слід врахувати, що підбір точних параметрів може залежати від типу полімерних композицій, гранул і цільової дози в кінцевому продукті. Відповідний підбір таких параметрів здатний здійснити фахівець в даній галузі техніки.

- 15 Після екструзії полімерну нитку з вмістом лікарського препарату пропускають через різальний пристрій та розрізають за відповідною довжиною. Довжина нитки визначає окружність кінцевого продукту у вигляді кільця. Таким чином, необхідна довжина залежить від бажаних розмірів кінцевого продукту у вигляді кільця.

Потім нитки, розрізані за довжиною, були запечатані у пакетах з фольги і зберігалися в морозильнику до подальшого процесу утворення кільця.

- 20 Утворення кільця

На циліндричні кінці полімерної нитки за допомогою дозатора-розпилювача під тиском наносили ґрунтовку, перш ніж нанести клей медичного призначення на її перший кінець за допомогою дозатора з перистальтичним насосом. Перший кінець нитки потім був поєднаний з її

другим кінцем для утворення продукту у вигляді вагінального кільця.

Слід врахувати, що можуть застосовуватися й інші способи поєднання кінців нитки для утворення продукту у вигляді вагінального кільця. Наприклад, кінці можуть бути склеєні (за допомогою клею медичного призначення) або з'єднані шляхом термічного або лазерного зварювання. Як альтернативний варіант, кільце може бути утворене шляхом лиття під тиском. В таких випадках екструдована полімерна нитка може бути гранульована, перш ніж її помістять у пристрій для лиття під тиском. В таких випадках, полімер приймає форму кільця.

Після виготовлення продуктів у вигляді кільця, їх упаковували у пакет з фольги.

Полімерні композиції

Поліуретанові блок-співполімери можна отримати за допомогою спільної реакції компонентів:

(a) полі(алкіленоксиду);

(b) біфункціональної сполуки;

(c) біфункціонального ізоціанату; і

(d) необов'язково блок-співполімеру з вмістом блоків полі(алкіленоксиду).

Вихідні полімерні композиції, зазначені в Таблиці 8, застосовувалися для приготування поліуретанових блок-співполімерів, які потім досліджували відносно застосування засобів доставки лікарського препарату з вмістом хінаголіді.

Відносна кількість і види цих компонентів зазначені в Таблиці 8.

Таблиця 8

Приклад вихідних полімерних композицій, що застосовуються для приготування блок-співполімерів з метою використання як засобів доставки лікарського препарату з вмістом хінаголіді.

Партія полімерів	Вихідна полімерна композиція (wt %)	Стехіометрія (a): (b): (c): (d)
RLST0027	PPG2000 26,9 %; декандіол 15,6 %; DMDI 30,6 %; PPG-PEG-PPG2000 26,9 %.	0,15: 1: 1,3: 0,15
RLST0047	PPG2000 24,5 %; декандіол 17,8 %; DMDI 33,2 %; PPG-PEG-PPG2000 24,5 %.	0,12: 1: 1,24: 0,12
RLST0072	PPG2000 22,5 %; декандіол 19,6 %; DMDI 35,4 %; PPG-PEG-PPG2000 22,5 %.	0,1: 1: 1,2: 0,1
RLST0098	PPG2000 27,3 %; пентандіол 10,9 %; DMDI 34,5 %; PPG-PEG-PPG2000 27,3 %.	0,135: 1: 1,3: 0,135
RLST0044	PEG2000 10,8 %; декандіол 15,6 %; DMDI 30,6 %; PEG-PPG-PEG2000 43,0 %.	0,06: 1: 1,3: 0,24
RLST1015	PPG2000 35,0 %; декандіол 12,2 %; HMDI 17,7 %; PPG-PEG-PPG2000 35,0 %.	0,25: 1: 1,5: 0,25
RLST0154	PPG2000 33,1 %; пентандіол 11,1 %; DMDI 35,1 %; PPG-PEG-PPG2000 20,7 %.	0,155: 1: 1,252: 0,097
RLST0155	PPG2000 28,0 %; пентандіол 13,9 %; DMDI 41,0 %; PPG-PEG-PPG2000 17,1 %.	0,1048: 1: 1,169: 0,0643
RLST0156	PPG2000 34,7 %; пентандіол 11,7 %; DMDI 36,3 %; PPG-PEG-PPG2000 17,4 %.	0,1549: 1: 1,232: 0,0774
RLST0157	PPG2000 30,7 %; пентандіол 13,9 %; DMDI 41,0 %; PPG-PEG-PPG2000 14,4 %.	0,1151: 1: 1,169: 0,0539
RLST1040	PPG2000 51,9 %; декандіол 12,2 %; HMDI 17,7 %; PPG-PEG-PPG2000 18,2 %.	0,37: 1: 1,5: 0,13
RLST1041	PPG2000 55,9 %; декандіол 9,4 %; HMDI 15,4 %; PPG-PEG-PPG2000 19,4 %.	0,52: 1: 1,7: 0,18
RLST0183	PPG2000 45,1 %; пентандіол 13,9 %; DMDI 41,0 %	0,169: 1: 1,169
RLST0208	PPG2000 41,5 %; пентандіол 10,9 %; DMDI 34,5 %; PPG-PEG-PPG2000 13,1 %.	0,199: 1: 1,262: 0,0631
RLST0207	PPG2000 43,7 %; пентандіол 10,2 %; DMDI 33,1 %; PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	0,2237: 1: 1,290: 0,0667
RLST0209	PPG2000 47,0 %; пентандіол 9,2 %; DMDI 31,0 %; PPG-PEG-PPG2000 12,9 %.	0,2667: 1: 1,340: 0,0730

Партія полімерів	Вихідна полімерна композиція (wt %)	Стехіометрія (a): (b): (c): (d)
RLST0210	PPG2000 37,0 %; пентандіол 12,3 %; DMDI 37,7 %; PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	0,156: 1: 1,211: 0,056
RLST0211	PPG2000 35,0 %; пентандіол 13,0 %; DMDI 39,0 %; PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	0,1404: 1: 1,193: 0,0523
RLST0212	PPG2000 36,0 %; пентандіол 12,7 %; DMDI 38,3 %; PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	0,148: 1: 1,201: 0,054
RLST0213	PPG2000 38,0 %; пентандіол 12,0 %; DMDI 37,0 %; PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	0,1646: 1: 1,221: 0,0564

Блок-співполімери, що застосовуються у прикладі композицій, є такими:

5 PPG-PEG-PPG2000 містить в собі приблизно 50 % за масою PEG. Наприклад, блок-співполімер з масовим відсотковим співвідношенням приблизно 25:50:25 його складових блоків.

PEG-PPG-PEG2000 містить приблизно 10 % за масою PEG. Наприклад, блок-співполімер з масою приблизно 5:90:5 його складових блоків.

Оцінка поліуретанових блок-співполімерів

Перевірка розчинності

10 Лікарська форма, поміщена у посудину, що містить в собі рідке середовище, вивільнює лікарський препарат у встановленому порядку, зумовленому складом. Цей процес, відомий як розчинення, може застосовуватися як маркер *in vitro* механізму вивільнення в організмі. Відбір зразків здійснюється через періодичні інтервали часу і аналіз кількості лікарського препарату здійснюється за допомогою спектрофотометру або ВЕРХ. Дані зазвичай представлені як

15 вивільнення міченого вмісту в межах відведеного часу.

Випробування на розтягнення

Плівки для кожного полімеру готували за допомогою 2-міліметрових форм на спеціальному гарячому пресі. Температура, що встановлювалася на гарячому пресі, була різною залежно від полімерної композиції для забезпечення лінійного розплавлення та отримання відповідної

20 плівки. Полімерні плівки 2 мм виймали з їхніх форм та пресували за допомогою ручного вирубного пресу Ray-Ran, щоб надати форму кістки для собаки розміру типу 2, як зазначено в стандарті ISO (Міжнародної організації зі стандартизації) 37:2005(E) або зразку з циліндричною довжиною.

Застосовувалася механічна випробувальна машина Інстрон 3343 і зразки випробували на

25 знищення зі швидкістю 200 мм/хв., а також записували дані кривих "напруження-деформація". Ємність датчика навантаження, що застосовувався під час цього випробування, становила 1000 N.

Випробування на розтягнення також здійснювалося з утвореними кільцями в сухому, гідратованому стані, як контрольними зразками та з введенням лікарським препаратом.

30 Динамічний механічний аналіз (ДМА)

Динамічний механічний аналізатор застосовувався для запису модуля накопичення і втрат (G'' і G'' , відповідно) та тангенсу кута втрат (G'/G'') залежно від температури. Зразки охолоджували при температурі нижче температури склування, а потім нагрівали при температурі 2 °C/хв. Приготування зразків (1 мм) здійснювалося відповідно до способу,

35 зазначеного вище у розділі "Випробування на розтягнення".

Гель-проникна хроматографія (ГПХ)

Аналіз молекулярної маси (M_w , M_n та коефіцієнт полідисперсності (PDI)) полімерів здійснювався за допомогою гель-проникної хроматографії (ГПХ). Кожний зразок розчиняли у тетрагідрофурані (ТГФ.) Елюент системи перетворювали на ТГФ щонайменше за 24 години до відбору зразків. Перед застосуванням обладнання калібрували за допомогою стандартів полістиролу з вузьким та широким розподілом і налаштовували з колонкою 2 × PLgel MIXED-C, 5 мкм, 300 × 7,5 мкм (включаючи захисну колонку). Зразки відбирали зі швидкістю потоку 1

мл/хв⁻¹.

Вивільнення хінаголіду

45 Для забезпечення проведення початкового аналізу придатності поліуретанових блок-співполімерів відносно вивільнення хінаголіду, у різні полімери був введений хінаголід, а потім здійснювалася оцінка їхніх профілів вивільнення.

Приклади поліуретанових блок-співполімерів отримували шляхом змішування хінаголіду і гранульованого поліуретанового блок-співполімеру у компаундері періодичної дії. Отримані

50 полімери з вмістом лікарського препарату 1,0 % мас. обробляли в блоках пробопідготовки і

проводили перевірку розчинності.

Результати зазначені в Таблиці 9 та на Фігурі 2.

Таблиця 9

Вивільнення хінаголідів з різних полімерних композицій з вмістом хінаголідів (1,0 % мас., блоки 4×4 мм) протягом 28 днів.

	Партія полімерів	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 год.) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період день 7 - день 14 (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період день 7 - день 14
QH12001	RLST0027	28,2	11,6	2,4
QH12002	RLST0047	20,4	15,2	1,3
QH12003	RLST0072	8,6	9,9	0,9
QH12004	RLST1015	50,0	5,7	8,8
QH12005	RLST0098	41,8	8,9	4,7
QH12006	RLST0044	13,6	20,7	0,7

5 Коефіцієнт (вивільнення за добу (24 години)/в період день 7- день 14) має на увазі вимірювання "вибухового" вивільнення активного агента відносно стабільного вивільнення. В Таблиці 9 коефіцієнт був підрахований шляхом ділення відсоткового співвідношення вивільнення лікарського засобу у початковий період 24 години на відсоткове співвідношення вивільнення лікарського засобу в період день 7 - день 14 (що являло собою стабільне вивільнення продукту протягом 1 місяця)

10 У полімерів RLST0072 та RLST0044 значення коефіцієнту було нижчим, що означало, що такі полімери є придатними для профілю вивільнення з мінімальним "вибуховим" вивільненням. У інших полімерів RLST0027, RLST0047, RLST1015 та RLST0098 були вищі значення коефіцієнту, що є корисним у разі необхідності доставки більшої початкової кількості хінаголідів.

15 Дані відносно вивільнення хінаголідів з полімерів RLST0183 і RLST0157 також зазначені на Фігурі 3.

В результаті була вироблена партія полімерів RLST0154 і її профіль вивільнення порівнювали з профілем вивільнення RLST0072. Обидва полімери змішували з хінаголідом у компаундері періодичної дії для отримання 0,5 % мас. полімерів з вмістом лікарського препарату і обробляли в блоках, а також проводилася перевірка на їхню розчинність (як зазначено в Таблиці 10 і на Фігурі 4).

Таблиця 10

Вивільнення хінаголідів з двох полімерів з вмістом лікарського препарату (0,5 % мас., блоки 4×4 мм) протягом 28 днів.

	Партія полімерів	Вивільнення лікарського препарату у першу добу (24 години) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період день 7 - день 14 (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період день 7 - день 14
QH12012	RLST0072	18,6	5,4	3,5
QH12013	RLST0154	22,5	10,8	2,1

25 Результати продемонстрували, що полімер RLST0154 дає дещо знижене "вибухове" вивільнення (нижче значення коефіцієнта) і подібний профіль вивільнення порівняно з полімером RLST0072.

30 Дозування активного агента в полімері також впливає на відносне "вибухове" вивільнення порівняно зі стабільним вивільненням агента з полімеру. Це видно на прикладі різних значень коефіцієнта, виміряних відносно полімеру RLST0072 при введенні до нього 1,0 % мас. та 0,5 % мас. хінаголідів (0,9 і 3,5 відповідно).

Для розроблення полімеру з більш повільною швидкістю вивільнення, ніж у RLST0154 та RLST0072, була виготовлена низка полімерів шляхом модулювання вихідних полімерних

композицій, що застосовувалися для отримання полімеру RLST0154. Здійснювалася оцінка відносної ефективності цих нових партій полімерів порівняно з RLST0072 та RLST0154, результати якої наведені в Таблиці 11 і на Фігурі 5.

Таблиця 11

Вивільнення хінаголідів з додаткових полімерів з вмістом лікарського препарату порівняно з RLST0072 та RLST0154, включаючи дозування та інформацію відносно введення лікарського препарату.

	Партія полімерів	Дозування та інформація відносно введення лікарського препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 год.) (%)	Вивільнення лікарського препарату через 7 днів (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / через 7 днів ³
QH12013	RLST0154	Блоки змішування в розплаві 0,05 % мас. 48 мкг/од.	22,5	48,2	0,47
QH12024	RLST0156	Блоки змішування в розплаві 0,05 % мас. 51 мкг/од.	13,3	32,6	0,41
QH12025	RLST0155 ¹	Блоки змішування в розплаві 0,05 % мас. 60 мкг/од.	12,9	29,5	0,44
QH13003	RLST0157 ²	Екструдовані дротики 0,05 % мас. 1824 мкг/од.	5,8	15,6	0,37

^{1,2} Виготовлена методом реактивної екструзії.

³ Розчинення було припинено через 7 днів відносно QH12023, 024 & 025. Отже, остання колонка показує коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) протягом 7 днів.

5

Дослідження засобів доставки лікарського препарату на вівцях

Для дослідження засобів доставки лікарського препарату на вівцях, у партії полімерів вводили хінаголід та з цих полімерів створювали кільця.

В Таблиці 12 міститься детальна інформація відносно виготовлених поліуретанових блоків-співполімерів, а в Таблиці 13 міститься детальна інформація про їхні механічні властивості. Слід зазначити, що для змішування лікарського препарату з полімером застосовувалася екструзія гарячого розплаву і, таким чином, хінаголід змішували в сухому вигляді з Авіцелом, щоб надати можливість дозатору порошку розподілити лікарський препарат у екструдер з метою забезпечення низьких доз та однорідності складу. Матеріал, екструдований шляхом гарячого розплаву був виготовлений у вигляді кілець методом термічного зварювання.

Таблиця 12

Партії полімерів, що застосовувалися у першому дослідженні на вівцях.

	Партія полімерів	Розміри кілець та інформація відносно введення лікарського препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 години) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період день 7 - день 14 (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період день 7 - день 14
QH12019	RLST0044	Одиниці кілець 5 мм 0,05 % мас. 1840 мкг/од.	10,1	10,3	1,0
QH12020	RLST0072	Одиниці кілець 4 мм 0,05 % мас. 2223 мкг/од.	6,9	7,3	0,9
QH12022	RLST0072	Одиниці кілець 5 мм 0,1 % мас. 3430 мкг/од.	6,7	7,6	0,9

Таблиця 13

Відомості про склад сухої суміші та механічні властивості препаратів, що застосовувалися у першому дослідженні на вівцях.

Номер партії	Відомості про склад (суха суміш)	Механічні властивості			
		Модуль пружності (МПа)	Навантаження при розриві (N)	Напруження при розтягуванні при максимальному навантаженні (МПа)	Напруження при розтягуванні при 500 % (%)
RLST0072	Відомості відсутні	10,91	334,35	17,90	786,17
QH12020	Гідрохлорид хінаголіду 3,5 % мас. Авіцел PH101 96,5 % мас.	10,23	272,64	13,67	707,45
QH12022	Гідрохлорид хінаголіду 3,5 % мас. Авіцел PH101 96,5 % мас.	12,72	293,84	13,86	760,43

Профілі розчинності відносно QH12019, QH12020 та QH12022 показані на Фігурі 6.

- 5 Інтравагінальні кільця вводили вівцям та здійснювали спостереження за кількістю вивільненого хінаголіду *in vivo* протягом 28 днів. Результати першого дослідження на вівцях наведені в Таблиці 14 нижче та показані на Фігурі 7.

Таблиця 14

Вивільнення хінаголідів in vivo протягом 28 днів в першому дослідженні на вівцях.

Номер партії	Доза (мкг)	Вивільнений хінаголід (мкг)	Середньодобове вивільнення протягом 28 днів (мкг)
QH12020	2000	1065,5	38,1
QH12022	3100	1461,6	52,2

Для цілей порівняння, вивільнення хінаголідів in vitro з QH12020 та QH12022 також показане на Фігурі 7.

- 5 Друге дослідження на вівцях проводилося із застосуванням партій полімерів на основі RLST0157. Як виявилось, цей полімер має повільніший профіль вивільнення, ніж RLST0072. В таблицях 15 і 16 нижче наведені відомості про склад та механічні властивості досліджуваних полімерів.

Таблиця 15

Партії полімерів, які застосовувалися для другого дослідження на вівцях.

	Партія полімерів	Розміри кілець та інформація відносно введення лікарського препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 години) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період день 7 - день 14 (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години)/вивільнення в період 7-14 днів
QH13005	RLST0157	Одиниці кілець 6 мм 0,03 % мас. 1500 мкг/од.	5,8	5,2	1,1
QH13006	RLST0157	Одиниці кілець 5 мм 0,03 % мас. 1200 мкг/од.	6,4	5,9	1,1

10

Таблиця 16:

Відомості про склад сухої суміші та механічні властивості препаратів, що застосовувалися у другому дослідженні на вівцях.

Номер партії	Відомості про склад (суха суміш)	Механічні властивості			
		Модуль пружності (МПа)	Навантаження при розриві (N)	Напруження при розтягуванні при максимальному навантаженні (МПа)	Напруження при розтягуванні при 500 % (%)
RLST0157	Дані відсутні	32,32	337,41	16,51	1115,92
QH13005	Гідрохлорид хінаголідів 2,4 % мас. Авіцел PH101 97,6 % мас.	32,94	411,44	14,69	1143,55
QH13006	Гідрохлорид хінаголідів 2,4 % мас. Авіцел PH101 97,6 % мас.	34,37	306,08	15,10	1065,77

Інтравагінальні кільця вводили вівцям та здійснювали спостереження за кількістю

вивільненого хінаголід у in vivo протягом 28 днів. Результати цього дослідження на вівцях наведені в Таблиці 17 нижче та показані на Фігурі 8.

Таблиця 17:

Вивільнення хінаголід у in vivo протягом 28 днів у другому дослідженні на вівцях.

Номер партії	Доза (мкг)	Вивільнений хінаголід (мкг)	Середньодобове вивільнення протягом 28 днів (мкг)
QH13005	1500	580,8	20,7
QH13006	1100	464,9	16,6

Для цілей порівняння, вивільнення хінаголід у in vitro з QH13005 та QH13006 також показане на Фігурі 8.

Середньодобовий рівень вивільнення гідрохлориду хінаголід з партій QH12020, QH12022, QH13005 та QH13006, визначений у першому та другому дослідженнях на вівцях, додатково наведений на Фігурі 9 (для отримання інформації відносно дози хінаголід див. Таблиці 14 та 17).

Під час першого та другого дослідження на вівцях здійснювався контроль концентрації хінаголід в плазмі (Q) протягом 28 днів. Здійснювався також контроль концентрації активних метаболітів в плазмі крові у овець (M1 та M2: див. Фігуру 13). Результати наведені на Фігурі 10 (для отримання інформації відносно дози хінаголід див. Таблиці 14 та 17).

Було виявлено, що застосування інтравагінальних кілець, виготовлених з партій полімерів QH12022, QH12020 та QH13006 забезпечувало по-суті постійні рівні хінаголід в крові протягом 28 днів. Крім того, протягом всього дослідження концентрація хінаголід в плазмі не перевищувала 50 пг/мл. Рівні активних метаболітів M1 і M2 у плазмі мали приблизно в 10 разів нижчі молярні концентрації, ніж хінаголід.

Подальше дослідження проводилося на вівцях для визначення рівня вивільнення in vivo протягом 35 днів із застосуванням полімерних кілець з вмістом хінаголід, націлених на доставку 5, 10 і 15 мкг на день. Таблиця 18 нижче показує, що фактичні досягнуті рівні вивільнення були майже ідентичними цільовому показнику і що початкове вивільнення в перший день було зниженим.

Таблиця 18

Профіль вивільнення із застосуванням вагінальних кілець in vivo у овець.

Доза (мкг)	Цільовий рівень вивільнення (мкг/день)	Вивільнення в день 1 (мкг)	Середнє вивільнення в період День 2 - День 28 (мкг/день)	Середнє вивільнення в період День 2-2 - День 35 ((мкг/день)
400 (QH13067)	5	15	4,1	5,4
800 (QH13068)	10	29	10,9	10,4
1100 (QH13069)	15	35	14,8	13,9

Шляхом порівняння з даними, наведеними в Таблиці 18, Таблиця 19 (нижче) показує профіль вивільнення із застосування вагінальних кілець in-vivo в клінічному дослідженні 000155 (плацебо-контрольованому, подвійному сліпому, паралельному, рандомізованому дослідженні. В цьому дослідженні здійснювалося введення трьох доз хінаголід 400, 800 та 1200 мкг з очікуваним рівнем вивільнення 5, 10 та 15 мкг/день та вагінального кільця як плацебо на такий період: 7 днів: 12 осіб (активні), 14 днів: 12 осіб (активні); 28 днів: 32 особи (24 активні + 8 плацебо) 35 днів: 12 осіб (активні); 68 здорових жінок, віком 18-40 років з індексом маси тіла 18-30 кг/м², з регулярним менструальним циклом).

Таблиця 19

Дозування (мкг)	Цільове вивільнення (мкг/день)	Середнє вивільнення 7 днів (мкг/день)	Середнє вивільнення 28 днів (мкг/день)	Середнє вивільнення 35 днів (мкг/день)
400	5	10,4	8,8	9,4
800	10	24,1	12,6	16,8
1200	15	43,4	29,7	21,3

Засоби доставки лікарського препарату типу резервуара

- 5 Вагінальні кільця з вмістом хінаголіді типу резервуара були виготовлені за допомогою суміші ексципієнтів гідрохлориду хінаголіді з Авіцелом з концентрацією лікарського препарату 3,5 % змішаного з RLST072 як серцевинною структурою та співекструдовані з RLST072, або RLST0047, або RLST0046 як оболонки або ковпака (що не містить гідрохлорид хінаголіді) навколо серцевинної структури для утворення співекструдованих трубок, які були розрізані за довжиною і перетворені на кільця.

- 10 Дані про розчинення при застосуванні кілець типу резервуара показані на Фігурі і в Таблиці 20 нижче.

Таблиця 20:

Склад та відомості відносно вивільнення при застосуванні кілець типу резервуара.

	Склад партії полімерів	Розміри кілець та інформація про введення препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 години) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період день 7 - день 14 (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період день 7 - день 14
QH13017	Серцевинна структура RLST0072/ковпак RLST0072	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 2817 мкг/од.	1,9	11,4	0,35
QH13018	Серцевинна структура RLST0072 /ковпак RLST0047	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 2616 мкг/од.	2,5	8,6	0,20
QH13019	Серцевинна структура RLST0072/ковпак RLST0046	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 2641 мкг/од.	2,6	7,5	0,22
QH13020	Серцевинна структура RLST0072/ковпак RLST0046	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 2269 мкг/од.	1,2	6,9	0,16
QH13021	Серцевинна структура RLST0072/ковпак RLST0046	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 3822 мкг/од.	0,2	3,8	0,09
QH13022	Серцевинна структура RLST0072/ковпак RLST0047	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 3664 мкг/од.	0,7	6,1	0,13
QH13023	Серцевинна структура RLST0072/ковпак RLST0072	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 3115 мкг/од.	1,2	7,3	0,14
QH13024	Серцевинна структура RLST0072/Без ковпака, контрольний зразок	Кільце 3,5 мм 0,1 % мас. 4546 мкг/од.	5,6	8,2	0,31

- 15 Було відзначено, що вагінальні кільця типу резервуара здатні забезпечити по-суті кінетику вивільнення "нульового порядку" з низьким "вибуховим" вивільненням або без "вибухового"

вивільнення. Коефіцієнт вивільнення лікарського препарату за добу (24 години) у відсотковому співвідношенні, поділений на коефіцієнт вивільнення лікарського препарату в період 7-14 днів у відсотковому співвідношенні при застосуванні кілець типу резервуара був дуже низьким (від 0,09 до 0,35).

5

Таблиця 21:

Узагальнення фармакокінетичних змінних відносно хінаголід, введенного за допомогою інтравагінального кільця у клінічному дослідженні 000155.

Середнє значення (разова доза)	Середня максимальна концентрація (пг/мл)	Час досягнення максимальної концентрації (день) [^]	Площа під кривою "концентрація-час" в період День 0 - день 28 (пг/ч/мл)	T _{1/2} (год.)
400 мкг	3,4 (1,8)	2	738 (236)	14 (5)
800 мкг	5,3 (2,4)	2	1497 (379)	
1200 мкг	10,9 (4,5)	1,5	3297 (1040)	

[^] середній

Примітка: числа поза дужками є середнім значенням; числа в дужках є стандартним відхиленням.

Після інтравагінального введення, підвищилась концентрація хінаголід у плазмі, досягнувши максимального показника приблизно через 37-39 годин з подальшим його зниженням до видалення кільця (див. Фігуру 15). Середній час досягнення максимальної концентрації сироватки був подібним у всіх трьох дозових групах, але з суттєвою міжіндивідуальною мінливістю. Середня максимальна концентрація збільшувалась з підвищенням дози, а середній кінцевий період напіввиведення приблизно був однаковим у всіх трьох дозових групах (Таблиця 21: вище).

Модулювання механічних властивостей

Подальше технологічне розроблення було зосереджене на модулюванні механічних властивостей полімеру. Було встановлено, що з RLST0157 (який має модуль Юнга приблизно 52 МПа) отримали відносно жорсткий полімерний засіб у вигляді кільця для доставки лікарського препарату. Була проявлена зацікавленість у розробленні додаткових композицій зі зниженою жорсткістю, що б могли бути більш комфортними для кінцевого користувача.

У Таблиці 22 нижче наведені відомості про додаткові виготовлені полімери.

Таблиця 22:

Полімери, отримані під час дослідження механічних властивостей

Партія полімерів	Вихідна полімерна композиція (мас. %)	Вміст жорсткого сегменту (мас. %) ¹
RLST0157	DMDI 41,0 % - пентандіол 13,9 % - PPG2000 30,7 % - PPG-PEG-PPG2000 14,4 %.	55
RLST0208	DMDI 34,5 % - пентандіол 10,9 % - PPG2000 41,5 % - PPG-PEG-PPG2000 13,1 %.	45
RLST 0210	DMDI 37,7 % - пентандіол 12,3 % - PPG2000 37,0 % - PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	50
RLST0211	DMDI 39,0 % - пентандіол 13,0 % - PPG2000 35,0 % - PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	52
RLST0212	DMDI 38,3 % - пентандіол 12,7 % - PPG2000 36,0 % - PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	51
RLST0213	DMDI 37,0 % - пентандіол 12,0 % - PPG2000 38,0 % - PPG-PEG-PPG2000 13,0 %.	49

¹ Вміст жорсткого сегменту являє собою сумарний % за масою компонентів діолу та діізоціанату.

Були проаналізовані механічні властивості цих полімерів і результати порівняно з RLST0157 наведені в Таблиці 23 нижче.

Таблиця 23:

Механічні властивості різних полімерів.

Еластомер	Жорсткий сегмент (%)	Модуль пружності (МПа)	Напруження при розтягуванні при навантаженні 500 % (МПа)	Максимальна деформація розтягування (%)
RLST0157	57	52	Дані відсутні	844
RLST0211	52	25,6	9,3	1267
RLST0213	51	10,8	5,7	1523
RLST0210	50	13,6	6,0	1831
RLST0208	46	7,8	4,7	1880

5

Як видно з вищенаведеної таблиці, всі випробувані полімери продемонстрували нижчі значення модулю пружності, ніж RLST0157. Виходячи з механічних властивостей, RLST0210 було відібрано для подальшого дослідження як основний полімер на виготовлення в рамках клінічних випробувань.

10

Динамічний механічний аналіз

Динамічний термомеханічний аналіз зразків проводили в режимі розтягування (Таблиця 24).

Таблиця 24

Термічні переходи прикладів полімерів, визначені за допомогою ДМА

Партія полімерів	Вміст жорстких сегментів (%)	Температура склування (T_c) (°C)	Температура плавлення1 (T_{n1}) (°C)
RLST0208	46	-41	21
RLST0213	49	-43	28
RLST0210	50	-43	26
RLST0212	51	-41	32
RLST0211	52	-42	33
RLST0157	57	-40	40

15

Температура склування (T_c) та низька температура плавлення (T_{n1} , T_{n2}) спостерігалася у всіх прикладах полімерів. Всі полімери демонстрували температура склування близько -40 °C, що відповідало м'якому аморфному сегменту. Спостерігалася поступове підвищення температури плавлення1, оскільки збільшувався вміст жорсткого сегменту.

20

Було відзначено, що пік плавлення був особливо широким відносно полімеру RLST0208 (46 % жорсткого сегменту). Поліуретанові блок-співполімери рідко повністю поділяються на фази, а скоріше піддаються рідинно-рідинному розшаруванню. Це явище може утруднити чітке визначення піків плавлення, крім випадків, якщо вони належать до кристалічних сегментів телехелевих діолів і сегментів з вмістом карбаматів (жорсткого сегменту).

Аналіз методом гель-проникної хроматографії (ГПХ)

Аналіз молекулярної маси прикладів полімерів проводили методом ГПХ (див. Таблицю 25).

25

Таблиця 25:

Молекулярна маса, визначення методом ГПХ

Зразок	Середньомасова молекулярна маса (Да)	Середньочислова молекулярна маса (Да)	Індекс полідисперсності
RLST0208-003 REX A	57000	35400	1,60
RLST0208-003 REX B	57400	35600	1,61

Зразок	Середньомасова молекулярна маса (Да)	Середньочислова молекулярна маса (Да)	Індекс полідисперсності
Середнє значення	57232	35537	1,61
зразок	Середньомасова молекулярна маса (Да)	Середньочислова молекулярна маса (Да)	Індекс полідисперсності
RLST0210-001 REX A	78200	48900	1,60
RLST0210-001 REX B	77900	48100	1,62
Середнє значення	78000	48000	1,61
зразок	Середньомасова молекулярна маса (Да)	Середньочислова молекулярна маса (Да)	Індекс полідисперсності
RLST211-001 A	60500	41000	1,45
RLST211-001 B	62000	41900	1,48
Середнє значення	61300	41800	1,47
зразок	Середньомасова молекулярна маса (Да)	Середньочислова молекулярна маса (Да)	Індекс полідисперсності
RLST212-001 A	Дані відсутні	Дані відсутні	Дані відсутні
RLST212-001 B	Дані відсутні	Дані відсутні	Дані відсутні
зразок	Середньомасова молекулярна маса (Да)	Середньочислова молекулярна маса (Да)	Індекс полідисперсності
RLST0213-001 REX A	67300	42600	1,58
RLST0213-001 REX B	66500	42200	1,60
Середнє значення	66900	42400	1.58

В індексі полідисперсності (PDI) прикладів полімерів істотних відмінностей не виявлено та спостережувана зміна була в межах очікуваної похибки 20 %. ГПХ еластомеру RLST0212-001 не проводилася через недостатню кількість зразку.

5 Вологий гранульований склад

Для покращення однорідності вмісту хінаголід у лінійному полімері та сприяння подальшому контролю початкового "вибухового" вивільнення, був розроблений вологий гранульований склад (із застосуванням RLST0210 як основний полімер). В рецептурі застосовувалися ексципієнти, що зв'язуються з лікарським препаратом та перешкоджають його вивільненню. Спочатку на придатність аналізували різні зв'язувальні речовини, такі як Зеїн, PVP K10 та етилцелюлоза. Через їхню розчинність у воді Зеїн та PVP K 10 були визнані непридатними. Проте, гранульований склад на основі етилцелюлози був визнаний ефективним у мінімізації "вибухового" вивільнення. Були проаналізовані різні концентрації целюлози і для майбутніх партій був встановлений оптимізований рівень 7 % мас.

Незважаючи на те, що завдяки вологому гранулюванню значно покращилась однорідність вмісту, було виявлено, що в зв'язку з електростатичними зарядами в порошку, потік порошку з такого складу був нестійким. Для усунення цієї проблеми у склад був введений колоїдний двоокис кремнію (торгове найменування Aerosil®) на рівні 1,5 % мас. Це покращило плинність та однорідність вмісту кінцевого продукту.

Детальна інформація про склад та механічні характеристики всіх проаналізованих розроблених партій RLST0210 наведені в Таблиці 26 нижче, а їхні властивості вивільнення зазначені в Таблиці 27. Було встановлено, що комбінація полімеру та вологий гранульований препарат хінаголід значно знижує коефіцієнт % вивільнення за добу (24 години), поділений на % вивільнення лікарського препарату в період 7-14 днів відносно такого складу (0,24-0,33).

Таблиця 26:

Детальна інформація про склад та механічні характеристики розроблених партій RLST0210.

Номер партії	Детальна інформація про склад (вологий гранульований склад)	Механічні властивості			
		Модуль пружності (МПа)	Навантаження при розриві (N)	Напруження при розтягуванні при максимальному навантаженні (МПа)	Напруження при розтягуванні при 500 % (%)
QH13058	*Гідрохлорид хінаголіду 0,05 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 92,95 % мас.	29,77	148,68	14,59	7,46
QH13059	*Гідрохлорид хінаголіду 0,12 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 92,88 % мас.	27,33	171,54	15,02	7,32
QH13060	*Гідрохлорид хінаголіду 0,5 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 92,50 % мас.	31,06	153,56	13,33	6,96
QH13061	*Гідрохлорид хінаголіду 0,66 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 92,34 % мас.	28,31	182,53	15,67	7,68
QH13062	*Гідрохлорид хінаголіду 6,0 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 87 % мас.	27,54	170,43	15,03	7,71
QH13063	* Гідрохлорид хінаголіду 33,33 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 59,67 % мас.	25,01	164,54	14,78	7,54
QH13067R	*Гідрохлорид хінаголіду 1,65 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 91,35 % мас.	27,00	168,70	16,72	8,26
QH13068R	*Гідрохлорид хінаголіду 3,3 % w/w, Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 89,70 % мас.	23,10	192,18	14,82	7,29
QH13069R	*Гідрохлорид хінаголіду 6,6 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Авіцел 86,40 % мас.	27,90	202,31	14,84	7,29
QH14021R	*Гідрохлорид хінаголіду 0,9 % w/w, Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Аеросил 1,5 % мас., Авіцел 90,60 % мас.	24,01	193,21	14,72	6,08
QH14022R	*Гідрохлорид хінаголіду 1,8 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Аеросил 1,5 % мас., Авіцел 89,70 % мас.	25,03	209,41	15,74	5,97

Номер партії	Детальна інформація про склад (вологий гранульований склад)	Механічні властивості			
		Модуль пружності (МПа)	Навантаження при розриві (N)	Напруження при розтягуванні при максимальному навантаженні (МПа)	Напруження при розтягуванні при 500 % (%)
QH14023R	*Гідрохлорид хінаголідіду 2,7 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Аеросил 1,5 % мас., Авіцел 88,80 % мас.	23,34	192,09	13,98	6,27
QH14024R	*Гідрохлорид хінаголідіду 0,833 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Аеросил 1.5 % мас., Авіцел 90,667 % мас.	24,92	179,37	15,65	5,93
QH14025R	*Гідрохлорид хінаголідіду 1,667 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Аеросил 1,5 % мас., Авіцел 89,833 % мас.	24,46	180,78	15,80	6,18
QH14028R	*Гідрохлорид хінаголідіду 2,5 % мас., Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас., Аеросил 1,5 % мас., Авіцел 89,00 % мас.	24,65	237,28	17,95	5,97

*В усіх партіях як розчинник для гранулювання застосовується ізопропіловий спирт, що випаровується в процесі виробництва.

Таблиця 27:

Дані відносно вивільнення різних препаратів RLST02010, описаних в Таблиці 24.

	Дані про склад та інформація відносно введення лікарського препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 год.) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період 7-14 днів (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період 7-14 днів
QH13058	Одиниці кілець 4 мм 0,02 % мас., 137 мкг/од.	15,9	*	*
QH13059	Одиниці кілець 4 мм, 0,10 % мас., 1008 мкг/од.	3,6	*	*
QH13060	Одиниці кілець 4 мм, 0,50 % мас., 4197 мкг/од.	2,3	*	*
QH13061	Одиниці кілець 4 мм (мініпіг) 0,02 % мкг/од., 218 мкг/од.	27,4	19,5	0,33
QH13062	Одиниці кілець 4 мм (мініпіг) 0,18 % мас., 1689 мкг/од.	6,2	10,9	0,28

	Дані про склад та інформація відносно введення лікарського препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 год.) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період 7-14 днів (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період 7-14 днів
QH13063	Одиниці кілець 4 мм (мініпіг) 1,00 % мас., 11362 мкг/од.	1,5	2,6	0,28
QH13067R	Одиниці кілець 4 мм (вівця) 0,02 % мас., 400 мкг/од.	14,3	25,0	0,24
QH13068R	Одиниці кілець 4 мм (вівця) 0,03 % мас., 800 мкг/од.	14,4	27,1	0,24
QH13069R	Одиниці кілець 4 мм (вівця) 0,05 % мас., 1200 мкг/од.	15,6	27,1	0,26
QH13070R	Одиниці кілець 4 мм 0,07 % мас., 1550 мкг/од.	12,1	18,7	0,29
QH13071R	Одиниці кілець 4 мм 0,10 % мас., 2450 мкг/од.	5,3	10,3	0,26
QH13072R	Одиниці кілець 4 мм 0,10 % мас., 2500 мкг/од.	4,9	8,9	0,27
QH13073X	Екструдовані дртики (REX) 0,01 % мас., 200 мкг/од.	8,5	*	*
QH13074M	Блоки змішування в розплаві 0,03 % мас., 400 мкг/од.	3,6	3,0	0,33
QH14021R	Одиниці кілець 4 мм (триацетат целюлози) 0,02 % мкг./од., 400 мкг/од.	5,8	9,1	0,29
QH14022R	Одиниці кілець 4 мм (триацетат целюлози) 0,03 % мас., 800 мкг/од.	4,5	7,4	0,24
QH14023R	Одиниці кілець 4 мм (триацетат целюлози) 0,04 % мас., 1200 мкг/од.	4,3	8,6	0,26
QH14024R	Одиниці кілець 4 мм (Фаза I) 0,02 % мас., 400 мкг/од.	5,3	7,5	0,29

	Дані про склад та інформація відносно введення лікарського препарату	Вивільнення лікарського препарату в першу добу (24 год.) (%)	Вивільнення лікарського препарату в період 7-14 днів (%)	Коефіцієнт вивільнення за добу (24 години) / в період 7-14 днів
QH14025R	Одиниці кілець 4 мм (Фаза I) 0,03 % мас., 800 мкг/од.	4,4	8,7	0,25
QH14028R	Одиниці кілець 4 мм (Фаза I) 0,04 % мас., 1200 мкг/од.	4,6	8,5	0,26

Для надання уявлення про механічні властивості кілець in vivo, також проводився аналіз партій QH13067R, QH13068R та QH13069R після їхньої гідратації протягом 48 годин. Результати наведені в Таблиці 28 нижче.

5

Таблиця 28:

Механічні властивості після гідратації протягом 48 годин.

Номер партії	Детальна інформація про склад (вологий гранульований склад)	Механічні властивості			
		Модуль пружності (МПа)	Навантаження при розриві (N)	Напруження при розтягуванні при максимальному навантаженні (МПа)	Напруження при розтягуванні при 500 % (%)
QH13067R	*Гідрохлорид хінаголід 1,65 % мас. Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас. Авіцел 91,35 % мас.	13,73	143,37	11,99	5,57
QH13068R	*Гідрохлорид хінаголід 3,3 % мас. Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас. Авіцел 89,70 % мас.	14,26	118,03	11,43	5,49
QH13069R	*Гідрохлорид хінаголід 6,6 % мас. Етилцелюлоза (ЕЦ) 7 % мас. Авіцел 86,40 % мас.	16,29	136,91	11,09	5,46

Було відзначено, що після гідратації модуль пружності RLST0210 зменшується приблизно до 13-16 МПа. Таким чином, після гідратації модуль пружності цього полімеру можна порівняти з модулем пружності комерційно доступного продукту Nuvaring®.

10

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Полімерний засіб доставки лікарського препарату, який містить:

(i) поліуретановий блок-співполімер, який отримують за допомогою спільної реакції:

15

(a) полі(алкіленоксиду);

(b) біфункціональної сполуки;

(c) біфункціонального ізоціанату та

(d) необов'язково блок-співполімеру з вмістом блоків полі(алкіленоксиду); і

20

(ii) фармацевтично активного агента, де фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з хінаголід, метаболіту хінаголід N-дезетилу і метаболіту хінаголід N,N-дидезетилу, або його фармацевтично прийнятної солі.

2. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 1, в якому полі(алкіленоксид) являє

собою поліетиленгліколь (PEG) або поліпропіленгліколь (PPG).

3. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 2, в якому поліпропіленгліколь має молекулярну масу від 200 до 35000 г/моль або приблизно 2000 г/моль.

4. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 2, в якому поліетиленгліколь має молекулярну масу від 200 до 35000 г/моль або приблизно 2000 г/моль.

5. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому блок-співполімер полі(алкіленоксиду) включає в себе блоки поліетиленгліколю та поліпропіленгліколю.

6. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому біфункціональна сполука вибрана з групи, яка складається з діолів, діамінів і аміноспиртів; де діолом необов'язково є діол в діапазоні від C₃ до C₂₀ або біфункціональна сполука вибрана з групи, яка складається з: 1,4-бутандіолу, 1,5-пентандіолу, 1,6-гександіолу, 1,10-декандіолу, 1,12-додекандіолу та 1,16-гексадекандіолу.

7. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому біфункціональний ізоціанат є ароматичним діізоціанатом або аліфатичним діізоціанатом, де, необов'язково, біфункціональний ізоціанат являє собою дифенілметан-4,4'-діізоціанат, дициклогексилметан-4,4'-діізоціанат (DMDI) або гексаметилендіізоціанат (HMDI).

8. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому молярне співвідношення компонентів (a)-(b)-(c) знаходиться в діапазоні 0,05-0,75-1-1,00-2,00.

9. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому співвідношення компонентів (a)-(b)-(c)-(d) знаходиться в діапазоні 0,05-0,75-1-1,00-2,00-0,01-0,50.

10. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому співвідношення компонентів (a)-(b)-(c)-(d) знаходиться в діапазоні 0,05-0,20-1-1,1-1,4-0,03-0,25.

11. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб отримують шляхом спільної реакції компонентів (a), (b), (c) і, необов'язково, (d) за наявності каталізатора; де, необов'язково, каталізатором є хлорид заліза і/або каталізатори на основі вісмуту.

12. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб містить більше ніж один поліуретановий блок-співполімер, де кожний поліуретановий блок-співполімер отримують шляхом спільної реакції:

(a) полі(алкіленоксиду);

(b) біфункціональної сполуки;

(c) біфункціонального ізоціанату; і

(d) необов'язково, блок-співполімеру з вмістом блоків полі(алкіленоксиду).

13. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 12, в якому такий засіб включає в себе монолітну структуру або єдину структуру матричного типу, структуру типу резервуара, шарувату структуру, де кожний шар містить один або декілька поліуретанових блок-співполімерів; або внутрішню серцевинну структуру, або шар та зовнішній шар, ковпак, оболонку або покриття.

14. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 13, в якому у внутрішню серцевинну структуру або шар введений фармацевтично активний агент.

15. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 13, в якому фармацевтично активний агент відсутній збоку зовнішнього шару або покриття.

16. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому при застосуванні початкове вивільнення фармацевтично активного агента відповідає коефіцієнту від 0,05 до 10, причому коефіцієнт вивільнення розраховується як відсоткове співвідношення вивільнення за добу (24 години), поділене на відсоткове співвідношення фармацевтично активного агента протягом більш пізнього періоду; де, необов'язково, відсоткове співвідношення вивільнення фармацевтично активного агента протягом більш пізнього періоду є відсотковим співвідношенням вивільнення фармацевтично активного агента протягом періоду від 7 до 14 днів після введення.

17. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб включає в себе еластичний, деформований/гнучкий і/або м'який полімер.

18. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб приймає форму кільця для введення у вагінальну порожнину.

19. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб має модуль пружності від 5 до 100 МПа; де, необов'язково, модуль пружності становить від 5 до 30 МПа, від 10 до 20 МПа або приблизно від 10 до 20 МПа у гідратованому стані.

20. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб містить фармацевтично активний агент у дозі приблизно від 25 до приблизно 15000 мкг; де, необов'язково, полімерний засіб доставки лікарського препарату містить фармацевтично активний агент у дозі приблизно від 200 до 5000 мкг, приблизно 400-1500 мкг, приблизно 200 мкг, приблизно 400 мкг, приблизно 800 мкг, приблизно 1200 мкг, приблизно 2400 мкг або приблизно 3000 мкг фармацевтично активного агента.
21. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому такий засіб забезпечує тривале вивільнення фармацевтично активного агента у вагінальні тканини; де, необов'язково, полімерний засіб доставки лікарського препарату здійснює тривале вивільнення фармацевтично активного агента протягом періоду приблизно 21, 28 або 35 днів.
22. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому при застосуванні такий засіб вивільнює приблизно від 1 до приблизно 150 або 300 мкг або приблизно від 1 до приблизно 50 мкг фармацевтично активного агента на день; де, необов'язково, полімерний засіб доставки лікарського препарату вивільнює приблизно 5, приблизно 10, приблизно 15, приблизно 20 або приблизно 30 мкг фармацевтично активного агента на день.
23. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому фармацевтично активний агент введений у полімерний засіб доставки лікарського препарату у вигляді гранульованого складу, наприклад вологого гранульованого складу.
24. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому фармацевтично активний агент приготований з одним або декількома ексципієнтами; де ексципієнти, необов'язково, вибрані з групи, яка складається з целюлози, мікрокристалічної целюлози, похідних целюлози, етилцелюлози, (гідроксипропіл)метилцелюлози (HPMC) і гідроксипропілцелюлози (HPC), полісахаридів, прежелатинізованого крохмалю і пулулану, зеїну та полівінілпіролідону (PVP).
25. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з хінаголід, фармацевтично прийнятної солі хінаголід, гідрохлориду хінаголід, будь-якого активного енантіомеру, енантіомеру хінаголід з абсолютною конфігурацією 3S, 4aS, 10aR і енантіомеру гідрохлориду хінаголід з абсолютною конфігурацією 3S, 4aS, 10aR.
26. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з попередніх пунктів, в якому фармацевтично активний агент введений у засіб доставки лікарського препарату із застосуванням антистатичної добавки, де антистатичною добавкою необов'язково є колоїдний двоокис кремнію.
27. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за будь-яким з пп. 1-26 для використання в лікуванні та/або профілактиці ендометріозу.
28. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 27, де лікування та/або профілактика ендометріозу включає спосіб, згідно з яким інтравагінальне носіння засобу доставки лікарського препарату здійснюється протягом всього менструального циклу або певної частини такого циклу.
29. Спосіб лікування і/або профілактики ендометріозу, де даний спосіб включає введення суб'єкту, який цього потребує, полімерного засобу доставки лікарського препарату за будь-яким з пп. 1-26.
30. Спосіб лікування і/або профілактики ендометріозу за п. 29, в якому введення нового засобу доставки лікарського препарату здійснюється на початку кожного менструального циклу.
31. Застосування полімерного засобу доставки лікарського препарату за будь-яким з пп. 1-26 в процесі виготовлення лікарського препарату з метою застосування при лікуванні та/або профілактиці ендометріозу.
32. Комплект, який включає один або декілька полімерних засобів доставки лікарського препарату за будь-яким з пп. 1-26, де такий комплект додатково включає один або декілька аплікаторів і/або інструкції з використання.
33. Комплект за п. 32, в якому аплікатор сприяє введенню полімерного засобу доставки лікарського засобу у вагінальну порожнину; де, необов'язково, такий комплект або полімерний засіб доставки лікарського препарату, що входить до складу цього комплекту, попередньо поміщений у аплікатор або розташований на аплікаторі.
34. Спосіб отримання полімерного засобу доставки лікарського засобу, що містить поліуретановий блок-співполімер і фармацевтично активний агент, де даний спосіб включає спільну реакцію:
- (a) полі(алкіленоксиду);
- (b) біфункціональної сполуки;

(с) біфункціонального ізоціанату; і

(d) необов'язково, блок-співполімеру з вмістом блоків полі(алкіленоксиду), для отримання поліуретанового блок-співполімеру; і

5 введення фармацевтично активного агента у поліуретановий блок-співполімер, де фармацевтично активний агент вибраний з групи, яка складається з хінаголід, метаболіту хінаголід N-дезетилу і метаболіту хінаголід N,N-дидезетилу або його фармацевтично прийнятної солі.

35. Спосіб за п. 34, в якому поліуретановий блок-співполімер отримують способом реактивної екструзії або періодичним способом.

10 36. Спосіб за п. 34 або 35, в якому фармацевтично активний агент введений у поліуретановий блок-співполімер шляхом екструзії гарячого розплаву.

37. Спосіб за будь-яким з пп. 34, 35 або 36, в якому перед введенням у засіб доставки фармацевтично активний агент готують у вигляді гранул.

15 38. Полімерний засіб доставки лікарського препарату, отриманий у спосіб за будь-яким з пп. 35-37, для застосування при лікуванні і/або профілактиці ендометріозу.

39. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 38, де лікування і/або профілактика ендометріозу включає спосіб, згідно з яким інтравагінальне носіння засобу доставки лікарського препарату здійснюється протягом всього менструального циклу або певну частину такого циклу.

20 40. Полімерний засіб доставки лікарського препарату за п. 39, в якому введення нового засобу доставки лікарського препарату здійснюється на початку кожного менструального циклу.

41. Спосіб лікування і/або профілактики ендометріозу, який включає введення суб'єкту, який цього потребує, полімерного засобу доставки лікарського препарату за п. 38.

42. Застосування засобу доставки лікарського препарату за п. 38 для виготовлення лікарського препарату з метою застосування при лікуванні і/або профілактиці ендометріозу.

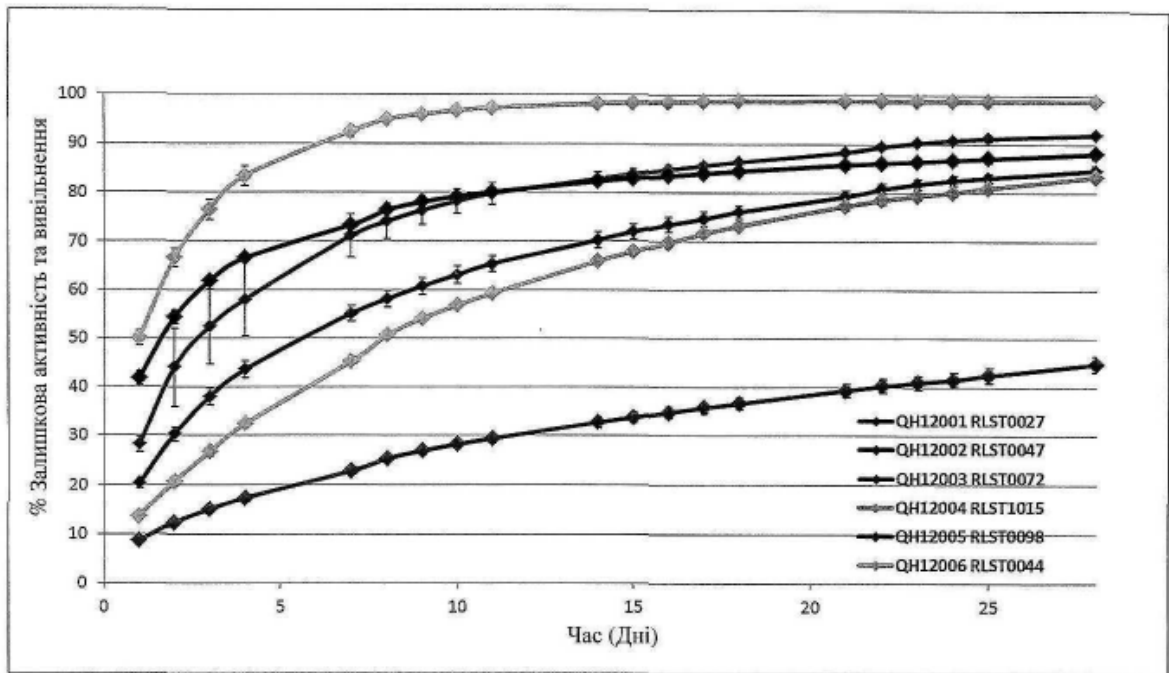
25 43. Комплект, який включає один або декілька полімерних засобів доставки лікарського препарату за п. 38; де, необов'язково, такий комплект додатково включає один або декілька аплікаторів і/або інструкції з використання.

44. Комплект за п. 43, в якому аплікатор сприяє введенню полімерного засобу доставки лікарського засобу у вагінальну порожнину; де, необов'язково, такий комплект або полімерний засіб доставки лікарського препарату, що входить до складу цього комплексу, попередньо поміщений у аплікатор або розташований на аплікаторі.

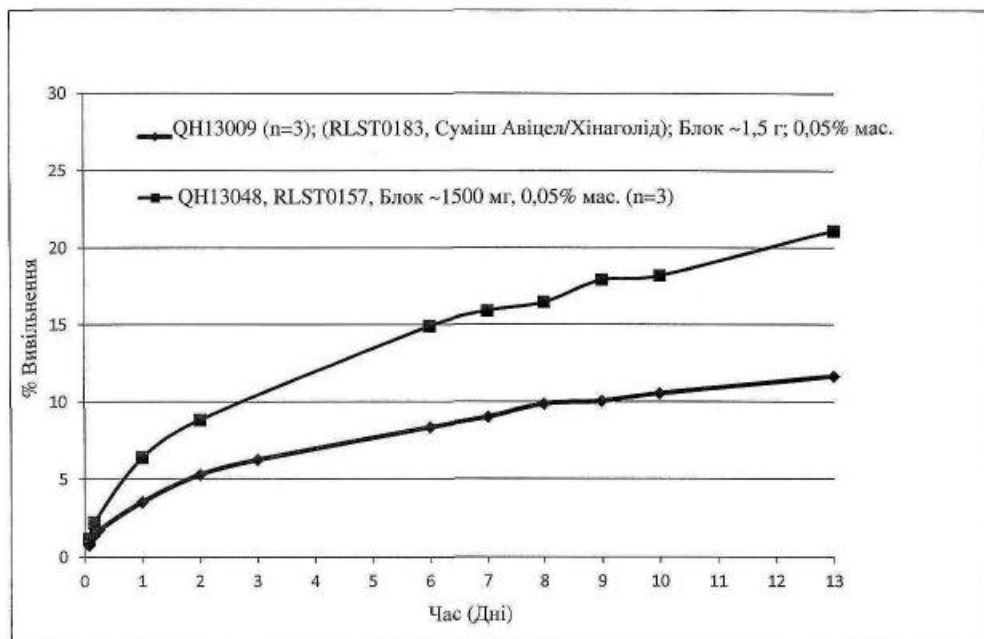
30



Фіг. 1



Фіг. 2



Фіг. 3

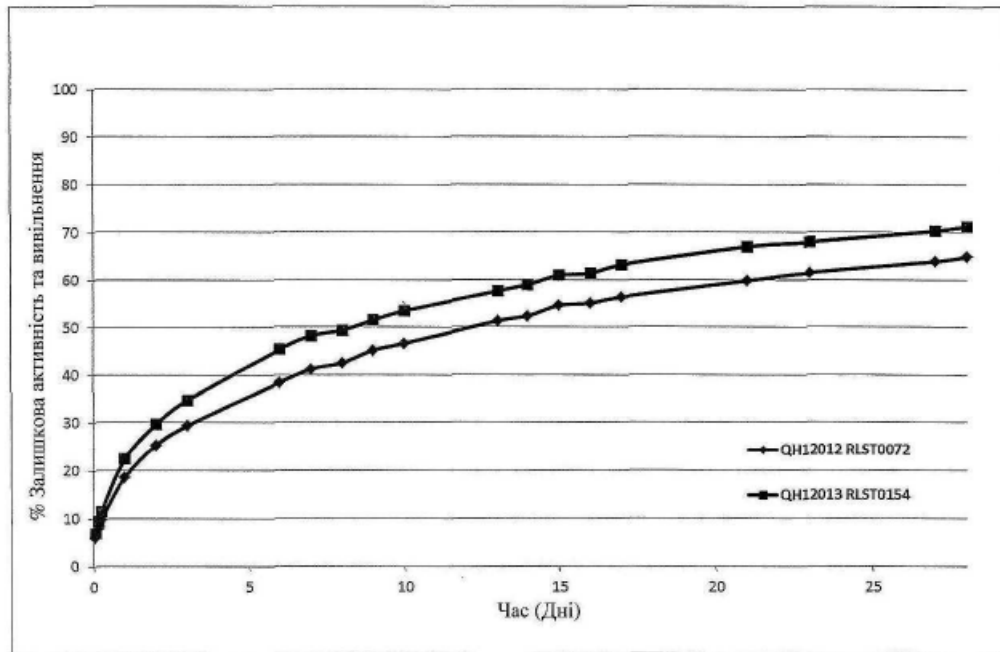


Fig. 4

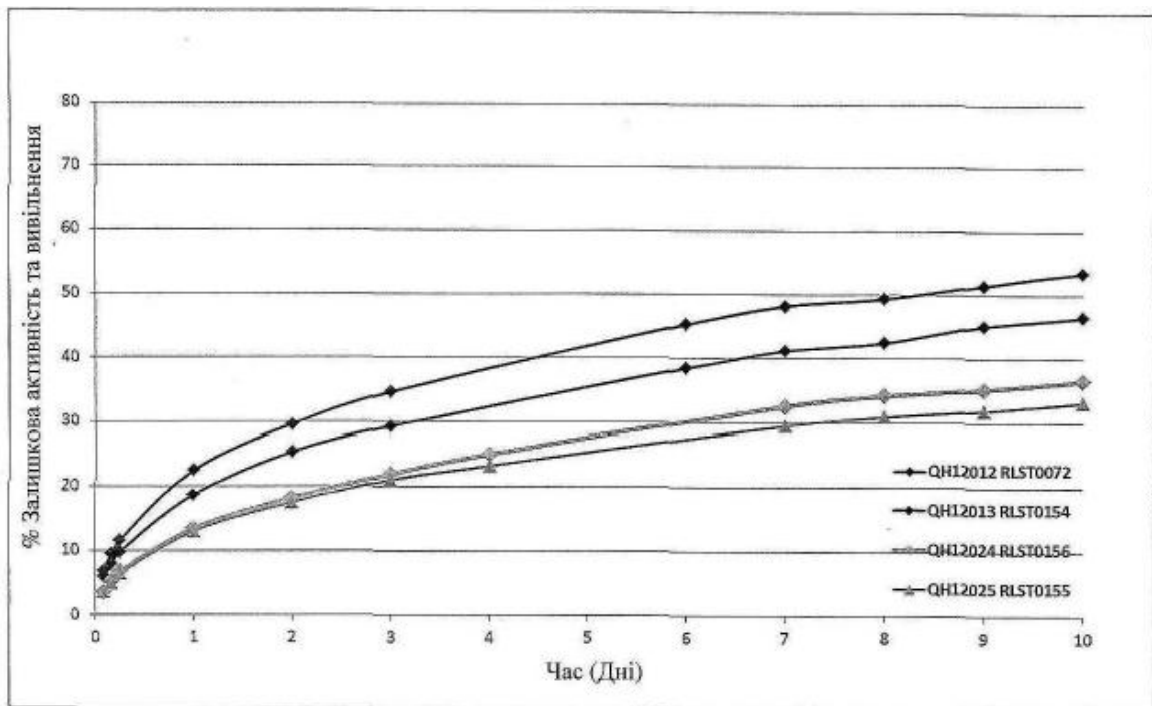


Fig. 5

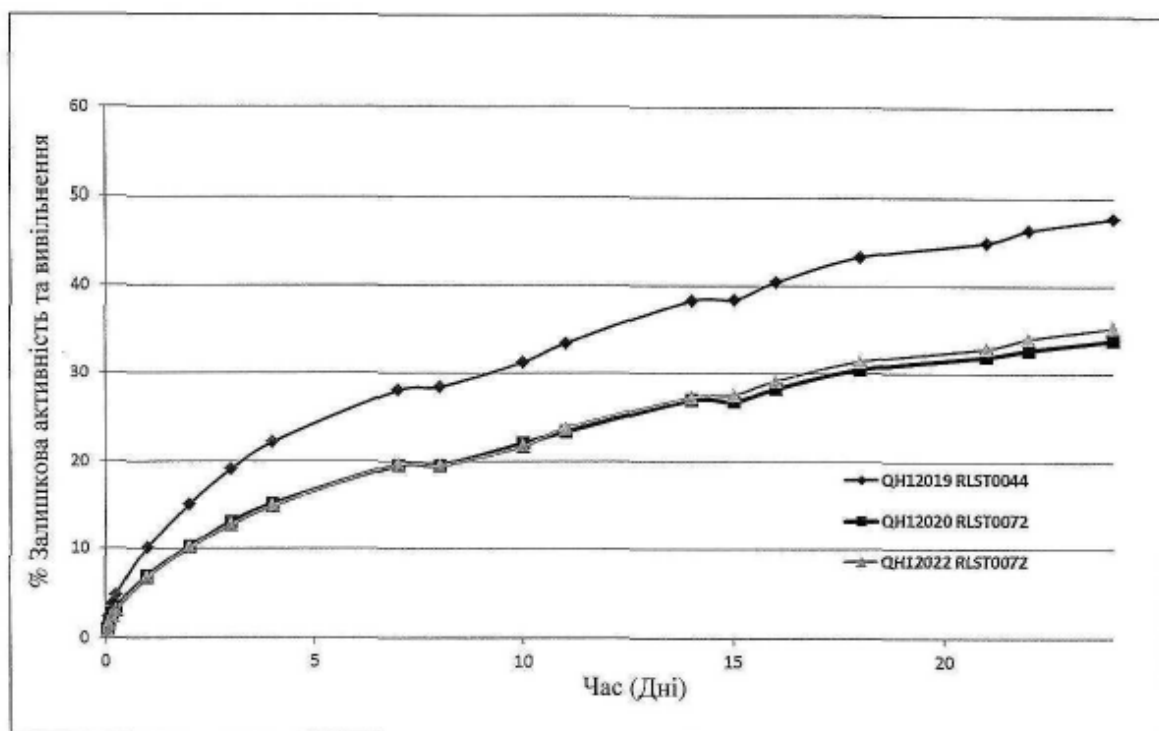


Fig. 6

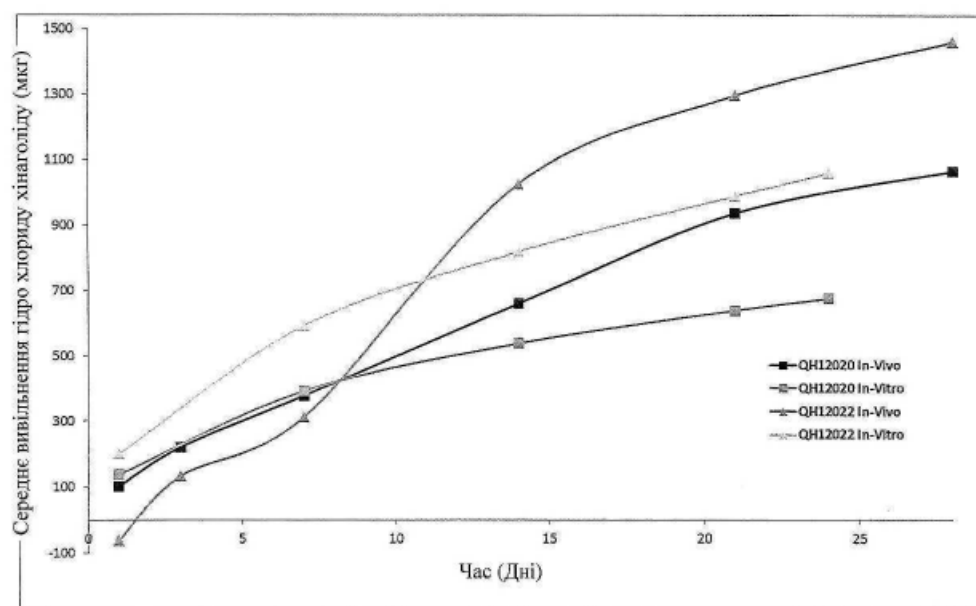


Fig. 7

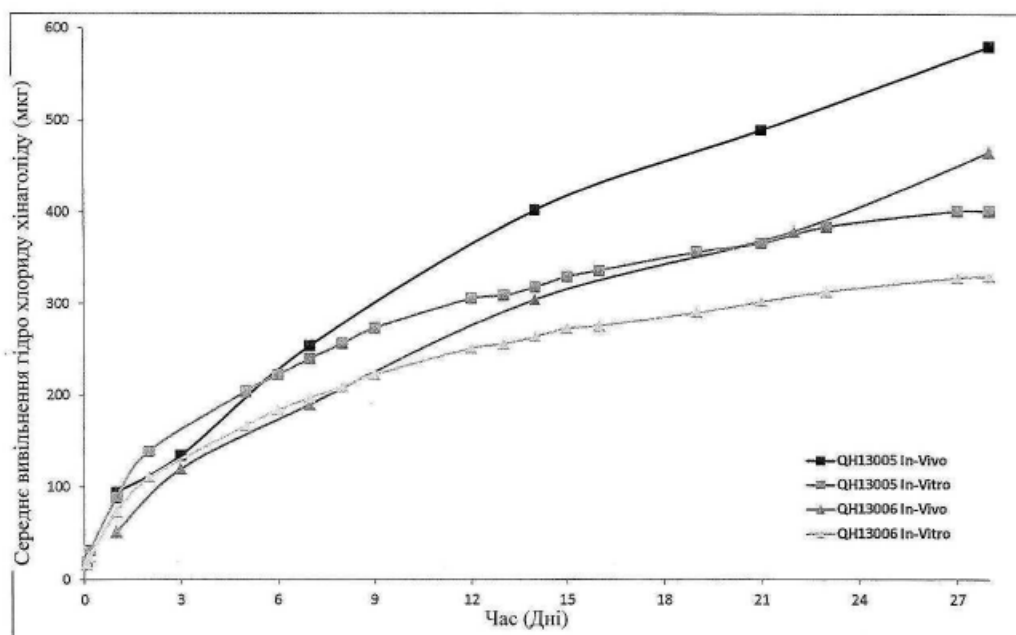


Fig. 8

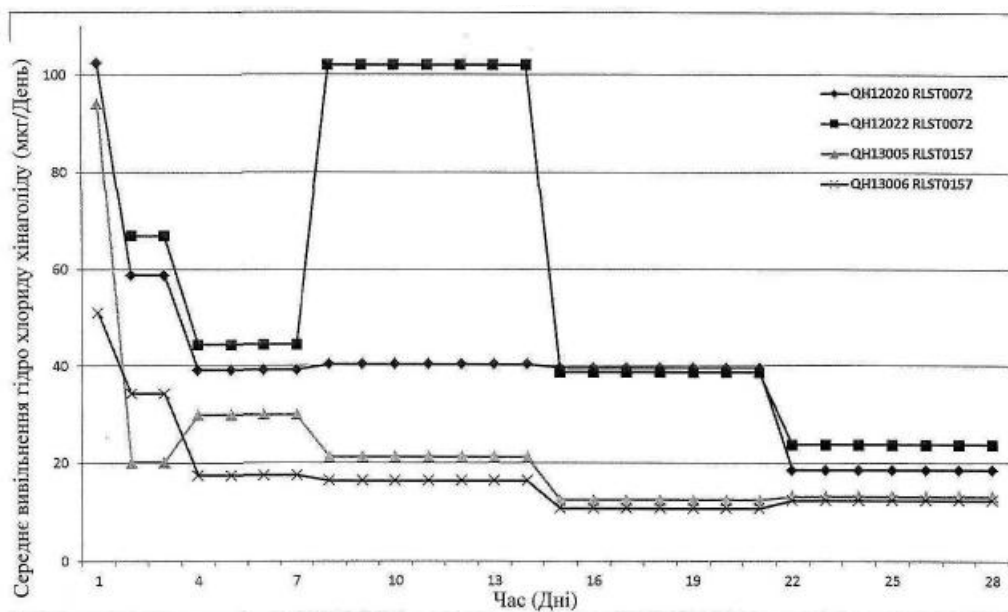
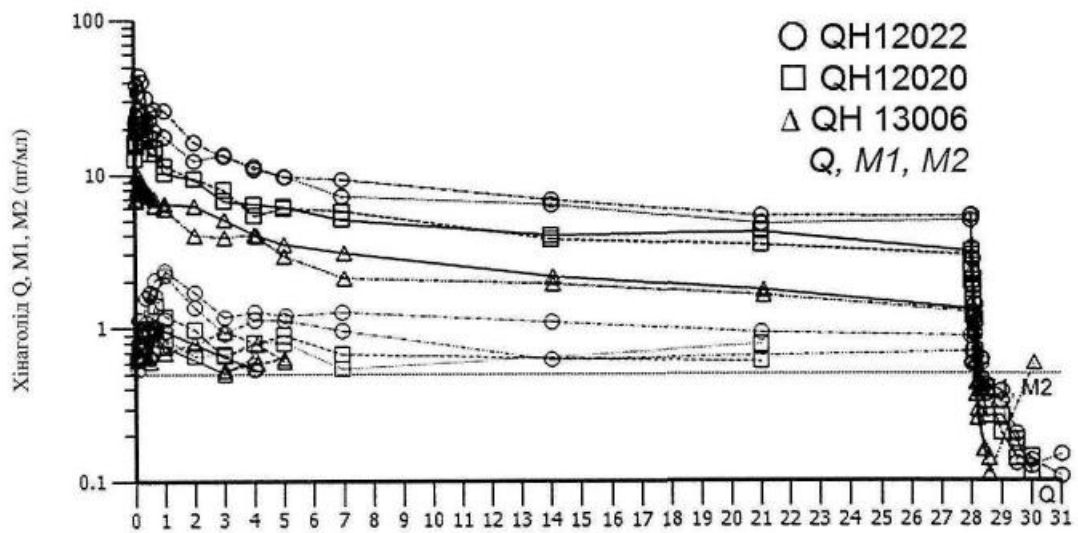
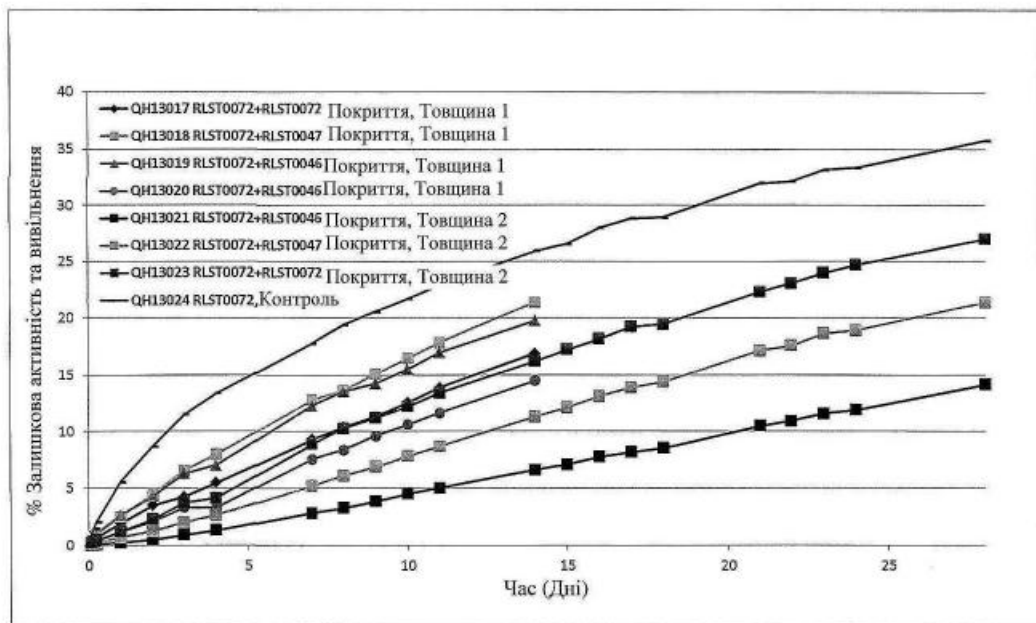


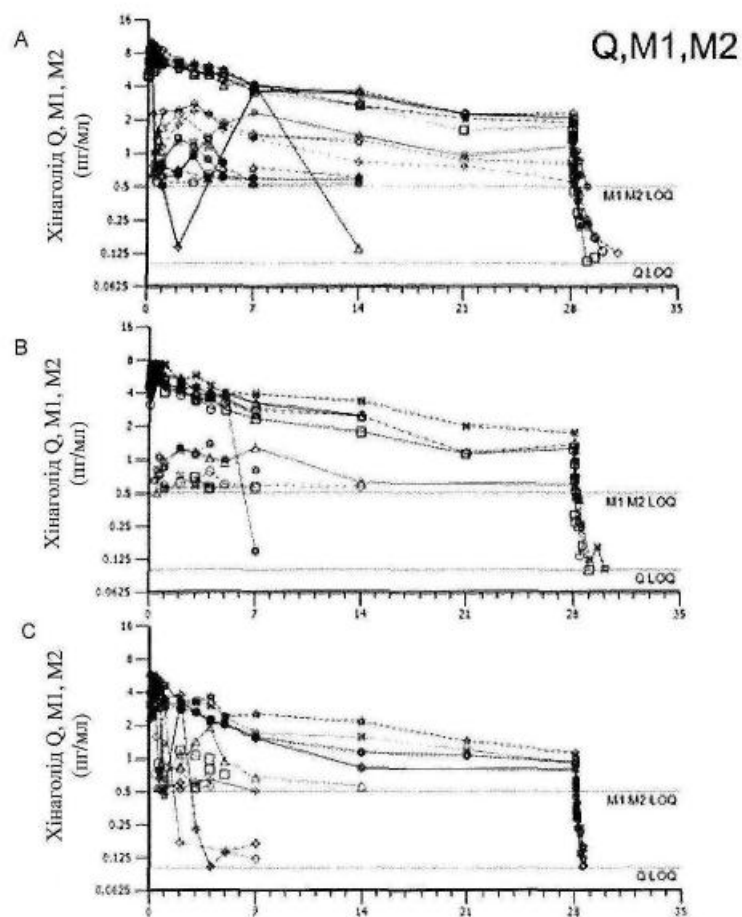
Fig. 9



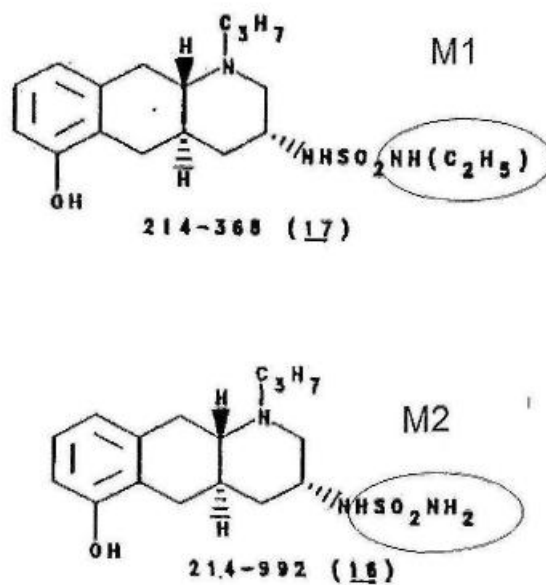
Фиг. 10



Фиг. 11



Фіг. 12A, B і C



Фіг. 13

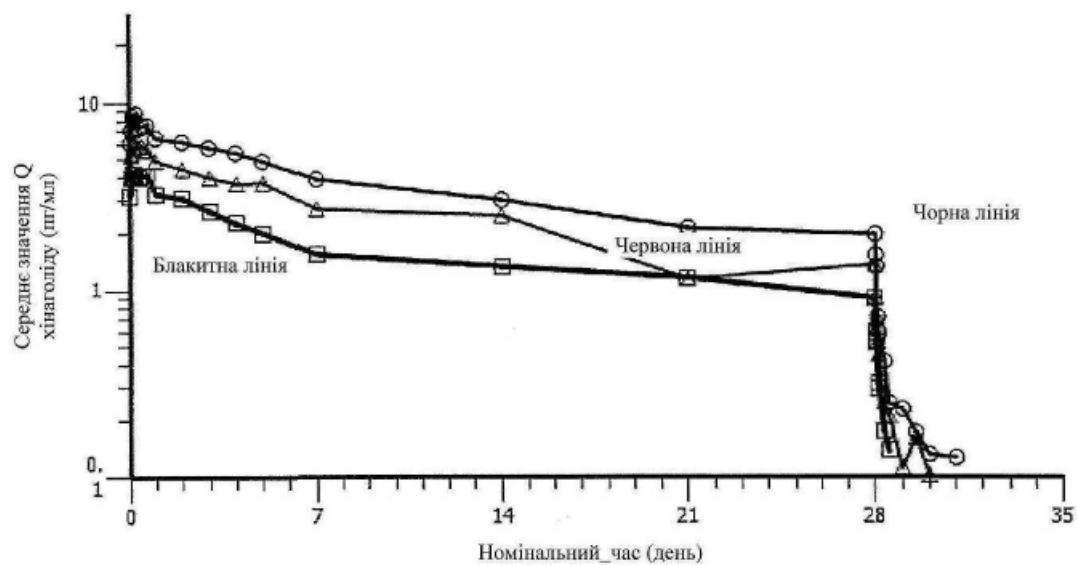


Fig. 14

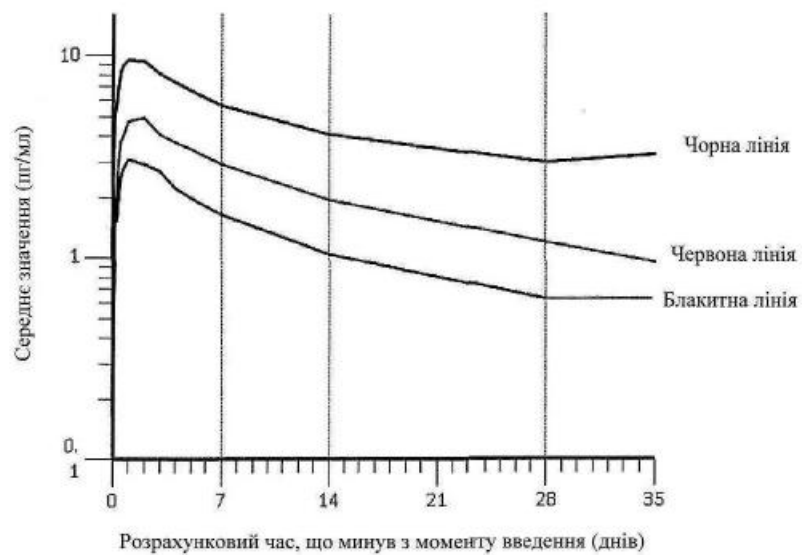


Fig. 15



Fig. 16