



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0030827

(51)⁷ A61K 9/00; A61K 31/00; A61K 47/34

(13) B

(21) 1-2017-02126

(22) 05/11/2015

(86) PCT/EP2015/075849 05/11/2015

(87) WO 2016/071466 A1 12/05/2016

(30) 14192372.2 07/11/2014 EP

(45) 25/01/2022 406

(43) 26/02/2018 359A

(73) FERRING B.V. (NL)

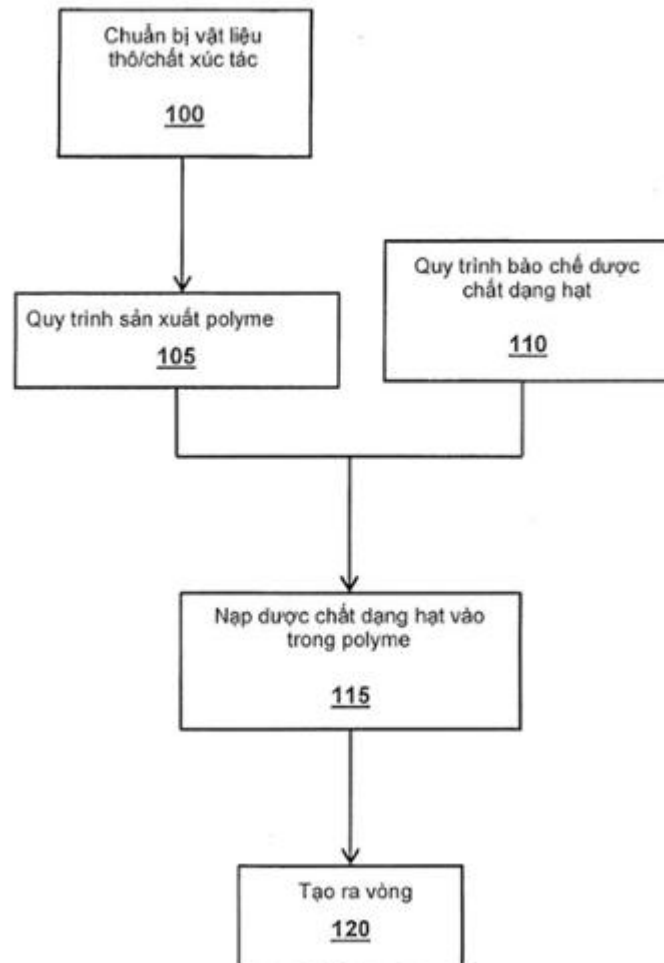
Polaris Avenue 144, 2132 JX Hoofddorp, The Netherlands

(72) HALLIDAY, Janet (GB); CARR, Denis (GB); ROSS, Alistair (GB); YOUNG, Claire (GB); MCDONALD, Paul (GB); QADIR, Mohammad (GB); COCHRANE, Robert (GB); RABANI, Gouher (GB); ARCE SAEZ, Joan Carles (ES); PETRI, Axel Niclas (SE).

(74) Công ty Luật TNHH WINCO (WINCO LAW FIRM)

(54) BỘ SẢN PHẨM DƯỢC CHẤT-DỤNG CỤ CHỨA QUINAGOLIT, PHƯƠNG PHÁP SẢN XUẤT BỘ SẢN PHẨM NÀY VÀ KIT BAO GỒM MỘT HOẶC NHIỀU BỘ SẢN PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến các copolyme khối polyuretan mà đặc biệt thích hợp để sử dụng trong bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme dùng trong dược phẩm và mà tạo ra sự kiểm soát quá trình giải phóng dược chất được cải thiện. Cụ thể là, sáng chế đề xuất bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme chứa copolyme khối polyuretan thu được bằng cách cho phản ứng với nhau poly(alkylen oxit); hợp chất hai chức; isoxyanat hai chức; và tùy ý, copolyme khối bao gồm các khối poly(alkylen oxit); và quinagolit làm hoạt chất dùng trong dược phẩm. Các bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ có thể có ứng dụng trong việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung. Ngoài ra, sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra bộ sản phẩm này và kit bao gồm một hoặc nhiều bộ sản phẩm này.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme giải phóng có kiểm soát chất rắn được tạo ra từ copolyme khối polyuretan và chứa quinagolit chủ vận dopamin, cụ thể là ở dạng vòng dùng trong âm đạo được dự định để giải phóng duy trì được chất cho người bệnh. Cụ thể là, bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme, mặc dù không dành riêng, được dự định để điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

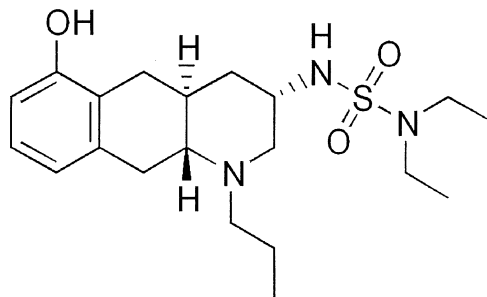
Bệnh lạc nội mạc tử cung là bệnh phụ khoa mạn tính phụ thuộc estrogen đặc trưng về mặt bệnh lý bởi sự có mặt của mô dạng màng trong tử cung bên ngoài tử cung chủ yếu định vị trên màng bụng mà lót khoang bụng, buồng trứng và vách ngăn trực tràng âm đạo. Bệnh lạc nội mạc tử cung là yếu tố góp phần chính vào chứng đau khung xương chậu và làm giảm các tế bào sinh sản dạng màng trong tử cung trong các khu vực bên ngoài tử cung (bệnh lạc nội mạc tử cung) bị tác động bởi sự thay đổi hoóc môn và đáp ứng theo cách mà tương tự với tế bào được tìm thấy bên trong tử cung, dẫn đến, đáp ứng viêm được kèm theo bởi sự hình thành mạch, sự dính bám, chứng xơ hoá, tạo sẹo, sự thâm lọc tế bào thần kinh và sai khác giải phẫu. Bệnh lạc nội mạc tử cung có liên quan đến các triệu chứng lo âu khác nhau bao gồm chứng đau khi có kinh, chứng đau khi giao hợp, đau khung xương chậu và không thụ tinh. Trong quần thể nhỏ người bệnh, bệnh lạc nội mạc tử cung có thể phát triển thành bệnh suy nhược xâm lấn.

Không có phương pháp điều trị đối với bệnh lạc nội mạc tử cung nhưng ở nhiều phụ nữ, bệnh này sẽ giảm sau khi mãn kinh. Ở những người bệnh trong độ tuổi sinh nở, bệnh lạc nội mạc tử cung chỉ đơn thuần được quản lý và liên quan đến quá trình điều trị y tế lặp lại, liệu pháp điều trị phẫu thuật hoặc cả hai liệu pháp này. Mục tiêu là để làm giảm đau, hạn chế sự tiến triển của bệnh và khôi phục hoặc bảo tồn sự thụ tinh, nếu cần. Các liệu pháp điều trị y tế đối với bệnh lạc nội mạc tử cung bao gồm: điều trị bằng

progesteron hoặc progestin, liệu pháp điều trị tránh thụ thai bằng hoóc môn, các steroid ngăn chặn với hoạt tính nam hoá, như danazol và gesteron, điều trị bằng chất chủ vận hoóc môn giải phóng gonadotropin và các chất ức chế aromataza mà phong bế sự hình thành estrogen. Tất cả các liệu pháp điều trị y tế này có tác dụng chống rụng trứng mà tác động bất lợi đến khả năng sinh sản.

Việc sử dụng quinagolit để điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung được đề xuất trong các patent Mỹ số US2012/0157489, US2010/0113499 và US2008/0293693. Cụ thể là, patent Mỹ số US2012/0157489 đề xuất việc điều trị bệnh lạc nội mạc tử cung bằng việc phân phối quinagolit bằng việc dùng qua âm đạo, ví dụ bằng thuốc đặt vòng hoặc viên nén dùng trong âm đạo hoặc vòng dùng trong âm đạo.

Quinagolit là chất chủ vận D₂ thụ thể dopamin mà được sử dụng để điều trị hàm lượng prolactin tăng cao. Nó có bán sẵn trên thị trường dưới tên thương mại NORPROLAC® và được sản xuất và sử dụng ở dạng muối hydroclorua. Quinagolit có công thức:



và là *N,N*-dietyl-*N'*-[(3*S*,4*aS*,10*aR*)-6-hydroxy-1-propyl-1,2,3,4,4*a*,5,10,10*a*-octahydrobenzo[*g*]quinolin-3-yl]sulfamit. Việc sử dụng quinagolit để điều trị bệnh tăng prolactin huyết được bộc lộ trong ấn phẩm: Eur. J. Endocrinol ngày 1 tháng 2 năm 2006, tập 154 từ trang 187 đến 195.

Đã biết việc sử dụng các vòng dùng trong âm đạo để dùng được chất theo cách giải phóng duy trì từ nhiều tài liệu tham chiếu trong lĩnh vực này. Công bố đơn quốc tế số WO2009/094573 bộc lộ việc sử dụng các vòng dùng trong âm đạo polyuretan để phân phối progesteron. Các tài liệu công bố khác bộc lộ việc sử dụng vòng polyuretan dùng trong âm đạo để phân phối duy trì các dược chất khác nhau, bao gồm WO2010/019226, WO2004/096151, US4,235,988 và WO2005/004837, WO2013/013172. Các điều trị có kiểm soát trước khi công bố đơn quốc tế số WO2008/007046 bộc lộ việc sử dụng các

polyme đàn hồi polyuretan dẻo nhiệt ưa nước mà thích hợp để tạo ra các chế phẩm giải phóng có kiểm soát để giải phóng hoạt chất dùng trong dược phẩm trong khoảng thời gian kéo dài; và cụ thể là sử dụng chúng trong viên thuốc dùng trong âm đạo, viên thuốc đạn hoặc vòng dùng trong âm đạo. Việc sử dụng chất đàn hồi polyete uretan để phân phối các dược chất chống HIV cũng được bộc lộ trong ấn phẩm: M.R. Clark et al, Journal of Pharmaceutical Sciences, tập 101, số 2, tháng 2 năm 2012 và cả trong công bố đơn quốc tế số WO2012/066000.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế được dựa trên việc nhận biết một nhóm copolyme khối polyuretan mà đặc biệt thích hợp để sử dụng trong bộ sản phẩm dược chất-dùng cụ dạng polyme dùng trong dược phẩm và mà tạo ra việc kiểm soát quá trình giải phóng dược chất được tăng cường. Cụ thể là, các polyme tạo điều kiện thuận lợi cho việc kiểm soát và thao tác cả các động học và/hoặc đặc trưng/đặc tính giải phóng ban đầu và duy trì. Khi được nạp với quinagolit, copolyme khối polyuretan được xác định đã biết để tạo ra việc kiểm soát tốt hơn so với quá trình giải phóng ban đầu và kéo dài của nó. Sáng chế còn tập chung vào việc ngạc nhiên phát hiện ra rằng quinagolit được phân phối theo cách giải phóng duy trì bằng cách sử dụng vòng dùng trong âm đạo được tạo ra từ (hoặc bao gồm) các polyme được bộc lộ trong bản mô tả này, có hiệu quả để điều trị và/hoặc ngăn ngừa tình trạng bệnh mạn tính, bệnh lạc nội mạc tử cung.

Sáng chế đề xuất bộ sản phẩm dược chất-dùng cụ dạng polyme giải phóng có kiểm soát dùng trong dược phẩm bao gồm, được nạp với hoặc được phân phối trong đó, quinagolit. Cụ thể là, bộ sản phẩm dược chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế là để phân phối có kiểm soát và/hoặc duy trì quinagolit và được tạo ra, được thiết kế và được làm thích ứng để được sử dụng, được dùng hoặc được đặt vào trong âm đạo.

Bộ sản phẩm dược chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế có ứng dụng cụ thể để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung. Cần phải hiểu rằng các thuật ngữ “điều trị” và “ngăn ngừa” bao gồm việc giảm hoặc cắt bỏ bất kỳ các triệu chứng mà phụ nữ mắc bệnh lạc nội mạc tử cung trải qua cũng như sự ức chế tổng thể bất kỳ và/hoặc làm chậm sự tiến triển/phát triển của bệnh lạc nội mạc tử cung. Ví dụ, các thuật ngữ “điều trị” và/hoặc “ngăn ngừa” có thể bao gồm việc giảm bất kỳ, cải thiện hoặc cắt bỏ các triệu

chứng liên quan đến hoặc góp phần vào, chứng đau khung xương chậu (ví dụ, chứng đau khung xương chậu do đau kinh và không phải do kinh nguyệt (non-menstrual pelvic pain-NMPP)). Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, các tác giả sáng chế đã đề xuất rằng mức độ đau khung xương chậu (và các thay đổi của nó) có thể được đánh giá qua phân tích các thay đổi về các điểm số theo thang tỷ lệ theo số (numerical rating scale-NRS) trung bình hàng ngày đối với chứng đau khung xương chậu tổng thể (bao gồm chứng đau liên quan đến chứng đau kinh và/hoặc NMPP). Việc phân tích như vậy có thể xảy ra trong khoảng thời gian cân bằng và tương ứng với 1-12 ví dụ, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 hoặc thậm chí, ví dụ, 4-6 chu kỳ kinh nguyệt. Sự hữu hiệu hoặc hiệu quả của bộ sản phẩm được chất-dụng cụ bất kỳ dựa vào việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung còn có thể hoặc theo cách khác được đánh giá bằng việc phân tích điểm số NRS trung bình hàng ngày đối với chứng giao hợp đau trong khoảng thời gian tương ứng hoặc bằng khoảng, ví dụ 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4 hoặc thậm chí, ví dụ 4-6 chu kỳ kinh nguyệt. Ngoài ra hoặc theo cách khác, sự hữu hiệu hoặc hiệu quả của bộ sản phẩm được chất-dụng cụ bất kỳ dựa vào việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung có thể được đánh giá sau hoặc trong khoảng 2, 3, 4, 5 và/hoặc 6 chu kỳ kinh nguyệt, ví dụ, việc phân tích hoặc xác định các điểm số triệu chứng riêng rẽ trung bình và triệu chứng tổng thể hỗn hợp và các điểm số dấu hiệu trầm trọng của thang chia độ Biberoglu và Behrman (B&B), chất lượng của bảng điều tra cuộc sống (như EHP-5) hoặc bảng điều tra tổng thể về sự cải thiện của người bệnh (PGIC) và giảm việc sử dụng (tần số và lượng) thuốc làm giảm đau.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng khi việc đánh giá sự hữu hiệu và/hoặc hiệu quả của bộ sản phẩm được chất-dụng cụ được thực hiện bằng việc viện dẫn đến trạng thái đau nhất định (như được mô tả trên đây), việc giảm chứng đau mà đối tượng đã trải qua được dùng hoặc đặt bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế, có thể cho biết việc điều trị và/hoặc ngăn ngừa thành công bệnh lạc nội mạc tử cung.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề xuất bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme bao gồm:

- (i) copolyme khối polyuretan thu được bằng cách cho phản ứng với nhau:
 - (a) poly(alkylen oxit);
 - (b) hợp chất hai chức;

- (c) isoxyanat hai chức; và
 - (d) tùy ý, copolyme khối bao gồm các khối poly(alkylen oxit); và
- (ii) quinagolit làm hoạt chất dùng trong dược phẩm.

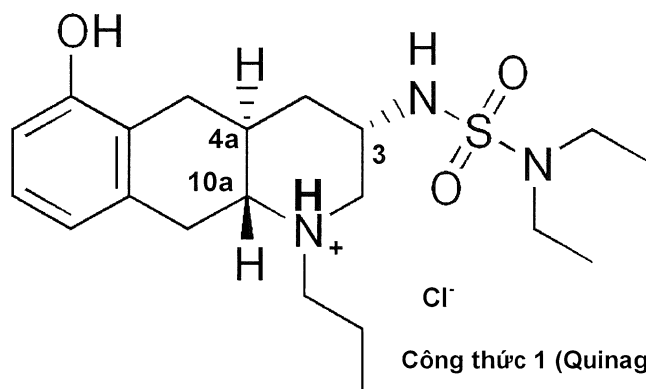
Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể được dùng để chỉ bộ sản phẩm tổ hợp dược chất-dụng cụ dạng polyme – cần phải hiểu rằng hai thuật ngữ này là đồng nghĩa.

Theo phần mô tả trên đây, bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm copolyme khối polyuretan và hoạt chất (ví dụ quinagolit), mà hoạt chất này có trong hoặc được phân tán trong polyme. Do đó, các bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ của sáng chế cần được hiểu là các dụng cụ mà chứa dược chất hoặc thành phần/hoạt chất. Tốt hơn là, các bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ của sáng chế có chức năng hoạt động như các vật mang dược chất hoặc dụng cụ giải phóng có kiểm soát. Thuật ngữ “bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ” được dự định có nghĩa là sản phẩm tổ hợp chứa dược chất và dụng cụ/vật mang (trong đó dụng cụ hoặc vật mang có thể hoạt động một cách chủ động hoặc thụ động) nhờ kiểu dáng của nó, các đặc điểm vật lý và/hoặc các đặc tính chế phẩm của nó, cho phép giải phóng dược chất theo cách có kiểm soát. Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ của sáng chế là bộ sản phẩm tích hợp mà có thể bao gồm hệ polyme được nạp dược chất (hoạt chất) hoặc dụng cụ bằng polyme được nạp dược chất (hoạt chất) mà, khi sử dụng có khả năng phân tán và/hoặc tách rửa hoạt chất. Các bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ của sáng chế có thể dùng để phân phối có kiểm soát và/hoặc duy trì hoạt chất. Cần phải hiểu rằng trong khi sáng chế được mô tả có dựa vào bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme, các dạng khác của bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ (mỗi dạng chứa quinagolit) có thể được dự định, bao gồm, ví dụ miếng đắp qua da (và tương tự) được tẩm với hoặc chứa quinagolit.

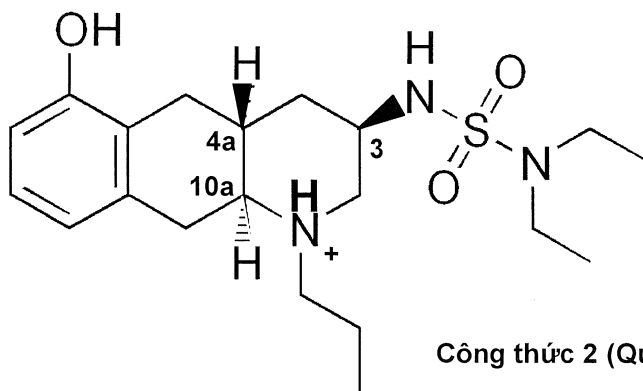
Như được mô tả chi tiết hơn dưới đây, các bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ của sáng chế có thể ở dạng vòng và/hoặc hình vòng polyme được nạp dược chất (hoạt chất) để sử dụng trong âm đạo. Không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, cần phải lưu ý rằng ngoài các ưu điểm liên quan đến việc kiểm soát giải phóng dược chất ban đầu và duy trì, các bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ của sáng chế tạo ra các cải thiện nhất định so với các chế phẩm để dùng qua đường miệng. Ví dụ, việc sử dụng bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dùng trong âm đạo như được mô tả trong bản mô tả này đã tạo điều kiện thuận lợi cho

việc phân phối tiện lợi hoạt chất (ví dụ quinagolit) từ âm đạo đến các vùng thương tổn của bệnh lạc nội mạc tử cung trong khoang xương chậu mà không có hiệu ứng lần đầu tiên bất kỳ. Ngoài ra, các tác giả sáng chế đã cho biết rằng các bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế đều an toàn và được dung nạp tốt bởi người dùng (như được thể hiện trong nghiên cứu lâm sàng 000155; nghiên cứu ngẫu nhiên, song song, mù kép, đối chứng giả dược; xem trang 38 để mô tả hơn nữa). Hơn nữa, các bộ sản phẩm được chất-dụng cụ được tạo ra và được làm thích ứng sao cho chúng được giữ lại trong âm đạo trong khoảng thời gian kéo dài. Hơn nữa, các bộ sản phẩm được chất-dụng cụ còn tự giữ lại. Quinagolit ($C_{20}H_{33}N_3O_3S$) là chất chủ vận thụ thể D_2 chọn lọc có khối lượng phân tử khoảng 395g/mol. Sáng chế đề cập đến bộ sản phẩm được chất-dụng cụ mà được nạp với quinagolit hoặc mà có quinagolit được phân tán trong đó. Quinagolit là sẵn có dưới tên thương mại Norprolac® và như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “quinagolit” bao gồm tất cả các dạng có bán sẵn trên thị trường cũng như các dẫn xuất chức năng và biến thể của nó. Thuật ngữ “quinagolit” cũng bao gồm tất cả các muối và este được dụng (và hoạt tính), bao gồm, ví dụ, quinagolit hydroclorua. Quinagolit hydroclorua là bột tinh thể màu trắng có điểm nóng chảy cao (231 đến 237°C trong điều kiện phân hủy), mà hoà tan kém trong nước.

Thuật ngữ “quinagolit” cũng bao gồm các chất đồng phân đối ảnh hoạt động được xác định bất kỳ (ví dụ chất đồng phân đối ảnh (-) (xem công thức 1 dưới đây). Như được thể hiện trong Công thức 1 và 2 dưới đây, quinagolit hydroclorua ($C_{20}H_{33}N_3O_3S$, HCl) là chất triệt quang chứa hai chất đồng phân đối ảnh lần lượt có cấu hình tuyệt đối (3S, 4aS, 10aR) và (3R, 4aR, 10aS) với tỷ lệ 1:1.



Công thức 1 (Quinagolit (3S, 4aS, 10aR: hoạt động))



Hai chất chuyển hoá chính của quinagolit, N-desetyl (cũng được dùng để chỉ M1 hoặc SDZ 214-368) và N,N-didesetyl N-desetyl (cũng được dùng để chỉ M1 hoặc SDZ 214-368) và N,N-didesetyl (cũng được gọi là M2 hoặc SDZ 214-992), có thể có ái lực gắn kết D_{2s} tương tự và hiệu lực như quinagolit; do đó, thuật ngữ “quinagolit” như được sử dụng trong bản mô tả này, có thể mở rộng đến các chất chuyển hoá quinagolit - bao gồm, ví dụ các chất chuyển hoá M1 và M2. Thuật ngữ này có thể mở rộng đến chất tương tự quinagolit bất kỳ hoặc dẫn xuất mà được chuyển hoá *in vivo* thành một hoặc cả hai chất chuyển hoá M1 và/hoặc M2.

Các chất chuyển hoá quinagolit (M1/M2) đã nêu là hoạt động (và chúng hữu ích để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung, sáng chế có thể mở rộng đến các chất chuyển hoá quinagolit (M1/M2) (hoặc thực vật chất khác bất kỳ chứa muối quinagolit hoạt động, các dẫn xuất và/hoặc chất đồng phân đối ảnh được mô tả trong bản mô tả này) để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung. Hơn nữa, sáng chế có thể mở rộng đến việc sử dụng các chất chuyển hoá quinagolit (M1/M2) (hoặc thực vật chất khác bất kỳ chứa muối quinagolit hoạt động, các dẫn xuất và/hoặc chất đồng phân đối ảnh được mô tả trong bản mô tả này) để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung. Sáng chế còn có thể bao gồm các phương pháp điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung, các phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị này, dùng lượng hữu hiệu về mặt điều trị của chất chuyển hoá quinagolit (M1/M2) (hoặc thực vật chất khác bất kỳ chứa muối quinagolit hoạt động, các dẫn xuất và/hoặc chất đồng phân đối ảnh được mô tả trong bản mô tả này).

Do đó, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm copolyme khối polyuretan như được mô tả trên đây và lượng quinagolit hydroclorua được nạp hoặc được phân tán trong đó.

Cần phải lưu ý rằng trong toàn bộ bản mô tả này, thuật ngữ “bao gồm” được sử dụng để xác định các phương án của sáng chế “bao gồm” các dấu hiệu được lưu ý và do đó, cũng có thể bao gồm các dấu hiệu khác. Tuy nhiên, trong bản mô tả này, thuật ngữ “bao gồm” cũng có thể bao gồm các phương án mà trong đó sáng chế “chủ yếu gồm có” các dấu hiệu liên quan hoặc “gồm có” các dấu hiệu liên quan.

Thành phần (a) có thể bao gồm một hoặc nhiều poly(alkylen oxit). Poly(alkylen oxit) chứa liên kết ete lặp lại $-R-O-R-$ và có thể có hai hoặc nhiều nhóm hydroxyl như các nhóm chức đầu cuối. Chúng có thể được sản xuất bằng việc bổ sung các ete mạch vòng xúc tác vào chất khơi mào trong phản ứng polyme hoá mở vòng anion. Ví dụ, các ete mạch vòng, như etylen oxit và propylen oxit, phản ứng với các hợp chất chứa hydro hoạt động (chất khơi mào), như nước, glycol, polyol và amin. Trong một số trường hợp, chất xúc tác có thể được sử dụng. Ví dụ, kali hydroxit hoặc natri hydroxit thường được dùng làm chất xúc tác bazơ. Sau khi đạt được mức độ polyme hoá mong muốn, chất xúc tác có thể được làm trung hoà, được loại bỏ bằng việc lọc và chất phụ gia như các chất chống oxy hoá có thể được bổ sung vào.

Rất nhiều copolyme khối polyuretan hữu ích có cấu trúc thay đổi, các chuỗi dài và trọng lượng phân tử có thể được tạo ra. Ví dụ, bằng cách chọn oxit hoặc các oxit, chất khơi mào và các điều kiện phản ứng và chất xúc tác, có thể polyme hoá nhiều polyete polyol mà nằm trong khoảng từ các poly(alkylen oxit) trọng lượng phân tử thấp đến các polyme trọng lượng phân tử cao. Các polyme này cũng được dùng để chỉ polyalkylen glycol hoặc polyglycol.

Trong copolyme khối polyuretan được dùng trong sáng chế, poly(alkylen oxit) có thể là polyetylen glycol (PEG), polypropylen glycol (PPG), poly(tetrametylen oxit) (PTMO) hoặc poly(hexametylen oxit) (PHMO). Poly(alkylen oxit) có thể là polypropylen glycol.

Polyetylen glycol chứa đơn vị lặp lại (CH_2CH_2O) và có thể có cấu trúc $HO(CH_2CH_2O)_nH$ trong đó n là số nguyên có kích cỡ thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng phân tử của polyetylen glycol. Polyetylen glycol được sử dụng trong sáng chế thường là các polyetylen glycol mạch thẳng và/hoặc thường có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 35.000g/mol, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1.000 đến 10.000g/mol

và đặc biệt là từ 1.500 đến 5.000g/mol. Ví dụ, polyetylen glycol có thể có trọng lượng phân tử khoảng 2.000g/mol.

Polypropylen glycol chứa đơn vị lặp lại $(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})$ và có thể có cấu trúc $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{O})_n\text{H}$, trong đó n là số nguyên có kích cỡ thay đổi phụ thuộc vào trọng lượng phân tử của polypropylen glycol. Polypropylen glycol được sử dụng trong sáng chế thường là các polypropylen glycol mạch thẳng và/hoặc thường có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 35.000g/mol, cụ thể là từ 1.000 đến 10.000g/mol và đặc biệt là từ 1.500 đến 5.000g/mol. Ví dụ, polypropylen glycol có thể có trọng lượng phân tử khoảng 2.000g/mol.

Polypropylen glycol có các đặc tính vật lý và hoá học đơn nhất do sự cùng xuất hiện của cả nhóm hydroxyl sơ cấp và thứ cấp trong quá trình polyme hoá và đối với rất nhiều chuỗi phụ methyl trên các polyme. Quá trình polyme hoá thông thường của propylen glycol dẫn đến polyme không hoạt động. Các polyme đẳng cấu chủ yếu tồn tại trong phòng thí nghiệm. Hỗn hợp gồm các polyme không hoạt động và đẳng cấu cũng có thể xảy ra. Polypropylen có nhiều đặc tính thông thường với polyetylen glycol. Polypropylen glycol có tất cả các trọng lượng phân tử thường là chất lỏng trong, nhớt có điểm chảy thấp và mà thể hiện mối quan hệ nhiệt độ-độ tan nghịch đảo, cùng với việc giảm nhanh chóng độ tan trong nước do trọng lượng phân tử gia tăng. Các nhóm hydroxyl đầu cuối trải qua các phản ứng điển hình của các rượu bậc một và bậc hai. Nhóm hydroxyl bậc hai của polypropylen glycol không phản ứng như nhóm hydroxyl bậc một trong các polyetylen glycol.

Copolyme khối polyuretan được sử dụng trong sáng chế cũng có thể thu được bằng cách cho copolyme khối bao gồm khối poly(alkylen oxit) cùng phản ứng với các thành phần (a), (b) và (c). Copolyme khối bao gồm khối poly(alkylen oxit) có thể là poly(alkylen oxit) copolyme khối. Copolyme khối có thể bao gồm các khối chứa polyetylen glycol, polypropylen glycol, poly(tetrametylen oxit) (PTMO), poly(hexametylen oxit) (PHMO), và/hoặc polysiloxan, như polydimetylsiloxan (PDMS). Copolyme khối có thể bao gồm các khối của polyetylen glycol và polypropylen glycol.

Quá trình sản xuất copolyme khối dựa trên propylen oxit và etylen oxit, có thể được bắt đầu với etylen glycol, glyxerin, trimetyloetan, trimetylolpropan, pentaerythritol, sorbitol, sucroza và vài hợp chất khác. Các copolyme khối hỗn hợp và

thay thế cũng có thể được tạo ra. Khi các nhóm hydroxyl bậc hai của PPG được nắp bằng etylen oxit, thu được các copolyme khối của PEG và PPG với các nhóm hydroxyl bậc một đầu cuối. Các nhóm hydroxyl bậc một phản ứng nhiều hơn với các isoxyanat so với các nhóm hydroxyl bậc hai. PEG-PPG-PEG và PPG-PEG-PPG copolyme được sử dụng trong sáng chế thường là mạch thẳng có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 14.000g/mol. Ví dụ, PEG-PPG-PEG và PPG-PEG-PPG copolyme khối được sử dụng trong sáng chế có thể có trọng lượng phân tử khoảng 2.000g/mol.

Như sẽ được đánh giá cao, hàm lượng PEG trong copolyme khối có thể được thay đổi. Ví dụ, PEG-PPG-PEG copolyme có thể được sử dụng mà bao gồm khoảng 10% trọng lượng PEG. Trong các ví dụ khác, PPG-PEG-PPG copolyme có thể được sử dụng mà bao gồm khoảng 50% trọng lượng PEG. Các copolyme khối làm ví dụ này thường có bán sẵn trên thị trường. Tuy nhiên, sẽ được đánh giá cao rằng các copolyme khối có khoảng chế phẩm thay đổi có thể được sử dụng để tạo ra dụng cụ phân phối dùng trong dược phẩm theo sáng chế.

Trong bản mô tả này, thuật ngữ “trọng lượng tương đương” được sử dụng như có nghĩa là trọng lượng phân tử trung bình theo số được chia theo chức năng của hợp chất.

Thành phần (b) có thể bao gồm một hoặc nhiều hợp chất hai chức. Hợp chất hai chức phản ứng với isoxyanat hai chức. Các hợp chất hai chức thích hợp bao gồm, ví dụ, các diol, diamine và rượu amino.

Thông thường, diol chuỗi ngắn được sử dụng làm hợp chất hai chức. Ví dụ, các diol có khoảng từ 3 đến 20 cacbon, cụ thể là từ 4 đến 10 cacbon, đặc biệt là từ 4 đến 6 cacbon có thể được sử dụng. Diol có thể là diol bão hoà hoặc không bão hoà. Các diol mạch nhánh hoặc mạch thẳng có thể được sử dụng. Các ví dụ đại diện về các diol thích hợp bao gồm (nhưng không chỉ giới hạn ở) 1,4-butandiol, 1,5-pentandiol, 1,6-hexandiol, 1,10-decandiol, 1,12-dodecandiol và 1,16-hexadecandiol. Trong một số trường hợp, việc sử dụng hợp chất hai chức nóng chảy thấp hơn, như pentandiol (ví dụ, 1,5-pentandiol), có thể làm gia tăng việc dễ dàng sản xuất polyme. Ví dụ, việc sử dụng pentandiol có thể là đặc biệt hữu ích khi sản xuất polyme qua quy trình ép đùn phản ứng.

Thành phần (c) có thể bao gồm một hoặc nhiều isoxyanat hai chức. Isoxyanat hai chức có thể là diisoxyanat thơm, như diphenylmetan-4,4'-diisoxyanat. Isoxyanat hai chức

có thể là diisoxyanat béo, như dixyclohexylmetan-4,4'-diisoxyanat (DMDI), hexametylen diisoxyanat (HMDI) v.v. Theo một phương án, isoxyanat hai chức là DMDI.

Nói chung, tỷ lệ mol tổ hợp của các thành phần ban đầu (a), (b) và (d) sẽ bằng tỷ lệ mol của thành phần ban đầu (c). Việc tuân thủ nguyên tắc chung này có thể đảm bảo cho hệ số tỷ lệ cân bằng và tạo điều kiện thuận lợi cho phản ứng hoàn thành (hoặc hầu như hoàn thành) của tất cả các thành phần polyme ban đầu. Trong quá trình phản ứng của các thành phần ban đầu, một hoặc nhiều tham số phản ứng có thể được giảm sát để tiếp cận hệ số tỷ lệ và/hoặc sự tiến triển của phản ứng/tiêu thụ các thành phần ban đầu. Tỷ lệ mol của các thành phần (a) với (b) với (c) thường nằm trong khoảng từ 0,05-0,75 đến 1 đến 1,00-2,00. Trong các trường hợp mà trong đó thành phần (d) cũng có mặt, tỷ lệ của các thành phần (a) với (b) với (c) với (d) thường nằm trong khoảng từ 0,05-0,75 đến 1 đến 1,00-2,00 đến 0,01-0,50. Trong một số trường hợp, tỷ lệ mol có thể nằm trong khoảng từ 0,05-0,25 đến 1 đến 1,05-1,5 đến 0,025-0,30. Trong các trường hợp khác, tỷ lệ mol của các thành phần có thể nằm trong khoảng từ 0,05-0,20 đến 1 đến 1,1-1,4 đến 0,03-0,25. Ví dụ, tỷ lệ mol của các thành phần có thể nằm trong khoảng từ 0,16 đến 1 đến 1,21 đến 0,06.

Chuyên gia trong ngành sẽ đánh giá cao rằng, các tỷ lệ mol trên đây của các thành phần được dựa trên các thành phần (a) và (d) có trọng lượng phân tử lý tưởng hoá. Bằng cách ví dụ, khi thành phần (a) là PPG và/hoặc thành phần (b) là copolyme khối PPG-PEG-PPG, các tỷ lệ mol trên đây áp dụng cho mỗi trong số các thành phần này có trọng lượng phân tử lý tưởng hoá là 2000. Do đó, để đảm bảo tỷ lệ phần trăm trọng lượng của các thành phần (a), (b), (c) và tùy ý (d) vẫn phù hợp trong copolyme khối polyuretan khi sử dụng các vật liệu thô khác nhau, chuyên gia trong lĩnh vực này có thể điều chỉnh tỷ lệ mol, nếu thích hợp (ví dụ, sau khi xác định trọng lượng phân tử trung bình chính xác của các thành phần (a) và (d)).

Các polyme của sáng chế thường được tạo ra bằng cách cho một hoặc nhiều thành phần (ví dụ, các thành phần (a), (b) và (c) trên đây)) phản ứng với nhau với sự có mặt của chất xúc tác. Các chất xúc tác thích hợp có thể bao gồm ví dụ, chất xúc tác không chứa thiếc dựa trên các cacboxylat kim loại, ví dụ bismut hoặc chất xúc tác kẽm alkanoat. Các chất xúc tác như vậy có thể được dựa trên hỗn hợp gồm bismut hoặc kẽm với các axit hữu cơ chứa từ 2 đến 12 nguyên tử cacbon và mà mạch nhánh hoặc mạch thẳng, ví dụ

bismut neodecanoat. Các ví dụ đại diện có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các chất xúc tác được bán dưới tên thương mại BiCat® hoặc Borch® Kat. Các chất xúc tác khác mà có thể được sử dụng bao gồm, ví dụ, sắt clorua, bismut clorua, kẽm clorua và nhôm clorua. Theo cách khác, các chất xúc tác được tạo thành chủ yếu từ thiếc (như octoat chứa thiếc), và/hoặc các chất xúc tác được tạo thành chủ yếu từ amin (ví dụ, triethylendiamin (TEDA) hoặc 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO)) có thể được sử dụng.

Chất xúc tác có thể được bổ sung vào một hoặc nhiều thành phần ở dạng mà trong đó nó được cung cấp hoặc nguyên chất. Theo cách khác, chất xúc tác có thể được bổ sung và một hoặc nhiều thành phần như dung dịch hoặc thể phân tán. Ví dụ, chất xúc tác có thể được pha loãng trong dung môi hoặc thành phần polyol của phản ứng trước khi sử dụng. Các dung môi thích hợp có thể bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các rượu (như ethanol), các dung môi thơm (như xylene) hoặc các dung môi hữu cơ khác (như butyl axetat hoặc metoxypropylaxetat).

Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm (hoặc chủ yếu gồm có hoặc gồm có) copolyme khối polyuretan được tạo ra từ chế phẩm polyme ban đầu được xác định trong Bảng 1 dưới đây:

Polypropylen glycol 2000	Khung polyme	868,6mg
Polyetylen glycol - polypropylen glycol 2000	Khung polyme	306,0mg
Dixyclohexylmetan 4,4'-diisoxyanat	Cầu liên kết chuỗi polyme	884,8mg
1,5-Pentandiol	Chất độn chuỗi polyme	290,3mg
Bismut neodecanoat	chất xúc tác	2,4mg

Bảng 1: Công thức ví dụ của chế phẩm polyme ban đầu để tạo ra copolyme khối polyuretan để sử dụng trong vòng dùng trong âm đạo.

Thuật ngữ “chế phẩm polyme ban đầu” bao gồm các thành phần và/hoặc chế phẩm được sử dụng trong, ví dụ quy trình ép đùn phản ứng và/hoặc quá trình polyme hoá khác để tạo ra copolyme khối polyuretan của sáng chế. Hơn thế nữa, trong khi thuật ngữ này bao gồm các chế phẩm ban đầu được xác định trong Bảng 1, phụ thuộc vào polyme cần được tạo ra, các chế phẩm và/hoặc lượng ban đầu khác có thể được sử dụng.

Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể bao gồm một hoặc nhiều copolyme khối polyuretan được mô tả trong bản mô tả này. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể bao gồm cấu trúc dạng monolithi hoặc cấu trúc dạng nền đơn bao gồm một hoặc nhiều polyme được mô tả. Theo cách khác, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể bao gồm cấu trúc dạng đồ chứa. Ví dụ, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể bao gồm cấu trúc dạng lớp, mỗi lớp bao gồm một hoặc nhiều polyme được mô tả trong bản mô tả này. Theo các phương án như vậy, lớp bên trong có thể được nạp với hoạt chất, như quinagolit. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme dạng đồ chứa có thể bao gồm cấu trúc lõi hoặc lớp bên trong bao gồm (hoặc chủ yếu gồm có hoặc gồm có) một hoặc nhiều copolyme khối polyuretan được mô tả trong bản mô tả này. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme còn có thể bao gồm lớp bên ngoài như vỏ hoặc lớp phủ mà phủ hoặc bao ngoài hoàn toàn, hầu như hoặc ít nhất một phần cấu trúc lõi hoặc lớp bên trong. Lớp bên ngoài có thể bao gồm, chủ yếu gồm có hoặc gồm có một hoặc nhiều copolyme khối polyme được mô tả trong bản mô tả này. Cấu trúc lõi hoặc lớp bên trong có thể bao gồm hoạt chất (ví dụ quinagolit). Hoạt chất có thể không có mặt trong lớp bên ngoài, vỏ hoặc lớp phủ. Không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết, tin rằng lợi ích của cấu trúc dạng đồ chứa như vậy là nó có thể cải thiện một cách đáng kể việc kiểm soát các đặc điểm giải phóng ban đầu và kéo dài của dụng cụ.

Lõi bên trong có thể bao gồm, chủ yếu gồm có hoặc gồm có nền ép đùn. Nền ép đùn có thể có dạng bột nhão hoặc gel và có thể bao gồm hỗn hợp gồm các vật liệu polyme, polyme loại dùng trong dược phẩm, tá dược, chất pha loãng và tương tự. Các nền ép đùn này có thể được tạo hỗn hợp với hoạt chất (ví dụ, quinagolit) và nạp, lồng vào hoặc đóng gói vào trong ống rỗng bao gồm một hoặc nhiều copolyme khối polyuretan được mô tả trong bản mô tả này.

Các cấu trúc dạng lớp thuộc dạng được mô tả trên đây có thể được tạo ra qua quy trình đồng ép đùn hoặc quy trình đồng đúc phun. Theo cách khác, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme dạng đồ chứa có thể được tạo ra qua tổ hợp của quy trình ép đùn dạng ống và quy trình làm đầy ống.

Các tác giả sáng chế đã phát hiện ra rằng copolyme khối polyuretan được mô tả trong bản mô tả này không chỉ tạo điều kiện thuận lợi cho việc phân phối kéo dài và liên tục hoạt chất dùng trong dược phẩm như quinagolit, nhưng chúng cũng tạo ra bộ sản

phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme mà kiểm soát tốt hơn việc giải phóng ban đầu của hoạt chất được nạp. Ví dụ, các polyme và/hoặc bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế có thể làm giới hạn hoặc làm giảm “việc giải phóng nổ” của hoạt chất dùng trong được phẩm.

Thuật ngữ “giải phóng nổ” dùng để chỉ việc giải phóng nhanh và/hoặc không kiểm soát của hoạt chất dùng trong được phẩm ra khỏi bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme trong khoảng thời gian tương đối ngắn. Việc giải phóng nổ hoạt chất dùng trong được phẩm ra khỏi bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme có thể đặc biệt rõ ràng trong các giai đoạn sử dụng ban đầu và/hoặc sau khi đặt vào môi trường giải phóng. Trong khi tác dụng “giải phóng nổ” bất kỳ có thể là tạm thời và/hoặc ngắn, nó là vấn đề riêng đối với bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme giải phóng có kiểm soát do liều (nổ) cao ban đầu có thể có tác dụng dược lý bất lợi và có thể làm giảm khoảng thời gian tác dụng của bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme giải phóng có kiểm soát.

Sáng chế, một phần, được dựa trên quan sát rằng bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme dùng trong được phẩm mà bao gồm polyme của sáng chế, thể hiện việc kiểm soát tốt hơn so với việc giải phóng hoạt chất dùng trong được phẩm được phân phối hoặc có trong đó. Ví dụ, bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme mà bao gồm bất kỳ trong số các polyme được bộc lộ trong bản mô tả này, thể hiện, khi sử dụng (ví dụ sau khi dùng trong âm đạo cho đối tượng cần dùng này), làm giảm việc giải phóng nổ các được chất bất kỳ được phân tán hoặc chứa trong đó. Điều này cũng đặc biệt đúng của bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme mà chứa hoặc đã phân tán trong đó, quinagolit; trong các dụng cụ như vậy, việc giải phóng quinagolit được kiểm soát tốt hơn và ít đối tượng hơn đối với hiện tượng giải phóng nổ bất kỳ như được mô tả trên đây.

Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm copolyme khối polyuretan mà giới hạn hoặc chứa sự giải phóng nổ bất kỳ của hoạt chất dùng trong được phẩm. Việc kiểm soát giải phóng nổ bất kỳ có thể sao cho đối tượng được điều trị không tiếp xúc với liều “nổ” độc hoặc gây hại.

Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm copolyme khối polyuretan mà giới hạn hoặc chứa sự giải phóng nổ ban đầu của hoạt chất liên quan đến sự giải phóng trạng thái dùng của chất đó. Thương số được tính toán bằng cách chia tỷ lệ phần trăm giải phóng trong thời gian 24 giờ ban đầu theo tỷ lệ phần trăm

giải phóng trong khoảng thời gian sau đó (ví dụ, khoảng thời gian bằng 7 đến 14 ngày sau khi dùng) có thể cho biết độ lớn tương đối của việc giải phóng nổ. Ví dụ, thương số giải phóng thấp hơn có thể thể hiện việc giải phóng nổ giảm so với việc giải phóng trạng thái dùng. Các polyme được mô tả trong bản mô tả này có thể có thương số nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10. Trong một số ví dụ, chế phẩm polyme có thể có thương số nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 hoặc nằm trong khoảng từ 0,2 đến 0,4. Các bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme dạng đồ chữ nhất định có thể có thương số giải phóng đặc biệt thấp.

Copolymer khối polyuretan được mô tả trong bản mô tả này có thể có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 45.000Da đến 150.000Da hoặc nằm trong khoảng từ 50.000Da đến 100.000Da. Ví dụ, copolymer khối polyuretan có thể có trọng lượng phân tử khoảng 60.000Da, khoảng 70.000Da hoặc 80.000Da. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng trọng lượng phân tử của copolymer khối polyuretan có thể phụ thuộc vào phương pháp sản xuất polyme.

Chỉ số đa phân tán (PDI) (đôi khi được dùng để chỉ chỉ số phân tán hoặc tính không đồng nhất) là phép đo sự phân bố trọng lượng phân tử trong mẫu polyme. PDI có thể được tính toán bằng cách sử dụng công thức sau:

$$PDI = M_w/M_n$$

trong đó, M_w là trọng lượng phân tử trung bình theo khối lượng và M_n là trọng lượng phân tử trung bình theo số.

Copolymer khối polyuretan có thể có PDI nằm trong khoảng từ 1 đến 5. Trong nhiều trường hợp, copolymer khối polyuretan có thể có PDI nằm trong khoảng từ 1 đến 2. Ví dụ, copolymer khối polyuretan có thể có PDI khoảng 1,5 hoặc 1,6.

Như được mô tả chi tiết hơn dưới đây, copolymer khối polyuretan để sử dụng trong sáng chế là đàn hồi, biến dạng được/mềm dẻo và/hoặc mềm. Các đặc tính đàn hồi của polyme là do hai yếu tố chính: quá trình tách vi pha các khối cứng và mềm; và bản chất bán tinh thể của polyme, pha vô định hình của nó có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh thấp. Các khối cứng thường được tạo ra từ hợp chất hai chức và diisocyanat. Các khối mềm thường được tạo ra từ poly(alkylen oxit) và tùy ý, các phần poly(alkylen oxit) copolymer khối. Độ đàn hồi có thể phụ thuộc vào tỷ lệ của các khối cứng so với mềm và có thể được

thể hiện bởi các phép đo độ cứng Shore. Theo cách khác hoặc ngoài ra, độ đàn hồi của polyme có thể được xác định bằng các phép đo sức căng.

Theo một số phương án, khối cứng có thể bao gồm khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của polyme. Trái lại, khối mềm có thể bao gồm khoảng từ 30 đến 70% trọng lượng, cụ thể là nằm trong khoảng từ 40 đến 60% trọng lượng, tính theo tổng trọng lượng của polyme. Theo các phương án được ưu tiên, polyme có thể bao gồm 50% trọng lượng của khối rắn và khoảng 50% trọng lượng của khối mềm, tính theo tổng trọng lượng của polyme.

Copolymer khối polyuretan có thể có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh (T_g) nằm trong khoảng từ -60 đến -20°C . Ví dụ, copolymer khối polyuretan có thể có nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh khoảng -40°C . Nhiệt độ nóng chảy tinh thể (T_m) của copolymer khối polyuretan có thể gia tăng với lượng khối cứng có mặt trong polyme. Nhiệt độ nóng chảy tinh thể của copolymer khối polyuretan có thể nằm trong khoảng từ 10 đến 50°C . Ví dụ, nhiệt độ nóng chảy tinh thể có thể là khoảng 20°C , khoảng 25°C hoặc khoảng 30°C .

Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm copolymer khối polyuretan mà không chỉ tạo điều kiện thuận lợi cho khả năng tách rửa được chất mong muốn (nghĩa là, phân phối bền, liên tục, duy trì mà không có giải phóng nổ đáng kể nào), nhưng có thể có các đặc tính cơ học mà thích hợp, tạo điều kiện thuận lợi hoặc cho phép sử dụng và/hoặc định vị trong khoang âm đạo. Ví dụ, copolymer khối polyuretan để sử dụng trong bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể là đàn hồi, biến dạng, mềm và/hoặc mềm dẻo. Copolymer khối polyuretan có thể có mức độ nhớ sao cho sao cho nó có thể được biến dạng để cho phép lắp vào và lồng vào và sau đó được giải phóng để hầu như phục hồi lại hình dạng ban đầu của nó khi *in situ*. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể làm thích ứng và/hoặc phù hợp với khoang bên trong và/hoặc đường viền của khoang âm đạo. Bản chất mềm, mềm dẻo, biến dạng được và đàn hồi của polyme để sử dụng, đảm bảo rằng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme chứa chúng không chỉ phù hợp với việc đặt mà vẫn giữ đúng chỗ trong quá trình và bất chấp sự di chuyển của người dùng/người bệnh.

Để khiến cho bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme thích hợp để sử dụng, định vị và/hoặc giữ lại trong khoang âm đạo, các đặc tính cơ học của sản phẩm có bán

sẵn trên thị trường (NuvaRing®, Merck) được sử dụng làm so sánh (như được thể hiện trong bảng 2 dưới đây).

Sản phẩm	Mô đun đàn hồi (MPa)	Ứng suất kéo căng ở điểm 500% (MPa)	Lượng nạp tối đa	Ứng suất ở lượng nạp tối đa	Sức căng ở lượng nạp tối đa (%)
Nuvaring®	13,63	4,72	76,02	6,67	893,35

Bảng 2: Các đặc tính cơ học của vòng dùng trong âm đạo có bán sẵn trên thị trường

Không muốn bị giới hạn ở copolymer khối polyuretan cụ thể bất kỳ, các polymer để sử dụng trong sáng chế có thể có mô đun đàn hồi và/hoặc trị số sức căng mà tương tự với trị số của NuvaRing®.

Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polymer có thể có mô đun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100MPa. Ví dụ, bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polymer có thể có mô đun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 30MPa. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polymer có thể có mô đun đàn hồi nằm trong khoảng từ 10 đến 20MPa. Trong một số trường hợp, bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polymer có thể có mô đun đàn hồi nằm trong khoảng từ 10 đến 20Mpa khi ở trạng thái được hydrat hoá.

Copolymer khối polyuretan để sử dụng trong sáng chế có thể được đúc (phun) một cách dễ dàng, được ép đùn hoặc theo cách khác được tạo thành dạng ống với đường kính mặt cắt ngang nằm trong khoảng từ 1mm đến 10mm. Ví dụ, đường kính mặt cắt ngang của ống polymer có thể là khoảng 2mm, 3mm, 4mm, 5mm, 6mm, 7mm, 8mm hoặc 9mm.

Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polymer của sáng chế có thể ở dạng vòng mà, nhờ có chế phẩm polymer của chúng là mềm, mềm dẻo, đàn hồi và/hoặc biến dạng được trong tự nhiên. Các vòng này có thể được tạo ra từ các đoạn ống ghép nối của polymer. Các vòng này có thể có đường kính đều nhau hoặc đường kính mặt cắt ngang thay đổi như được mô tả trên đây. Các vòng dùng trong âm đạo của sáng chế có thể có dạng hình xoắn. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polymer dùng trong âm đạo mà ở dạng vòng, có thể có đường kính ngoài (lớn) nằm trong khoảng từ 40mm đến 80mm (ví dụ, nằm trong khoảng từ 50mm đến 70mm hoặc khoảng 50mm hoặc 60mm).

Ví dụ, các vòng để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung có thể bao gồm copolyme khối polyuretan được nạp quinagolit như được mô tả trong bản mô tả này, mà copolyme khối polyuretan được nạp quinagolit này có dạng vòng mềm, mềm dẻo có đường kính mặt cắt ngang (nhỏ) khoảng 4mm.

Trong khi bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế thường là vòng để sử dụng (trong) âm đạo, theo các phương án khác, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm thuốc đạn, viên thuốc để sử dụng trong âm đạo, về lồng vào khoang miệng để dùng qua đường miệng, miếng đắp để dùng qua da, v.v.

Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm quinagolit (hoặc muối được dụng của nó: ví dụ quinagolit hydroclorua) ở lượng hoặc liều nằm trong khoảng từ 25 đến 15000 microgam (μg), hoặc khoảng từ 200 đến 5000 μg . Ví dụ, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể bao gồm quinagolit ở liều nằm trong khoảng từ 400 đến 3000 μg . Thông thường, khoảng 200 μg , khoảng 400 μg , khoảng 800 μg , khoảng 1200 μg , khoảng 1500 μg , khoảng 2400 μg và khoảng 3000 μg quinagolit có (hoặc được phân tán) trong bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế.

Khi sử dụng, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể chứng minh hoặc đạt được sự giải phóng liên tục quinagolit vào các mô âm đạo. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng độ lớn hoặc lượng quinagolit được giải phóng liên tục ra khỏi bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế sẽ thay đổi phụ thuộc vào lượng được nạp vào trong và/hoặc được phân tán vào trong bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme. Thông thường, việc giải phóng có thể là ổn định và có định trong thời gian cụ thể/định trước. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể giải phóng liên tục khoảng từ 1 đến 100 μg , 150 μg hoặc 350 μg quinagolit/ngày; ví dụ 1 và khoảng 50 μg quinagolit/ngày. Phụ thuộc vào chế phẩm (và có thể là các yếu tố khác) bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể giải phóng liên tục khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20 hoặc khoảng 30 μg quinagolit/ngày. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể giải phóng liên tục ít nhất khoảng 5, ít nhất khoảng 10, ít nhất khoảng 15, ít nhất khoảng 20 hoặc ít nhất khoảng 30 μg quinagolit/ngày. Theo ví dụ khác, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể giải phóng liên tục khoảng 45, khoảng 40, khoảng 35, khoảng 30 hoặc khoảng 25 μg quinagolit/ngày.

Quá trình giải phóng quinagolit ra khỏi bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể được đánh giá, giám sát hoặc được xác định bằng cách sử dụng các phương pháp hoặc quy trình mà xác định quá trình giải phóng quinagolit trong môi trường phân rã (dung dịch đậm, như nước) ở nhiệt độ hoặc một số nhiệt độ định trước – ví dụ ở khoảng 37°C ($\pm 0,5^{\circ}\text{C}$). Quy trình thích hợp có thể sử dụng thể tích nước mà thích hợp để đảm bảo các điều kiện nhúng chìm để giải phóng chất phân tích (trong trường hợp này là “quinagolit”). Mẫu (ví dụ, mẫu và bộ sản phẩm được chất-dụng cụ thử nghiệm của sáng chế) có thể có trong bình chứa bịt kín, ví dụ bình chứa duran hoặc tương tự, trong khoảng thời gian định trước (ví dụ khoảng 35 ngày – tuy nhiên, thời gian chính xác có thể thay đổi phụ thuộc vào tình trạng bệnh và quy trình). Các bình đóng kín có thể được khuấy và/hoặc lắc/khuấy trong khoảng thời gian được thiết lập hoặc được kéo dài trong toàn bộ quy trình.

Theo cách khác hoặc ngoài ra, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể được sử dụng để đạt được nồng độ quinagolit trong huyết tương có hiệu quả về mặt điều trị ở người bệnh mà không có các tác dụng bất lợi và/hoặc độc tố. Ví dụ, sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể được tạo ra sao cho nồng độ của quinagolit trong huyết tương bằng hoặc thấp hơn một số nồng độ an toàn định trước (nồng độ không độc). Ví dụ, (và không muốn bị giới hạn bởi lý thuyết hoặc các ví dụ), bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể có nồng độ quinagolit nhỏ hơn hoặc bằng khoảng 50pg/ml trong huyết tương. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể có nồng độ quinagolit hầu như không đổi trong huyết tương máu nằm trong khoảng từ 1 đến 100 pg/ml hoặc nằm trong khoảng từ 1 đến 50pg/ml, ví dụ nằm trong khoảng từ 1 đến 20pg/ml trong khoảng thời gian kéo dài (ví dụ trong 21 ngày, trong 28 ngày hoặc trong 35 ngày). Nồng độ quinagolit trong huyết tương hầu như không đổi có thể đạt được trong khoảng từ 1 đến 48 giờ (ví dụ khoảng từ 36 đến 46 giờ (hoặc nhiều hơn (theo trị số người bệnh ban đầu) sau khi dùng.

Do đó, không muốn bị ràng buộc bởi lý thuyết, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể tạo ra phương pháp an toàn để dùng quinagolit cho người bệnh. Copolyme khối polyuretan được bộc lộ trong bản mô tả này điều biến việc giải phóng nổ và giải phóng trạng thái ổn định của quinagolit trong từ 12 đến 36 giờ (ví dụ, trong khoảng 24 giờ) sau lần dùng ban đầu của bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng

polyme. Hơn nữa, bằng cách sử dụng bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme của sáng chế, nồng độ quinagolit hầu như không đổi có thể đạt được trong huyết tương máu trong khoảng thời gian kéo dài (ví dụ, trong 21 ngày, trong 28 ngày hoặc trong 35 ngày).

Quinagolit có thể được nạp vào trong bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme như chế phẩm dạng hạt, ví dụ chế phẩm dạng hạt ướt. Các chế phẩm chứa quinagolit như vậy có thể hoạt động gắn kết quinagolit và còn cản trở sự giải phóng quinagolit ra khỏi bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme khi sử dụng. Do đó, chế phẩm chứa quinagolit có thể trợ giúp việc kiểm soát (ví dụ, làm giảm đến mức tối thiểu) cả sự giải phóng ban đầu và/hoặc giải phóng kéo dài quinagolit ra khỏi bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme.

Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng để tạo ra chế phẩm dạng hạt ướt chứa hoạt chất, dung dịch tạo hạt hoặc làm ướt có thể được bổ sung vào các chất dạng bột. Việc khuấy hỗn hợp dạng lỏng/dạng bột dẫn đến việc tạo ra hạt ướt mà sau đó có thể được làm khô để sử dụng. Dung dịch tạo hạt hoặc làm ướt có thể chứa dung môi, ví dụ dung môi bay hơi. Dung môi có thể bao gồm nước, rượu (ví dụ, rượu isopropyllic (IPA)) hoặc hợp chứa chúng. Một khi ướt, vật liệu cần được tạo hạt có thể được chuyển qua sàng mắt lưới để tạo ra hạt.

Quinagolit để sử dụng có thể được trộn, tổ hợp và/hoặc được bào chế với một hoặc nhiều tá dược. Các tá dược có thể được chọn từ các polyme tự nhiên, xenluloza (như xenluloza dạng vi tinh thể), và các dẫn xuất của nó (như etyl xenluloza, (hydroxypropyl)metyl xenluloza (HPMC) và hydroxypropyl xenluloza (HPC)). Các tá dược khác mà có thể được sử dụng bao gồm polysacarit (như tinh bột được gelatin hoá sơ bộ và pululan), Zein) và polyvinylpyrrolidon (PVP). Ví dụ, quinagolit có thể được bào chế với xenluloza dạng vi tinh thể (như Avicil®) và etyl xenluloza.

Chế phẩm dạng hạt có thể chứa khoảng từ 1 và 99% trọng lượng tá dược. Ví dụ, chế phẩm dạng hạt có thể chứa khoảng từ 50 đến 99% trọng lượng tá dược. Trong một số trường hợp, chế phẩm dạng hạt có thể chứa khoảng từ 5 đến 15% trọng lượng etyl xenluloza (ví dụ, 7% trọng lượng) và/hoặc khoảng từ 50 đến 95% trọng lượng xenluloza dạng vi tinh thể.

Để trợ giúp hơn nữa việc nạp quinagolit vào trong copolyme khối polyuretan, chất phụ gia khử tĩnh điện có thể được sử dụng. Chất phụ gia như vậy có thể là để sử dụng

riêng khi nạp quinagolit bằng cách sử dụng phương pháp ép đùn nóng chảy. Trong các quy trình như vậy, hoạt chất (thường ở dạng hạt hoặc dạng bột) thường được phân tán vào trong polyme được nạp qua máy nạp trọng lực. Việc sử dụng chất phụ gia khử tĩnh điện có thể cải thiện dòng hoạt chất từ máy nạp trọng lực. Do đó, chất phụ gia này có thể trợ giúp tạo ra tính đồng nhất gia tăng của hoạt chất (quinagolit) trong copolyme khối polyuretan.

Tác nhân khử tĩnh điện có thể là silic oxit hun khói (ví dụ, Aerosil). Chế phẩm dạng hạt chứa quinagolit có thể bao gồm khoảng từ 0,5 đến 5% trọng lượng của tác nhân khử tĩnh điện. Ví dụ, tác nhân khử tĩnh điện có thể có mặt với lượng khoảng 1,5% trọng lượng chế phẩm dạng hạt. Cần phải hiểu rằng tác nhân khử tĩnh điện thích hợp bất kỳ có thể được sử dụng và chuyên gia trong lĩnh vực này đã biết được nhiều tác nhân thích hợp.

Trong phần mô trên đây, bằng cách ví dụ hơn nữa, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế có thể bao gồm chế phẩm quinagolit dạng hạt có các chế phẩm sau đây (chế phẩm quinagolit dạng hạt được tạo ra bằng, ví dụ, quy trình tạo hạt ướt):

Thành phần	Lượng/vòng dùng trong âm đạo		
Quinagolit hydroclorua	400 μ g*	800 μ g*	1200 μ g*
Xenluloza dạng vi tinh thể	43,52mg	43,12mg	42,72mg
Etyl xenluloza	3,36mg	3,36mg	3,36mg
Silic oxit hun khói ưa nước	0,72mg	0,72mg	0,72mg

*lượng tương đương của quinagolit là 366,2 μ g, 732,5 μ g và 1098,7 μ g lần lượt đối với 400 μ g, 800 μ g và 1200 μ g liều quinagolit hydroclorua.

Bảng 3: Các chế phẩm quinagolit dạng hạt làm ví dụ

Để tạo ra bộ sản phẩm được chất-dụng cụ theo sáng chế, thành phần được chất (quinagolit) và các tá dược/tác nhân làm ướt bất kỳ (ví dụ, xenluloza dạng vi tinh thể, etyl xenluloza và 2-propanol) có thể được cho vào quy trình bào chế được chất dạng hạt. Ví dụ, các thành phần có thể được trộn để tạo ra chế phẩm có khối lượng hạt ướt mà có thể được sàng. Sau đó, hạt có thể được làm khô và trộn với tác nhân khử tĩnh điện (ví dụ, silic oxit hun khói ưa nước). Một lần nữa, hỗn hợp có thể được sàng.

Sáng chế cũng đề xuất phương pháp tạo ra copolyme khối polyuretan. Copolyme khối polyuretan có thể được sản xuất qua quy trình ép đùn phản ứng hoặc qua quy trình theo mẻ.

Phương pháp có thể bao gồm việc bước làm nóng chảy và làm khô poly(alkylen oxit), hợp chất hai chức và tùy ý poly(alkylen oxit) copolyme khối trước khi phản ứng. Ví dụ, các thành phần này có thể được làm khô ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 85°C đến 100°C trong chân không. Các thành phần này thường được làm khô một cách riêng biệt.

Phương pháp có thể bao gồm bước trộn, theo thứ tự thích hợp bất kỳ, các thành phần ban đầu (a), (b), (c) và (d). Ví dụ, các thành phần (a), (b) và (d) có thể được kết hợp với nhau trước khi bổ sung (c). Theo cách khác, phương pháp có thể bao gồm bước trộn các thành phần (a), (c) và (d) trước khi bổ sung hợp chất hai chức (thành phần (b)).

Sáng chế còn đề xuất phương pháp sản xuất bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme. Phương pháp có thể bao gồm bước nạp quinagolit vào trong copolyme khối polyuretan. Quinagolit có thể được nạp vào trong polyme qua quy trình tạo hỗn hợp nóng chảy. Ví dụ, quy trình tạo hỗn hợp nóng chảy có thể là quy trình ép đùn nóng chảy. Trước bước nạp, quinagolit có thể được bào chế thành dạng hạt như được bộc lộ trong bản mô tả này.

Như đã nêu, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể ở dạng vòng để dùng trong âm đạo. Các vòng có thể được tạo ra bằng quy trình ép đùn trong đó chiều dài ngắn của polyme ép đùn được tạo thành vòng với các đầu được ghép nối bằng phương pháp thích hợp bất kỳ bao gồm, ví dụ ép keo (bằng cách sử dụng ví dụ, chất dính bám loại dùng trong y khoa), đúc khuôn, đúc khuôn bằng laze và gài chặt. Theo cách khác, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng vòng có thể được tạo ra bằng quy trình bao gồm việc đúc phun.

Ngoài nội dung trên đây, khía cạnh thứ hai của sáng chế là đề xuất bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế để sử dụng trong điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung.

Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế còn có thể đề xuất việc sử dụng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế để sản xuất thuốc để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung.

Hơn thế nữa, theo khía cạnh thứ tư, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lạc nội mạc tử cung, phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng cần điều trị này dùng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme của sáng chế. Phương pháp có thể bao gồm việc lồng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ vào trong âm đạo của đối tượng (ví dụ, người bệnh), để dụng cụ đứng chỗ trong khoảng thời gian định trước hoặc quy định và sau đó lấy dụng cụ này ra. Đối tượng có thể được dùng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ hơn nữa.

Đối tượng cần điều trị hoặc thực vậy đối tượng cần được dùng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme, chế phẩm hoặc thuốc của sáng chế có thể là đối tượng bất kỳ mắc hoặc có triệu chứng bệnh lạc nội mạc tử cung. Các đối tượng này dễ hoặc bị ảnh hưởng để phát triển bệnh lạc nội mạc tử cung cũng có thể được dùng dụng cụ hoặc chế phẩm/thuốc của sáng chế.

Cần phải lưu ý rằng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể tự dùng được. Tức là để nói rằng, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể được dùng bởi đối tượng cần được điều trị. Đối tượng yêu cầu hoặc được kê đơn bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế, ví dụ, lấy dụng cụ ra khỏi gói bất kỳ và nén hoặc làm biến dạng (bằng tay) bộ sản phẩm được chất-dụng cụ (mà có dạng vòng) sao cho nó có thể được lồng vào trong khoang âm đạo. Một khi được giải phóng, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ (có thể trở lại dạng hình xuyên của nó và) có thể kẹp chặt và làm phù hợp với khoang/đường viền bên trong của khoang âm đạo. Theo cách này, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể giữ đúng chỗ trong khoảng thời gian cần thiết và/hoặc cho đến khi nó được lấy ra ngoài (có thể bởi đối tượng/người đặt) và được thay thế bằng dụng cụ khác.

Đối tượng cần được dùng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể được dùng một bộ sản phẩm được chất-dụng cụ/chu kỳ kinh nguyệt. Chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ đánh giá cao rằng khoảng thời gian của chu kỳ kinh nguyệt giữa các đối tượng nữ giới và thậm chí trong trong giống cái đã nêu bất kỳ, có thể thay đổi. Xem xét sự thay đổi này, đối tượng đã nêu bất kỳ có thể lồng hoặc được dùng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ một lần mỗi 21 đến 35 ngày, thời gian chính xác phụ thuộc vào chiều dài của chu kỳ; vòng có thể có mặt đúng chỗ trong khoảng thời gian của tất cả hoặc ít nhất một phần của chu kỳ kinh nguyệt đầy đủ. Như đã nêu, một khi một chu kỳ đã kết thúc (nghĩa là, kinh nguyệt đã kết thúc).

Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể được dùng (nghĩa là, được lồng vào trong âm đạo) sớm trong hoặc khi bắt đầu kinh nguyệt (hoặc ở thời gian khác nhất định phụ thuộc vào đối tượng và/hoặc các yếu tố khác như khoảng thời gian của chu kỳ và/hoặc mức trầm trọng của bệnh cần được điều trị). Ví dụ, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể được dùng vào khoảng ngày 1 đến khoảng ngày 7, ví dụ ngày 2, 3, 4, 5 hoặc 6 của chu kỳ kinh nguyệt. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể được đặt đúng chỗ trong chu kỳ kinh nguyệt và có thể được lấy ra ở thời gian bất kỳ trong chu kỳ, tùy ý được thay thế bằng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ khác. Khi sử dụng, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể không được lấy ra cho đến khi chu kỳ kết thúc hoặc cho đến ngay sau khi chu kỳ kết thúc. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể được lấy ra và được thay thế bằng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ mới vào khoảng ngày 1 đến khoảng ngày 7 của chu kỳ kinh nguyệt thứ 2 hoặc tiếp theo. Chế độ dùng này có thể được lặp lại thường xuyên nếu cần với bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế cần được lồng vào và/hoặc được lấy ra sớm trong kinh nguyệt và/hoặc vào khoảng ngày 1 đến ngày 7 của chu kỳ kinh nguyệt đã nêu bất kỳ. Cũng cần phải lưu ý rằng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế có thể được lấy ra hoặc đặt đúng vị trí trong (hoặc đối với) quá trình giao hợp. Nếu vòng được lấy ra và được thay thế sau vài giờ, sẽ không có tác động nào đối với toàn bộ hiệu quả của bộ sản phẩm được chất-dụng cụ.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế còn đề xuất ki bao gồm một hoặc nhiều bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme như được mô tả trong bản mô tả này và một hoặc nhiều dụng cụ chuyên dùng. Ví dụ, kit có thể chứa một bộ sản phẩm được chất-dụng cụ (được bọc/được đóng gói tùy ý) của sáng chế và dụng cụ chuyên dùng của nó hoặc nhiều bộ sản phẩm được chất-dụng cụ và nhiều dụng cụ chuyên dùng tương ứng. Kit có thể chứa bộ sản phẩm được chất-dụng cụ (và (các) dụng cụ chuyên dùng) đủ để tạo ra quá trình điều trị. Ví dụ, kit có thể chứa bộ sản phẩm được chất-dụng cụ đủ để sử dụng trong 1, 2, 3, 4, 5, 6 hoặc nhiều chu kỳ kinh nguyệt và/hoặc để sử dụng trong/quá toàn bộ thời gian 1-12, 1-4, 1-6, 1-8, 1-10 tháng, ví dụ trong hoặc qua 2-10, 3-8 tháng hoặc 4-6 tháng. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể được bao gói và được bọc kín. Ví dụ, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể được bao gói và được bọc kín trong các túi kim loại. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ và/hoặc dụng cụ chuyên dùng bất kỳ có thể được bao gói một cách riêng rẽ. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ có thể không tiết trùng.

Dụng cụ chuyên dùng có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc lồng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme vào trong người bệnh. Ví dụ, dụng cụ chuyên dùng có thể tạo điều kiện thuận lợi cho việc lồng bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme (như vòng dùng trong âm đạo) vào trong khoang âm đạo.

Trong kit, bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme có thể được nạp trước vào trong hoặc lên dụng cụ chuyên dùng.

Kit có thể được chứa trong gói tiệt trùng.

Sẽ được đánh giá cao rằng các dấu hiệu kỹ thuật này được mô tả chi tiết đối với khía cạnh thứ nhất của sáng chế cũng có thể áp dụng theo cách tương đương cho các khía cạnh thứ hai, thứ ba, thứ tư và thứ năm của sáng chế.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Bây giờ, sáng chế sẽ được mô tả chi tiết có dựa vào các hình vẽ kèm theo, trong đó:

- Fig.1: Hình vẽ khái quát của quy trình sản xuất ví dụ đối với bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo một phương án của sáng chế.
- Fig.2: Khả năng phân rã *In vitro* thể hiện sự giải phóng quinagolit ra khỏi copolyme khối polyuretan được nạp được chất khác nhau (1,0% trọng lượng, các khối 4x4mm) trong thời gian 28 ngày.
- Fig.3: Khả năng phân rã *In vitro* thể hiện sự giải phóng quinagolit ra khỏi polyme được nạp được chất RLST0183 và RLST0157.
- Fig.4: Khả năng phân rã *In vitro* thể hiện sự giải phóng quinagolit ra khỏi polyme được nạp được chất RLST0072 và RLST0154 (0,5% trọng lượng, các khối 4x4mm) trong thời gian 28 ngày.
- Fig.5: Khả năng phân rã *In vitro* thể hiện sự giải phóng quinagolit ra khỏi copolyme khối polyuretan được nạp được chất hơn nữa so với RLST0072 và RLST0154 trong thời gian 10 ngày.
- Fig.6: Khả năng phân rã *In vitro* đối với các mẻ QH12019, QH12020 và QH12022 thể hiện sự giải phóng quinagolit trong thời gian 20 ngày.

- Fig.7: Sự giải phóng quinagolit *in vivo* ra khỏi các mẹ QH12020 và QH12022 trong thời gian 28 ngày trong nghiên cứu thứ nhất ở cừu.
- Fig.8: Sự giải phóng quinagolit *in vivo* ra khỏi các mẹ QH13005 và QH13006 trong thời gian 28 ngày trong nghiên cứu thứ hai ở cừu.
- Fig.9: Tốc độ giải phóng quinagolit hydroclorua trung bình hàng ngày *in vivo* ra khỏi các mẹ QH12020, QH12022, QH13005 và QH13006, như được tìm thấy trong các nghiên cứu thứ nhất và thứ hai ở cừu trong thời gian 28 ngày.
- Fig.10: Nồng độ của quinagolit (Q) trong huyết tương và các chất chuyển hoá hoạt động (M1 và M2) trong khoảng thời gian 28 ngày trong các nghiên cứu thứ nhất và thứ hai ở cừu.
- Fig.11: Khả năng phân rã của các mẹ đồng ép đùn QH13017-QH13024 thể hiện sự giải phóng quinagolit trong khoảng thời gian 28 ngày
- Fig.12: Khả năng giải phóng *In vivo* của các vòng dùng trong âm đạo của cừu. Nồng độ của quinagolit trong huyết tương (Q: 400ug (bảng A): 800ug (bảng B): 1100ug (bảng C)) và chất chuyển hoá hoạt động (M1 và M2) trong khoảng thời gian 35 ngày.
- Fig.13: Chất chuyển hoá quinagolit M1 và M2.
- Fig.14: Khoảng thời gian của quinagolit trong cừu với việc dùng vòng dùng trong âm đạo. Nồng độ của quinagolit trung bình trong huyết tương ở cừu được điều trị bằng vòng dùng trong âm đạo chứa quinagolit trong 28 ngày. Tốc độ giải phóng là 5µg/ngày (màu xanh lam), 10µg/ngày (màu đỏ) và 15µg/ngày (màu đen).
- Fig.15: Dữ liệu của người thể hiện nồng độ quinagolit trung bình với vòng dùng trong âm đạo giải phóng kéo dài được nạp với 400, 800 hoặc 1200µg.
- Fig.16: Biểu đồ thể hiện việc điều trị dựa vào bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ ví dụ/có thể thực hiện được trong ba chu kỳ kinh nguyệt. Trên Fig. này, bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ thứ nhất theo sáng chế được lồng vào thời gian đầu của chu kỳ 1 (mà trong ví dụ này là 28 ngày sau cùng) và được đặt đúng vị trí cho đến thời gian đầu của chu kỳ 2 khi dụng cụ thứ nhất được

lấy ra và bộ sản phẩm được chất-dụng cụ thứ hai theo sáng chế được lồng vào. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ thứ hai này sau đó được giữ đúng vị trí trong khoảng thời gian còn lại của khoảng thời gian 28 ngày của chu kỳ thứ hai. Trong thời gian đầu của chu kỳ 3 (mà cũng là 28 ngày sau cùng) bộ sản phẩm được chất-dụng cụ thứ hai được lấy ra và bộ sản phẩm được chất-dụng cụ thứ ba của sáng chế được lồng vào. Quy trình này có thể được lặp lại qua toàn bộ hoặc trong chu kỳ tiếp theo. Cần phải lưu ý rằng chu kỳ trong ví dụ này là 28 ngày sau cùng, tuy nhiên chiều dài của chu kỳ có thể thay đổi phụ thuộc vào đối tượng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Phần mô tả khái quát của quy trình sản xuất ví dụ đối với bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo sáng chế được thể hiện trên Fig. 1.

Năm giai đoạn chính của quy trình sản xuất được thể hiện trong các hộp 100, 105, 110, 115 và 120.

Giai đoạn thứ nhất bao gồm việc tạo ra các vật liệu thô và chất xúc tác (hộp 100).

Copolymer khối polyuretan có thể được sản xuất bằng cách sử dụng quy trình ép đùn phản ứng, xử lý theo mẻ hoặc phương pháp thích hợp khác bất kỳ (hộp 105).

Theo cách riêng biệt và tùy ý theo cách song song, hoạt chất có thể được tạo ra như chế phẩm dạng hạt (hộp 110).

Giai đoạn tiếp theo bao gồm việc nạp polyme với hoạt chất (hộp 115). Dược chất dạng hạt được hợp nhất một cách đồng nhất hoặc được tạo hỗn hợp với polyme.

Giai đoạn thứ năm của quy trình bao gồm việc tạo ra sản phẩm dạng vòng. Các vòng này có thể được tạo ra bởi phương pháp bất kỳ trong số các phương pháp thích hợp bao gồm, ví dụ, gắn kết các đầu của ống polyme hình trụ ép đùn với nhau bằng cách sử dụng chất dính bám loại dùng trong y khoa hoặc đúc, ví dụ đúc khuôn bằng nhiệt hoặc đúc khuôn bằng laze. Theo cách khác, vòng có thể được tạo ra qua quy trình đúc phun.

Sau đó, sản phẩm dạng vòng được bao gói để cho phép lưu trữ. Ví dụ, sản phẩm dạng vòng có thể được đặt vào gói mà bảo vệ chống lại hơi ẩm và/hoặc sự xâm nhập của khí.

Mỗi giai đoạn trong số các giai đoạn của quy trình sản xuất sẽ được mô tả hơn nữa trong các ví dụ sau đây.

Tổng hợp polyme

Tạo ra vật liệu thô để sản xuất polyme

Các chế phẩm polyme ban đầu (poly(alkylen oxit), hợp chất hai chức và (nếu có mặt) poly(alkylen oxit) copolyme khối) được làm khô để loại bỏ nước bằng cách gia nhiệt trong chân không.

Isoxyanat hai chức được khuấy và được gia nhiệt trong nitơ trước khi sử dụng.

Tạo ra chất xúc tác

Chất xúc tác có thể được tạo ra để sử dụng làm thể phân tán hoặc dung dịch hoặc nguyên chất được sử dụng. Chất bất kỳ trong số các chất xúc tác được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng.

Ví dụ, chất xúc tác bismut (BiCat) (ví dụ, bismut neodecanoat) (10g) được hoà tan trong etanol. 1,5-pentandiol (100g) được bổ sung vào dung dịch và sau đó etanol được loại bỏ bằng cách sử dụng dụng cụ bay hơi quay để tạo ra thể phân tán chứa BiCat trong 1,5-pentandiol (10% trọng lượng).

Sản xuất polyme bằng quy trình ép đùn phản ứng

Các chất phản ứng (poly(alkylen oxit), hợp chất hai chức, isoxyanat hai chức và (nếu có mặt) poly(alkylen oxit) copolyme khối) được phân tán vào trong dụng cụ ép đùn bằng cách sử dụng hệ thống nạp chất lỏng. Chất xúc tác hoặc thể phân tán chất xúc tác được phân tán một cách đồng thời vào trong dụng cụ ép đùn từ ống tiêm được làm cân bằng thể tích bằng cách sử dụng bơm ống tiêm.

Bằng cách sử dụng các phương pháp mà đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực này, tốc độ dòng của mỗi dòng chất lỏng riêng rẽ vào trong máy ép đùn được cố định để đảm bảo polyme cuối cùng chứa tỷ phần thích hợp của mỗi vật liệu chế phẩm ban đầu.

Copolymer khối polyuretan được xả ra từ dụng cụ ép đùn như dạng sợi. Sợi được chuyển tải qua bể nước và cuộn làm mát vào trong dụng cụ tạo viên. Sau khi tạo viên, viên polymer được lưu trữ ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi dùng. Viên có thể được tạo ra vào trong bộ sản phẩm được chất-dụng cụ của sáng chế (ví dụ, vòng dùng trong âm đạo) bằng quy trình đúc phun.

Sản xuất polymer bằng quy trình theo mẻ

Bình phản ứng dạng mẻ thông thường bao gồm bình chứa và máy khuấy mà có thể được bọc bằng hệ thống gia nhiệt/làm mát. Một khi đạt đến nhiệt độ ban đầu, bình phản ứng được nạp với các chất phản ứng và chất xúc tác. Theo cách khác hoặc ngoài ra, nhiệt độ được điều chỉnh sau khi các chất phản ứng được nạp vào trong bình phản ứng. Nhiệt độ phản ứng và mômen được giám sát trong toàn bộ quá trình polymer hoá. Quá trình polymer hoá được xem là hoàn thành khi mức mômen đạt đến sự cân bằng. Sau đó, polymer được xả ra khỏi bình phản ứng và được tạo viên.

Tạo ra chế phẩm chứa được chất dạng hạt

Quinagolit hydroclorua có thể được tạo ra như chế phẩm chứa được chất dạng hạt, ví dụ, quy trình tạo hạt ướt, như được mô tả dưới đây.

Quinagolit hydroclorua (QH) được trộn trực tiếp với xenluloza dạng vi tinh thể (ví dụ, Avicel PH101). Trong các trường hợp mà trong đó các liều quinagolit hydroclorua thấp hơn được yêu cầu, quinagolit hydroclorua được bổ sung như dung dịch trong isopropanol (IPA) vào xenluloza dạng vi tinh thể. Sau đó, thêm hỗn hợp gồm etyl xenluloza trong IPA vào hỗn hợp quinagolit hydroclorua/xenluloza dạng vi tinh thể.

Hỗn hợp ướt được chuyển qua sàng tạo hạt để tạo ra hạt. Hạt được làm khô trong lò sấy.

Một khi được làm khô, hạt được trộn với silic oxit hun khói ưa nước (ví dụ, Aerosil 200VV) trước khi được giảm tiếp về kích cỡ bằng cách sử dụng sàng tạo hạt mịn hơn.

Sau đó, vật liệu cuối cùng được sàng bằng tay.

Mỗi mẻ hạt được thử nghiệm để đảm bảo tính đồng nhất về nội dung và để giám sát hàm lượng nước còn lại và IPA.

Sản xuất dược chất-dụng cụ ví dụ

Các diol mạch dài mà tạo ra khung polyme, PPG-2000 và PPG-PEG2000 có thể là đầu được đẩy nắp bằng DMDI và mạch được kéo dài bằng cách sử dụng 1,5-Pentandiol. Phản ứng có thể được xúc tác bằng cách sử dụng bismut neodecanoat. Trước khi thực hiện phản ứng, hàm lượng nước của diol có thể được giảm (hoặc ví dụ làm khô) đến nhỏ hơn 1,0%. Các vật liệu ban đầu có thể được phân tán vào trong dụng cụ ép đùn mà trong đó chúng được phản ứng trong quy trình ép đùn phản ứng để tạo ra polyme (được mô tả trên đây). Sau đó, polyme có thể được ép đùn, tạo viên và tạo nhả. Trong các bước tiếp theo, chế phẩm chứa dược chất dạng hạt và viên polyme có thể được nạp vào trong các máy nạp riêng rẽ. Các máy nạp này có thể được sử dụng để phân tán một cách chính xác các vật liệu của chúng vào trong máy ép đùn mà trong đó có quá trình ép đùn nóng chảy hạt và polyme. Sợi ép đùn có thể được cắt thành chiều dài và tạo thành bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ thích hợp (cụ thể là “vòng”) bằng cách sử dụng, ví dụ, chất dính bám loại dùng trong y khoa. Có một dãy điều khiển quy trình trong tất cả các giai đoạn của quy trình.

Tính toán chế phẩm dạng hạt

Như sẽ được đánh giá cao, lượng chính xác của muối quinagolit và các thành phần khác được sử dụng trong việc tạo ra hạt sẽ phụ thuộc vào liều mong muốn trong bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ cuối cùng. Để thu được liều mong muốn của hoạt chất trong bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ cuối cùng, chuyên gia trong lĩnh vực này sẽ cần phải xem xét đối với tốc độ công suất đích của quy trình ép đùn trong bước nạp dược chất tiếp theo, nồng độ của hoạt chất trong hạt và cả trọng lượng của bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ đích.

Chỉ bằng cách ví dụ, các tham số sau đây đã được chấp nhận:

- Trọng lượng vòng dùng trong âm đạo đích: 2,4g
- Nồng độ đích của hạt quinagolit HCl trong polyme: 2%
- Tốc độ công suất đích của dụng cụ nạp dược chất trong quá trình ép đùn: 40g/giờ
- Tốc độ công suất đích của dụng cụ nạp polyme trong quá trình ép đùn: 1960g/giờ
- Kích cỡ mè của hạt quinagolit HCl được tạo ra: 300g

- Các liều đích của quinagolit HCl trong vòng dùng trong âm đạo: 400mcg, 800mcg và 1200mcg

Nồng độ quinagolit hydroclorua cần cho kích cỡ mè cụ thể này, trọng lượng của vòng và các liều đích có thể được tính toán như được thể hiện trong Bảng 4 dưới đây:

Liều QH trong vòng (mcg)	Trọng lượng vòng (g)	% trọng lượng QH trong vòng	Nồng độ hạt trong polyme (%)	% trọng lượng QH trong hạt	Kích cỡ mè (g)	Lượng QH trong mè hạt (g)
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

Bảng 4: Tính toán nồng độ quinagolit hydroclorua đối với các liều đích 400mcg, 800mcg và 1200mcg

Nồng độ và lượng tá dược khác có mặt trong các mè hạt ví dụ được thể hiện trong các Bảng 5, 6 và 7.

Vật liệu	% trọng lượng trong hạt	Lượng đòi hỏi (g)
Quinagolit HCl	0,8334	2,500
Avicel PH101	90,667	272,00
Etyl Xenluloza	7,000	21,00
Aerosil 200VV	1,500	4,500
Tổng chất rắn	100,00	300,00
Rượu Isopropylic	53% hàm lượng chất rắn	159,00

Bảng 5: Các liều đích 400mcg quinagolit hydroclorua trong vòng dùng trong âm đạo

Vật liệu	% trọng lượng trong hạt	Lượng đòi hỏi (g)
Quinagolit HCl	1,6665	5,000

Avicel PH102	89,833	269,50
Etyl Xenluloza	7,000	21,00
Aerosil 200VV	1,500	4,500
Tổng chất rắn	100,00	300,00
Rượu Isopropylic	53% hàm lượng chất rắn	159,00

Bảng 6: Liều đích 800mcg quinagolit hydroclorua trong vòng dùng trong âm đạo

Vật liệu	% trọng lượng trong hạt	Lượng đòi hỏi (g)
Quinagolit HCl	2,500	7,500
Avicel PH102	89,000	267,00
Etyl Xenluloza	7,000	21,00
Aerosil 200VV	1,500	4,500
Tổng chất rắn	100,00	300,00
Rượu Isopropylic	53% hàm lượng chất rắn	159,00

Bảng 7: Liều đích 1200mcg quinagolit hydroclorua trong vòng dùng trong âm đạo

Nạp hoạt chất vào trong polyme bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy

Hạt chứa quinagolit hydroclorua được tạo hỗn hợp với viên polyme được tạo ra trước bằng cách sử dụng quy trình ép đùn nóng chảy. Quy trình ép đùn nóng chảy là phương pháp được sử dụng một cách rộng rãi nạp hoạt chất vào trong polyme trong ngành công nghiệp dược phẩm.

Chế phẩm chứa dược chất dạng hạt và viên polyme được nạp vào trong dụng cụ nạp trọng lực và được phân tán vào trong máy ép đùn ở tốc độ để tạo ra liều hoạt chất mong muốn trong sản phẩm dạng vòng cuối cùng. Việc thiết lập thích hợp dinh vít tạo hỗn hợp, tốc độ dinh vít và nhiệt độ cũng được chọn. Như sẽ được đánh giá cao, các tham số chính xác được chọn có thể phụ thuộc vào bản chất của chế phẩm polyme, hạt và liều đích trong sản phẩm cuối cùng. Việc chọn thích hợp các tham số như vậy sẽ được thực hiện trong khả năng của chuyên gia trong lĩnh vực này.

Sau khi ép đùn, sợi polyme được nạp dược chất được chuyển qua máy cắt và được cắt thành chiều dài yêu cầu. Chiều dài của sợi xác định chu vi của sản phẩm dạng vòng cuối cùng. Do đó, chiều dài yêu cầu sẽ phụ thuộc vào kích thước đích của sản phẩm dạng vòng cuối cùng.

Sau đó, bọc kín chiều dài của sợi được cắt trong túi kim loại và được lưu trữ trong tủ lạnh cho đến khi dùng cho quy trình tạo ra vòng tiếp theo.

Quá trình tạo ra vòng

Mỗi được phân tán lên các đầu hình trụ của sợi polyme từ máy phân tán phun cao áp, trước khi áp dụng chất dính bám loại dùng trong y tế vào đầu thứ nhất của sợi bằng cách sử dụng dụng cụ phân tán dạng bơm nhu động. Tiếp theo, đầu thứ nhất của sợi này được ghép nối với đầu thứ hai của sợi để tạo ra sản phẩm dạng vòng dùng trong âm đạo.

Như sẽ được đánh giá cao, các phương pháp khác để ghép nối các đầu của sợi có thể được sử dụng để tạo ra sản phẩm dạng vòng dùng trong âm đạo. Ví dụ, các đầu có thể được gắn keo (bằng cách sử dụng chất dính bám loại dùng trong y khoa) hoặc được đúc với nhau bằng quy trình gia nhiệt hoặc bằng laze. Theo cách khác, vòng này có thể được tạo ra qua quy trình đúc phun. Trong các trường hợp như vậy, sợi polyme ép đùn có thể được tạo viên, trước khi được chuyển vào dụng cụ đúc phun. Trong các trường hợp như vậy, polyme được tạo ra trực tiếp thành dạng vòng.

Sau khi tạo ra, các sản phẩm dạng vòng được bao gói trong túi kim loại riêng rẽ.

Chế phẩm polyme

Copolymer khối polyuretan thu được bằng cách cho phản ứng với nhau các thành phần:

- (a) poly(alkylen oxit);
- (b) hợp chất hai chức;
- (c) isoxyanat hai chức; và
- (d) tùy ý, copolymer khối bao gồm các khối poly(alkylen oxit).

Các chế phẩm polyme ban đầu được xác định trong bảng 8 đã được sử dụng để tạo ra copolymer khối polyuretan, mà được nghiên cứu tiếp theo để sử dụng trong bộ sản phẩm được chất-dụng cụ chứa quinagolit.

Lượng tương đối và bản chất của các thành phần này được nêu trong bảng 8.

Mê polyme	Chế phẩm polyme ban đầu (% trọng lượng)	Hệ số tỷ lệ (a) : (b) : (c) : (d)
RLST0027	PPG2000 26,9%; decandiol 15,6%; DMDI 30,6%; PPG-PEG-PPG2000 26,9%,	0,15 : 1 : 1,3 : 0,15
RLST0047	PPG2000 24,5%; decandiol 17,8%; DMDI 33,2%; PPG-PEG-PPG2000 24,5%,	0,12 : 1 : 1,24 : 0,12
RLST0072	PPG2000 22,5%; decandiol 19,6%; DMDI 35,4%; PPG-PEG-PPG2000 22,5%,	0,1 : 1 : 1,2 : 0,1
RLST0098	PPG2000 27,3%; pentandiol 10,9%; DMDI 34,5%; PPG-PEG-PPG2000 27,3%,	0,135 : 1 : 1,3 : 0,135
RLST0044	PEG2000 10,8%; decandiol 15,6%; DMDI 30,6%; PEG-PPG-PEG2000 43,0%,	0,06 : 1 : 1,3 : 0,24
RLST1015	PPG2000 35,0%; decandiol 12,2%; HMDI 17,7%; PPG-PEG-PPG2000 35,0%,	0,25 : 1 : 1,5 : 0,25
RLST0154	PPG2000 33,1%; pentandiol 11,1%; DMDI 35,1%; PPG-PEG-PPG2000 20,7%,	0,155 : 1 : 1,252 : 0,097
RLST0155	PPG2000 28,0%; pentandiol 13,9%; DMDI 41,0%; PPG-PEG-PPG2000 17,1%,	0,1048 : 1 : 1,169 : 0,0643
RLST0156	PPG2000 34,7%; pentandiol 11,7%; DMDI 36,3%; PPG-PEG-PPG2000 17,4%,	0,1549 : 1 : 1,232 : 0,0774
RLST0157	PPG2000 30,7%; pentandiol 13,9%; DMDI 41,0%; PPG-PEG-PPG2000 14,4%,	0,1151 : 1 : 1,169 : 0,0539
RLST1040	PPG2000 51,9%; decandiol 12,2%; HMDI 17,7%; PPG-PEG-PPG2000 18,2%,	0,37 : 1 : 1,5 : 0,13
RLST1041	PPG2000 55,9%; decandiol 9,4%; HMDI	0,52 : 1 : 1,7 : 0,18

	15,4%; PPG-PEG-PPG2000 19,4%,	
RLST0183	PPG2000 45,1%; pentandiol 13,9%; DMDI 41,0%	0,169 : 1 : 1,169
RLST0208	PPG2000 41,5%; pentandiol 10,9%; DMDI 34,5%; PPG-PEG-PPG2000 13,1%,	0,199: 1 : 1,262: 0,0631
RLST0207	PPG2000 43,7%; pentandiol 10,2%; DMDI 33,1%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,2237 : 1 : 1,290 : 0,0667
RLST0209	PPG2000 47,0%; pentandiol 9,2%; DMDI 31,0%; PPG-PEG-PPG2000 12,9%,	0,2667 : 1 : 1,340 : 0,0730
RLST0210	PPG2000 37,0%; pentandiol 12,3%; DMDI 37,7%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,156 : 1 : 1,211 : 0,056
RLST0211	PPG2000 35,0%; pentandiol 13,0%; DMDI 39,0%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,1404: 1 : 1,193 : 0,0523
RLST0212	PPG2000 36,0%; pentandiol 12,7%; DMDI 38,3%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,148 : 1 : 1,201 : 0,054
RLST0213	PPG2000 38,0%; pentandiol 12,0%; DMDI 37,0%; PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	0,1646 : 1 : 1,221 : 0,0564

Bảng 8: Các chế phẩm polyme ban đầu ví dụ được sử dụng để tạo ra copolyme khối polyuretan để sử dụng làm bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ chứa quinagolit.

Các co-polyme khối được sử dụng trong các chế phẩm làm ví dụ là như sau:

PPG-PEG-PPG2000 chứa khoảng 50% trọng lượng PEG. Ví dụ, co-polyme khối có tỷ lệ phần trăm trọng lượng khoảng 25:50:25 các khối cấu thành của nó.

PEG-PPG-PEG2000 chứa khoảng 10% trọng lượng PEG. Ví dụ, co-polyme khối có tỷ lệ phần trăm trọng lượng khoảng 5:90:5 các khối cấu thành của nó.

Đánh giá copolyme khối polyuretan

Thử nghiệm sự phân rã

Dạng liệu khi được đặt vào trong bình chứa môi trường dạng lỏng sẽ giải phóng được chất theo cách xác định được lệnh bởi chế phẩm. Quy trình này, đã biết là phân rã, có thể được sử dụng làm chỉ thị *in vitro* của cơ chế giải phóng trong cơ thể. Việc lấy mẫu được thực hiện ở khoảng cách đều nhau và lượng được chất trong các mẫu được phân tích bằng quang phổ kế hoặc HPLC. Các dữ liệu thường được thể hiện như sự giải phóng làm lượng được đánh dấu đối lại thời gian.

Thử nghiệm sức căng

Các màng của mỗi polyme được tạo ra bằng cách sử dụng khuôn đúc 2mm trên máy ép nóng tùy chỉnh. Nhiệt độ được thiết lập trên máy ép nóng thay đổi phụ thuộc vào chế phẩm polyme để đảm bảo việc nóng chảy thẳng và thu được màng thích hợp. Các màng polyme 2mm được lấy ra khỏi khuôn của chúng và được bấm lỗ bằng máy ép cắt được vận hành bằng tay Ray-Ran để tạo ra dạng xương chó có 2 kích thước như được nêu trong tiêu chuẩn ISO (International Organisation Standardisation) 37:2005(E) hoặc mẫu chiều dài hình trụ.

Máy thử nghiệm cơ học Instron 3343 được sử dụng và các mẫu được thử nghiệm để phá hủy ở tốc độ 200mm/phút và độ cong chịu ứng suất được ghi chép. Khả năng của ô nẹp được sử dụng cho thử nghiệm này là 1000N.

Thử nghiệm sức căng cũng được thực hiện trên các vòng được tạo ra ở trạng thái khô, được hydrat hoá, trống rỗng và nẹp được chất.

Phân tích cơ động lực (DMA)

Máy phân tích cơ động lực được sử dụng để ghi chép mô đun lưu trữ và mất (lần lượt là G' và G'') và đường tiếp tuyến mất (G'/G'') như chức năng của nhiệt độ. Các mẫu được làm mát thấp hơn nhiệt độ chuyển tiếp thuỷ tinh trước khi được gia nhiệt ở tốc độ 2°C/phút. Các mẫu (1mm) được tạo ra theo phương pháp được nêu trên đây trong phần “Thử nghiệm sức căng”.

Sắc ký thẩm thấu gel (GPC)

Việc phân tích trọng lượng phân tử (M_w , M_n và chỉ số đa phân tán (PDI)) của các polyme được thực hiện bằng sắc ký thẩm thấu gel (GPC). Mỗi mẫu được hoà tan trong tetrahydrofuran (THF). Dung môi rửa giải hệ thống được chuyển hoá thành THF ít nhất 24 giờ trước khi chạy mẫu. Dụng cụ được làm cân bằng bằng cách sử dụng các tiêu chuẩn hẹp và rộng polystyren và được thiết lập với 2 x PLgel MIXED-C, 5 μ m, cột 300 x 7,5mm (bao gồm cột bảo vệ) trước khi sử dụng. Các mẫu được chạy ở tốc độ dòng 1ml phút⁻¹.

Giải phóng quinagolit

Để thực hiện việc phân tích ban đầu về tính thích hợp của copolyme khối polyuretan để phân phối quinagolit, các polyme khác nhau được nạp với quinagolit và tốc độ giải phóng của chúng được đánh giá.

Copolyme khối polyuretan được nạp được chất ví dụ được tạo ra bằng cách tạo hỗn hợp quinagolit và tạo viên copolyme khối polyuretan trong máy tạo hỗn hợp theo mẻ. Các polyme được nạp 1,0% trọng lượng được chất thu được được xử lý thành các khối mẫu (4x4 mm) và thử nghiệm phân rã được thực hiện.

Các kết quả được thể hiện trong bảng 9 và Fig.2.

	Mê polyme	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng trong khoảng từ 7 đến 14 ngày (%)	Số thương của giải phóng 24 giờ/ 7 đến 14 ngày giải phóng
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

Bảng 9: Sự giải phóng quinagolit ra khỏi các chế phẩm polyme được nạp được chất khác nhau (1,0% trọng lượng, các khối 4x4mm) trong thời gian 28 ngày.

Số thương (24 giờ giải phóng/ 7 đến 14 ngày giải phóng) cho biết phép đo của “giải phóng nổ” hoạt chất so với giải phóng trạng thái ổn định. Trong bảng 9, số thương đã được tính toán bằng việc chia tỷ lệ phần trăm của được chất được giải phóng trong thời gian 24 giờ đầu theo tỷ lệ phần trăm được chất được giải phóng trong khoảng từ 7 đến 14 ngày (thể hiện trạng thái ổn định đối với sản phẩm 1 tháng)

Các polyme RLST0072 và RLST0044 có trị số thương thấp thể hiện rằng các polyme như vậy sẽ thích hợp đối với khả năng giải phóng với sự giải phóng nổ tối thiểu. Các polyme khác, RLST0027, RLST0047, RLST1015 và RLST0098, có trị số thương cao và do đó là hữu ích khi đạt được tốc độ phân phối quinagolit ban đầu.

Sự giải phóng quinagolit ra khỏi các polyme RLST0183 và RLST0157 cũng được thể hiện trên Fig.3.

Kết quả là, mẻ polyme RLST0154 được phát triển và khả năng giải phóng của nó được so với khả năng của RLST0072. Cả hai polyme được tạo hỗn hợp với quinagolit trong dụng cụ tạo hỗn hợp theo mẻ để tạo ra 0,5% trọng lượng polyme được nạp được chất và được xử lý thành các khối và sự phân rã được thử nghiệm (như được thể hiện trong Bảng 10 và Fig.4).

	Mẻ polyme	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng trong khoảng từ 7 đến 14 ngày (%)	Thương số giải phóng 24 giờ/giải phóng 7 đến 14 ngày
QH12012	RLST0072	18,6	5,4	3,5
QH12013	RLST0154	22,5	10,8	2,1

Bảng 10: Sự giải phóng của quinagolit ra khỏi hai polyme được nạp được chất (0,5% trọng lượng, các khối 4x4mm) trong thời gian 28 ngày.

Các kết quả này chứng minh rằng polyme RLST0154 tạo ra sự giải phóng nổ được giảm tương đối không đáng kể (trị số thương thấp) và khả năng giải phóng tương tự khi so với polyme RLST0072.

Liều hoạt chất trong polyme cũng có tác dụng đối với sự giải phóng nỗ tương đối so với giải phóng trạng thái ổn định của chất ra khỏi polyme. Việc này được minh họa trong các trị số thương khác nhau quan sát được đối với polyme RLST0072 khi được tải với 1,0% trọng lượng và 0,5% trọng lượng quinagolit (lần lượt là 0,9 và 3,5).

Để phát triển polyme mà có tốc độ giải phóng chậm hơn so với RLST0154 và RLST0072, nhiều polyme được sản xuất bằng cách điều biến các chế phẩm polyme ban đầu được sử dụng để tạo ra polyme RLST0154. Hiệu suất tương đối của các mẻ polyme mới này đối lại RLST0072 và RLST0154 được đánh giá và các kết quả được thể hiện trong bảng 11 và Fig.5.

	Mẻ polyme	Dạng liều và chi tiết nạp	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng sau 7 ngày (%)	Thương số giải phóng 24 giờ/giải phóng 7 ngày ³
QH12013	RLST0154	Khối hỗn hợp nóng chảy 0,05% trọng lượng 48µg/ đơn vị	22,5	48,2	0,47
QH12024	RLST0156	Khối hỗn hợp nóng chảy 0,05% trọng lượng 51µg/ đơn vị	13,3	32,6	0,41
QH12025 ¹	RLST0155	Khối hỗn hợp nóng chảy 0,05% trọng lượng 60µg/đơn vị	12,9	29,5	0,44
QH13003 ²	RLST0157	Cần ép đùn 0,05% trọng lượng 1824µg/ đơn vị	5,8	15,6	0,37

^{1,2} Được sản xuất bằng quy trình ép đùn phản ứng. ³ Sự phân rã được dừng sau 7 ngày đối với QH12023, 024 & 025. Do đó, cột cuối cùng thể hiện thương số của sự giải phóng 24 giờ so với sự giải phóng 7 ngày.

Bảng 11: Sự giải phóng của quinagolit ra khỏi polyme được nạp được chất khác so với RLST0072 và RLST0154, bao gồm dạng liều và các chi tiết nạp.

Thử nghiệm nghiên cứu ở cừu

Các mẻ polyme được nạp với quinagolit và được sản xuất thành vòng dùng cho nghiên cứu ở cừu.

Bảng 12 đưa ra phần mô tả chi tiết của copolyme khối polyuretan được sản xuất và bảng 13 đưa ra phần mô tả chi tiết của các đặc tính cơ học. Cần phải lưu ý rằng quy trình ép đùn nóng chảy được sử dụng để tạo hỗn hợp được chất với polyme và do đó quinagolit được trộn khô với Avicel để cho phép dụng cụ nạp bột phân tán được chất vào trong máy ép đùn để đáp ứng các liều thấp được hướng đích với tính đồng nhất hàm lượng tốt. Vật liệu được ép đùn nóng chảy được sản xuất thành các vòng bằng cách sử dụng quy trình bịt kín bằng nhiệt.

	Mẻ polyme	Kích thước vòng và các chi tiết nạp	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng trong khoảng từ 7 đến 14 ngày (%)	Thương số giải phóng 24 giờ/giải phóng 7 đến 14 ngày
QH12019	RLST004 4	Đơn vị vòng 5mm 0,05% trọng lượng 1840µg/đơn vị	10,1	10,3	1,0
QH12020	RLST007 2	Đơn vị vòng 4mm 0,05% trọng lượng 2223µg/đơn vị	6,9	7,3	0,9
QH12022	RLST007 2	Đơn vị vòng 5mm 0,1% trọng lượng 3430µg/đơn vị	6,7	7,6	0,9

Bảng 12: Mẻ polyme được sử dụng cho nghiên cứu thứ nhất ở cừu.

Số mẻ	Chi tiết của chế phẩm (trộn khô)	Các đặc tính cơ học			
		Môđun đàn hồi (MPa)	Nạp ở lực phá vỡ (N)	Ứng suất căng ở lượng nạp đối đa (MPa)	Ứng suất căng ở 500% (%)
RLST0072	N/A	10,91	334,35	17,90	786,17
QH12020	Quinagolit HCl 3,5% trọng lượng Avicel PH101 96,5% trọng lượng	10,23	272,64	13,67	707,45
QH12022	Quinagolit HCl 3,5% trọng lượng Avicel PH101 96,5% trọng lượng	12,72	293,84	13,86	760,43

Bảng 13: Chế phẩm trộn khô và các đặc tính cơ học của các chế phẩm được sử dụng trong nghiên cứu thứ nhất ở cừu.

Khả năng phân rã đối với QH12019, QH12020 và QH12022 được thể hiện trên Fig.6.

Các vòng dùng trong âm đạo được đặt vào cừu và lượng quinagolit được giải phóng *in vivo* được giám sát trong thời gian 28 ngày. Các kết quả của nghiên cứu thứ nhất ở cừu này được thể hiện trong bảng 14 dưới đây và được minh họa trên Fig.7.

Số mẻ	Liều (mcg)	Quinagolit được giải phóng (mcg)	Giải phóng trung bình hàng ngày trong 28 ngày (mcg)
QH12020	2000	1065,5	38,1

QH12022	3100	1461,6	52,2
---------	------	--------	------

Bảng 14: Sự giải phóng của quinagolit *in vivo* trong thời gian 28 ngày trong nghiên cứu thứ nhất ở cừu.

Đối với mục đích so sánh, sự giải phóng *in vitro* của quinagolit ra khỏi QH12020 và QH12022 cũng được thể hiện trên Fig.7.

Nghiên cứu thứ hai ở cừu được thực hiện bằng cách sử dụng các mẻ polyme dựa vào RLST0157. Polyme này đã thể hiện có khả năng giải phóng chậm hơn so với RLST0072. Các bảng 15 và 16 dưới đây thể hiện phần mô tả chi tiết của chế phẩm và dữ liệu cơ học đối với các polyme được thử nghiệm.

	Mẻ polyme	Kích thước vòng và các chi tiết nạp	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng trong khoảng từ 7 đến 14 ngày (%)	Thương số giải phóng 24 giờ/giải phóng 7 đến 14 ngày
QH13005	RLST0157	Đơn vị vòng 6mm 0,03% trọng lượng 1500µg/đơn vị	5,8	5,2	1,1
QH13006	RLST0157	Đơn vị vòng 5mm 0,03% trọng lượng 1200µg/đơn vị	6,4	5,9	1,1

Bảng 15: Các mẻ polyme được sử dụng cho nghiên cứu thứ hai ở cừu.

Số mẻ	Mô tả chi tiết chế phẩm (hỗn hợp khô)	Các đặc tính cơ học			
		Môđun đàn hồi (MPa)	Nạp ở áp lực gãy (N)	Ứng suất căng ở	Ứng suất căng ở 500% (%)

				lượng nạp tối đa (MPa)	
RLST0157	N/A	32,32	337,41	16,51	1115,92
QH13005	Quinagolit HCl 2,4% trọng lượng Avicel PH101 97,6% trọng lượng	32,94	411,44	14,69	1143,55
QH13006	Quinagolit HCl 2,4% trọng lượng Avicel PH101 97,6% trọng lượng	34,37	306,08	15,10	1065,77

Bảng 16: Mô tả chi tiết hỗn hợp trộn khô và các đặc tính cơ học của chế phẩm được sử dụng trong nghiên cứu thứ hai ở cừ.

Các vòng dùng trong âm đạo được đặt vào cừ và lượng quinagolit được giải phóng *in vivo* được giám sát trong thời gian 28 ngày. Các kết quả của nghiên cứu này ở cừ được thể hiện trong bảng 17 dưới đây và được minh hoạ trên Fig.8.

Số mề	Liều (mcg)	Quinagolit được giải phóng (mcg)	Sự giải phóng trung bình hàng ngày trong 28 ngày (mcg)
QH13005	1500	580,8	20,7
QH13006	1100	464,9	16,6

Bảng 17: Sự giải phóng của quinagolit *in vivo* trong thời gian 28 ngày trong nghiên cứu thứ hai ở cừ.

Đối với mục đích so sánh, sự giải phóng *in vitro* của quinagolit ra khỏi QH13005 và QH13006 cũng được thể hiện trên Fig.8.

Tốc độ giải phóng quinagolit hydroclorua trung bình hàng ngày ra khỏi các mề QH12020, QH12022, QH13005 và QH13006, như được tìm thấy trong các nghiên cứu

thứ nhất và thứ hai ở cừ, còn được minh hoạ trên Fig.9 (xem các bảng 14 và 17 đối với liều quinagolit).

Trong các thử nghiệm thứ nhất và thứ hai ở cừ, nồng độ của quinagolit (Q) trong huyết tương được giám sát trong thời gian 28 ngày. Nồng độ của các chất chuyển hoá hoạt động trong huyết tương (M1 và M2: xem Fig.13) cũng được giám sát ở cừ. Các kết quả được minh hoạ trên Fig.10 (xem các bảng 14 và 17 đối với nồng độ quinagolit).

Đã phát hiện ra rằng việc sử dụng vòng dùng trong âm đạo được tạo ra từ các mẻ QH12022, QH12020 và QH13006 đã tạo ra nồng độ quinagolit hầu như không đổi trong huyết tương trong thời gian 28 ngày. Hơn nữa, nồng độ quinagolit trong huyết tương không vượt quá 50pg/ml tại thời điểm bất kỳ trong thời gian nghiên cứu. Nồng độ của các chất chuyển hoá hoạt động M1 và M2 có mặt trong huyết tương ở nồng độ mol thấp hơn khoảng 10 lần so với quinagolit.

Nghiên cứu khác được thực hiện ở cừ để xác định sự giải phóng *in vivo* trong thời gian 35 ngày đối với các vòng polyme với lượng quinagolit được tạo đích khi phân phối 5, 10 và 15µg/ngày. Bảng 18 dưới đây thể hiện tốc độ giải phóng thực đạt được hầu hết giống với đích và mà giải phóng ban đầu vào ngày mà sự giải phóng giảm.

Liều (µg)	Tốc độ giải phóng đích (µg/ngày)	Sự giải phóng ngày 1 (µg)	Sự giải phóng trung bình từ ngày 2 đến ngày 28 (µg/ngày)	Sự giải phóng trung bình từ ngày 2 đến ngày 35 ((µg/ngày)
400 (QH13067)	5	15	4,1	5,4
800 (QH13068)	10	29	10,9	10,4
1100 (QH13069)	15	35	14,8	13,9

Bảng 18: Khả năng giải phóng *In vivo* của vòng dùng trong âm đạo ở cừ.

Bằng cách so sánh với các dữ liệu được thể hiện trong bảng 18, bảng 19 (dưới đây) thể hiện khả năng giải phóng *in-vivo* của vòng dùng trong âm đạo trong nghiên cứu lâm sàng 000155 (nghiên cứu ngẫu nhiên, song song, mù kép, đối chứng giả dược).

Trong nghiên cứu này, ba liều với nồng độ 400, 800, và 1200 μ g quinagolit với tốc độ giải phóng biết trước là 5, 10 và 15 μ g/ngày và vòng dùng trong âm đạo giả dược được dùng trong các khoảng thời gian sau đây: 7 ngày: 12 đối tượng (hoạt động) 14 ngày: 12 đối tượng (hoạt động) 28 ngày: 32 đối tượng (24 hoạt động + 8 giả dược) 35 ngày: 12 đối tượng (hoạt động); 68 nữ giới khoẻ mạnh, 18 đến 40 tuổi với BMI là 18 đến 30kg/m², với chu kỳ kinh nguyệt đều)

Liều lượng (μ g)	Giải phóng đích (μ g/ngày)	Sự giải phóng trung bình 7 ngày (μ g/ngày)	Sự giải phóng trung bình 28 ngày (μ g/ngày)	Sự giải phóng trung bình 35 ngày (μ g/ngày)
400	5	10,4	8,8	9,4
800	10	24,1	12,6	16,8
1200	15	43,4	29,7	21,3

Bảng 19

Các bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng đồ chứa

Các vòng dùng trong âm đạo chứa quinagolit dạng đồ chứa được sản xuất bằng cách sử dụng hỗn hợp tá dược chứa quinagolit HCl với Avicel với nồng độ dược chất 3,5% được tạo hỗn hợp với RLST072 làm lõi và được đồng ép đùn với RLST072 hoặc RLST0047 hoặc RLST0046 làm vỏ hoặc nắp (mà không chứa quinagolit HCl) bao quanh lõi để tạo ra các ống đồng ép đùn mà được cắt thành chiều dài và được tạo thành các vòng.

Tốc độ phân rã đối với các vòng dạng đồ chứa được thể hiện trên Fig.11 và bảng 20 dưới đây.

	Chế phẩm dạng mẽ chứa polyme	Kích thước vòng và lượng nạp	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng trong từ 7 đến 14 ngày (%)	Thương số giải phóng 24 giờ/giải phóng 7 đến 14 ngày
QH13017	Lõi	vòng	1,9	11,4	0,35

	RLST0072/nắp RLST0072	3,5mm 0,1% trọng lượng 2817µg/đơn vị			
QH13018	Lõi RLST0072/nắp RLST0047	vòng 3,5mm 0,1% trọng lượng 2616µg/đơn vị	2,5	8,6	0,20
QH13019	Lõi RLST0072/nắp RLST0046	vòng 3,5mm 0,1% trọng lượng/ 2641µg/đơn vị	2,6	7,5	0,22
QH13020	Lõi RLST0072/nắp RLST0046	vòng 3,5mm 0,1% trọng lượng/ 2269µg/đơn vị	1,2	6,9	0,16
QH13021	Lõi RLST0072/nắp RLST0046	vòng 3,5mm 0,1% trọng lượng/ 3822µg/đơn vị	0,2	3,8	0,09
QH13022	Lõi RLST0072 /nắp RLST0047	vòng 3,5mm	0,7	6,1	0,13

		0,1% trọng lượng/ 3664µg/đơn vị			
QH13023	Lõi RLST0072 /nắp RLST0072	vòng 3,5mm 0,1% trọng lượng/ 3115µg/đơn vị	1,2	7,3	0,14
QH13024	Lõi RLST0072/đối chứng không chứa nắp	vòng 3,5mm 0,1% trọng lượng/ 4546µg/đơn vị	5,6	8,2	0,31

Bảng 20: Mô tả chi tiết chế phẩm và sự giải phóng đối với vòng dạng đồ chứa.

Quan sát được rằng vòng dùng trong âm đạo dạng đồ chứa này có thể tạo ra sự giải phóng hầu như bậc zero với ít hoặc không có sự giải phóng nổ và sự giải phóng trạng thái ổn định thấp. Thương số của % giải phóng 24 giờ được chia theo % dược chất được giải phóng từ 7 đến 14 ngày đối với các vòng dạng đồ chứa tất cả là rất thấp (0,09 đến 0,35).

Trung bình (SD)	C _{MAX} (pg/mL)	T _{MAX} (ngày) [^]	AUC ngày 0 đến 28 (Hpg/mL)	T _{1/2} (giờ)
400µg	3,4 (1,8)	2	738 (236)	14 (5)
800µg	5,3 (2,4)	2	1497 (379)	
1200µg	10,9 (4,5)	1,5	3297 (1040)	

[^]trung bình

Lưu ý: Chữ số ngoài dấu ngoặc đơn thể hiện trị số trung bình; chữ số bên trong dấu ngoặc đơn thể hiện độ lệch chuẩn.

Bảng 21: Bảng tổng kết về sự biến đổi PK đối với quinagolit được dùng bởi vòng dùng trong âm đạo trong nghiên cứu lâm sàng 000155.

Theo quá trình dùng trong âm đạo, nồng độ quinagolit trong huyết tương gia tăng đạt đến tối đa ở khoảng 37 đến 39 giờ với việc giảm chậm tiếp theo cho đến khi vòng được lấy ra (xem Fig.15). Thời gian trung bình để đạt đến nồng độ trong huyết thanh tối đa là tương tự giữa tất cả ba nhóm liều nhưng với sự thay đổi giữa các cá thể đáng kể. C_{max} gia tăng với sự gia tăng liều trong khi các ước tính chu kỳ nửa phân rã kết thúc trung bình thích hợp giống nhau trong tất cả ba liều (Bảng 21: trên đây).

Điều biến các đặc tính cơ học

Sự phát triển hơn nữa tác động đến sự điều biến làm tròn định tâm của các đặc tính cơ học của polyme. Đã phát hiện ra rằng RLST0157 (có môđun Young khoảng 52MPa) tạo ra bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng vòng tương đối cứng. Có sự quan tâm để phát triển các chế phẩm khác với độ cứng giảm mà có thể chứng tỏ tiện lợi đối với người sử dụng cuối cùng.

Bảng 22 dưới đây đưa ra phần mô tả chi tiết về các polyme hơn nữa mà được sản xuất.

Mê polyme	Chế phẩm polyme ban đầu (% trọng lượng)	Hàm lượng mảnh cứng (% trọng lượng) ¹
RLST0157	DMDI 41,0% - pentandiol 13,9% - PPG2000 30,7% - PPG-PEG-PPG2000 14,4%,	55
RLST0208	DMDI 34,5% - pentandiol 10,9% - PPG2000 41,5% - PPG-PEG-PPG2000 13,1%,	45
RLST 0210	DMDI 37,7% - pentandiol 12,3% - PPG2000 37,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	50
RLST0211	DMDI 39,0% - pentandiol 13,0% - PPG2000 35,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	52
RLST0212	DMDI 38,3% - pentandiol 12,7% - PPG2000	51

	36,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	
RLST0213	DMDI 37,0% - pentandiol 12,0% - PPG2000 38,0% - PPG-PEG-PPG2000 13,0%,	49

¹ Hàm lượng đoạn cứng là % tổ hợp theo trọng lượng của các thành phần diol và diisoxyanat.

Bảng 22: Polyme được sản xuất trong quá trình nghiên cứu các đặc tính cơ học

Các đặc tính cơ học của các polyme này được thử nghiệm và các kết quả so với RLST0157 được thể hiện trong bảng 23 dưới đây.

Chất đàn hồi	Đoạn cứng (%)	Môđun đàn hồi (MPa)	Ứng suất căng ở trạng thái 500% (MPa)	Ứng suất căng tối đa (%)
RLST0157	57	52	N/A	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

Bảng 23: Các đặc tính cơ học của các polyme khác nhau.

Như có thể nhìn thấy được từ bảng trên đây, tất cả polyme được thử nghiệm thể hiện các trị số môđun đàn hồi thấp hơn so với RLST0157. Dựa vào các dữ liệu cơ học, RLST0210 được chọn để nghiên cứu hơn nữa như polyme dẫn đầu để sản xuất thử nghiệm lâm sàng.

Phân tích cơ học động

Phân tích cơ học nhiệt động của các mẫu được thực hiện theo chế độ sức căng (Bảng 24).

Mẻ polyme	Hàm lượng đoạn cứng (%)	T _g (°C)	T _{m1} (°C)
RLST0208	46	-41	21
RLST0213	49	-43	28
RLST0210	50	-43	26

RLST0212	51	-41	32
RLST0211	52	-42	33
RLST0157	57	-40	40

Bảng 24. Sự chuyển tiếp nhiệt của các polyme ví dụ như được xác định bởi DMA

Nhiệt độ chuyển tiếp thủy tinh (T_g) và nóng chảy (T_{m1} , T_{m2}) được quan sát trong tất cả các polyme ví dụ. Tất cả polyme chứng minh T_g khoảng -40°C tương ứng với đoạn mềm vô định hình. Sự gia tăng T_{m1} từ từ được quan sát như lượng đoạn cứng gia tăng.

Đã quan sát được rằng đỉnh nóng chảy là đặc biệt rộng đối với polyme RLST0208 (46% đoạn cứng). Copolyme khối polyuretan hiếm khi tách pha hoàn toàn nhưng hơn là trải qua sự trai lớp chất lỏng-chất lỏng. Hiện tượng này có thể khiến cho khó gán một cách rõ ràng các đỉnh nóng chảy khác với gán chúng để kết tinh các đoạn diol lỏng và các đoạn chứa carbamat (đoạn cứng).

Phân tích sắc ký thẩm thấu gel (GPC)

Việc phân tích trọng lượng phân tử của các polyme ví dụ được thực hiện bởi GPC (xem bảng 25).

Mẫu	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST0208-003 REX A	57000	35400	1,60
RLST0208-003 REX B	57400	35600	1,61
Trung bình	57232	35537	1,61
Mẫu	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST0210-001 REX A	78200	48900	1,60
RLST0210-001 REX B	77900	48100	1,62
Trung bình	78000	48000	1,61
Mẫu	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST211-001 A	60500	41000	1,45
RLST211-001 B	62000	41900	1,48
Trung bình	61300	41800	1,47

Mẫu	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST212-001 A	N/A	N/A	N/A
RLST212-001 B	N/A	N/A	N/A
Mẫu	Mw (Da)	Mn (Da)	PDI
RLST0213-001 REX A	67300	42600	1,58
RLST0213-001 REX B	66500	42200	1,60
Trung bình	66900	42400	1,58

Bảng 25: Các trọng lượng phân tử như được xác định bởi GPC

Không có sự khác nhau đáng kể nào về chỉ số đa phân tán (PDI) của các polyme ví dụ và sự thay đổi được quan sát về số dư sai số 20% được mong đợi. GPC của chất đàn hồi RLST0212-001 không được chạy cho lượng mẫu không đủ.

Chế phẩm tạo hạt ướt

Để cải thiện tính đồng nhất về hàm lượng của quinagolit trong polyme mạch thẳng và tạo điều kiện thuận lợi cho việc kiểm soát hơn nữa trong quá trình giải phóng nỏ ban đầu, chế phẩm tạo hạt ướt được phát triển (sử dụng RLST0210 làm polyme cơ sở). Chế phẩm sử dụng các tá được mà gắn kết với được chất và cản trở sự giải phóng của nó. Các chất kết dính khác nhau ban đầu như Zein, PVP K10 và etyl xenluloza được thử nghiệm đối với khả năng thích hợp của chúng. Do bản chất hoà tan trong nước của chúng, Zein và PVP K 10 được loại bỏ. Tuy nhiên, chế phẩm tạo hạt ướt dựa trên etyl xenluloza được phát hiện là có hiệu quả trong việc làm giảm đến mức tối thiểu sự giải phóng nỏ. Các nồng độ etyl xenluloza khác nhau được thử nghiệm và hàm lượng tối ưu 7% trọng lượng như được chọn đối với các mẻ tiếp theo.

Mặc dù việc tạo hạt ướt đã cải thiện đáng kể tính đồng nhất về hàm lượng, đã phát hiện ra rằng do điện tích tĩnh điện trong bột, dòng bột từ các chế phẩm này là dòng lạc. Để chỉnh lưu vấn đề này silic oxit hun khói (tên thương mại Aerosil®) được hợp nhất ở 1,5% trọng lượng. Điều này đã cải thiện khả năng chảy cũng như tính đồng nhất về hàm lượng của sản phẩm cuối cùng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phần mô tả chi tiết về chế phẩm và dữ liệu cơ học đối với tất cả các mẻ phát triển RLST0210 được thử nghiệm được thể hiện trong bảng 26 dưới đây và các đặc tính giải phóng của chúng có thể được tìm thấy trong bảng 27. Đã phát hiện ra rằng tổ hợp của chế phẩm tạo hạt ướt polyme và quinagolit làm giảm đáng kể thương số của % giải phóng 24 giờ được chia theo % được chất được giải phóng trong khoảng từ 7 đến 14 ngày đối với các chế phẩm này (0,24 đến 0,33).

Số mẻ	Mô tả chi tiết chế phẩm (chế phẩm tạo hạt ướt)	Các đặc tính cơ học			
		Mô đun đàn hồi (MPa)	Lượng nạp áp lực phá vỡ (N)	Ứng suất căng ở lượng nạp tối đa (MPa)	Ứng suất căng ở 500% (%)
QH1 3058	*Quinagolit HCl 0,05% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 92,95% trọng lượng	29,77	148,68	14,59	7,46
QH1 3059	*Quinagolit HCl 0,12% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 92,88% trọng lượng	27,33	171,54	15,02	7,32
QH1 3060	*Quinagolit HCl 0,5% trọng lượng, Etylxenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 92,50% trọng lượng	31,06	153,56	13,33	6,96
QH1 3061	*Quinagolit HCl 0,66% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel	28,31	182,53	15,67	7,68

	92,34% trọng lượng				
QH1 3062	*Quinagolit HCl 6,0% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 87% trọng lượng	27,54	170,43	15,03	7,71
QH1 3063	*Quinagolit HCl 33,33% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 59,67% trọng lượng	25,01	164,54	14,78	7,54
QH1 3067 R	*Quinagolit HCl 1,65% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 91,35% trọng lượng	27,00	168,70	16,72	8,26
QH1 3068 R	*Quinagolit HCl 3,3% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 89,70% trọng lượng	23,10	192,18	14,82	7,29
QH1 3069 R	*Quinagolit HCl 6,6% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Avicel 86,40% trọng lượng	27,90	202,31	14,84	7,29
QH1 4021 R	*Quinagolit HCl 0,9% trọng lượng, Etylxenluloza (EC) 7% trọng lượng, Aerosil 1,5% trọng lượng,	24,01	193,21	14,72	6,08

	Avicel 90,60% trọng lượng				
QH1 4022 R	*Quinagolit HCl 1,8% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Aerosil 1,5% trọng lượng, Avicel 89,70% trọng lượng	25,03	209,41	15,74	5,97
QH1 4023 R	*Quinagolit HCl 2,7% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Aerosil 1,5% trọng lượng, Avicel 88,80% trọng lượng	23,34	192,09	13,98	6,27
QH1 4024 R	*Quinagolit HCl 0,833% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Aerosil 1,5% trọng lượng, Avicel 90,667% trọng lượng	24,92	179,37	15,65	5,93
QH1 4025 R	*Quinagolit HCl 1,667% trọng lượng, Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Aerosil 1,5% trọng lượng, Avicel 89,833% trọng lượng	24,46	180,78	15,80	6,18
QH1 4028	*Quinagolit HCl 2,5% trọng lượng, Etyl	24,65	237,28	17,95	5,97

R	xenluloza (EC) 7% trọng lượng, Aerosil 1,5% trọng lượng, Avicel 89,00% trọng lượng				
---	--	--	--	--	--

*Trong tất cả cả mẻ, IPA được sử dụng làm dung môi tạo hạt mà được làm bay hơi trong quy trình sản xuất.

Bảng 26: Mô tả chi tiết chế phẩm và dữ liệu cơ học đối với các mẻ phát triển RLST0210.

	Chế phẩm là lượng nạp	Dược chất được giải phóng trong 24 giờ đầu (%)	Dược chất được giải phóng từ 7 đến 14 ngày (%)	Thương số giải phóng 24 giờ/giải phóng 7 đến 14 ngày
QH13058	đơn vị vòng 4mm 0,02% trọng lượng, 137µg/đơn vị	15,9	*	*
QH13059	đơn vị vòng 4mm 0,10% trọng lượng, 1008µg/đơn vị	3,6	*	*
QH13060	đơn vị vòng 4mm 0,50% trọng lượng, 4197µg/đơn vị	2,3	*	*
QH13061	đơn vị vòng 4mm (minipig) 0,02% trọng lượng, 218µg/đơn vị	27,4	19.5	0.33
QH13062	đơn vị vòng 4mm (minipig) 0,18% trọng lượng, 1689µg/đơn vị	6,2	10.9	0.28

QH13063	đơn vị vòng 4mm (minipig) 1,00% trọng lượng, 11362µg/đơn vị	1,5	2.6	0.28
QH13067 R	đơn vị vòng 4mm (cừu) 0,02% trọng lượng, 400µg/đơn vị	14,3	25.0	0.24
QH13068 R	đơn vị vòng 4mm (cừu) 0,03% trọng lượng, 800µg/đơn vị	14,4	27.1	0.24
QH13069 R	đơn vị vòng 4mm (cừu) 0,05% trọng lượng, 1200µg/đơn vị	15,6	27.1	0.26
QH13070 R	đơn vị vòng 4mm 0,07% trọng lượng, 1550µg/đơn vị	12,1	18.7	0.29
QH13071 R	đơn vị vòng 4mm 0,10% trọng lượng, 2450µg/đơn vị	5,3	10.3	0.26
QH13072 R	đơn vị vòng 4mm 0,10% trọng lượng, 2500µg/đơn vị	4,9	8.9	0.27
QH13073 X	Cần ép đùn (REX) 0,01% trọng lượng, 200µg/đơn vị	8,5	*	*
QH13074 M	Khối hỗn hợp nóng chảy 0,03% trọng lượng,	3,6	3.0	0.33

	400µg/đơn vị			
QH14021 R	đơn vị vòng 4mm (CTA) 0,02% trọng lượng, 400µg/đơn vị	5,8	9.1	0.29
QH14022 R	đơn vị vòng 4mm (CTA) 0,03% trọng lượng, 800µg/đơn vị	4,5	7.4	0.24
QH14023 R	đơn vị vòng 4mm (CTA) 0,04% trọng lượng, 1200µg/đơn vị	4,3	8.6	0.26
QH14024 R	đơn vị vòng 4mm (Pha I) 0,02% trọng lượng, 400µg/đơn vị	5,3	7.5	0.29
QH14025 R	đơn vị vòng 4mm (Pha I) 0,03% trọng lượng, 800µg/đơn vị	4,4	8.7	0.25
QH14028 R	đơn vị vòng 4mm (Pha I) 0,04% trọng lượng, 1200µg/đơn vị	4,6	8.5	0.26

Bảng 27: Dữ liệu giải phóng đối với các chế phẩm RLST02010 khác nhau được mô tả trong bảng 24.

Để thể hiện các đặc tính cơ học của các vòng *in vivo*, các mẻ QH13067R, QH13068R và QH13069R cũng được đánh giá sau khi được hydrat hoá trong thời gian 48 giờ. Các kết quả được minh hoạ trong bảng 28 dưới đây.

Số mề	Mô tả chi tiết chế phẩm (chế phẩm tạo hạt ướt)	Các đặc tính cơ học			
		Môđun đàn hồi (MPa)	Lượng nạp ở áp lực gây vỡ (N)	Ứng suất căng ở lượng nạp tối đa (MPa)	Ứng suất căng ở 500% (%)
QH13067R	*Quinagolit HCl 1,65% trọng lượng Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng Avicel 91,35% trọng lượng	13,73	143,37	11,99	5,57
QH13068R	*Quinagolit HCl 3,3% trọng lượng Etylxenluloza (EC) 7% trọng lượng Avicel 89,70% trọng lượng	14,26	118,03	11,43	5,49
QH13069R	*Quinagolit HCl 6,6% trọng lượng Etyl xenluloza (EC) 7% trọng lượng Avicel 86,40% trọng lượng	16,29	136,91	11,09	5,46

Bảng 28: Các đặc tính cơ học sau quá trình hydrat hoá 48 giờ.

Đã quan sát được rằng sau quá trình hydrat hoá, môđun đàn hồi của RLST0210 được giảm đến khoảng 13 đến 16MPa. Do đó, sau quá trình hydrat hoá, polyme này có môđun đàn hồi so sánh được với môđun đàn hồi của sản phẩm Nuvaring® có bán sẵn trên thị trường.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme, trong đó bộ sản phẩm này bao gồm:
 - (i) copolyme khối polyuretan thu được bằng cách cho các thành phần dưới đây phản ứng với nhau:
 - (a) poly(alkylen oxit);
 - (b) hợp chất hai chức;
 - (c) isoxyanat hai chức; và
 - (d) tùy ý, copolyme khối bao gồm các khối poly(alkylen oxit); và
 - (ii) hoạt chất dùng trong dược phẩm, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm này được chọn từ nhóm gồm có quinagolit, chất chuyển hoá quinagolit N-desetyl và chất chuyển hoá quinagolit N,N-didesetyl, hoặc muối dược dụng của nó.
2. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm 1, trong đó poly(alkylen oxit) là polyetylen glycol (PEG) hoặc polypropylen glycol (PPG).
3. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm 2, trong đó polypropylen glycol có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 35.000g/mol hoặc khoảng 2.000g/mol.
4. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm 2, trong đó polyetylen glycol có trọng lượng phân tử nằm trong khoảng từ 200 đến 35.000g/mol hoặc trọng lượng phân tử khoảng 2.000g/mol.
5. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó copolyme khối poly(alkylen oxit) bao gồm các khối của polyetylen glycol và polypropylen glycol.
6. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hợp chất hai chức được chọn từ nhóm gồm có diol; diamin; và rượu amino; tùy ý, trong đó diol là diol có từ 3 đến 20 cacbon hoặc hợp chất hai chức được chọn từ nhóm gồm có: 1,4-butandiol; 1,5-pentandiol; 1,6-hexandiol; 1,10-decandiol; 1,12-dodecandiol; và 1,16-hexadecandiol.
7. Bộ sản phẩm được chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó isoxyanat hai chức là diisoxyanat thom hoặc diisoxyanat béo; tùy ý, trong

đó isoxyanat hai chức là diphenylmetan-4,4'-diisoxyanat, dixyclohexylmetan-4,4'-diisoxyanat (MDDI) hoặc hexametylen diisoxyanat (HMDI).

8. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ mol của các thành phần (a) với (b) với (c) nằm trong khoảng từ 0,05-0,75 đến 1 đến 1,00-2,00.

9. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ của các thành phần (a) với (b) với (c) với (d) nằm trong khoảng từ 0,05-0,75 đến 1 đến 1,00-2,00 đến 0,01-0,50.

10. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó tỷ lệ của các thành phần (a) với (b) với (c) với (d) nằm trong khoảng từ 0,05-0,20 đến 1 đến 1,1-1,4 đến 0,03-0,25.

11. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó dụng cụ này thu được bằng cách cho các thành phần (a), (b), (c) và tùy ý (d) phản ứng với nhau với sự có mặt của chất xúc tác; tùy ý, trong đó chất xúc tác là chất xúc tác được tạo thành chủ yếu từ sắt clorua và/hoặc bitmut.

12. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme bao gồm nhiều hơn một copolyme khối polyuretan, trong đó mỗi copolyme khối polyuretan thu được bằng cách cho phản ứng với nhau:

- (a) poly(alkylen oxit);
- (b) hợp chất hai chức;
- (c) isoxyanat hai chức; và
- (d) tùy ý, copolyme khối bao gồm các khối poly(alkylen oxit).

13. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm 12, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme này bao gồm cấu trúc polyme dạng nguyên khối hoặc dạng nền đơn; cấu trúc dạng đồ chứa; cấu trúc dạng lớp, mỗi lớp bao gồm một hoặc nhiều copolyme khối polyuretan; hoặc cấu trúc lõi hoặc lớp bên trong và lớp bên ngoài, nắp, vỏ hoặc lớp phủ.

14. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm 13, trong đó cấu trúc lõi hoặc lớp bên trong được nạp với hoạt chất dùng trong dược phẩm.

15. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm 13, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm không có mặt trong lớp bên ngoài hoặc lớp phủ.
16. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó khi sử dụng, sự giải phóng hoạt chất dùng trong dược phẩm ban đầu là theo thương số giải phóng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 10, thương số giải phóng được tính toán là tỷ lệ phần trăm giải phóng trong khoảng thời gian 24 giờ ban đầu được chia theo tỷ lệ phần trăm giải phóng hoạt chất dùng trong dược phẩm trong khoảng thời gian 7 đến 14 ngày sau khi dùng.
17. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme bao gồm polyme đàn hồi, biến dạng/mềm dẻo và/hoặc mềm.
18. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme có dạng vòng để lồng và/hoặc đặt vào trong khoang âm đạo.
19. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme có môđun đàn hồi nằm trong khoảng từ 5 đến 100MPa; tùy ý trong đó môđun đàn hồi này nằm trong khoảng từ 5 đến 30MPa, nằm trong khoảng từ 10 đến 20MPa hoặc nằm trong khoảng từ 10 đến 20Mpa khi ở trạng thái được hydrat hoá.
20. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme chứa hoạt chất dùng trong dược phẩm ở liều nằm trong khoảng từ 25 đến 15000 μ g; tùy ý trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme chứa hoạt chất dùng trong dược phẩm ở liều nằm trong khoảng từ 200 đến 5000 μ g, khoảng từ 400 đến 1500 μ g, khoảng 200 μ g, khoảng 400 μ g, khoảng 800 μ g, khoảng 1200 μ g, khoảng 2400 μ g hoặc khoảng 3000 μ g hoạt chất dùng trong dược phẩm.
21. Bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó bộ sản phẩm được chất-dùng cụ dạng polyme tạo ra sự giải phóng liên tục hoạt chất dùng trong dược phẩm vào mô âm đạo; tùy ý, trong đó bộ sản phẩm được chất-

dụng cụ dạng polyme giải phóng liên tục hoạt chất dùng trong dược phẩm trong khoảng thời gian khoảng 21, 28 hoặc 35 ngày.

22. Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó khi sử dụng, bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme giải phóng khoảng từ 1 đến 150 μ g hoặc 300 μ g hoặc khoảng từ 1 đến 50 μ g hoạt chất dùng trong dược phẩm/ngày; tùy ý, trong đó bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme giải phóng khoảng 5, khoảng 10, khoảng 15, khoảng 20 hoặc khoảng 30 μ g hoạt chất dùng trong dược phẩm/ngày.

23. Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm được nạp vào trong bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme dưới dạng chế phẩm dạng hạt, ví dụ chế phẩm dạng hạt ướt.

24. Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm được bào chế với một hoặc nhiều tá dược; tùy ý, trong đó các tá dược này được chọn từ nhóm gồm có xenluloza, xenluloza dạng vi tinh thể, các dẫn xuất xenluloza, etyl xenluloza, (hydroxypropyl)metyl xenluloza (HPMC) và hydroxypropyl xenluloza (HPC)), polysacarit, tinh bột được gelatin hoá sơ bộ và pululan, Zein và polyvinylpyrrolidon (PVP).

25. Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm được chọn từ nhóm gồm có quinagolit, muối quinagolit được dụng, quinagolit hydroclorua, chất đồng phân đối ảnh hoạt động bất kỳ, chất đồng phân đối ảnh quinagolit có cấu hình tuyệt đối 3S, 4aS, 10aR và chất đồng phân đối ảnh quinagolit hydroclorua có cấu hình tuyệt đối 3S, 4aS, 10aR.

26. Bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm được nạp vào trong dụng cụ bằng cách sử dụng chất phụ gia khử tĩnh điện; tùy ý, trong đó chất phụ gia khử tĩnh điện là silic oxit hun khói.

27. Phương pháp sản xuất bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme để phân phối hoạt chất dùng trong dược phẩm trong âm đạo, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho phản ứng với nhau:

(a) poly(alkylen oxit);

(b) hợp chất hai chức;

(c) isoxyanat hai chức; và

(d) tùy ý copolyme khối bao gồm các khối poly(alkylen oxit);

để tạo ra copolyme khối polyuretan; và

nạp hoạt chất dùng trong dược phẩm vào trong copolyme khối polyuretan,

trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm này được chọn từ nhóm gồm có quinagolit, chất chuyển hoá quinagolit N-desetyl và chất chuyển hoá quinagolit N,N-didesetyl, hoặc muối dược dụng của nó.

28. Phương pháp theo điểm 27, trong đó copolyme khối polyuretan được tạo ra bằng quy trình ép đùn phản ứng hoặc quy trình theo mẻ.

29. Phương pháp theo điểm 27 hoặc 28, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm được nạp vào trong copolyme khối polyuretan qua quy trình ép đùn nóng chảy.

30. Phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm 27, 28 hoặc 29, trong đó hoạt chất dùng trong dược phẩm được bào chế thành dạng hạt trước khi nạp.

31. Kit bao gồm một hoặc nhiều bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 26 hoặc được tạo ra bằng phương pháp theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 27 đến 30; tùy ý, trong đó kit này còn bao gồm một hoặc nhiều dụng cụ chuyên dùng và/hoặc các hướng dẫn sử dụng.

32. Kit theo điểm 31, trong đó dụng cụ chuyên dùng tạo điều kiện thuận lợi cho việc lồng bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme vào trong khoang âm đạo; tùy ý trong đó bộ sản phẩm dược chất-dụng cụ dạng polyme của kit được nạp trước vào trong hoặc lên dụng cụ chuyên dùng.

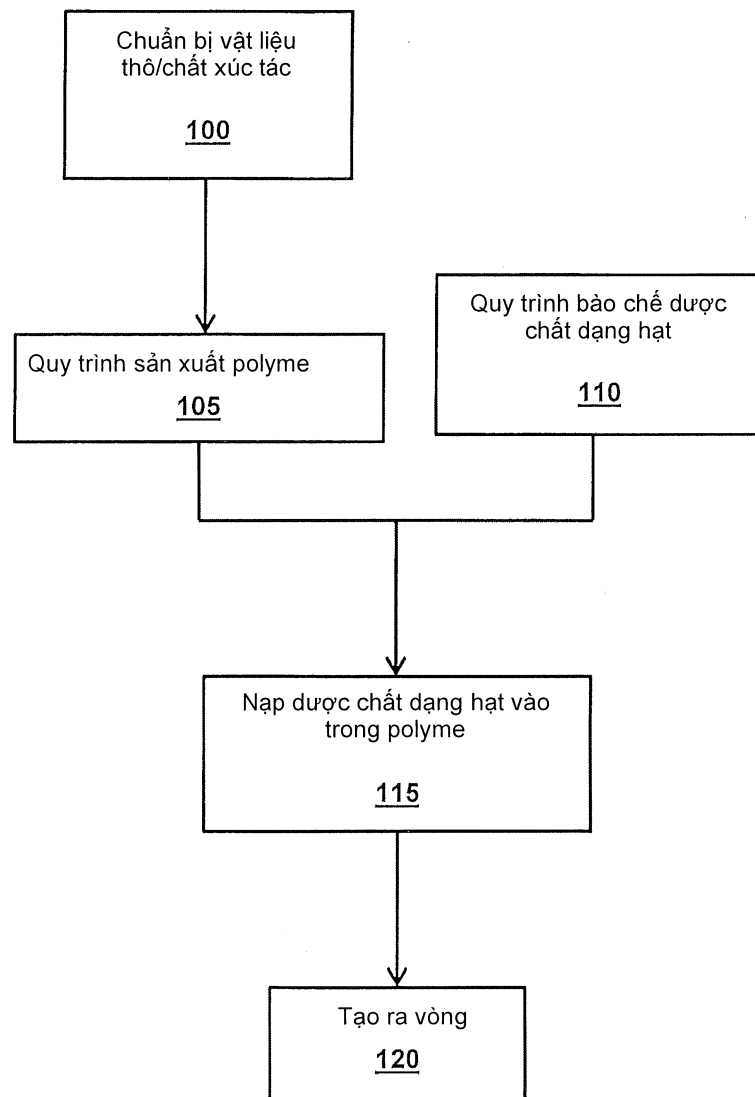


Fig.1

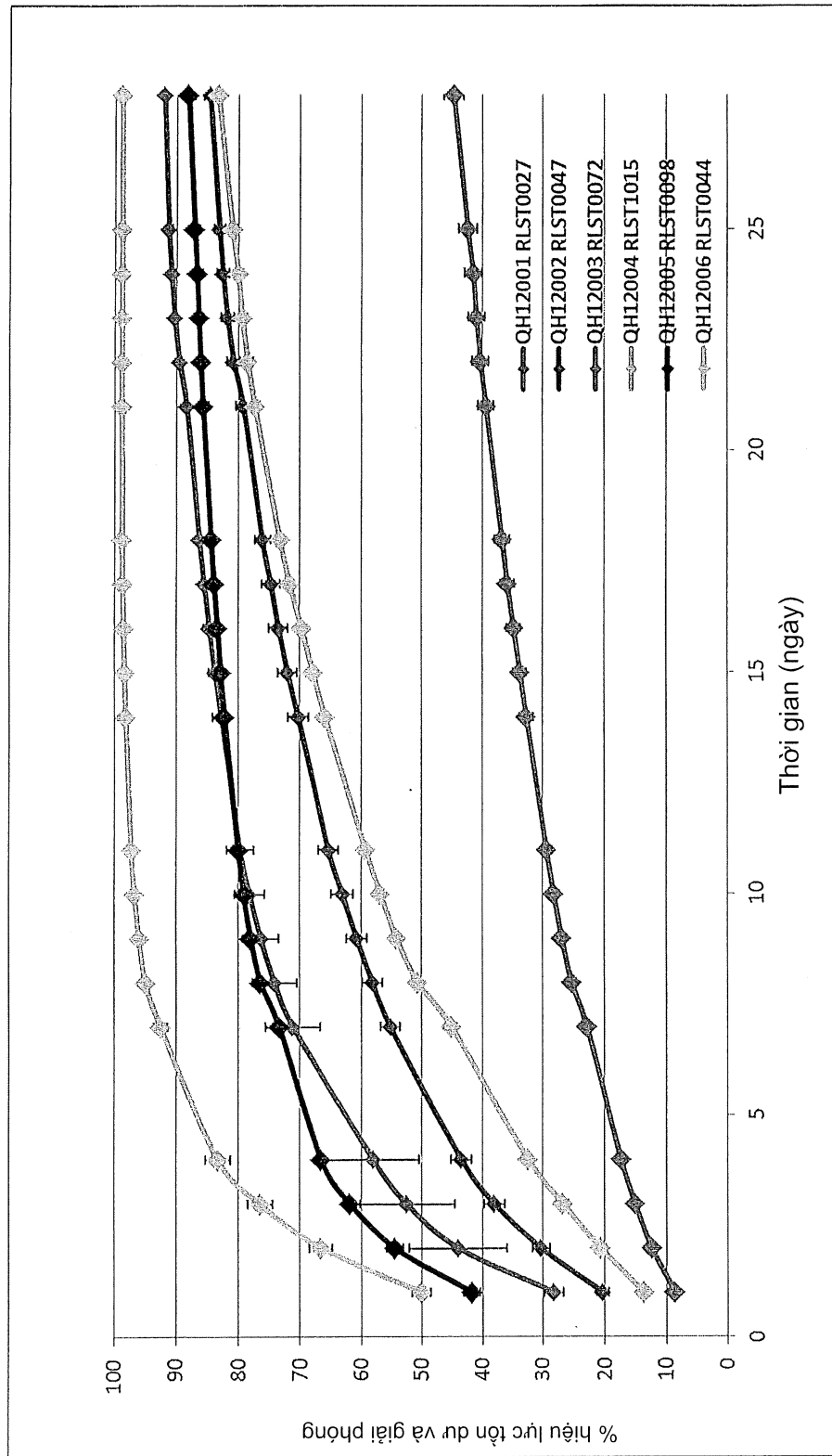


Fig.2

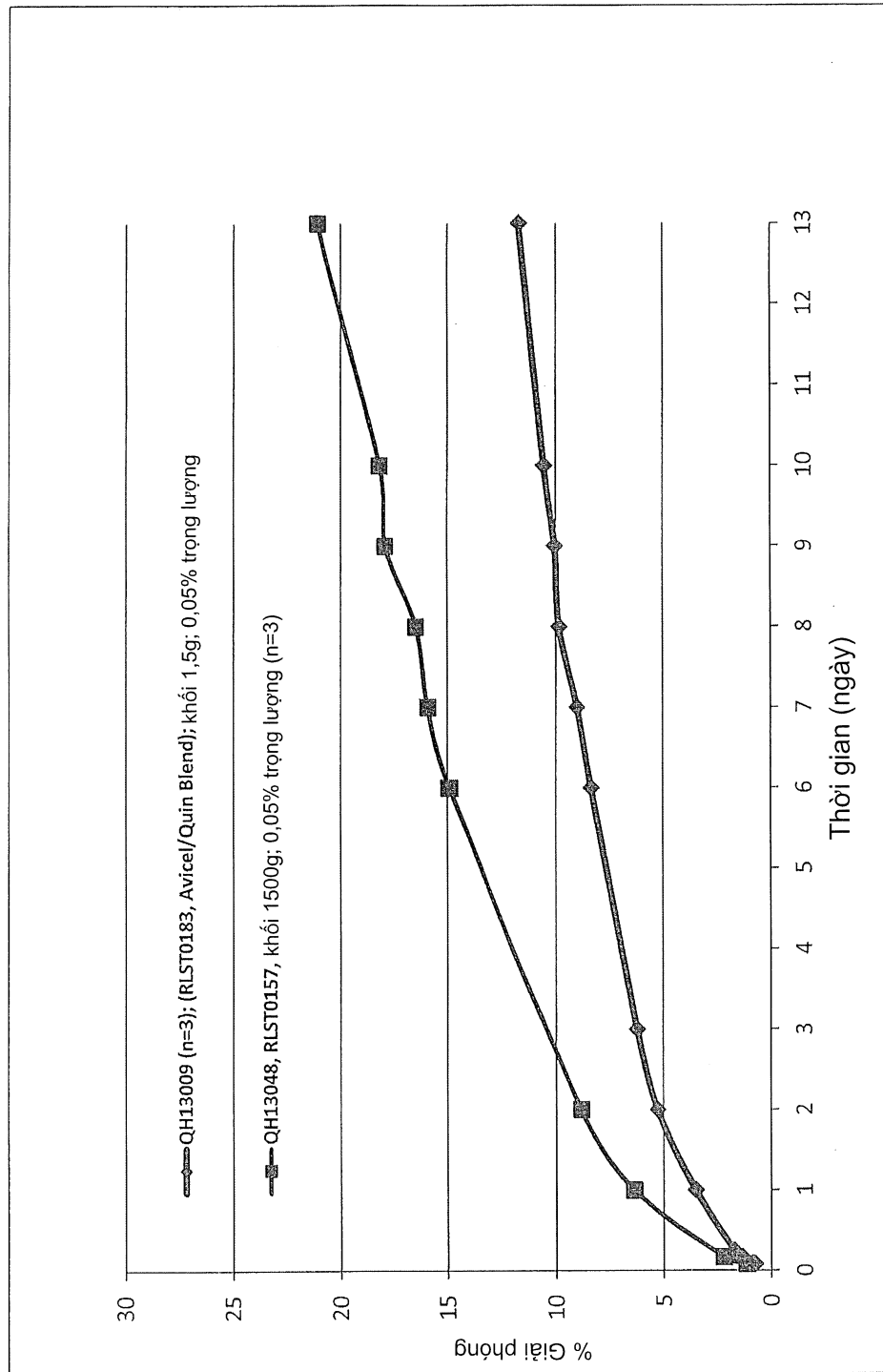


Fig.3

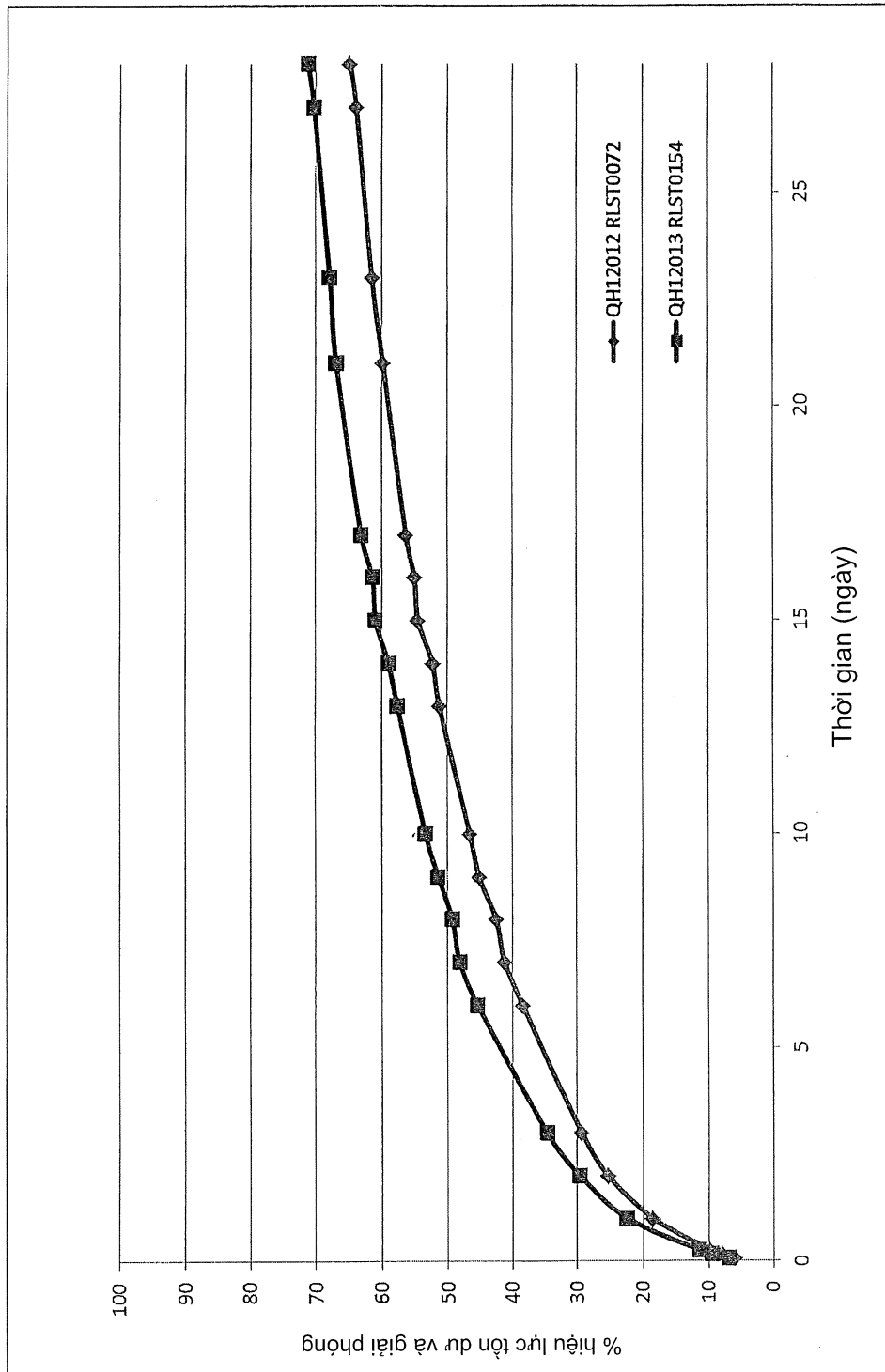


Fig.4

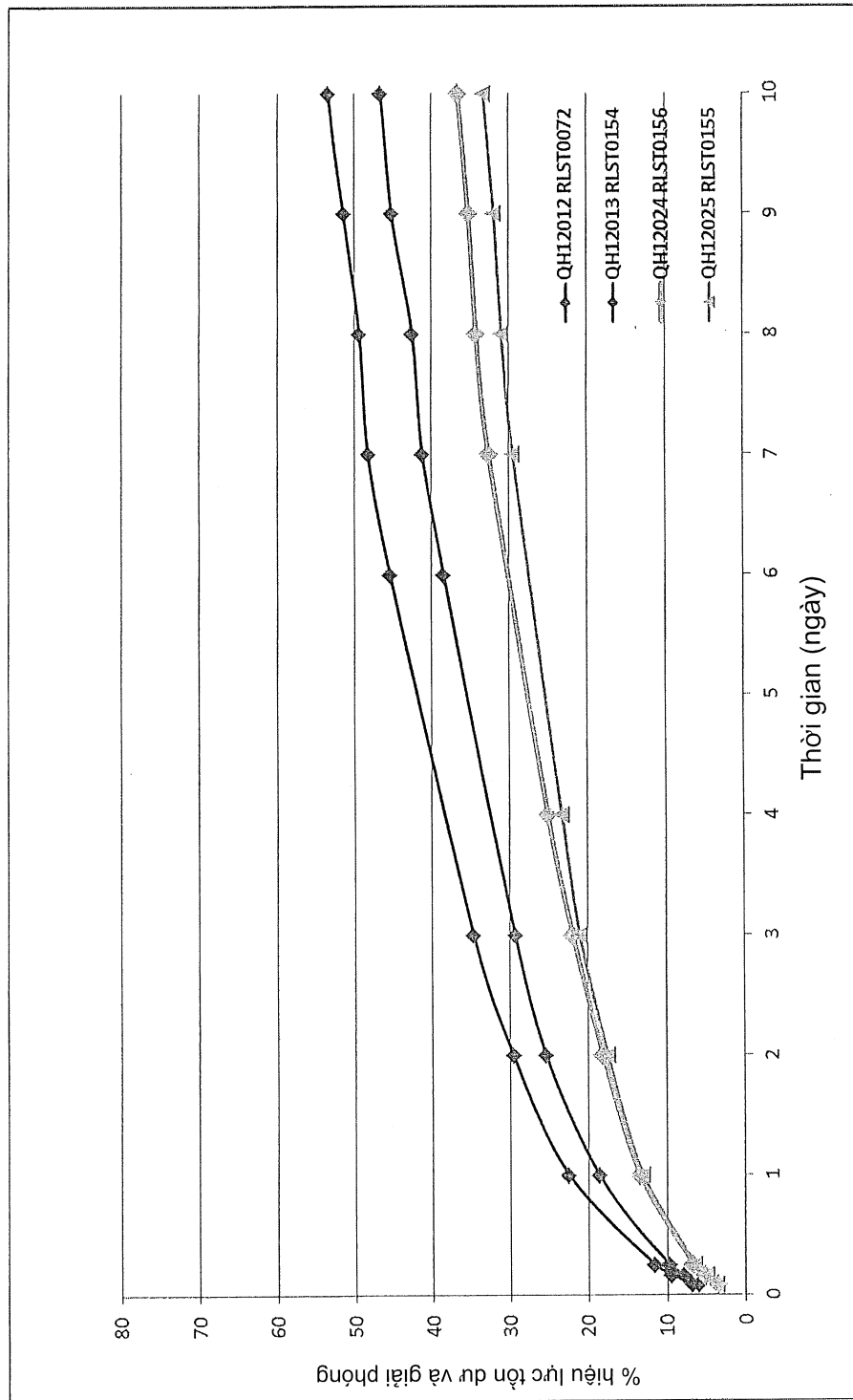


Fig.5

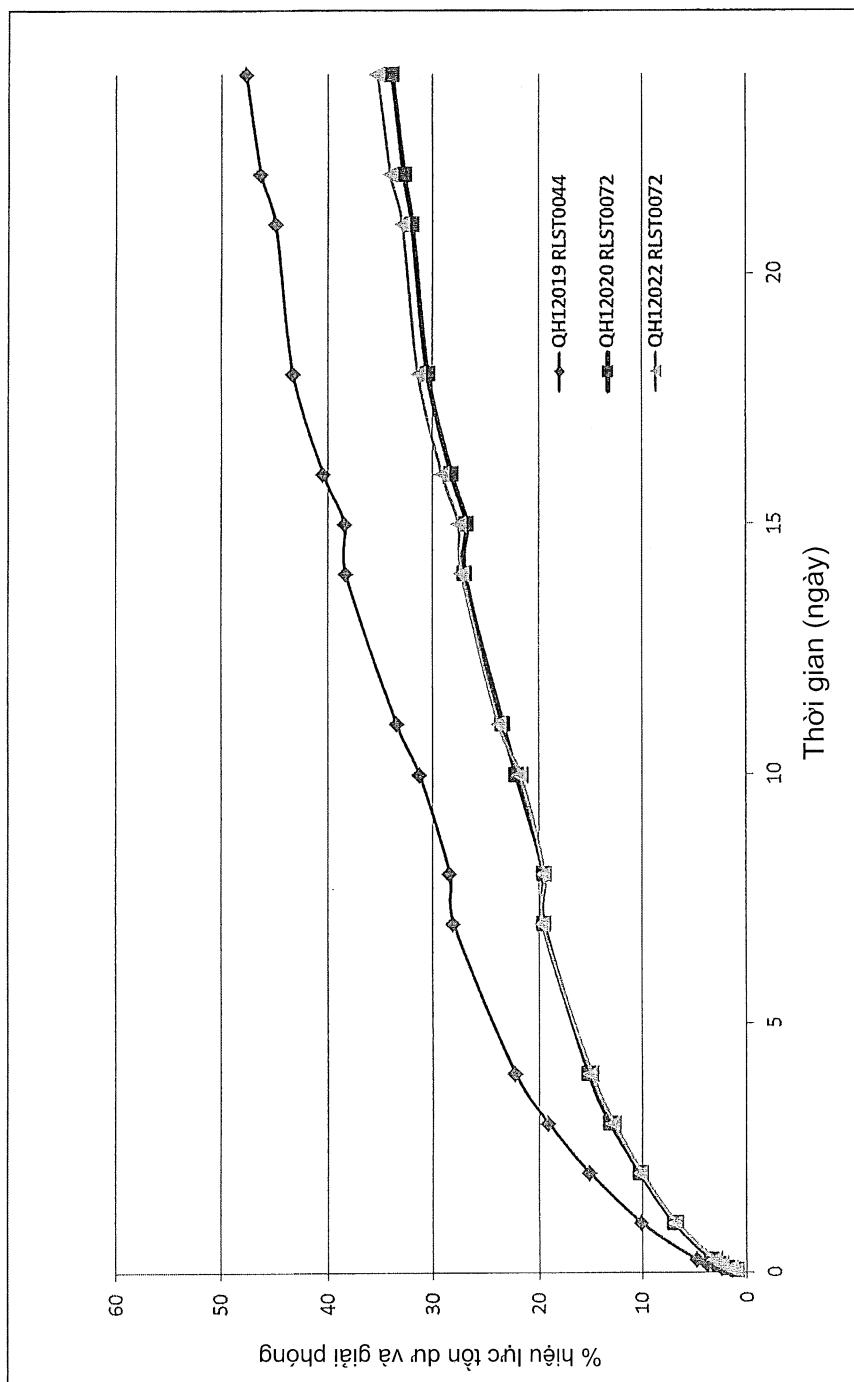


Fig.6

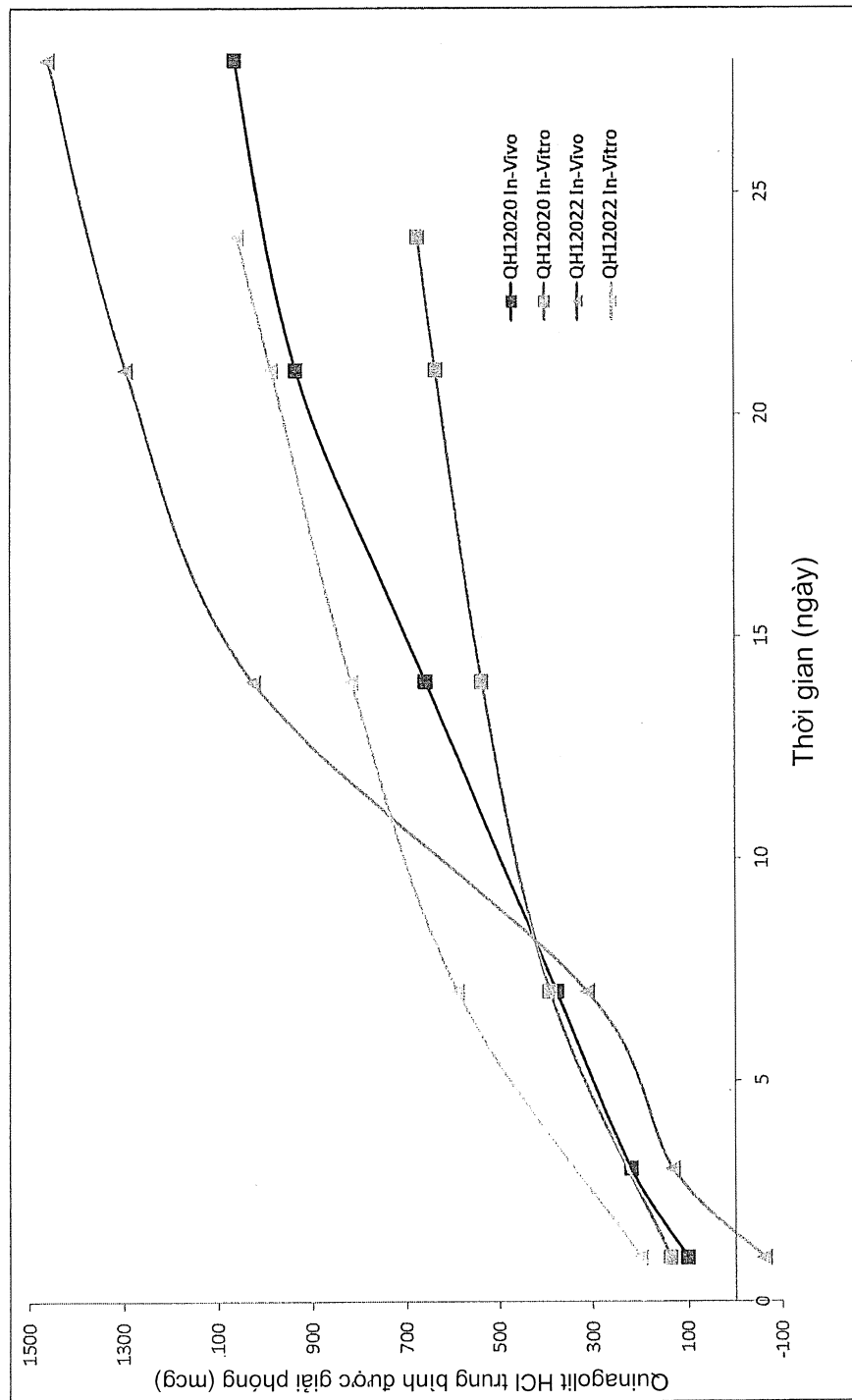


Fig.7

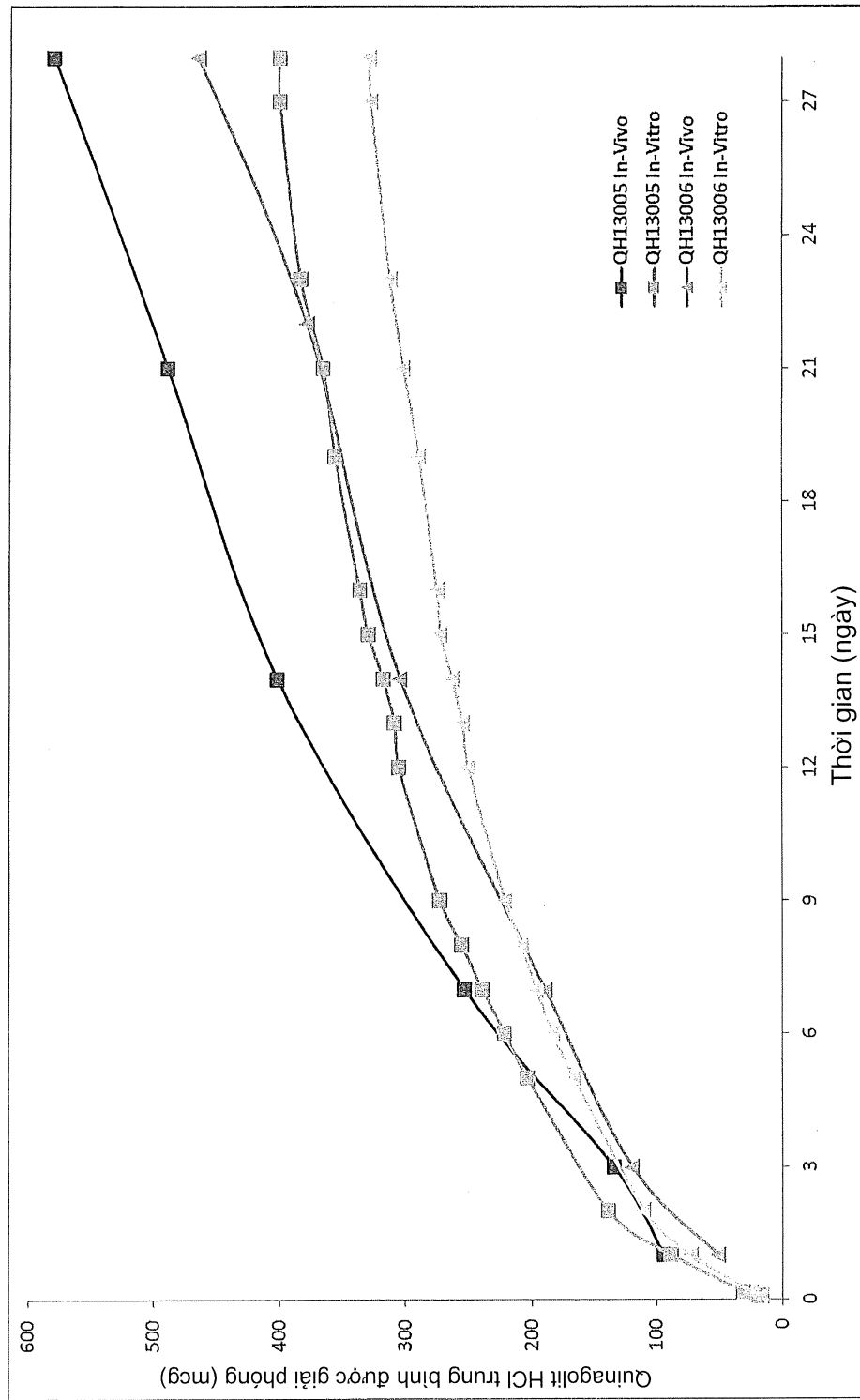


Fig.8

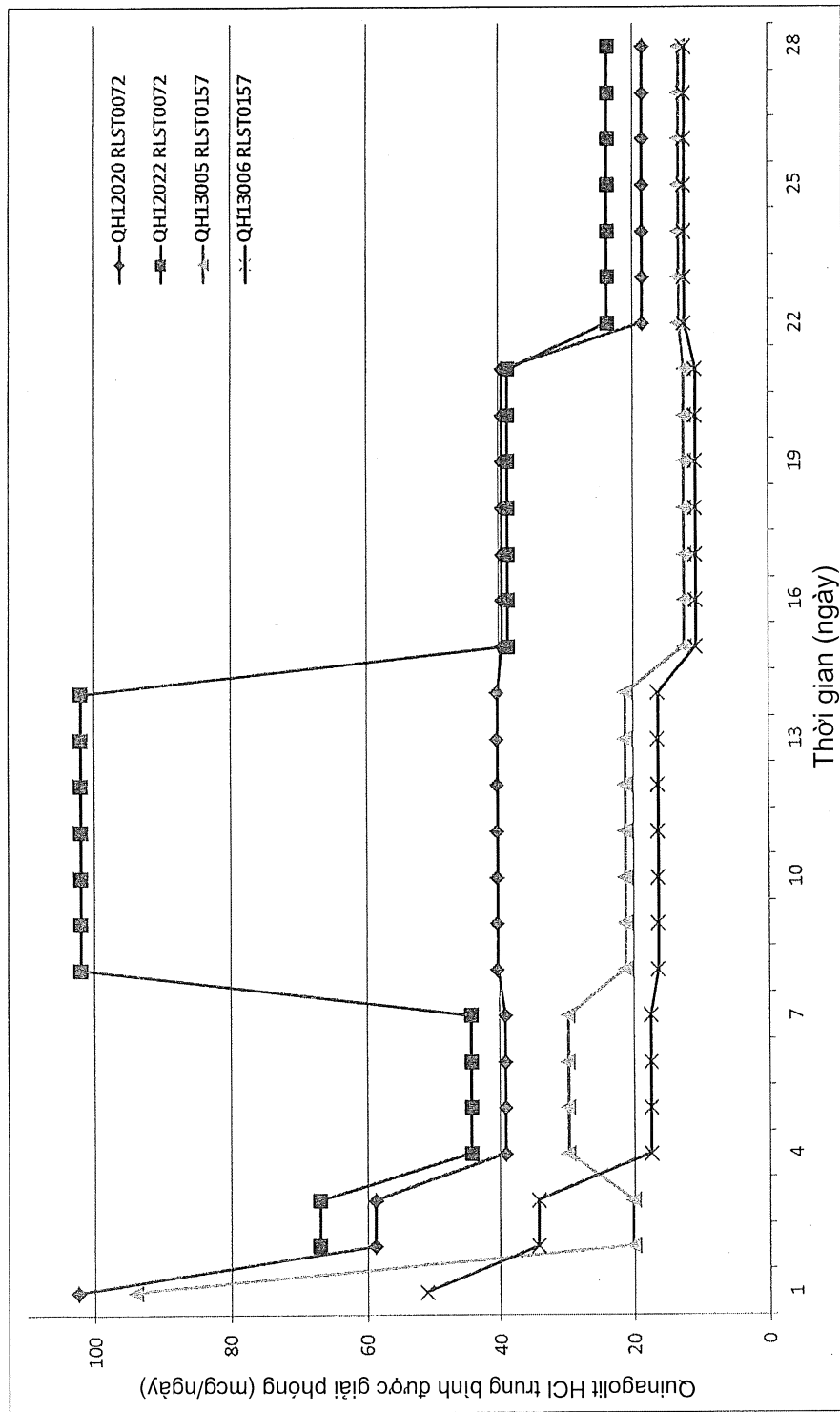


Fig.9

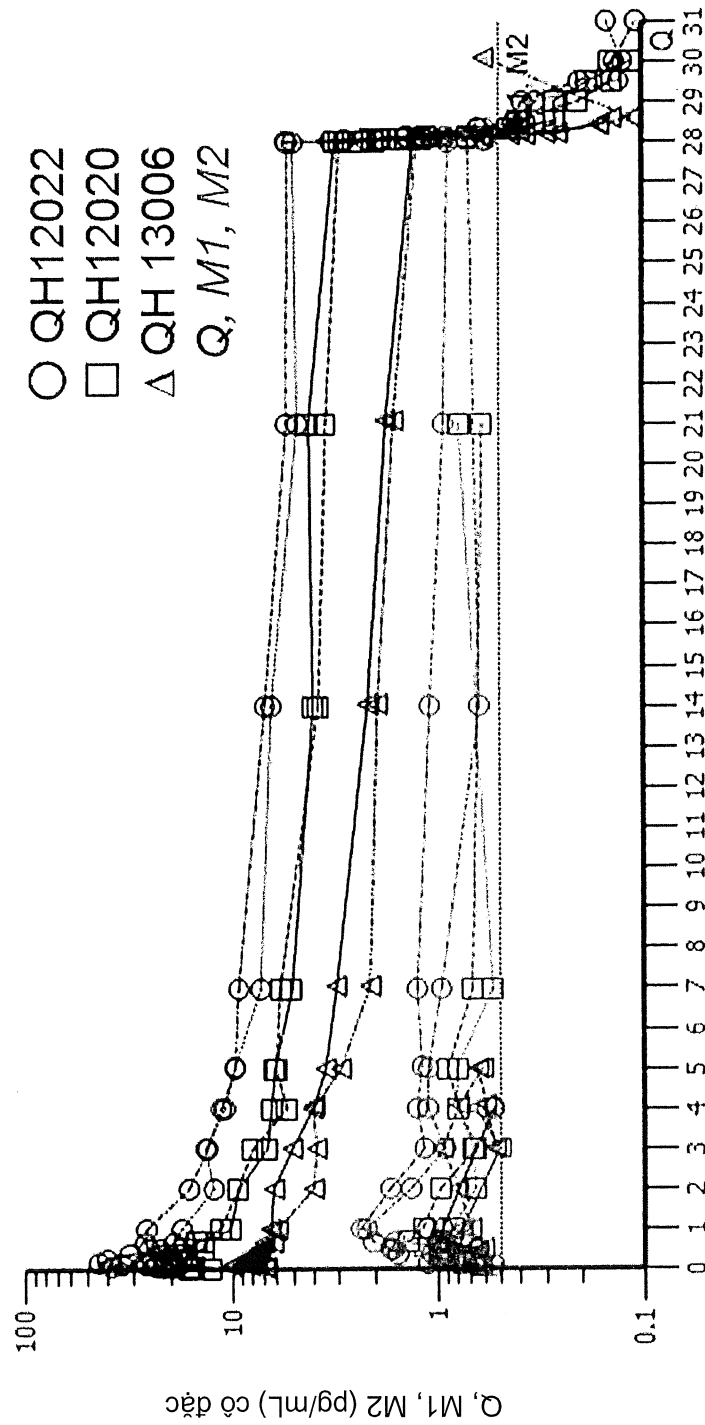


Fig.10

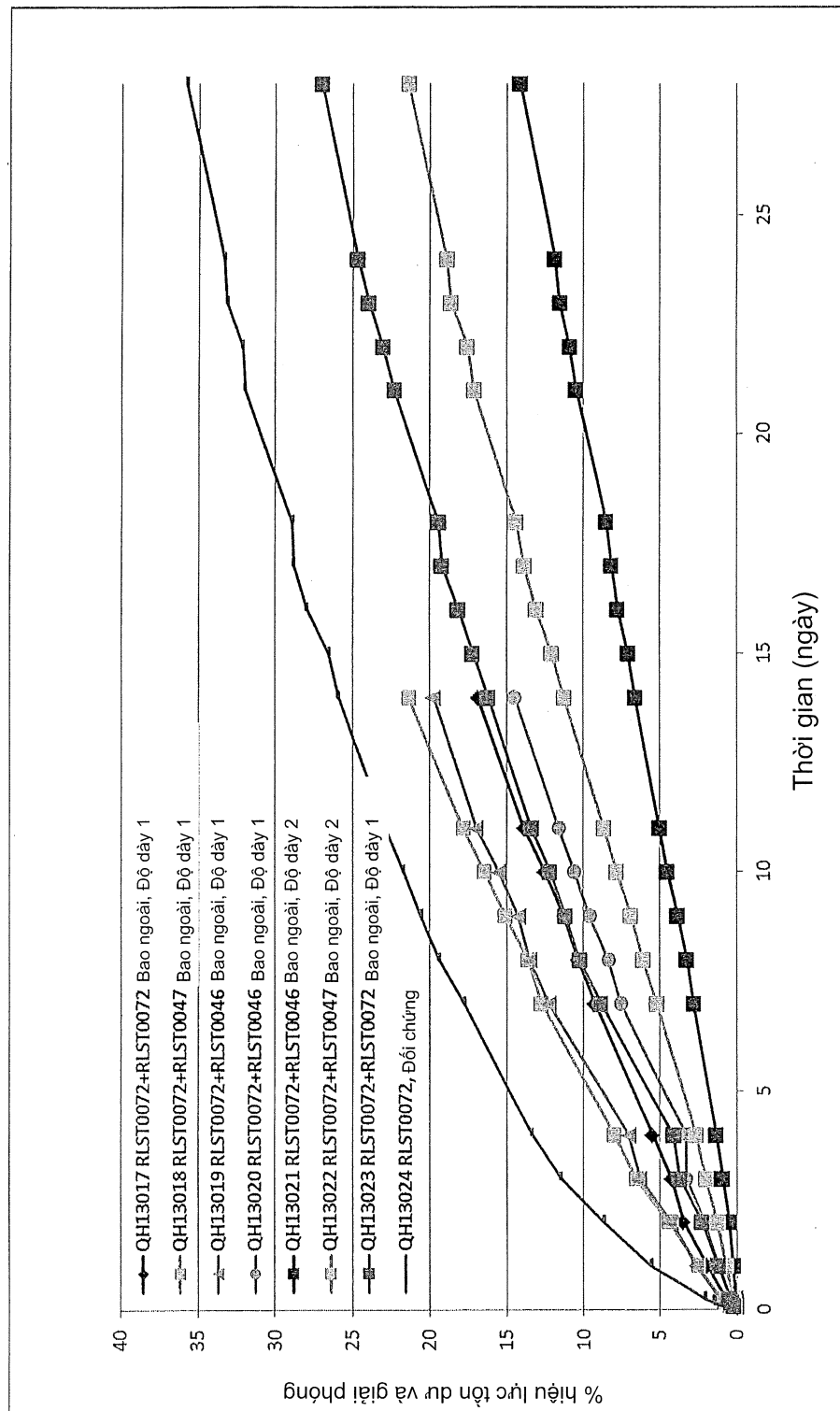


Fig.11

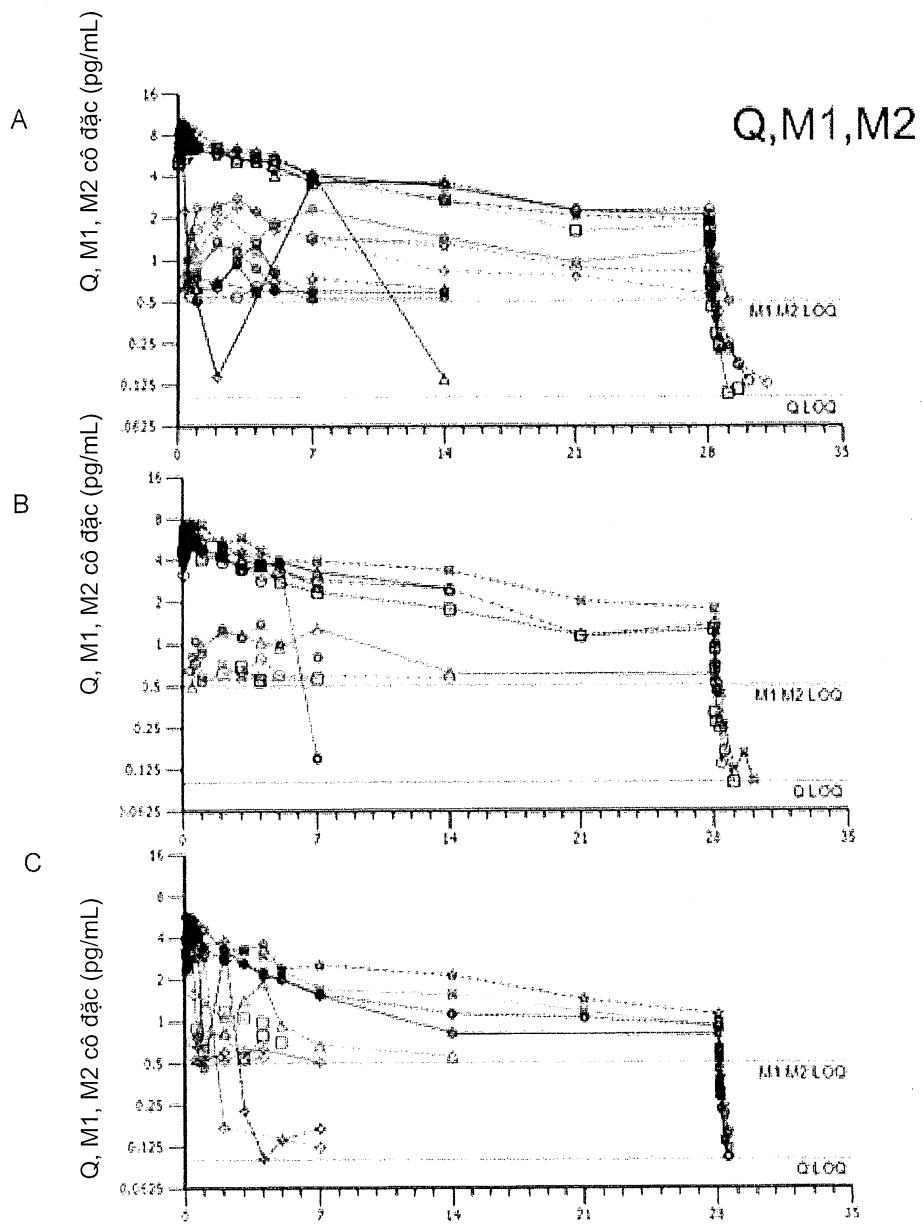


Fig.12A, B và C

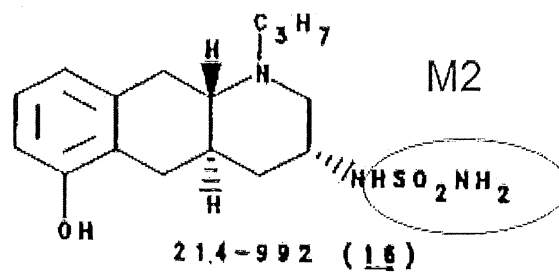
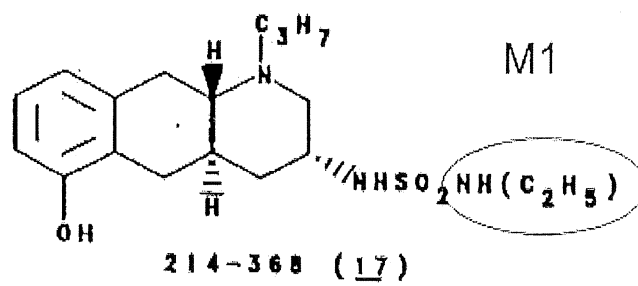


Fig.13

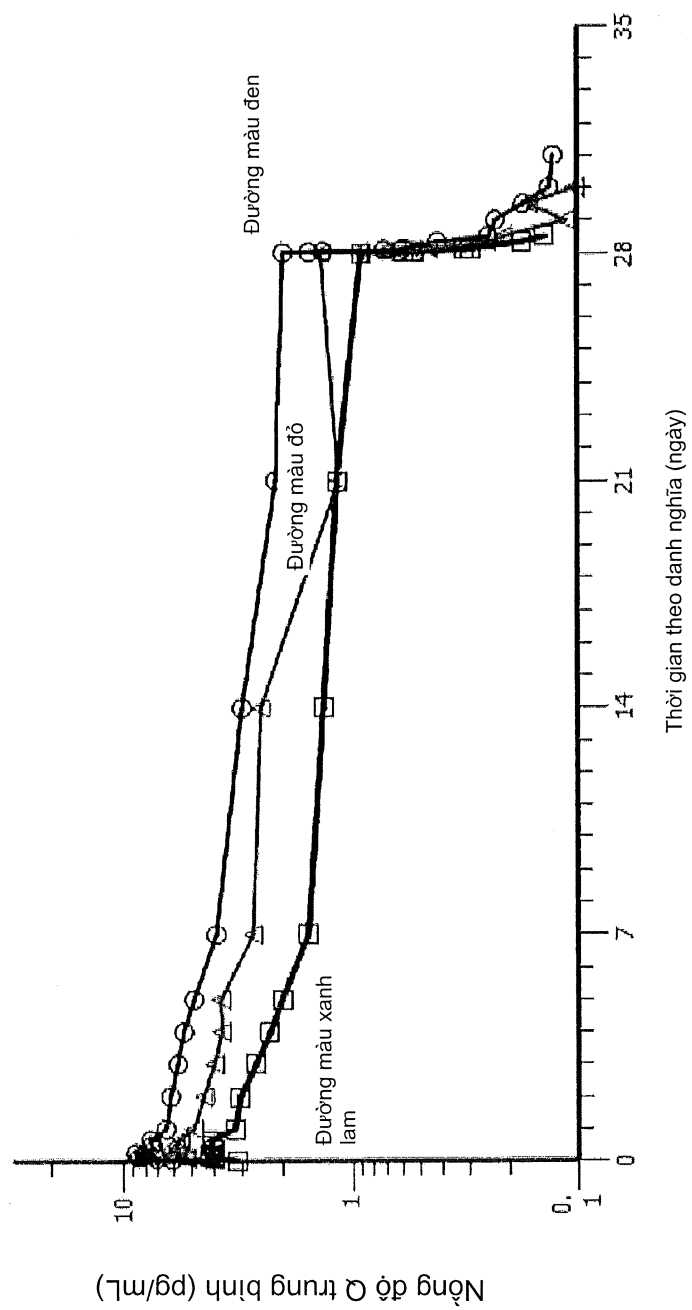


Fig.14

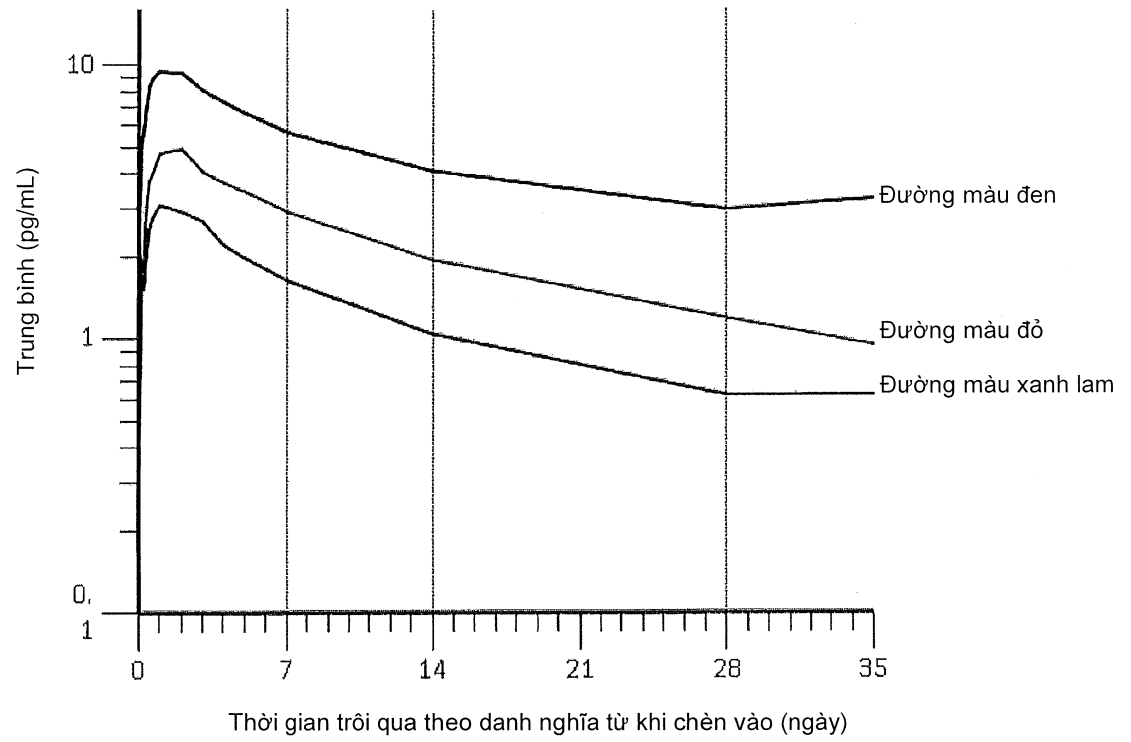


Fig.15

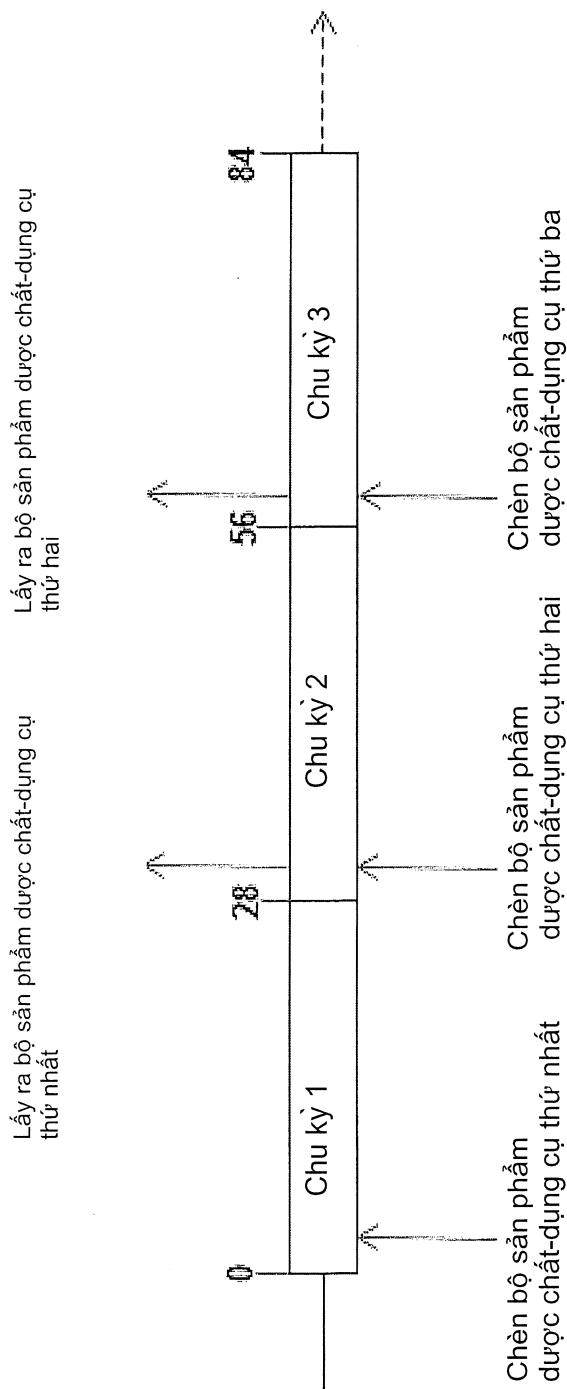


Fig.16