(19)中华人民共和国国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 103153245 A
(43)申请公布日 2013.06.12

(21)申请号 201180031389.0
(22)申请日 2011.06.22
(30)优先权数据
61/357,321 2010.06.22 US
(85)PCT申请进入国家阶段日
2012.12.24
(86)PCT申请的申请数据
PCT/US2011/041444 2011.06.22
(87)PCT申请的公布数据
WO2011/163356 EN 2011.12.29
(71)申请人 特卫华妇女健康有限公司
地址 美国新泽西州
(72)发明人 A·马哈萨布德 J·曹
(74)专利代理机构 上海专利商标事务所有限公司 31100
代理人 沈端
(51)Int.Cl.
A61F 6/14(2006.01)
A61F 5/48(2006.01)
A61K 31/56(2006.01)

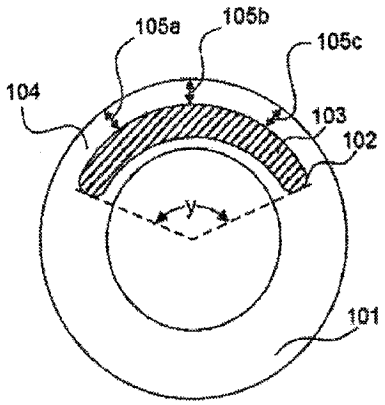
权利要求书2页 说明书45页 附图2页

(54)发明名称

治疗与膀胱过动症相关病症的方法

(57)摘要

本发明涉及治疗膀胱过动症相关病症的方法，该方法包含给予雌性阴道内装置，该阴道内装置包含：(a)环形第一基质，其包含袋及袋壁，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋；及(b)位于袋内的第二基质，其包含抗胆碱能剂。



CN 103153245 A

1. 一种治疗膀胱过动症相关病症的方法，该方法包括给予雌性阴道内装置，该阴道内装置包含：

(a) 包含袋及袋壁的环形第一基质，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋；及

(b) 位于袋内的第二基质，其包含抗胆碱能剂。

2. 如权利要求 1 所述的方法，其中所述第一基质还包含狭缝，该狭缝沿该袋的长度延伸。

3. 如权利要求 1 和 2 中任一项所述的方法，其中所述与膀胱过动症相关的病症选自下组：尿失禁发作、尿急、尿频、不自主的膀胱收缩及膀胱平滑肌松弛。

4. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中给予个体所述阴道内装置历时 1 小时至 6 个月。

5. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中给予个体所述阴道内装置历时 1 天至 1 个月。

6. 如权利要求 1-3 中任一项所述的方法，其中给予个体所述阴道内装置历时 2 天至 2 周。

7. 如权利要求 1-6 中任一项所述的方法，其中所述抗胆碱能剂选自下组：羟丁宁、托特罗定、曲司氯胺、索利那新、达非那新、双环胺、丙胺太林、丙哌维林、氨甲酰甲胆碱、甲基苯羟乙胺、东莨菪碱及其医学上可接受的盐、酯、水合物、前药，或其衍生物。

8. 如权利要求 1-7 中任一项所述的方法，其中所述抗胆碱能剂为羟丁宁。

9. 如权利要求 1-8 中任一项所述的方法，其中所述抗胆碱能剂以 0.1 毫克 / 天至 50 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。

10. 如权利要求 1-9 中任一项所述的方法，其中所述抗胆碱能剂以 1 毫克 / 天至 20 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。

11. 如权利要求 1-10 中任一项所述的方法，其中所述抗胆碱能剂以 4 毫克 / 天至 6 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。

12. 如权利要求 1-11 中任一项所述的方法，其中在给予对象阴道内装置之后，对象中抗胆碱能剂的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 1ng/mL 至 15ng/mL。

13. 如权利要求 1-12 中任一项所述的方法，其中在给予对象阴道内装置之后，对象中抗胆碱能剂的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 4ng/mL 至 12ng/mL。

14. 如权利要求 1-13 中任一项所述的方法，其中在给予对象阴道内装置之后，对象中达到抗胆碱能剂的最大血浆浓度的平均时间 (T_{max}) 为 60 小时至 100 小时。

15. 如权利要求 1-14 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)。

16. 如权利要求 1-15 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 50(h×ng/mL) 至 100(h×ng/mL)。

17. 如权利要求 1-15 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 100(h×ng/mL) 至 300(h×ng/mL)。

18. 如权利要求 1-18 中任一项所述的方法，其中在给予对象阴道内装置之后，对象中抗胆碱能剂代谢物的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 1ng/mL 至 15ng/mL。

19. 如权利要求 1-18 中任一项所述的方法，其中在给予对象阴道内装置之后，对象中

抗胆碱能剂代谢物的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 4ng/mL 至 12ng/mL。

20. 如权利要求 1-19 中任一项所述的方法，其中在给予对象阴道内装置之后，对象中达到抗胆碱能剂代谢物的最大血浆浓度的平均时间 (T_{max}) 为 60 小时至 100 小时。

21. 如权利要求 1-20 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)。

22. 如权利要求 1-21 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 50(h×ng/mL) 至 250(h×ng/mL)。

23. 如权利要求 1-22 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 100(h×ng/mL) 至 200(h×ng/mL)。

24. 如权利要求 1-23 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂代谢物 AUC 与抗胆碱能剂 AUC 的比率为 0.5 至 2.5。

25. 如权利要求 18-24 中任一项所述的方法，其中抗胆碱能剂代谢物为 N- 去乙基羟丁宁。

治疗与膀胱过动症相关病症的方法

技术领域

[0001] 本发明涉及治疗与膀胱过动症相关病症的方法，该方法包含给予雌性阴道内装置，该阴道内装置包含：(a) 环形第一基质，其包含袋及袋壁，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋；及 (b) 位于袋内的第二基质，其包含抗胆碱能剂。

背景技术

[0002] 膀胱过动症（“OAB”）影响全世界数百万个体，其中大部分为女性。患 OAB 的个体中，在排尿期间控制膀胱自主松弛的逼尿肌自发且不自主地收缩，从而导致多种症状如尿失禁、尿急及尿频。

[0003] 目前，通过给予抗胆碱能羟丁宁 (oxybutynin) 来治疗 OAB。羟丁宁会影响逼尿肌肌肉，导致膀胱松弛及随后自发的不自觉收缩还原。

[0004] 目前市售的羟丁宁给药模式包含口服（糖浆或片剂）及透皮贴片，前者以商品名 DITROPAN®（糖浆及片剂，Ortho-McNeil-Janssen Pharmaceutical，Inc.，Titusville，New Jersey）及 Lyrinel XL®（片剂，Janssen-Cilag EMEA，Beerse，Belgium）市售；后者以商品名 OXYTROL®（Watson Pharmaceutical，Inc.，Morristown，New Jersey）市售。口服及透皮给药羟丁宁常会出现有害副作用，例如眼干、头脑昏沉、视力模糊、便秘和 / 或头痛。

发明内容

[0005] 本发明涉及治疗膀胱过动症相关病症的方法，该方法包含给予雌性阴道内装置，该阴道内装置包含：(a) 环形第一基质，其包含袋及袋壁，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋；及 (b) 位于袋中的第二基质，其包含抗胆碱能剂。在一些实施方式中，该第一基质还包含狭缝，其中该狭缝沿该袋的长度延伸。

[0006] 在一些实施方式中，与膀胱过动症相关的病症选自下组：尿失禁发作、尿急、尿频、不自主的膀胱收缩及膀胱平滑肌松弛。

[0007] 在一些实施方式中，给予个体阴道内装置历时 1 小时至 6 个月。在一些实施方式中，给予个体阴道内装置历时 1 天至 1 个月。在一些实施方式中，给予个体阴道内装置历时 2 天至 2 周。

[0008] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂选自下组：羟丁宁、托特罗定、曲司氯胺、索利那新、达非那新、双环胺、丙胺太林、丙哌维林、氨甲酰甲胆碱、甲基苯羟乙胺、东莨菪碱及其医学上可接受的盐、酯、水合物、前药或衍生物。在一些实施方式中，抗胆碱能剂为羟丁宁。

[0009] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 0.1 毫克 / 天至 50 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 1 毫克 / 天至 20 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 4 毫克 / 天至 6 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。

[0010] 在一些实施方式中，在给予个体阴道内装置之后，个体中抗胆碱能剂的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 1ng/mL 至 15ng/mL。在一些实施方式中，在给予个体阴道内装置之后，个

体中抗胆碱能剂的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 4ng/mL 至 12ng/mL。

[0011] 在一些实施方式中，在给予个体阴道内装置之后，个体中达成抗胆碱能剂的最大血浆浓度的平均时间 (T_{max}) 为 60 小时至 100 小时。

[0012] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)。在一些实施方式中，抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 50(h×ng/mL) 至 100(h×ng/mL)。在一些实施方式中，抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 100(h×ng/mL) 至 300(h×ng/mL)。

[0013] 在一些实施方式中，在给予个体阴道内装置之后，个体中抗胆碱能剂代谢物的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 1ng/mL 至 15ng/mL。在一些实施方式中，在给予个体阴道内装置之后，个体中抗胆碱能剂代谢物的平均最大血浆含量 (C_{max}) 为 4ng/mL 至 12ng/mL。在一些实施方式中，在给予个体阴道内装置之后，个体中达成抗胆碱能剂代谢物的最大血浆浓度的平均时间 (T_{max}) 为 60 小时至 100 小时。

[0014] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)。在一些实施方式中，抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 50(h×ng/mL) 至 250(h×ng/mL)。在一些实施方式中，抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积 (AUC) 为 100(h×ng/mL) 至 200(h×ng/mL)。

[0015] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂代谢物 AUC 与抗胆碱能剂 AUC 的比率为 0.5 至 2.5。在一些实施方式中，抗胆碱能剂代谢物为 N- 去乙基羟丁宁。

附图说明

[0016] 图 1 描绘阴道环的俯视图，该环具有包含袋 (102) 的第一基质 (101) 及位于该袋中的第二基质 (103)，其中该袋被袋壁 (104) 包围。袋围绕第一基质周边的长度由变量 (y) 表示。袋壁的厚度均匀，亦即 105a、105b 及 105c 基本上为相同长度。

[0017] 图 2 描绘阴道环的俯视图，该环具有内周 (201)、外周 (202)、内径 (203) 及外径 (204)。

[0018] 图 3A 描绘显示阴道环横截面的侧视图，该环具有包含壁 (303) 及袋壁 (302) 的第一基质 (301) 的横截面，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋。

[0019] 图 3B 描绘显示阴道环横截面的侧视图，该环具有包含袋 (302) 及袋壁 (303) 的第一基质 (301) 及包含抗胆碱能剂且位于该袋中的第二基质 (304)。

[0020] 图 4 描绘阴道环的侧视图，该环具有袋 (402) 的第一基质 (401)，及狭缝 (403)，其中该狭缝沿该袋的长度延伸。

具体实施方式

[0021] 本发明关于治疗膀胱过动症相关病症的方法，该方法包含给予雌性阴道内装置，该阴道内装置包含：(a) 环形第一基质，其包含袋及袋壁，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋；及 (b) 位于袋中的第二基质，其包含抗胆碱能剂。

[0022] 如本文所用，“阴道内装置”指适于放置于阴道中的物体。在一些实施方式中，提供阴道内装置以将抗胆碱能剂给予或施用于对象的阴道和 / 或泌尿生殖道，包括例如雌性的

阴道、子宫颈或子宫。如本文所用，“雌性”是指归类为哺乳动物的任何动物，包括人类及非人类，诸如但不限于家畜及农畜、动物园动物、运动动物及宠物。在一些实施方式中，雌性是指人类雌性。在一些实施方式中，雌性为绝经期女性。在一些实施方式中，雌性为围绝经期女性。

[0023] 在一些实施方式中，雌性是指人类女性，其中该女性满足一个或多个选自以下的准则：(1) 由每周≥ 10 次单纯型或主导型不连续急迫性尿失禁发作组成的主导型或单纯型急迫性尿失禁，(2) 平均排尿频率≥每 24 小时 8 次排出，及 (3) 平均总排出体积≤每 24 小时 3.0L。在一些实施方式中，女性为具有所有三个上文所述准则的人类女性。在一些实施方式中，女性为具有所有三个上文所述准则的人类绝经期或围绝经期女性。

[0024] 如本文所用，术语“给予”指将本发明的阴道内装置与雌性的阴道和 / 或泌尿生殖道接触放置，其中至少一些抗胆碱能剂由阴道内装置转移给雌性。在一些实施方式中，给予指局部给予抗胆碱能剂。在一些实施方式中，给予指全身给予抗胆碱能剂。在一些实施方式中，术语给予指将抗胆碱能剂给予雌性，其中避免抗胆碱能剂的首过代谢。本发明方法治疗与膀胱过动症（“OAB”）相关的病症。术语“治疗”是指治疗性处理及防护性、维持性或预防性手段，其中目标为预防或减缓（减轻）OAB 的不当生理作用或获得有益或所需临床结果。就本发明而言，有益或所需临床结果包括但不限于：缓解症状或体征；减轻病症、紊乱或疾病的程度；稳定（即不恶化）OAB 或减慢 OAB 进展；及改善 OAB。治疗包括在无过量副作用情况下引发临床显著性反应。本发明的阴道内装置用于治疗 OAB 症状，这些 OAB 症状包括但不限于尿失禁、尿急、尿频及不自主膀胱收缩。本发明的阴道内装置还可用于松弛膀胱平滑肌。

[0025] 本发明亦包括减少对象中尿失禁发作次数的方法。尿失禁发作的特征为伴有尿急或在紧跟尿急的排尿。在一些实施方式中，尿失禁发作次数减少 2％至 30％、4％至 20％、或 5％至 15％。

[0026] 本发明亦包括降低对象中平均日尿频的方法。排尿频率是指个体所进行的排尿事件数。因此，本与较多排尿事件数相关的病症如夜尿症由本发明的装置得以治疗。在一些实施方式中，排尿频率降低 5％至 30％、6％至 20％、或 7％至 15％。在一些实施方式中，本发明方法用于治疗夜尿症。

[0027] 在一些实施方式中，本发明包括减少对象中膀胱不自主收缩的方法。膀胱不自主收缩的特征为不能控制或调节膀胱运动。在一些实施方式中，膀胱不自主收缩数减少 5％至 30％、6％至 20％、或 7％至 15％。

[0028] 在一些实施方式中，本发明包括诱导对象中膀胱平滑肌松弛的方法。膀胱平滑肌松弛使对肌肉功能及排尿的控制增强。

[0029] 在一些实施方式中，本发明关于降低尿急的严重程度或频率的方法。在一些实施方式中，尿急的特征为突发的、难以阻止和 / 或迫切的排尿欲望。

[0030] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂如羟丁宁在肝脏中的首过代谢的消除为本发明阴道递送的优势。阴道递送可减少首过羟丁宁代谢物 N- 去乙基羟丁宁的产生。在一些实施方式中，此代谢物的血浆浓度的降低可减轻抗胆碱能剂的副作用如口干、便秘和 / 或视力模糊的严重程度。

[0031] 在一些实施方式中，本发明提供了由单次治疗来长期递送恒定含量的抗胆碱能剂

如羟丁宁。

[0032] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂如羟丁宁的阴道递送可以低于经口给药可行的剂量使抗胆碱能剂在膀胱中积聚。尽管不受任何特定理论束缚，但膀胱与阴道在解剖学上彼此接近，且两个器官的血管及淋巴网络在很大程度上共用，提高膀胱处抗胆碱能剂积聚的可能性。在血管内递送中，膀胱中的该积聚可增强和 / 或延长抗胆碱能剂的治疗效果，允许减少抗胆碱能剂的总给药。

[0033] 在一些实施方式中，阴道内装置包含抗胆碱能剂。如本文所用，“抗胆碱能剂”指在中枢及周围神经系统中阻断神经递质乙酰胆碱的化合物。适用于本发明的抗胆碱能剂包括具有局部作用的药剂以及作用于远离阴道或泌尿生殖道的位点的全身作用性抗胆碱能剂。适用于本发明的抗胆碱能剂包括但不限于：羟丁宁、托特罗定、曲司氯胺、索利那新、达非那新、双环胺、丙胺太林、丙哌维林、氨甲酰甲胆碱、甲基苯羟乙胺、东莨菪碱，及其药学上可接受的盐。

[0034] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂为羟丁宁、托特罗定、曲司氯胺、索利那新、达非那新、双环胺、丙胺太林、丙哌维林，或其药学上可接受的盐。

[0035] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂为羟丁宁或其药学上可接受的盐，诸如羟丁宁盐酸盐。羟丁宁由化学式 $C_{22}H_{31}NO_3$ 表示，国际理论与应用化学联合会 (IUPAC) 名称为 2- 环己基 -2- 羟基 -2- 苯基 - 乙酸 4- 二乙氨基丁 -2- 炔酯，化学文摘社 (CAS) 编号为 5633-20-5，PubChem 化合物识别号为 4634。除非另外说明，如本文所用术语“羟丁宁”是指羟丁宁以及其药学上可接受的盐、酯、水合物、前药或其衍生物。

[0036] 在一些实施方式中，通过装置给予抗胆碱能剂产生治疗中出现的不良事件。术语“不良事件”是指与给予本发明的抗胆碱能剂装置有时间关系的任何事件、现象、偶然事件、症状、适应症或其他相关偶发事件。在一些实施方式中，给予对象装置产生至少一种不良事件，例如但不限于：感染及侵染、胃肠失调、生殖系统及乳房病症、肌肉骨骼及结缔组织病症、神经系统病症、肾脏及泌尿系统病症及感官病症。与感染及侵染有关的不良事件可包括但不限于：尿道感染、外阴阴道霉菌感染、窦炎及上呼吸道感染。与胃肠失调有关的不良事件可包括但不限于：口干、恶心、腹痛、便秘、消化不良及腹泻。与生殖系统及乳房病症有关的不良事件可包括但不限于：阴道分泌物、阴道疼痛、阴道出血及阴道红斑。与肌肉骨骼及结缔组织病症相关的不良事件包括但不限于背痛。与神经系统病症有关的不良事件可包括但不限于头痛、头脑昏沉及嗜睡症。与肾脏及泌尿系统病症有关的不良事件可包括但不限于排尿困难。与感官病症有关的不良事件可包括但不限于：干眼症及视力模糊。因此，在一些实施方式中，本发明是关于减少一种或多种如本文所述的不良事件的方法。

[0037] 在一些实施方式中，本发明的方法包含给予包含环状第一基质的阴道内装置。如本文所用，“环状”是指与环有关或形成环的形状。适用于本发明的环状包括环、卵形、椭圆、超环形 (toroid) 等等。在一些实施方式中，本发明的阴道内装置为阴道环。

[0038] 用于本发明的阴道内装置的材料可包括适于置放在阴道中的任何材料。在一些实施方式中，用于阴道内装置的材料在对象中无毒、生理学上适合和 / 或不可吸收的材料，即，其在阴道中不会被吸收。用于本发明的材料与抗胆碱能剂相容。相容性材料包括呈惰性、化学上稳定、不以化学方式与抗胆碱能剂相互作用、或以其他方式影响和 / 或改变抗胆碱能剂的这些材料。在一些实施方式中，材料可弯、可延展和 / 或能够经适当成形用于阴道

内给予。

[0039] 本发明的阴道内装置包含第一基质。如本文所用，“第一基质”指任何固体、半固体或凝胶介质。在一些实施方式中，该第一基质为聚合物或聚合物混合物经交联所形成的无定形聚合物网络。各聚合物包含单体单元，其连接于一起形成聚合物。单体单元可包含碳、氢、氧、硅、卤素及其组合。第一基质可经由模制、挤压、共挤压、压缩或其组合成形。

[0040] 本发明的阴道内装置可为挠性。如本文所用，“挠性”是指固体或半固体能弯曲或耐受压力及张力而不损坏或破碎的能力。举例而言，本发明的装置可变形或弯曲，例如使用手指压力（例如使用手指从装置的相向外侧施压），且当移除压力时，即基本恢复其原始形状。本发明的阴道内装置的挠性特性有利于提高使用者的舒适度，以及易于阴道给予和/或自阴道移除该装置。

[0041] 本发明的阴道内装置包含第一基质。在一些实施方式中，第一基质可渗透抗胆碱能剂。在一些实施方式中，第一基质可渗透羟丁宁和/或水。在一些实施方式中，第一基质可根据其机械及物理性质（例如抗胆碱能剂在该材料中的溶解性或渗透性）进行选择。

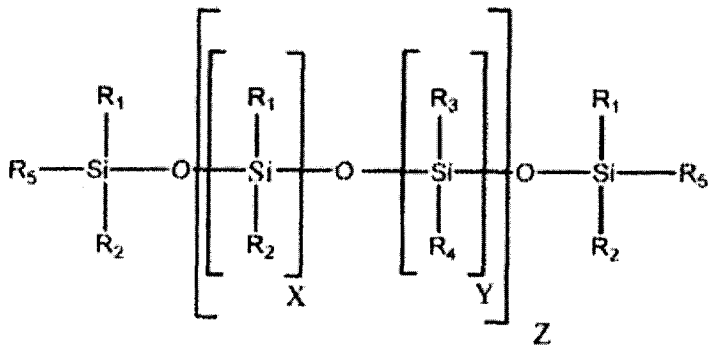
[0042] 在一些实施方式中，第一基质包含与阴道相容的各种聚合物。在一些实施方式中，第一基质包含聚硅氧烷、聚亚烷基、聚苯乙烯、聚乙酸乙烯酯、聚氯乙烯、聚酯、聚氨酯、丙烯酸系物、尼龙、涤纶、特氟龙及其组合。

[0043] 如本文所用，“聚硅氧烷聚合物”是指呈线性或环状排列的含有交替硅及氧原子的各种化合物中的任一者，其中通常有一个或两个有机基团连接至各硅原子。举例而言，聚硅氧烷聚合物可包括经取代的聚硅氧烷及二有机聚硅氧烷，诸如二芳基聚硅氧烷及二烷基聚硅氧烷。

[0044] 在一些实施方式中，第一基质包含可选经取代的选自下组的聚合物：聚硅氧烷聚合物、聚亚烷基聚合物、聚苯乙烯聚合物、聚乙酸乙烯酯聚合物、聚氯乙烯聚合物、聚酯聚合物、聚氨酯聚合物、丙烯酸系聚合物、尼龙聚合物、涤纶聚合物、特氟龙聚合物及其组合。

[0045] 在一些实施方式中，所述可选经取代的聚合物为式（I）的聚硅氧烷聚合物：

[0046]



(I)

[0047] 式中X为1至200；Y为1至200；Z为1至300；且R_1、R_2、R_3、R_4及R_5独立地选自下组：(C_{1-6})烷基、氨基(C_{1-6})烷基、羟基(C_{1-6})烷基、卤烷基、氰基(C_{1-6})烷基、硫代(C_{1-6})烷基、羧基(C_{1-6})烷基、芳基(C_{1-6})烷基、(C_{1-6})烷氧基(C_{1-6})烷基、(C_{2-6})烯基、氨基(C_{3-10})烯基、羟基(C_{3-10})烯基、卤代(C_{2-6})烯基、氰基(C_{2-6})烯基、硫代(C_{3-10})烯基、羧基(C_{3-10})烯基、芳基(C_{2-6})烯基、(C_{2-6})炔基、(C_{1-6})杂烷基、(C_{2-6})杂烯基、(C_{2-6})杂炔基、(C_{1-6})烷氧基、(C_{3-10})烯氧基、(C_{1-6})亚烷二氧基、氨基(C_{2-6})烷氧基、羧基(C_{2-6})烷氧基、卤代(C_{1-6})烷氧

基、氰基 (C_{1-6}) 烷氧基、硫代 (C_{1-6}) 烷氧基、羧基 (C_{2-6}) 烷氧基、芳基 (C_{1-6}) 烷氧基、(C_{1-6}) 烷氧基 (C_{2-6}) 烷氧基、卤代 (C_{1-6}) 烷氧基 (C_{2-6}) 烷氧基、单 (C_{1-6}) 烷基氨基、二 (C_{1-6}) 烷基氨基、(C_{1-6}) 烷基羰基氨基、(C_{2-6}) 烯基羰基氨基、(C_{6-14}) 芳基羰基氨基、(C_{1-6}) 烷氧羰基氨基、(C_{6-10}) 芳氧羰基氨基、(C_{1-6}) 烷基羰基、(C_{2-6}) 烯基羰基、(C_{6-10}) 芳基羰基、(C_{1-6}) 烷氧羰基、(C_{6-14}) 芳氧羰基、(C_{1-6}) 烷基磺酰氨基、(C_{2-6}) 烯基磺酰氨基及 (C_{6-14}) 芳基磺酰氨基。在一些实施方式中，R_1、R_2、R_3、及 R_4 中的至少一个为卤烷基。

[0048] 在一些实施方式中，第一基质为卤代硅氧烷聚合物，其中 R_1、R_2、R_3 及 R_4 中至少一个为单卤代烷基、二卤代烷基或三卤代烷基。在一些实施方式中，卤烷基为溴代烷基、氯代烷基、氟代烷基或碘代烷基。在一些实施方式中，卤代烷基为三氟烷基。在一些实施方式中，卤代烷基为三氟乙基、三氟丙基或三氟丁基。在一些实施方式中，卤代烷基为二氟乙基、二氟丙基或二氟丁基。

[0049] 在一些实施方式中，X 为 1 至 90、10 至 80 或 20 至 70。在一些实施方式中，X 为 1 至 10、1 至 5 或 1 至 3。在一些实施方式中，Y 为 1 至 90、10 至 80 或 20 至 70。在一些实施方式中，Y 为 1 至 10、1 至 5 或 1 至 3。在一些实施方式中，Z 为 10 至 250、50 至 200 或 75 至 150。本领域技术人员应该意识到，在各 Z 亚单元中 X 及 Y 的值可以变化。因此，例如在第一 Z 亚单元中 X 为 3 且 Y 为 4，而在第二 Z 亚单元中 X 为 10 且 Y 为 2。

[0050] 在一些实施方式中，R_1 为三氟丙基；R_2、R_3 及 R_4 独立地为 C_1-C_3 烷基；R_5 为乙烯基；X 为 1 至 2；Y 为 1 至 2；且 Z 为 100 至 200。

[0051] 在一些实施方式中，第一基质包含 3,3,3- 三氟丙基甲基二甲基聚硅氧烷，例如由 NuSil Technology(Carpinteria,CA) 出售的三氟丙基甲基聚合物。

[0052] 除非另外指出，本公开全文中的所有百分比、比率等等的表述均为“以重量计”。如本文所用，“以重量计”与术语“以质量计”同义，且指示本文所定义的比率或百分比是依据重量，而非体积、厚度或一些其他量度。

[0053] 在一些实施方式中，第一基质为 50 重量％至 100 重量％卤代硅氧烷聚合物。在一些实施方式中，第一基质为 75 重量％至 95 重量％卤代硅氧烷聚合物。在一些实施方式中，第一基质为 80 重量％至 90 重量％卤代硅氧烷聚合物。

[0054] 在一些实施方式中，第一基质占阴道内装置重量的 80％至 95％。在一些实施方式中，第一基质占阴道内装置体积的 80％至 95％。

[0055] 第一基质包含袋及袋壁，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋。如本文所用，“袋”是指沿第一基质表面的凹陷、凹槽、沟槽、切口、压印、凹口、凹处或类似凹部，该凹部袋壁包围，且其中该袋壁厚度均匀。参见例如图 1、图 2、图 3A 及图 3B。在一些实施方式中，如本文所定义的“袋”可经由沿袋长度延伸的狭缝而暴露于装置外部。因此，术语“袋”不包括穿过装置延伸任何长度的孔或其他类型的腔室，这是因为 (a) 孔含有由表面进入第一基质的至少一个独特入口，及 (b) 孔不具有均匀厚度的袋壁。在一些实施方式中，本发明的袋是有益的，因为第二基质中的抗胆碱能剂可以释放而不必穿过另外的基质，例如第一基质。

[0056] 如本文所用，“袋壁”指界定袋的侧边界的那部分第一基质。参见例如图 3A 及图 3B。因此，袋壁所界定的体积包含袋。袋壁厚度均匀，其中袋至外侧表面的距离相同。在一些实施方式中，袋壁的均匀厚度为 0.5mm 至 5mm。在一些实施方式中，袋壁的均匀厚度为 1mm

至 4mm。在一些实施方式中，袋壁的均匀厚度为 1.5mm 至 3mm。在一些实施方式中，袋壁的均匀厚度为 1mm 至 2mm。厚度均匀的袋壁可使第二基质中的抗胆碱能剂自阴道内装置穿过袋壁均匀释放。

[0057] 如本文所用，“包围”或“包围袋”是指袋壁覆盖袋侧表面区域的程度。因此，当袋壁覆盖袋的侧表面区域95％或更多面积时，袋壁包围袋。在一些实施方式中，当袋壁覆盖袋的侧表面区域 90％或更多面积时，袋壁包围袋。在一些实施方式中，当袋壁覆盖袋的侧表面区域 85％或更多面积时，袋壁包围袋。在一些实施方式中，当袋壁覆盖袋的侧表面区域 80％或更多面积时，袋壁包围袋。举例而言，在一些实施方式中，袋可呈管状，其中管状袋的侧表面区域的 95％或更多面积由袋壁构成。

[0058] 在一些实施方式中，袋的长度可变化。举例而言，在一些实施方式中，第一基质呈环状且第一基质的袋可围绕环形基质的整个周边的一部分延伸。参见例如图 1。在一些实施方式中，袋围绕第一基质的周边延伸 10° 至 180° 。在一些实施方式中，袋围绕第一基质的周边延伸 80° 至 120° 。在一些实施方式中，袋围绕第一基质的周边延伸 180° 、150° 、120° 、100° 、90° 、80° 、70° 、60° 、45° 、30° 或 10° 。这些变量由图 1 中的变量“y”表示。在一些实施方式中，袋的横截面直径为 3mm 至 8mm、4mm 至 7mm 或 5mm 至 6mm。在一些实施方式中，袋的总体积为 7cm^3 至 15cm^3、8cm^3 至 14cm^3、9cm^3 至 13cm^3 或 10cm^3 至 12cm^3。在一些实施方式中，第一基质包含一个或多个袋，例如 2、3、4 或 5 个袋。

[0059] 在一些实施方式中，第一基质还包含在第一基质的外周上的狭缝，其中该狭缝沿袋的长度延伸。如本文所用，“狭缝”指第一基质外周的任何狭窄的开口、断口、裂口、孔隙、通孔、裂缝、裂痕、裂隙、深切、开缝、缺口或切口。在一些实施方式中，狭缝的宽度均匀。在一些实施方式中，狭缝的宽度为 0.1mm 至 2mm。在一些实施方式中，狭缝的宽度为 0.2mm 至 1mm。在一些实施方式中，狭缝的宽度为 0.4mm 至 0.6mm。在一些实施方式中，狭缝的宽度为 0.5mm。尽管不受任何特定理论束缚，但沿袋长度延伸的狭缝可使活性剂自装置均匀释放，而不必穿过另外的基质，例如第一基质。

[0060] 本发明的阴道内装置还包含第二基质。如本文所用，“第二基质”指任何固体、半固体或凝胶介质。在一些实施方式中，第二基质为聚合物或聚合物混合物经交联所形成的无定形聚合物网络。各聚合物包含单体单元，单体单元相互连接形成聚合物。单体单元可包含碳、氢、氧、硅、卤素或其组合。第二基质可经由流动、模制或挤出成型。在一些实施方式中，第二基质可以是挠性的。在一些实施方式中，第二基质可根据其机械和物理性质（例如抗胆碱能剂在该材料中的溶解性）来进行选择。在一些实施方式中，第二基质以液体或凝胶（亦即低黏度状态）置于第一基质的袋内，且第二基质是聚合、固化或凝固的。

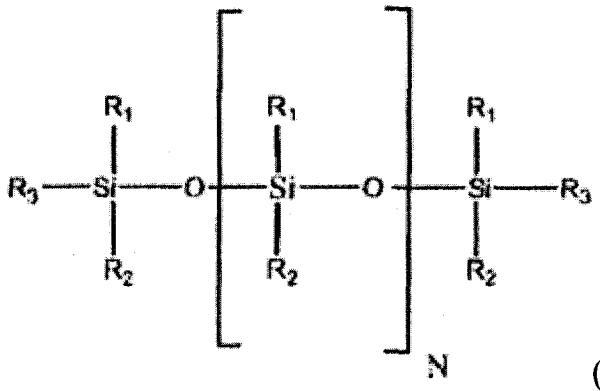
[0061] 在一些实施方式中，装置包含超过两种基质，例如三种或四种基质。在一些实施方式中，当存在两种或更多种基质时，抗胆碱能剂在各基质中，或可选仅在一种基质中。

[0062] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂可均匀分散于第二基质中。如本文所用，“均匀”指在整个基质中具有抗胆碱能剂基本均匀分布的基质。在一些实施方式中，抗胆碱能剂以均匀浓度存在于整个第二基质中。

[0063] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂不均匀分散于第二基质中。如本文所用，“不均匀”指在整个基质中不具有抗胆碱能剂基本均匀分布的基质。举例而言，在整个基质中可具有含不同量抗胆碱能剂的区段、区域或范围。

[0064] 在一些实施方式中，第二基质包含与第一基质相同的材料。在一些实施方式中，第二基质包含与第一基质不同的材料。举例而言，在一些实施方式中，第二基质包含硅氧烷聚合物且第一基质包含卤代硅氧烷聚合物。在一些实施方式中，硅氧烷聚合物包含式 II 的聚合物，

[0065]



(II)

[0066] 其中 R_1、R_2 及 R_3 独立地选自下组：烷氧基、烷基、炔基、炔基、烯基、烷基丙烯酰基氧基、丙烯酰基氧基、烯基烷基、芳基及氢；且 N 为 50 至 300。在一些实施方式中，R_1 及 R_2 独立地为烷基或氢。本领域技术人员可以理解的是，在单一聚合物链中，R_1 和 / 或 R_2 取代基可变化。举例而言，在单一聚合物链中，R_1 及 R_2 取代基可包括各种不同烷基取代基，例如甲基、乙基、丙基、丁基等。

[0067] 阴道内装置中抗胆碱能剂的量可变化。举例而言，在一些实施方式中，第二基质包含 20 重量％至 70 重量％的抗胆碱能剂。在一些实施方式中，第二基质包含 30 重量％至 60 重量％的抗胆碱能剂。在一些实施方式中，第二基质包含 40 重量％至 50 重量％的抗胆碱能剂。在一些实施方式中，第二基质包含 50 重量％的抗胆碱能剂。

[0068] 阴道内装置中羟丁宁或其药学上可接受盐的量可变化。举例而言，在一些实施方式中，第二基质包含 20 重量％至 70 重量％羟丁宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，第二基质包含 30 重量％至 60 重量％羟丁宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，第二基质包含 40 重量％至 50 重量％羟丁宁或其药学上可接受的盐。在一些实施方式中，第二基质包含 50 重量％羟丁宁或其药学上可接受的盐。

[0069] 在一些实施方式中，第二基质为 30 重量％至 80 重量％硅氧烷聚合物。在一些实施方式中，第二基质为 40 重量％至 70 重量％硅氧烷聚合物。在一些实施方式中，第二基质为 50 重量％至 60 重量％硅氧烷聚合物。

[0070] 在一些实施方式中，第二基质占装置体积的 5％至 50％。在一些实施方式中，第二基质占装置体积的 5％至 25％、8％至 20％、10％至 18％或 12％至 15％。

[0071] 在一些实施方式中，第二基质占装置的重量 5％至 50％。在一些实施方式中，第二基质占装置重量的 5％至 25％、8％至 20％、10％至 18％或 12％至 15％。

[0072] 本发明装置具有适于放置于所给予对象的阴道中的任何尺寸。在一些实施方式中，本发明装置的横截面直径为 1mm 至 10mm。如本文所用，“横截面直径”是指穿过阴道内装置横截面中心的最长直径线段。参见例如图 3A。在一些实施方式中，装置的横截面直径为 1mm 至 10mm、2mm 至 9mm、3mm 至 7mm、4mm 至 6.5mm、5mm 至 6mm、或 6mm。

[0073] 在一些实施方式中，本发明装置的外径为 40mm 至 80mm。如本文所用，“外径”指穿

过装置中心且其端点分别位于装置的外周边上的任何直线线段，该中心是自阴道内装置的俯视图观察。参见例如图 2(204)。在一些实施方式中，装置的外径为 40mm 至 80mm、45mm 至 65mm 或 50mm 至 60mm。

[0074] 在一些实施方式中，本发明装置的内径为 10mm 至 60mm。如本文所用，“内径”是指穿过装置中心的任何直线线段，该中心是自阴道内装置的俯视图观察，且其端点分别位于装置的内周边上。参见例如图 2(203)。在一些实施方式中，装置的内径为 10mm 至 60mm、10mm 至 50mm、10mm 至 40mm、20mm 至 40mm、10mm 至 30mm 或 10mm 至 20mm。

[0075] 在一些实施方式中，本发明的阴道内装置还包括赋形剂。在装置中存在两种或更多种基质时，赋形剂存在于各基质中，或可选仅存在于一种基质中，即存在于第一或第二基质中。如本文所用，“赋形剂”指用于本发明的阴道内装置的配制且其本身一般少有或没有治疗价值的物质。本领域技术人员可以意识到，能够使用多种药学上可接受的赋形剂，包括 Handbook ofPharmaceutical Excipients，Pharmaceutical Press 第 4 版 (2003) 及 Remington :The Science and Practice of Pharmacy，Lippincott Williams&Wilkins，第 21 版 (2005) 中所列举的那些赋形剂，这些文献以全文引用方式并入本文中。如本文所用，术语“药学上可接受”是指在正确医学判断范围内，适用于与人类及动物的组织接触，而与合理的效益 / 风险比率相称无过度毒性、刺激、过敏反应或其他可能并发症的那些化合物、材料和 / 或组合物。在一些实施方式中，赋形剂可增强基质的渗透作用且提高抗胆碱能剂自阴道内阴道环的释放速率。这些赋形剂的实例包括但不限于 :饱和聚乙二醇化的甘油酯、嵌段共聚物界面活性剂、乳化剂、单月桂酸甘油酯、微晶纤维素、羟乙基纤维素、乙基纤维素、羟丙基甲基纤维素、聚甲基丙烯酸甲酯、聚乙烯吡咯啶酮及其混合物。本发明的阴道内装置也可包括增强和 / 或促进抗胆碱能剂跨阴道黏膜吸收的赋形剂。吸收促进剂包括但不限于 :非离子型表面活性剂、胆盐、有机溶剂、交酯化果仁油 (stone oil) 及乙氧基乙二醇。其它赋形剂，例如水、盐水、添加剂、填充剂或其他药学上可接受和 / 或治疗上有效的化合物也可添加至本发明的装置中。

[0076] 在一些实施方式中，本发明的方法包含历时 1 小时至 6 个月给予雌性阴道内装置。在一些实施方式中，抗胆碱能剂在给予雌性后以稳定速率自阴道内装置释放 1 小时至 6 个月、在给予雌性后释放最长达 5 个月、在给予雌性后释放最长达 4 个月、在给予雌性后释放最长达 3 个月、在给予雌性后释放最长达 2 个月、在给予雌性后释放最长达 1 个月或 30 天、在给予雌性后释放最长达 25 天、在给予雌性后释放最长达 21 天、在给予雌性后释放最长达 15 天、在给予雌性后释放最长达 10 天、在给予雌性后释放最长达 7 天、在给予雌性后释放最长达 4 天、在给予雌性后释放最长达 2 天、在给予雌性后释放最长达 1 天或 24 小时、在给予雌性后释放最长达 20 小时、在给予雌性后释放最长达 18 小时、在给予雌性后释放多达 16 小时、在给予雌性后释放最长达 12 小时、在给予雌性后释放达 8 小时、在给予雌性后释放最长达 4 小时、或在给予雌性后释放最长达 2 小时。

[0077] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 0.1 毫克 / 天至 20 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。如本文所用，“释放速率”指在限定时间内自阴道内装置释放的抗胆碱能剂的量。在其他实施方式中，抗胆碱能剂以 0.1 毫克 / 天至 20 毫克 / 天、0.5 毫克 / 天至 15 毫克 / 天、1 毫克 / 天至 10 毫克 / 天、2 毫克 / 天至 8 毫克 / 天、4 毫克 / 天至 6 毫克 / 天、或 5 毫克 / 天的速率自阴道内装置释放。在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 6 毫克 / 天的平均速

率自阴道内装置释放。在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 4 毫克 / 天的平均速率自阴道内装置释放。在一些实施方式中，抗胆碱能剂以 2 毫克 / 天的平均速率自阴道内装置释放。

[0078] 在一些实施方式中，本发明的阴道内装置的第一基质决定或控制其中所含抗胆碱能剂的释放速率。在一些实施方式中，阴道内装置的第二基质决定或控制抗胆碱能剂的释放速率。在一些实施方式中，第一和第二基质决定或控制抗胆碱能剂的释放速率。

[0079] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂的释放速率取决于第一基质中卤代硅氧烷聚合物的量。在一些实施方式中，抗胆碱能剂自装置的释放速率由控制第一基质的聚合物材料中的交联度来控制。尽管不受任何特定理论束缚，但预期高交联度会得到抗胆碱能剂自聚合物基质的较低释放速率。交联度由阴道内装置制备期间所用的交联剂或催化剂的量控制。参见例如美国专利第 6394094 号。

[0080] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂的释放速率由第二基质中硅氧烷聚合物的量控制。在一些实施方式中，释放速率由第一基质中卤代硅氧烷的量与第二基质中硅氧烷聚合物的量来控制，其中该第二基质中硅氧烷聚合物是与第一基质的聚合物不同的聚合物。

[0081] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂自阴道内装置的释放速率还可通过在聚合物基质中纳入其他药剂或赋形剂，如矿物油或脂肪酸酯，来控制或调节。在一些实施方式中，抗胆碱能剂的释放速率经由第二基质中抗胆碱能剂的浓度来控制。

[0082] 在一些实施方式中，抗胆碱能剂自装置的释放速率由第一基质中袋的体积、袋的形状、袋壁的厚度、袋壁包围袋的程度和 / 或狭缝的宽度来控制。

[0083] 在一些实施方式中，自本发明的装置释放的抗胆碱能剂的量由有资质的专业保健人员确定且取决于多种因素如抗胆碱能剂、待治疗之症状、待治疗对象的年龄和 / 或重量等。

[0084] 释放速率在体外测定，使用例如 USP Apparatus Paddle 2 方法。在 37℃下将装置置于 500ml 的 0.05M SDS 溶液中，搅拌速度为 50rpm。通过本领域已知方法如 HPLC 来分析抗胆碱能剂。

[0085] 释放速率也可体内测定。本发明的方法可获得对抗胆碱能剂所需的药动学性质。在一些实施方式中，使用本发明方法获得抗胆碱能剂的各种药动学性质如 C_{max}。如本文所用，“C_{max}”指对象中抗胆碱能剂的平均最大血浆浓度。在一些实施方式中，在给予雌性阴道内装置后，装置给予个体后达到的抗胆碱能剂如羟丁宁的 C_{max} 为 1ng/mL 至 15ng/mL、2ng/mL 至 14ng/mL、3ng/mL 至 13ng/mL、4ng/mL 至 12ng/mL、5ng/mL 至 11ng/mL、6ng/mL 至 10ng/mL、7ng/mL 至 9ng/mL 或 8ng/mL。在一些实施方式中，在装置给予个体之后达到的抗胆碱能剂如羟丁宁的 C_{max} 为 2ng/mL、2.5ng/mL、3ng/mL、3.5ng/mL、4ng/mL、4.5ng/mL、5ng/mL、5.5ng/mL、6ng/mL、6.5ng/mL、7ng/mL、7.5ng/mL、8ng/mL、8.5ng/mL、9ng/mL、9.5ng/mL、10ng/mL、10.5ng/mL、11ng/mL、11.5ng/mL 或 12ng/mL。在一些实施方式中，C_{max} 值是针对单个个体而定，或通过对若干不同个体取平均值而定。

[0086] 在一些实施方式中，使用本发明的方法获得抗胆碱能剂的各种药动学性质如 T_{max}。如本文所用，“T_{max}”指个体中达到抗胆碱能剂的最大血浆浓度的平均时间。在一些实施方式中，在装置给予个体之后，所得 T_{max} 为 60 小时至 100 小时、70 小时至 90 小时、或 82 小时至 86 小时。在一些实施方式中，T_{max} 值是针对单个个体而定，或通过对若干不同个体取平均值而定。

[0087] 在一些实施方式中，使用本发明方法获得抗胆碱能剂的各种药动学性质如曲线下面积 (AUC) 值。如本文所用，“AUC 值”指雌性中抗胆碱能剂的血浆浓度对给予时间的曲线下面积。在一些实施方式中，抗胆碱能剂的 AUC 为 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)、50(h×ng/mL) 至 100(h×ng/mL)、60(h×ng/mL) 至 90(h×ng/mL)、或 85(h×ng/mL)。在一些实施方式中，抗胆碱能剂的 AUC 为 100(h×ng/mL) 至 300(h×ng/mL)、150(h×ng/mL) 至 250(h×ng/mL) 或 220(h×ng/mL)。

[0088] 本发明的方法也可获得抗胆碱能剂代谢物所需的药动学性质。举例而言，羟丁宁的一种已知代谢物为 N- 去乙基羟丁宁。

[0089] 在一些实施方式中，使用本发明的方法获得抗胆碱能剂代谢物的各种药动学性质如 C_{max}。如本文所用，“C_{max}”指对象中抗胆碱能剂代谢物的平均最大血浆浓度。在一些实施方式中，在装置给予个体后达到的抗胆碱能剂代谢物如 N- 去乙基羟丁宁的 C_{max} 为 1ng/mL 至 15ng/mL、2ng/mL 至 14ng/mL、3ng/mL 至 13ng/mL、4ng/mL 至 12ng/mL、5ng/mL 至 11ng/mL、6ng/mL 至 10ng/mL、7ng/mL 至 9ng/mL 或 8ng/mL。在一些实施方式中，在装置给予个体之后达到的抗胆碱能剂代谢物如 N- 去乙基羟丁宁的 C_{max} 为 2ng/mL、2.5ng/mL、3ng/mL、3.5ng/mL、4ng/mL、4.5ng/mL、5ng/mL、5.5ng/mL、6ng/mL、6.5ng/mL、7ng/mL、7.5ng/mL、8ng/mL、8.5ng/mL、9ng/mL、9.5ng/mL、10ng/mL、10.5ng/mL、11ng/mL、11.5ng/mL 或 12ng/mL。在一些实施方式中，C_{max} 值是针对单个个体而定，或通过对若干不同个体取平均值而定。

[0090] 在一些实施方式中，使用本发明的方法获得抗胆碱能剂代谢物的各种药动学性质如 T_{max}。如本文所用，“T_{max}”指对象中达成抗胆碱能剂代谢物的最大血浆浓度的平均时间。在一些实施方式中，在装置给予个体之后所得抗胆碱能剂代谢物的 T_{max} 为 60 小时至 100 小时、70 小时至 90 小时、或 82 小时至 86 小时。在一些实施方式中，T_{max} 值是针对单个个体而定，或通过对若干不同个体取平均值而定。

[0091] 在一些实施方式中，使用本发明方法获得抗胆碱能剂代谢物的各种药动学性质如曲线下面积 (AUC) 值。如本文所用，“AUC 值”指雌性中抗胆碱能剂代谢物的血浆浓度对给予时间的曲线下面积。在一些实施方式中，抗胆碱能剂代谢物的 AUC 为 30(h×ng/mL) 至 800(h×ng/mL)、50(h×ng/mL) 至 250(h×ng/mL)、100(h×ng/mL) 至 200(h×ng/mL)、或 140(h×ng/mL) 至 190(h×ng/mL)。

[0092] 在一些实施方式中，个体中 N- 去乙基羟丁宁 / 羟丁宁 AUC 值的比率为 0.5 至 2.5、或 0.8 至 2。

[0093] 在一些实施方式中，本发明是关于位点特异性药物递送至阴道和 / 或泌尿生殖道的方法，和能受益于阴道和 / 或泌尿生殖道中抗胆碱能剂的吸收的任何疾病的治疗。在一些实施方式中，本发明的阴道内装置是单独给予或与其他药物或医药组合物联合给予。

[0094] 通过以下实施例进一步说明本发明。提供这些实施例是为了帮助了解本发明而不应认为限制本发明。

[0095] 实施例

[0096] 实施例 1

[0097] 制造第一基质阴道环

[0098] 如下制备包括第一基质的阴道环。使用三氟丙基甲基 / 二甲基硅氧烷制备第一基质。称取三氟丙基甲基 / 二甲基硅氧烷弹性体成型物 (NuSil Technology，CF2-3521 级，

Toms River, NJ) 部分 A 40g 及部分 B 40g 至 100g 容量的 Hauschild 混合杯中，随后在 Hauschild 501 T 型快速混合器中混合 10 秒。接着使用金属刮勺刮混合杯侧壁且进一步混合两种起始组分。最后应用 14 秒的快速混合循环以确保混合均匀性。

[0099] 将能形成袋及厚度均匀的袋壁的插入模具的两个半部在 DARVAN WAQ 的乙醇 / 水溶液 (R.T.Vanderbilt Co., Norwalk, CT) 中稍作涂覆并风干。将 12g 至 15g 的 1 ：1 部分 A ：部分 B 混合物放入含有销棒的模具半部中。插入的销棒位于模具的填充部分中，且使未填充的模具半部匹配到位。

[0100] 随后在 Kuntz 注塑机的未加热压板之间压缩已填充的模具组件，以排出模具中过量的聚合物混合物。在该压缩步骤期间，插入销棒原位固持以避免被所施加的气压造成脱模。从模具组件外去除排出的混合物材料并丢弃。

[0101] 接着将经压缩的已填充模具组件置于 3912 型 Carver 压力机的预加热压板之间。施加 5000psi 的压力且在 150℃下将模具组件加热 15 分钟以实现弹性体固化。在此固化步骤的大致最初 5 分钟期间，插入销棒原位固持以避免自模具脱模。

[0102] 在 150℃下加热 15 分钟后，自 Carver 压力机移除模具且在 Kuntz 机的冷却器上冷却足够时间以使模具的两半部容易分离且便于操作。使固化的环与模具分离。接着通过在不撕扯袋或使袋有其它变形的情况下轻拉出插入销棒，从而自模制部件中小心移除插入销棒。

[0103] 该过程产生由模具压缩形成的阴道环，其具有包含袋及袋壁的环形第一基质，其中该袋壁的厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋。

[0104] 实施例 2

[0105] 制造两基质的阴道环

[0106] 将根据实施例 1 制备的三氟丙基甲基 / 二甲基硅氧烷弹性体的环形第一基质的袋填充以聚硅氧 / 羟丁宁第二基质。

[0107] 为形成第二基质，将 55％硅酮及 45％羟丁宁的混合物称入 Hauschild 混合杯中且在 Hauschild AM 501T 形快速混合器中混合。用注射器将所得聚硅氧 / 羟丁宁糊状物足量注入实施例 1 的环的袋中。为获得每天释放 4 毫克羟丁宁的阴道环，使用的阴道环包含外径为 58.3mm 且袋沿环外周边延伸 80° 的第一基质。袋的直径为 5.3mm 且用注射器填充有硅酮 / 羟丁宁混合物。为获得每天释放 6 毫克羟丁宁的阴道环，使用的阴道环包含外径为 58.3mm 且袋沿环外周边延伸 120° 的第一基质。袋的直径为 5.3mm。环在环境条件下固化 24 小时以使硅酮 / 羟丁宁聚合物糊状物固化。由沿着袋的侧表面区域延伸的袋壁将第二基质固持于第一基质的袋中。硅酮 / 羟丁宁混合物遵循 80° 或 120° 袋的形状固化成白色圆柱状固体。

[0108] 该制造过程产生具有环形第一基质和第二基质的阴道内环，其中环形第一基质包含袋及袋壁，其中该袋壁厚度均匀，且其中该袋壁包围该袋；第二基质包括包含在袋中的羟丁宁 / 硅酮混合物。

[0109] 实施例 3

[0110] 动物中的药动学及药物代谢作用

[0111] 在狗中进行研究以测定经口及阴道内给予羟丁宁后血浆中的羟丁宁及其活性代谢物 N- 去乙基羟丁宁的含量。该研究结果呈现于表 1 中。

[0112] 表 1. 羟丁宁阴道环对比盐酸羟丁宁口服片剂 :C_{max} 及 T_{max} 的剂量比较

[0113]

剂型	剂量	C_{max} (ng/mL)
盐酸羟丁宁片	8x5 毫克/天	25.6
	2x5 毫克/天	17.90
羟丁宁阴道环	2.5 毫克/天	13.95
	6.0 毫克/天	18.75

[0114] 进行 14 天研究,其中 8 只成年的雌犬随机分为 4 组,各组 2 只犬。两只犬连续 14 天每天经口接受 10mg 剂量的盐酸羟丁宁(每天 2×5mg 片剂)。其余 6 只犬接受如实施例 2 所述阴道环,所用环设计为每天连续释放剂量为 0、2.5 或 6mg 羟丁宁,连续 14 天。

[0115] 测试的所有时间间隔中,经口或经阴道给予羟丁宁的犬的血浆中都测得羟丁宁。平均最大血液含量 (C_{max}) 在用 6 毫克 / 天阴道环的犬(在给药后 1.5 小时约 18.75ng/mL)中比经口给予羟丁宁的(在给药后 3 小时约 17.9ng/mL)稍高且更快达到。2.5 毫克 / 天的阴道环所获得的 C_{max} 值稍低(在给药后 1.5 小时约 13.95ng/mL)。

[0116] 羟丁宁的血浆含量在插入阴道环后持续最长达 96 小时(用 2.5 及 6.0 毫克 / 天阴道环的犬分别为约 4.4ng/mL 及 11.6ng/mL),但经口给予时快速降低(在给药后 8 小时或更久后达到≤ 2.75ng/mL)。这些数据表明用 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环获得的曲线下面积(“AUC”)值略高于经口给予 10mg 盐酸羟丁宁后所得数值。

[0117] 对于给予任一浓度的羟丁宁阴道环的犬,血浆中检测到的 N- 去乙基羟丁宁的量始终较低(低于 1ng/mL)。相反,经口给予盐酸羟丁宁的犬的血浆中检测到 N- 去乙基羟丁宁的量一般与所测量的羟丁宁的量类似。

[0118] 这些研究结果表明,6 毫克 / 天羟丁宁阴道环和经口给予 10mg 盐酸羟丁宁所递送至血浆的羟丁宁类似,但前者更持久,而相对于经口给予,阴道环的 N- 去乙基羟丁宁的血浆含量始终更低。

[0119] 实施例 4

[0120] 人类中药动学及药物代谢作用

[0121] 进行两项研究以测量在年龄为 45 至 62 岁的 8 个健康女性中插入每天释放羟丁宁 2mg、4mg 及 6mg(如实施例 2 所述)的羟丁宁阴道环后,7 天中羟丁宁及 N- 去乙基羟丁宁的血浆浓度。这些研究的结果分别显示于表 2 及表 3 中。

[0122] 表 2. 羟丁宁的药动学参数 :2 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组 :药动学可评估患者

[0123]

参数	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
实测					
C_{max} (ng/mL)	8	4.10	1.13	3.87	2.67-6.42
T_{max} (h)	8	84.00	18.14	96.00	48.00-96.00
估计					
C_{ss} (ng/mL)	8	3.562	1.017	3.58	2.03-5.02
t_{ss} (h)	8	46.64	18.29	46.37	26.97-86.02
AUC_{ss}(24h) (h×ng/mL)	8	85.48	24.41	86.04	48.71-120.49
速率	5	0.06	0.02	0.06	0.04-0.08
T_{max}-达到最大浓度的时间；C_{ss}-稳态下的浓度；t_{ss}-达到稳态的时间；AUC_{ss}-稳态下的曲线下面积。					

[0124] 表 3. 羟丁宁的药动学参数 :4 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组 :药动学可评估患者

[0125]

[0126]

参数	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
实测					
C_{max} (ng/mL)	7	10.66	10.26	7.61	4.95-33.80
T_{max} (h)	7	75.43	25.66	72.00	24.00-96.00
估计					
C_{ss} (ng/mL)	7	9.29	7.26	7.24	4.54-25.36
t_{ss} (h)	7	89.35	64.84	71.29	15.70-218.28
AUC_{ss}(24h) (h×ng/mL)	7	222.89	174.25	173.74	108.99-608.52
速率	5	0.05	0.06	0.03	0.01-0.15
T_{max}-达到最大浓度的时间；C_{ss}-稳态下的浓度；t_{ss}-达到稳态的时间；AUC_{ss}-稳态下的曲线下面积。					

[0127] 在 96 小时时间段内的指定时间点及第 7 天抽取血液样品。分析中所用的药动学数据包括由 96 小时时间点获得的值。如表 2 及表 3 所示，羟丁宁的平均 C_{max} 在 2 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组中为 4.1ng/mL（中值为 3.9ng/mL）且在 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组中为 10.7ng/mL（中值为 7.6ng/mL）。两个处理组中的所有患者都在 1.5 小时至 6 小时之间经历其血浆羟丁宁浓度的初始峰。

[0128] 对于 N- 去乙基羟丁宁而言，进行与羟丁宁所完成的药动学分析相同的药动学分析。2 毫克 / 天羟丁宁阴道环及 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组的结果分别显示于表 4 及表 5 中。

[0129] 表 4. N- 去乙基羟丁宁的药动学参数 :2 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组 :药动学可评估患者

[0130]

参数	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
实测					
C_{max} (ng/mL)	8	6.60	2.47	6.78	2.10-10.05
T_{max} (h)	8	75.00	15.38	72.00	48.00-96.00
估计					
C_{ss} (ng/mL)	8	6.26	2.33	6.88	1.68-8.47
t_{ss} (h)	8	66.60	49.21	50.49	18.11-173.32
AUC_{ss}(24h) (h×ng/mL)	8	150.21	55.88	165.05	40.35-203.16
速率	7	0.05	0.040	0.04	0.01-0.13
T_{max}-达到最大浓度的时间；C_{ss}-稳态下的浓度；t_{ss}-达到稳态的时间；AUC_{ss}-稳态下的曲线下面积。					

[0131] 表 5. N- 去乙基羟丁宁的药动学参数 :4 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组 :药动学可评估患者

[0132]

[0133]

参数	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
实测					
C_{max} (ng/mL)	7	7.82	3.43	6.73	4.67-14.49
T_{max} (h)	7	82.29	18.88	96.00	48.00-96.00
估计					
C_{ss} (ng/mL)	7	7.48	3.48	6.45	3.72-14.33
t_{ss} (h)	7	63.39	32.44	57.71	31.08-128.79
AUC_{ss}(24h) (h×ng/mL)	7	179.49	83.46	154.90	89.26-343.84
速率	7	0.04	0.02	0.04	0.02-0.07
T_{max}-达到最大浓度的时间；C_{ss}-稳态下的浓度；t_{ss}-达到稳态的时间；AUC_{ss}-稳态下的曲线下面积。					

[0134] 表 6 及表 7 分别概括分析的结果，6 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组中羟丁宁的平均 C_{max} 为 8. 9ng/mL(中值为 8. 9ng/mL) 。

[0135] 表 6. 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环的药动学参数 :药动学可评估患者

[0136]

参数	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
实测					
C_{max} (ng/mL)	8	8.90	1.84	8.94	6.31-11.80
T_{max} (h)	8	66.00	24.84	72.00	24.00-96.00
估计					
C_{ss} (ng/mL)	8	7.59	1.56	7.64	5.28-9.49
t_{ss} (h)	8	23.66	9.78	22.55	13.14-41.63
$T(1/2C_{ss})$ (h)	8	2.63	4.12	1.21	0.61-12.76
AUC_{ss}(24h) (h×ng/mL)	8	182.06	37.45	183.35	126.65-227.76
速率	8	0.11	0.04	0.11	0.055-0.18

[0137] 表 7. N- 去乙基羟丁宁阴道环的药动学参数 :6 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组 :药动学可评估患者

[0138]

参数	N	平均值	SD	中值	最小值-最大值
实测					
C_{max} (ng/mL)	8	16.23	4.7802	16.70	7.79-22.48
T_{max} (h)	8	82.50	21.6927	96.00	36.00-96.00
估计					
C_{ss} (ng/mL)	8	15.21	5.03	15.21	6.70-21.90
t_{ss}(h)	8	56.24	31.30	44.36	25.38-115.54
$t(1/2C_{ss})$ (h)	8	13.51	8.45	9.27	5.59-25.89
AUC_{ss}(24h) (h×ng/mL)	8	365.04	120.63	365.10	160.78-525.63
速率	8	0.05	0.02	0.05	0.02-0.09

[0139] 在这些研究中,7 个患者在 1 至 5 小时期间经历其血浆羟丁宁浓度的初始峰。所达到的奥昔布宁的浓度长达大约 4 小时在阴道环插入后最长达约 4 小时都高于 N- 去乙基羟丁宁。6 小时后,大多数情况中 N- 去乙基氧基羟丁宁浓度高于羟丁宁浓度,且 N- 去乙基羟丁宁的浓度持续逐渐上升直至 72 小时,而在 48 小时后羟丁宁浓度稳定。

[0140] 合并的药动学数据表明,6 毫克 / 天羟丁宁阴道环显示羟丁宁的血浆浓度 (由 C_{max} 及 C_{ss} 测量) 比 4mg/ 天的奥昔布宁阴道环的相应的血浆浓度有适度提高。6 毫克 / 天羟丁宁阴道环还关联有 N- 去乙基羟丁宁的血浆浓度比 4mg/ 天的奥昔布宁阴道环有提高。

[0141] 实施例 5

[0142] 阴道给予的血浆羟丁宁浓度

[0143] 初步临床试验比较经 4 周时间 2 毫克 / 天、4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组之中值血浆羟丁宁浓度。结果概括于表 8 中。

[0144] 表 8. 2 毫克 / 天、4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环处理组的比较药动学

[0145]

	2 毫克/天羟丁宁阴道环	4 毫克/天羟丁宁阴道环	6 毫克/天羟丁宁阴道环
治疗期 1			
第 1 周	2.53 ng/mL	4.67 ng/mL	6.33 ng/mL
第 3 周	2.96 ng/mL	4.28 ng/mL	7.02 ng/mL
第 4 周	2.50 ng/mL	4.29 ng/mL	6.93 ng/mL
治疗期 2			
第 4 周	2.51 ng/mL	4.26 ng/mL	7.00 ng/mL
(中值羟丁宁血浆浓度)			

[0146] 实施例 6

[0147] 比较阴道给予经口及透皮给予的稳态羟丁宁及代谢物血浆含量

[0148] 将稳态羟丁宁和代谢物血浆水平与市售膀胱过动症 (OAB) 产品 OXYTROL ® 3.9 毫克 / 天 (透皮贴片，Watson Pharmaceutical，Inc.，Morristown，NewJersey) 及 DITROPAN XL ® 15 毫克 / 天 (延长释放口服片剂，Qrtho-McNeil-Jan$_{ss}$en Pharmaceutical，Inc.，Titusville，New Jersey) 所报道的进行比较，以评估功效及安全性参数。结果呈现于表 9 中。

[0149] 表 9. 羟丁宁阴道环、缓释盐酸羟丁宁口服片剂及透皮羟丁宁的药动学比较

[0150]

	羟丁宁平均 C_{ss} (ng/mL)	N-去乙基羟丁宁平均 C_{ss} (ng/mL)	N-去乙基羟丁宁/羟丁宁的比率(曲线下面积)
阴道环，2 毫克/天	3.6	6.3	1.8
阴道环，4 毫克/天	9.3	7.5	0.8
阴道环，6 毫克/天	7.6	15.2	2.0
DITROPAN XL®盐酸羟丁宁口服片剂	3.0-3.5	13.2-14.2	4.1
OXYTROL®羟丁宁 3.9 毫克/天	3.1-5.4	3.8-6.3	1.2

[0151] 比较羟丁宁阴道环的药动学数据与 DITROPAN XL ® 缓释口服片剂及透皮 OXYTROL ® 系统所公开的药动学数据。羟丁宁阴道环产生的羟丁宁血浆含量与 DITROPAN XL ® 及 OXYTROL ® 所报道的羟丁宁血浆含量相当或略较高 (取决于所评估阴道环的特定羟丁宁释放速率)。阴道环治疗患者中 N- 去乙基羟丁宁的血浆含量一般低于 DITROPAN XL ® 缓释片剂所报道的 N- 去乙基羟丁宁血浆含量，但高于 OXYTROL ® 所报道的血浆含量。对于 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环而言，稳态羟丁宁含量与 OXYTROL ® 及 DITROPAN XL ® 所报道的羟丁宁含量类似。4 毫克 / 天羟丁宁阴道环的代谢物 N- 去乙基羟丁宁含量与 OXYTROL ® 类似，但显著低于 DITROPANXL ® 所报道的 N- 去乙基羟丁宁含量。对于 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环而言，稳态羟丁宁含量高于 OXYTROL ® 3.9 毫克 / 天贴片或 DITROPAN XL ® 15 毫克 / 天片剂所产生的羟丁宁含量。6 毫克 / 天羟丁宁阴道环的代谢物 N- 去乙基羟丁宁含量高于 OXYTROL ®，但仍低于 DITROPAN XL ® 所产生的 N- 去乙基羟丁宁含量。这些发现反映为 N- 去乙基羟丁宁：羟丁宁的曲线下面积比率，其中羟丁宁阴道环的比率与透皮系统所报道

的比率类似，但显著低于缓释片剂的比率。

[0152] 实施例 7

[0153] 4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环的安全性和功效研究

[0154] 在有主导型或单纯型急迫性尿失禁、尿急或尿频症状的女性中，进行随机化安慰剂对照的临床试验以研究每天释放 4mg、6mg 的羟丁宁阴道环（如实施例 2 所述）或安慰剂用于治疗膀胱过动症的安全性及功效。

[0155] 455 名对象进入治疗期。研究包括 4 个时期：最长达两周的筛选期、单盲的三周安慰剂准备期、12 周双盲的治疗期及 2 周的随访期。有一次筛选探访，之后为 8 次其他临床探访；安慰剂试用期间的 2 次探访（探访 1（安慰剂准备第 1 周）、探访 2（安慰剂准备第 3 周））及治疗期中的 5 次探访（探访 3（基线）、探访 4（治疗第 1 周）、探访 5（治疗第 4 周）、探访 6（治疗第 8 周）、探访 7（治疗第 12 周））。在最后一次治疗期探访之后的两周有一次随访（探访 8（跟踪））。探访 1（单盲安慰剂试用开始）时进行随机化，以确保对象接受视觉上相同的安慰剂及治疗期阴道环。将个体分成 3 个处理组，4 毫克 / 天羟丁宁阴道环组、6 毫克 / 天羟丁宁阴道环组或安慰剂阴道环组。

[0156] 在研究期间，插入 4 个阴道环。所用的每个阴道环在预定时间更换为新的阴道环。环 1 在安慰剂准备期开始时插入。在整个 3 周安慰剂准备期维持插入。环 2 在探访 3（基线）时插入。此后一个月更换该阴道环：环 3 在探访 5 时（治疗第 4 周）插入且环 4 在探访 6 时（治疗第 8 周）插入。最后的阴道环在探访 7 时（治疗第 12 周 / 提前中止）移除。

[0157] 意向治疗 (ITT) 群组包括 384 名对象 (132 名使用 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环，119 名使用 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环以及 133 名使用安慰剂阴道环)，提供基线数据及尿失禁发作次数的至少一个有效的基线后评估。改良的意向治疗群组 (MITT) 由在基线（探访 3) 时满足界定膀胱过动的所有三个准则的 ITT 患者组成，即：平均排尿频率≥每 24 小时 8 次排出、平均总排出体积≤每 24 小时 3.9L、及每周≥ 10 次单纯型或主导型不连续急迫性尿失禁发作所组成的主导型或单纯型急迫性尿失禁。MITT 群组包括 323 名对象。PPC 群组进一步排除显著违背方案的患者。在 384 名 ITT 患者中，61 名患者因为在基线时未能满足至少一个准则而排除出 MITT 群组。

[0158] 本研究的剂量选择是通过用剂量 2 毫克 / 天、4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天的羟丁宁阴道环进行药物动力学研究而确定的。参见实施例 4 及实施例 5。

[0159] 功效的主要量度为探访 3（基线）至探访 7（治疗第 12 周 / 提前中止）在尿失禁（应力性加急迫性）发作每周总次数上的变化，通过将探访 3 及探访 7 之前连续 3 个 OAB 日志日中发生的尿失禁（压力性加急迫性）发作总次数转换为基于每周的尿失禁发作次数来计算。次要功效量度包括探访 3（基线）至探访 7（治疗第 12 周 / 提前中止）在以下方面的变化：平均日尿频、在最后 3 天日志中无尿失禁记录的对象比例、平均排出体积及尿急的平均严重程度。

[0160] 按治疗组对各分析群组中指定的对象的基线特征数及百分比表示于表 10 中。

[0161] 表 10. 对象基线特征

[0162]

	安慰剂	4 mg 羟丁宁	6 mg 羟丁宁	总计
意向治疗(ITT)	133	132	119	384
改良 ITT (MITT)	112	115	96	323
自 MITT 排除*	21	17	23	61
基线失禁	10	7	8	25
基线尿频	5	8	8	21
基线排出体积	7	2	8	17
符合方案完成者 (PPC)	71	81	64	216
自 PPC 排除*	41	34	32	107
未完成研究	7	5	6	18
在第 74 天之前发生探访 7	3	1	0	4
使用禁止药物**	34	28	24	86
方案违背	2	7	5	14
*对象可由于超过一种违背而被排除 **基于经核实的禁止药物清单				

[0163] 在 384 名 ITT 对象中,61 名对象 (15.9%) 自 MITT 群组中排除,因为她们在基线时未能满足至少一个以下准则而 :每周 > 10 次尿失禁发作、平均排尿频率 < 每天 8 次排出及平均总排出体积 < 每天 3.0 升。61 名排除对象中,总共 25 名 (41%) 在基线时的尿失禁发作 < 10 次,21 名对象 (34.4%) 的尿频 < 每天 8 次排出,及 17 名对象 (27.9%) 的排出体积 > 每天 3.0 公升。

[0164] 符合方案完成者 (PPC) 群组占 ITT 群组所包括对象数的 56.3% (216 名 PPC 对比 384 名对象) 及 MITT 对象数的 66.9% (323 名 MITT 对象中的 216 名)。自 PPC 群组排除的对象 (86 名个体) 包括违反研究程序的那些对象。

[0165] 表 11 概括了 ITT 群组自基线至治疗结束时尿失禁发作次数平均减少的分析结果。

[0166] 表 11. 主要结果分析 -ITT 群组 :失禁发作每周总次数 :基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0167]

[0168]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4mg 羟丁宁	132	26.34	-15.38	16.12	-2.22	0.0613
6mg 羟丁宁	119	25.12	-15.18	16.24	-2.02	0.1850
安慰剂处理	133	26.44	-13.16	14.65		
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值: 根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0169] 结果显示 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环及 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环组与安慰剂阴道环组相比,失禁发作每周总次数有更大程度的平均减少 ;对于 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环组,该

结果接近显著性 (p = 0.0613)。6 毫克 / 天羟丁宁阴道环观察到的治疗效果与 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环大致相同。

[0170] 在基线时所有三个原则性纳入准则（尿失禁发作＞每周 10 次、平均排尿频率≥每天 8 次排出及平均总排出体积≤每天 3.0 公升）的数值都合格的任何对象可被视为存在单纯型尿急的病因。因此，在破盲之前和研究数据库最后确定之前所确定的尿失禁发作次数的额外评估中，确定了包括此特定个体组的 MITT（改良意向治疗）群组。尽管并不认为是评估功效的主要群组，但 MITT 群组可视为患 OAB 对象的最具代表性样本，因为其涵盖的群体具有用于新疗法临床试验的最充分定义为与 OAB 临床表现相关的一组属性。

[0171] 表 12 突出 MITT 群组中自基线至治疗结束时尿失禁发作次数减少的功效分析。

[0172] 表 12. 主要结果分析 - 改良 MITT 群组：

[0173] 失禁发作每周总次数：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0174]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4mg 羟丁宁	115	28.34	-16.76	16.45	-2.99	0.0364
6mg 羟丁宁	96	26.52	-16.70	14.30	-2.93	0.0176
安慰剂处理	112	28.25	-13.77	14.50		
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0175] 结果表明在极具症状的个体组中，4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环的治疗效果统计学显著性优于安慰剂，其中 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环呈现的效果与 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环组所观测的相同。因此，4 毫克 / 天的较低剂量足以减少失禁发作每周总次数。MITT 群组结果可代表最具临床意义的羟丁宁阴道环相关结果，这是因为该群组中的对象满足方案所限定的原发性急迫性尿失禁的临床体征和症状的定义，即在基线时（探访 3），所有 MITT 后者均满足对失禁发作每周次数、尿频及排出体积所要求的标准。

[0176] PPC 群组概括统计支持两种活性羟丁宁环剂量所观测到的疗效，观测到 6 毫克 / 天环阴道环似乎没有提供高于 4 毫克 / 天阴道环所见的增量益处。

[0177] 表 13 及表 14 呈现 ITT 群组根据绝经期状态划分的描述性统计。按绝经期状态随机分组，但不计划进行各组的子集分析。因此，尽管计算出 p 值，但其并非基于任何预定假设。研究中绝经前患者的数量显著少于绝经期患者的数目。

[0178] 对于绝经前患者而言，6 毫克 / 天羟丁宁阴道环组及安慰剂组中的患者反应相似，而并未在 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环组的患者中观察到同样的尿失禁发作次数减少。

[0179] 表 13：初始结果分析（绝经前患者）-ITT 群组：

[0180] 总每周尿失禁发作次数：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0181]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**
4 毫克/天羟丁宁环	35	30.53	-14.73	19.49	2.38
6 毫克/天羟丁宁环	25	28.00	-17.55	18.00	-0.44
安慰剂	30	27.84	-17.11	15.88	
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至探访 7)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。					

[0182] 绝经期患者表现出在随机给予 4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天氧基羟丁宁阴道环而不是安慰剂时的失禁发作总次数的减少较大。

[0183] 表 14 :主要结果分析 (绝经期患者)-ITT 群组 :

[0184] 失禁发作每周总次数 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0185]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**
4 毫克/天羟丁宁环	97	24.82	-15.61	14.82	-3.60
6 毫克/天羟丁宁环	94	24.35	-14.55	15.78	-2.54
安慰剂	103	26.03	-12.01	14.14	
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至探访 7)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。					

[0186] 对于 MITT 及 PPC 群组而言,绝经前患者的 4mg/mL 及 6 毫克 / 天组相对于安慰剂组未显示失禁发作总次数的任何额外减少。MITT 及 PPC 群组中的绝经期患者持续显示 4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天组与安慰剂组相比在尿失禁发作总次数减少上的差异。参见表 15 及表 16。

[0187] 表 15 :主要结果分析 (绝经前患者)-MITT 群组 :失禁发作每周总次数 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0188]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**
4 毫克/天羟丁宁环	28	33.75	-16.33	21.10	1.40
6 毫克/天羟丁宁环	21	29.44	-17.89	19.46	-0.16
安慰剂	25	29.96	-17.73	16.68	
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至探访 7)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。					

[0189] 表 16 :主要结果分析 (绝经期患者)-MITT 群组 :

[0190] 失禁发作每周总次数 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0191]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**
4 毫克/天羟丁宁环	87	26.61	-16.90	14.79	-4.27
6 毫克/天羟丁宁环	75	25.70	-16.36	12.64	-3.73
安慰剂	87	27.76	-12.63	13.71	
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至探访 7)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。					

[0192] 表 17 概括 ITT 群组中各次单独的研究探访中与失禁发作每周总次数的分析相关的研究结果。对于 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环而言，第 28 天（探访 5）可观察到的治疗效果在第 56 天（探访 6）略提高。此效果在第 84 天（探访 7）略降低。MITT 群组观测到类似结果。对于 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环而言，ITT 群组与 MITT 群组在第 28 天的初始治疗效果在第 56 天都略有降低，但此后在治疗结束时显著提高。

[0193] 表 17 ：次要结果分析 -ITT 群组 ：

[0194] 失禁发作每周总次数（压力性加急迫性）：自基线（探访 3）至后续探访的变化

[0195]

[0196]

基线起的变化	治疗	N	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
至第 28 天/探访 5	4 毫克/天羟丁宁环	119	-12.33	13.964	-2.43	0.2553
	6 毫克/天羟丁宁环	101	-13.01	13.406	-3.11	0.0824
	安慰剂	115	-9.90	13.406		
至第 56 天/探访 6	4 毫克/天羟丁宁环	118	-14.83	14.816	-2.67	0.0997
	6 毫克/天羟丁宁环	107	-13.26	15.208	-1.10	0.1252
	安慰剂	118	-12.16	13.540		
*变化=失禁发作每周总次数的变化(探访 3 至后续探访)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值=根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0197] 表 18 及表 19 分别概括 ITT 及 MITT 群组中急迫性尿失禁发作总次数的研究结果。

[0198] 表 18 ：次要结果分析 -ITT 群组 ：

[0199] 急迫性尿失禁发作总次数 ：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0200]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	24.18	-15.13	15.393	-2.80	0.0558
6 mg 羟丁宁	119	23.06	-14.90	14.950	-2.57	0.1803
安慰剂处理	133	23.88	-12.43	14.311		
*变化=急迫性失禁发作总次数的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0201] 表 19 :次要结果分析 -MITT 群组 :

[0202] 急迫性尿失禁发作总次数 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0203]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	115	25.99	-16.37	15.753	-3.29	0.0544
6 mg 羟丁宁	96	24.28	-16.38	13.380	-3.30	0.0223
安慰剂	112	25.63	-13.08	14.439		
*变化=急迫性失禁发作总次数的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0204] 两个治疗组都显示仅急迫性尿失禁发作的每周次数的减少程度大于安慰剂组。与安慰剂相比,4 毫克 / 天羟丁宁阴道环经历较少的仅急迫性尿失禁发作 (ITT 群组 p = 0.0558, MITT 群组 p = 0.0544),而 MITT 群组中 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环经历较少仅急迫性尿失禁发作 (p = 0.0223)。如总尿失禁发作终点所示,与 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环相比,6 毫克 / 天羟丁宁阴道环未提供附加治疗效果,但对于 MITT 群组而言,两种羟丁宁阴道环皆显示仅急迫性尿失禁发作的减少幅度大于安慰剂组 (比安慰剂所观测到的多减少 3.3 次发作的差异减少)。

[0205] 在 MITT 群组中按绝经状态来分析急迫性尿失禁发作并呈现于表 20 及表 21 中。在考虑主要功效终点,即失禁发作每周总次数时所观测的一致。与 ITT 群组相比,在 MITT 群组中两个羟丁宁阴道环组的仅急迫性尿失禁发作平均减少的差异幅度都更大。

[0206] 表 20 :次要结果分析 (绝经前患者)-MITT 群组 :

[0207] 急迫性失禁发作总次数 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0208]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**
4 毫克羟丁宁	28	30.17	-15.83	19.864	-0.06
6 毫克羟丁宁	21	27.33	-17.44	18.893	-1.67
安慰剂	25	27.16	-15.77	16.924	
*变化=急迫性失禁发作总次数的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。					

[0209] 表 21 :次要结果分析 (绝经期患者)-MITT 群组 :

[0210] 急迫性失禁发作总次数：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0211]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**
4 毫克羟丁宁	87	24.65	-16.55	14.316	-4.24
6 毫克羟丁宁	75	23.43	-16.08	11.531	-3.77
安慰剂	87	25.18	-12.31	1.3.655	
*变化=急迫性失禁发作总次数的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。					

[0212] 表 22 及表 23 分别概括在各次研究探访时 ITT 及 MITT 群组中与急迫性尿失禁发作每周总次数分析相关的发现。在两个群组分析中，4 毫克 / 天羟丁宁阴道环都显示与安慰剂相比仅急迫性尿失禁发作每周总次数有相对稳定的减少，持续至治疗结束时。对于 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环而言，在第 28 天观测到较大的初始差别效果，接着在第 56 天降低，随后在治疗结束时略有反弹。然而，6 毫克 / 天的减少总体上不比 4 毫克 / 天群组所观测到的强烈。

[0213] 表 22：次要结果分析 -ITT 群组：

[0214] 尿失禁发作（仅急迫性）的每周总次数：自基线（探访 3）至后续探访的变化

[0215]

[0216]

基线起的变化	治疗	N	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
至第 28 天/探访 5	4 毫克/天羟丁宁环	119	-11.90	14.178	-2.87	0.2926
	6 毫克/天羟丁宁环	101	-13.65	12.947	-4.62	0.0286
	安慰剂	115	-9.03	13.277		
至第 56 天/探	4 毫克/天羟丁宁环	118	-14.47	14.005	-3.08	0.0501
	6 毫克/天羟丁宁环	107	-13.69	13.273	-2.30	0.0221
	安慰剂	118	-11.39	13.080		
*变化=失禁发作(仅急迫性)每周总次数的变化(探访 3 至后续探访)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值=根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0217] 表 23：次要结果分析 -MITT 群组：

[0218] 失禁发作（仅急迫性）的每周总次数：自基线（探访 3）至后续探访的变化

[0219]

基线起的变化	治疗	N	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
至第 28 天/探访 5	4 毫克/天羟丁宁环	103	-12.57	14.873	-3.09	0.0669
	6 毫克/天羟丁宁环	83	-14.56	12.804	-5.08	0.0042
	安慰剂	98	-9.48	13.530		
至第 56 天/探访 6	4 毫克/天羟丁宁环	103	-15.50	14.346	-3.28	0.0359
	6 毫克/天羟丁宁环	87	-14.43	13.091	-2.21	0.0144
	安慰剂	101	-12.22	12.734		
*变化=失禁发作(仅急迫性)每周总次数的变化(探访 3 至后续探访)。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值=根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0220] 表 24 概括与治疗对象基线至治疗结束时平均日尿频变化的分析相关的发现。

[0221] 表 24 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0222] 平均日尿频 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0223]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	11.36	-1.70	2.806	-0.60	0.0722
6 mg 羟丁宁	119	10.82	-2.03	2.771	-0.93	0.0004
安慰剂处理	133	11.24	-1.10	2.730		
*变化=平均日尿频的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0224] 所有治疗组都显示平均日尿频统计学显著性降低。在 ITT 群组中,与安慰剂相比, 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环显示自基线至治疗结束时平均日尿频的统计学显著性降低 (p = 0.0004)。4 毫克 / 天羟丁宁阴道环亦显示与安慰剂相比平均日尿频有接近显著性 (p = 0.0722) 的降低。

[0225] MITT 群组的分析 (表 25) 得到类似结果。

[0226] 表 25 :次要结果分析 -MITT 群组 :

[0227] 平均日尿频 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0228]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	115	11.60	-1.80	2.839	-0.7	0.1039
6 mg 羟丁宁	96	11.01	-2.10	2.918	-1.0	0.0020
安慰剂	112	11.32	-1.10	2.746		
*变化=平均日尿频的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0229] 对 ITT 及 MITT 群组以 mL 计的平均排出体积分析分别呈现于表 26 及表 27 中。在两个群组中，所有三个治疗组显示自基线（探访 3）至治疗结束时日平均排出体积的差异极小。与安慰剂相比，4 毫克 / 天或 6 毫克 / 天都都未显著增加平均排出体积。

[0230] 表 26：次要结果分析 -ITT 群组：

[0231] 日平均排出体积：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0232]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	1597.89	-73.55	523.862	19.77	0.6300
6 mg 羟丁宁	117	1712.96	-108.03	632.052	-14.71	0.7372
安慰剂	132	1750.64	-93.32	646.620		
*变化=日平均排出体积的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0233] 表 27：次要结果分析 -MITT 群组：

[0234] 日平均排出体积：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0235]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4mg 羟丁宁	114	1630.60	-100.75	487.074	-58.86	0.3969
6mg 羟丁宁	94	1632.90	-55.42	587.371	-13.53	0. 8301
安慰剂	111	1627.5	-41.89	564.552		
*变化=日平均排出体积的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0236] 表 28 概括与所治疗对象自基线至治疗结束时每次排尿的平均排出体积变化的分析相关的发现。

[0237] 表 28：第二结果分析 -ITT 群组：

[0238] 每次排尿平均排出体积：自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0239]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	53.06	5.19	15.398	3.44	0.2134
6 mg 羟丁宁	117	59.49	7.07	19.821	5.32	0.0126
安慰剂处理	132	58.63	1.75	16.981		
*变化=每次排尿的平均排出体积的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0240] 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环显示每次排出的平均体积的增加显著超过安慰剂。4 毫克 / 天羟丁宁阴道环也显示与安慰剂相比每次排出的平均体积的减少，尽管并不显著。

[0241] 表 29 及表 30 分别概括在 ITT 及 MITT 群组中与自基线至治疗结束的尿急平均严

重程度变化分析相关的发现。

[0242] 表 29 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0243] 尿急平均严重程度 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0244]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	18.78	-3.59	6.648	-1.01	0.2234
6 mg 羟丁宁	118	17.90	-4.38	6.493	-1.80	0.0065
安慰剂治疗	133	18.57	-2.58	5.663		
*变化=尿急的平均每日严重程度的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0245] 表 30 :次要结果分析 -MITT 群组 :

[0246] 尿急平均严重程度 :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0247]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	115	19.26	-3.59	6.505	-1.16	0.2730
6 mg 羟丁宁	96	18.07	-4.20	6.805	-1.77	0.0261
安慰剂	112	18.59	-2.43	5.461		
*变化=尿急的平均每日严重程度的变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0248] 在 ITT 群组中，两羟丁宁阴道环组都显示与安慰剂相比差异较大的减轻，对于 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环，该差异具有统计学显著性 (p = 0.0065)。MITT 群组得到与 ITT 群组类似的结果。

[0249] 表 31 及表 32 分别概括 ITT 及 MITT 群组在治疗结束探访时的最终 3 天日志中无尿失禁发作记录的对象比例的分析相关的发现。

[0250] 表 31 :次要结果分析 -ITT 群组 :在最终 3 天日志中无尿失禁发作记录的对象比例

[0251]

治疗	%	P 值*
4 mg 羟丁宁	(35/132) 26.52%	0.1476
6 mg 羟丁宁	(35/119)29.41%	0.0602
安慰剂	(25/133) 18.80%	
*基于活性治疗与安慰剂之间的分层 Cochran-Matitel-Haenszel 检验		

[0252] 表 32 :次要结果分析 -MITT 群组 :在最终 3 天日志中无尿失禁发作记录的对象比例

[0253]

治疗	%	P 值*
4 mg 羟丁宁	(29/115)25.22%	0.0258
6 mg 羟丁宁	(25/96) 26.04%	0.0269
安慰剂	(15/112) 13.39%	
*基于活性治疗与安慰剂之间的分层 Cochran-Matitel-Haenszel 检验		

[0254] 在 ITT 群组中，在治疗结束探访时没有报告失禁发作的对象比例在 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环 (26.52％) 与 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环 (29.41％) 组中都大于安慰剂 (18.80％)。对于 MITT 群组，接受安慰剂的对象中在治疗结束时报告无尿发作对象的比例显著较低 (13.39％)，导致统计学显著性差异支持 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环 (p ＝ 0.0258) 与 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环 (p ＝ 0.0269)。

[0255] 使用划分为 10 个区段的 100mm 评分尺记录视觉模拟评分 (VAS)。评分尺的一端具有固定点“无症状”，而另一端具有固定点“无法忍受的症状”。要求患者纵观过去 4 周的时间窗在刻度尺上圈出最能指示其与膀胱过动症相关的主观症状的线条，其中 1 为最佳 10 为最差。

[0256] ITT 群组自基线 (探访 3) 至治疗结束时的 VAS 分析结果呈现于表 33 中。对于 ITT 群组而言，与安慰剂相比，4 毫克 / 天羟丁宁环 (p ＝ 0.0199) 与 6 毫克 / 天羟丁宁环 (p ＝ 0.0012) 两者在减少 VAS 中都达到显著性。MITT 群组有类似结果，与安慰剂相比，4 毫克 / 天羟丁宁环 (p ＝ 0.0374) 与 6 毫克 / 天羟丁宁环 (p ＝ 0.0045) 两者在减少 VAS 方面也都达到显著性。

[0257] 表 33 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0258] VAS :自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0259]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	5.77	-1.79	2.903	-0.52	0.0199
6 mg 羟丁宁	117	6.43	-2.50	2.674	-1.23	0.0012
安慰剂	131	6.03	-1.27	2.605		
*变化=VAS 变化(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0260] 尿窘迫清单 (UDI) 为有膀胱问题和 / 或经历遗尿的人所述的 19 种症状的清单。患者填写该 UDI，指出其在过去 4 周中经历何种症状，且其对这些症状的焦虑程度。评估症状的令人焦虑程度的评分尺从 0 至 3，0 为“一点也不”，1 为“略微”，2 为“中度”以及 3 为“严重”。下文呈现 ITT 群组中对所有 19 个问题的自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化的分析结果。

[0261] 对于 ITT 群组而言，治疗组与安慰剂组之间在 6 种不同症状上自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的平均变化评估中可见统计学显著差异。与安慰剂相比，4 毫克 / 天与 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环在以下症状的减轻上达到统计学显著性 :尿频经历 (4 毫克 / 天为 p ＝ 0.0016，6 毫克 / 天为 p ＝ 0.0007)、急于排空膀胱的强烈感觉 (4 毫克 / 天为 p ＝

0.0277,6 毫克 / 天为 p = 0.0028)、与尿急感相关的遗尿经历 (4 毫克 / 天为 p = 0.0091,6 毫克 / 天为 p = 0.0025)、少量遗尿经历 (4 毫克 / 天为 p = 0.0056,6 毫克 / 天为 p = 0.226) 及大量遗尿经历 (4 毫克 / 天为 p = 0.0260,6 毫克 / 天为 p = 0.0030)。对于夜尿经历而言,4 毫克 / 天与安慰剂相比显著减少 (p = 0.0100),而 6 毫克 / 天接近显著性 (p = 0.0732)。表 34 至 52 显示 ITT 群组的 UDI 各问题的分析。

[0262] 表 34 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0263] UDI- 您是否经历尿频?

[0264] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时的变化 (探访 7)

[0265]

[0266]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	1.88	-0.76	1.112	-0.31	0.0016
6 mg 羟丁宁	119	2.14	-0.94	1.122	-0.49	0.0007
安慰剂	130	2.00	-0.45	0.943		

*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历尿频? (探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值: 根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0267] 表 35 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0268] UDI- 急于排空膀胱的强烈感觉?

[0269] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0270]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	1.79	-0.55	1.097	-0.2	0.0277
6 mg 羟丁宁	119	2.03	-0.77	1.093	-0.42	0.0028
安慰剂	132	1.89	-0.35	0.894		

*变化=UDI 严重程度变化-急于排空膀胱的强烈感觉? (探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值: 根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0271] 表 36 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0272] UDI- 您是否经历与尿急感相关的遗尿?

[0273] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0274]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	1.76	-0.73	1.173	-0.25	0.0091
6 mg 羟丁宁	119	1.91	-0.87	1.062	-0.39	0.0025
安慰剂	133	1.85	-0.48	1.052		
*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历与尿急感相关的遗尿？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0275] 表 37 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0276] UDI- 您是否经历与身体活动、咳嗽或打喷嚏相关的遗尿？

[0277] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0278]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	0.76	-0.14	0.898	0.1	0.5409
6 mg 羟丁宁	118	0.90	-0.22	0.878	0.02	0.6632
安慰剂	133	0.86	-0.24	0.909		
*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历与身体活动、咳嗽或打喷嚏相关的遗尿？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。						

[0279] 表 38 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0280] UDI- 您是否经历与尿急或活动不相关的遗尿？

[0281] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0282]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.68	-0.16	0.922	-0.01	0.8660
6 mg 羟丁宁	119	0.71	-0.34	1.020	-0.19	0.1151
安慰剂	131	0.65	-0.15	0.949		
*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历与尿急或活动不相关的遗尿？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0283] 表 39 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0284] UDI- 您是否经历少量遗尿 (亦即几滴) ？

[0285] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0286]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	1.42	-0.57	1.092	-0.34	0.0056
6 mg 羟丁宁	118	1.46	-0.56	0.966	-0.33	0.0226
安慰剂	133	1.32	-0.23	1.016		
*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历少量遗尿(亦即几滴)？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0287] 表 40 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0288] UDI- 您是否经历大量遗尿？

[0289] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0290]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	1.02	-0.46	1.322	-0.06	0.0200
6 mg 羟丁宁	119	1.25	-0.70	1.239	-0.3	0.0030
安慰剂	132	1.32	-0.40	1.043		
*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历大量遗尿？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0291] 表 41 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0292] UDI- 您是否经历夜尿

[0293] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0294]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	1.54	-0.55	1.057	-0.25	0.0100
6 mg 羟丁宁	118	1.69	-0.54	1.107	-0.24	0.0732
安慰剂	133	1.63	-0.30	0.847		
*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历夜尿(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。 **差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。 *** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。						

[0295] 表 42 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0296] UDI- 您是否经历尿床

[0297] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0298]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	0.17	-0.05	0.537	0.03	1.0000
6 mg 羟丁宁	119	0.18	-0.08	0.555	0	0.5169
安慰剂	133	0.23	-0.08	0.488		

*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历尿床(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0299] 表 43 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0300] UDI- 您是否经历膀胱排空困难

[0301] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0302]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	0.29	-0.07	0.647	-0.03	0.5941
6 mg 羟丁宁	119	0.24	-0.03	0.559	-0.01	0.7669
安慰剂	133	0.29	-0.04	0.558		

*变化=UDI 严重程度变化-您是否经历膀胱排空困难(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0303] 表 44 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0304] UDI- 您是否经历膀胱不完全排空的感觉?

[0305] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0306]

[0307]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	132	0.70	-0.27	0.839	-0.1	0.9700
6 mg 羟丁宁	119	0.66	-0.32	0.712	-0.15	0.2430
安慰剂	133	0.55	-0.17	0.746		

*变化= UDI 严重程度变化-您是否经历膀胱不完全排空的感觉? (探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0308] 表 45 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0309] UDI- 您是否经历下腹压力?

[0310] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0311]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.36	-0.19	0.648	0.13	0.6737
6 mg 羟丁宁	119	0.42	-0.23	0.718	0.09	0.6136
安慰剂	133	0.50	-0.32	0.724		

*变化= UDI 严重程度变化-您是否经历下腹压力？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0312] 表 46 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0313] UDI- 您排尿时是否经历疼痛？

[0314] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0315]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	0.02	0.02	0.290	0.02	0.6638
6 mg 羟丁宁	119	0.07	-0.03	0.389	-0.03	0.8220
安慰剂	132	0.03	0.00	0.175		

*变化= UDI 严重程度变化-您排尿时是否经历疼痛？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0316] 表 47 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0317] UDI- 您是否经历过下腹区域或生殖器区域的疼痛？

[0318] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0319]

[0320]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	0.18	-0.09	0.561	-0.07	0.5503
6 mg 羟丁宁	119	0.09	0.04	0.458	0.06	0.3151
安慰剂	133	0.11	-0.02	0.410		

*变化= UDI 严重程度变化-您是否经历过下腹区域或生殖器区域的疼痛？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0321] 表 48 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0322] UDI- 您骨盆区域是否经历沉重或迟钝？

[0323] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0324]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	0.24	-0.12	0.595	-0.02	0.5703
6 mg 羟丁宁	119	0.24	-0.07	0.578	0.03	0.5657
安慰剂	133	0.24	-0.10	0.564		

*变化= UDI 严重程度变化-您骨盆区域是否经历沉重或迟钝？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0325] 表 49 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0326] UDI- 您阴道区域是否经历膨胀或突起的感觉？

[0327] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0328]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	0.13	-0.05	0.398	-0.07	0.0939
6 mg 羟丁宁	119	0.14	-0.03	0.410	-0.05	0.5616
安慰剂	133	0.13	0.02	0.436		

*变化= UDI 严重程度变化-您阴道区域是否经历膨胀或突起的感觉？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0329] 表 50 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0330] UDI- 您阴道区域是否经历可见的膨胀或突起？

[0331] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0332]

[0333]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.04	0.01	0.197	0.06	0.5211
6 mg 羟丁宁	119	0.06	-0.02	0.318	0.03	0.9471
安慰剂	133	0.12	-0.05	0.324		

*变化= UDI 严重程度变化-您阴道区域是否经历可见的膨胀或突起？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0334] 表 51 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0335] UDI- 您站立或身体用力时是否经历骨盆不适？

[0336] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0337]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.24	-0.15	0.611	-0.1	0.9167
6 mg 羟丁宁	119	0.10	-0.01	0.460	0.04	0.6233
安慰剂	133	0.13	-0.05	0.377		

*变化= UDI 严重程度变化-您站立或身体用力时是否经历骨盆不适？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0338] 表 52 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0339] UDI- 您是否必须推动阴道壁才能排便？

[0340] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0341]

治疗	N	基线	平均变化*	标准差	差异**	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.30	-0.05	0.657	0.03	0.7222
6 mg 羟丁宁	118	0.31	-0.07	0.448	0.01	0.4654
安慰剂	133	0.44	-0.08	0.504		

*变化= UDI 严重程度变化-您是否必须推动阴道壁才能排便？(探访 3 至探访 7 (或治疗结束时))。
**差异=活性治疗组与安慰剂组之间的差异。
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。

[0342] 失禁影响问卷 (IIQ) 为列有 30 个问题的列表，问题关于患者生活中可受其失禁问题影响或改变的众多方面。问卷调查女性发现偶然尿流失和 / 或脱出影响其活动、关系和感觉的严重程度。评估活动 / 关系 / 感觉受影响的严重程度的评分尺范围从 0 至 3，0 为“一点也不”，1 为“略微”，2 为“中度”以及 3 为“严重”。另外，9 为“不适用”，指示不再适用评分尺记录的环境，因此被视为缺失的严重性。下文呈现 ITT 群组所有 30 个问题自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化的分析结果。

[0343] 对于 ITT 群组而言，治疗组与安慰剂组之间对 12 个不同问题在自基线至研究结束时的平均变化的评估中可见统计学显著性差异。与安慰剂相比，4 毫克 / 天与 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环在下列失禁影响的严重性上显示显著性减轻 :(1) 患者由汽车或公共汽车离家出行大于 20 分钟距离的能力，及 (2) 睡眠。与安慰剂相比，6 毫克 / 天羟丁宁阴道环在减轻患者的下列其它失禁影响的严重性上能够达成或接近统计显著性 :购物活动、娱乐活动如去看电影或听音乐会、由汽车或公共汽车离家出行 < 20 分钟距离的能力、去不确定是否有可用洗手间的处所、去度假、去教堂或寺庙、在家以外参与社会活动、受挫、抑郁及窘迫。表 53 至表 82 显示 ITT 群组中 IIQ 的各问题的分析。

[0344] 表 53 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0345] IIQ- 干家务活的能力？

[0346] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0347]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.7651
6 mg 羟丁宁	119	0.2236
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0348] 表 54 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0349] IIQ- 在家里或庭院中进行日常维护或修理工作的能力

[0350] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0351]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	125	0.4769
6 mg 羟丁宁	112	0.3907
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0352] 表 55 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0353] IIQ- 购物活动

[0354] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0355]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	131	0.4450
6 mg 羟丁宁	119	0.0305
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0356] 表 56 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0357] IIQ- 业余爱好及娱乐活动

[0358] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0359]

[0360]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.3783
6 mg 羟丁宁	118	0.1616
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0361] 表 57 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0362] IIQ- 体育娱乐活动如散步、游泳或其他锻炼

[0363] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0364]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.6786
6 mg 羟丁宁	114	0.1235
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0365] 表 58 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0366] IIQ- 娱乐活动如去看电影或听音乐会?

[0367] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0368]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.3367
6 mg 羟丁宁	116	0.0326
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0369] 表 59 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0370] IIQ- 由汽车或公共汽车离家出行＜ 20 分钟距离的能力

[0371] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0372]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.3661
6 mg 羟丁宁	119	0.0176
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0373] 表 60 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0374] IIQ- 由汽车或公共汽车离家出行＞ 20 分钟距离的能力

[0375] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0376]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.0159
6 mg 羟丁宁	115	0.0087
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0377] 表 61 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0378] IIQ- 去到不确定是否由可用洗手间的处所?

[0379] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0380]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.1966
6 mg 羟丁宁	118	0.0009
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0381] 表 62 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0382] IIQ- 去度假

[0383] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0384]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.3876
6 mg 羟丁宁	115	0.0007
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0385] 表 63 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0386] IIQ- 去教堂或寺庙

[0387] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0388]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	119	0.1848
6 mg 羟丁宁	104	0.0522
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0389] 表 64 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0390] IIQ- 志愿者活动

[0391] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0392]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	117	0.8591
6 mg 羟丁宁	104	0.1745
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0393] 表 65 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0394] IIQ- 在家以外就业 (工作)

[0395] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0396]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	111	0.9359
6 mg 羟丁宁	103	0.1618
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0397] 表 66 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0398] IIQ- 在家有朋友拜访

[0399] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0400]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.8684
6 mg 羟丁宁	116	0.2938
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0401] 表 67 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0402] IIQ- 在家以外参与社会活动

[0403] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0404]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.1091
6 mg 羟丁宁	119	0.0476
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0405] 表 68 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0406] IIQ- 与朋友的关系

[0407] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0408]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.9647
6 mg 羟丁宁	118	0.1953
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0409] 表 69 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0410] IIQ- 与除丈夫 / 伴侣外家庭成员的关系

[0411] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0412]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	126	0.5875
6 mg 羟丁宁	118	0.0820
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0413] 表 70 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0414] IIQ- 发生性关系的能力

[0415] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0416]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	100	0.7603
6 mg 羟丁宁	100	0.4086
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0417] 表 71 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0418] IIQ- 着装方式

[0419] 自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0420]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.1192
6 mg 羟丁宁	118	0.0610
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0421] 表 72 :次要结果分析 -ITT 群组：

[0422] IIQ- 情绪健康

[0423] 自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0424]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.6604
6 mg 羟丁宁	119	0.1065
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0425] 表 73 :次要结果分析 -ITT 群组：

[0426] IIQ- 身体健康

[0427] 自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0428]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.5352
6 mg 羟丁宁	118	0.1530
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0429] 表 74 :次要结果分析 -ITT 群组：

[0430] IIQ- 睡眠

[0431] 自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0432]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.0177
6 mg 羟丁宁	119	0.0164
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0433] 表 75 :次要结果分析 -ITT 群组：

[0434] IIQ- 是否害怕气味而限制活动？

[0435] 自基线（探访 3）至治疗结束时（探访 7）的变化

[0436]

[0437]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.3858
6 mg 羟丁宁	119	0.0873
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0438] 表 76 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0439] IIQ- 是否害怕窘迫而限制活动?

[0440] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0441]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.2826
6 mg 羟丁宁	118	0.4150
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0442] 表 77 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0443] IIQ- 神经质或焦虑

[0444] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0445]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.7747
6 mg 羟丁宁	117	0.5468
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0446] 表 78 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0447] IIQ- 恐慌

[0448] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0449]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	126	0.8370
6 mg 羟丁宁	118	0.2871
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0450] 表 79 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0451] IIQ- 受挫

[0452] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0453]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	130	0.2598
6 mg 羟丁宁	119	0.0047
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0454] 表 80 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0455] IIQ- 恼怒

[0456] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0457]

[0458]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.1752
6 mg 羟丁宁	118	0.6365
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0459] 表 81 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0460] IIQ- 抑郁

[0461] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0462]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	128	0.7450
6 mg 羟丁宁	118	0.0095
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0463] 表 82 :次要结果分析 -ITT 群组 :

[0464] IIQ- 窘迫

[0465] 自基线 (探访 3) 至治疗结束时 (探访 7) 的变化

[0466]

治疗	N	P 值***
4 mg 羟丁宁	129	0.2835
6 mg 羟丁宁	119	0.0337
*** P 值：根据原始数据分析检验活性治疗组与安慰剂组之间的显著性。		

[0467] 在有两周安慰剂准备、随后 12 周活性治疗或安慰剂组成的这项双盲研究中，与安慰剂相比，4 毫克 / 天与 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环显示自基线至治疗结束时报告的尿失禁发作每周总次数及仅急迫性尿失禁发作次数都有更大的减少。对于 ITT 群组而言，相对于安慰剂，4 毫克 / 天阴道环显示尿失禁发作总次数减少 2.22 次 (p = 0.0613) 且仅急迫性尿失禁发作次数减少 2.80 次 (p = 0.558)。与安慰剂相比，6 毫克 / 天阴道环呈现尿失禁发作总次数减少 2.02 次 (p = 0.1850) 且仅急迫性尿失禁发作次数减少 2.57 次 (p = 0.1803)。对于 MITT 群组而言，该减少为 4 毫克 / 天羟丁宁阴道环的尿失禁发作总次数减少 2.99 次 (p = 0.0364) 及仅紧迫性尿失禁发作次数减少 3.29 次 (p = 0.544)，而 6 毫克 / 天阴道环的尿失禁发作总次数减少 2.93 次 (p = 0.0176) 及仅紧迫性尿失禁发作次数减少 3.30 次 (p = 0.0223)。对于 ITT 群组与 MITT 群组，4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天羟丁宁阴道环组中在治疗结束时报告无尿失禁发作的患者的比例都明显更高。

[0468] 对于 ITT 群组，与安慰剂相比，4 毫克 / 天的排尿频率每 24 小时减少 0.60 次排出

(p = 0.0722) 且 6 毫克 / 天的每 24 小时减少 0.93 次排出 (p = 0.0004)。对于 MITT 群组而言，则是 4 毫克 / 天的每 24 小时减少 0.70 次排出 (p = 0.1039) 且 6 毫克 / 天的每 24 小时减少 1.0 次排出 (p = 0.0020)。在 4 毫克 / 天及 6 毫克 / 天阴道环与安慰剂之间对于每 24 小时平均排出体积的变化未见统计学显著差异。由于尿频降低且每 24 小时的平均排出体积无变化的结果是，与安慰剂相比，两种活性治疗阴道环都使平均排出体积在 ITT 群组中增加 5.32mL(p = 0.0126) 且在 MITT 群组中增加 4.94mL(p = 0.0444)。

[0469] 对于 ITT 群组，与安慰剂相比，4 毫克 / 天阴道环的平均 VAS 减少 0.52(p = 0.0199) 且 6 毫克 / 天阴道环的平均 VAS 减少 1.23(p = 0.0012)。对于 MITT 群组，该减少为 4 毫克 / 天阴道环减少 0.44(p = 0.0374) 且 6 毫克 / 天阴道环减少 1.12(p = 0.0045)。

[0470] 结果显示 4 毫克 / 天阴道环提供的活性治疗效果的水平超过单独应用安慰剂的效果，且 6 毫克 / 天阴道环提供与安慰剂相比类似的结果，另外，还与相对于安慰剂的尿频降低比 4 毫克 / 天阴道环更高相关联。当考虑到由在基线时满足所有三个失禁准则的患者组成的 MITT 群组（而非包括在总尿失禁发作终点上具有可分析数据的所有三种患者的 ITT 群组）时，羟丁宁阴道环组，尤其是 4 毫克 / 天阴道环的效应强度更加明显。

[0471] 表 75 中提供全身性系统中报道的发生频率为 2％或更高的治疗中出现的不良事件的发生率。

[0472] 表 75. 双盲阶段中在任何治疗组中发生率为 2％或更高的治疗中出现的不良事件 - 治疗安全性群组

[0473]

MedDRA 系统器官分类及首选术语	安慰剂 (N=155) N	%	4mg 羟丁宁 (N=143) N	%	6mg 羟丁宁 (N=147) N	%	总计 (N=143) N	%
感染及传染								
尿道感染	7	4.52	13	9.09	18	12.24	38	8.54
窦炎	2	1.29	3	2.10	2	1.36	7	1.57
上呼吸道感染	1	0.65	3	2.10	1	0.68	5	1.12
外阴阴道真菌感染	4	2.58	3	2.10	6	4.08	13	2.92
胃肠失调								
口干	4	2.58	7	4.90	15	10.20	26	5.84
恶心	1	0.65	4	2.80	2	1.36	7	1.57
腹痛	3	1.94	3	2.10	3	2.04	9	2.02
便秘	2	1.29	2	1.40	4	2.72	8	1.80
腹泻	6	3.87	2	1.40	5	3.40	13	2.92
生殖系统及乳房疾病								
阴道分泌物	6	3.87	5	3.50	7	4.76	18	4.04
阴道疼痛	0	0.00	3	2.10	0	0.00	3	0.67
阴道出血	4	2.58	2	1.40	6	4.08	12	2.70
阴道红斑	2	1.29	0	0.00	3	2.04	5	1.12
肌肉骨骼及结缔组织疾病								
背痛	4	2.58	3	2.10	1	0.68	8	1.80
神经系统病症								
头痛	2	1.29	3	2.10	6	4.08	11	2.47
肾脏及泌尿系统疾病								
排尿困难	0	0.00	3	2.10	2	1.36	5	1.12
检查								
肝酶升高	2	1.29	0	0.00	3	2.04	5	1.12

[0474] 除尿道感染、口干及头痛外，治疗中出现的不良事件的发生率在各治疗组间相当。最常报道的不良事件为尿道感染（6 毫克 / 天羟丁宁阴道环为 12.24%、4 毫克 / 天羟丁宁阴道环为 9.09% 且安慰剂为 4.52%）及口干（6 毫克 / 天羟丁宁阴道环为 10.20%、4 毫克 / 天羟丁宁阴道环为 4.90% 且安慰剂为 2.58%）；两种不良事件都关联有发生率随剂量增加。口干发生率优于口服缓释羟丁宁制剂（DITROPAN XL®）所报道 29% -61% 的发生率，

且与每周两次透皮羟丁宁产品中所见的 4.9% -9.6%的发生率类似。

[0475] 本文所述的所有各实施方式或选项可以任何及所有变化组合。尽管本发明已参考一些实施方式加以具体展示及描述，但本领域技术人员了解，这项实施方式仅以举例形式呈现且无限制性，可对形式及细节作出多种变化而不背离本发明的精神及范畴。因此，本发明的广度及范围不应受任一上述示例性实施方式限制，而应仅根据所附权利要求及其等效方式来限定。

[0476] 本文所引用的所有文献，包括期刊文章或摘要、公开或相应美国或外国专利申请案、授权专利或外国专利，或任何其他文献，各自以全文引用的方式纳入本文中，包括所引用文献中显示的所有数据、表格、图及文本。

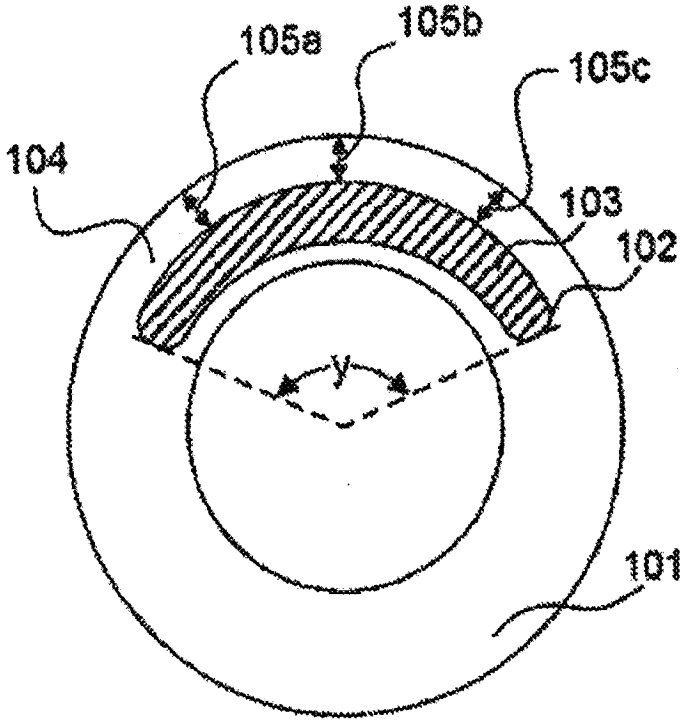


图 1

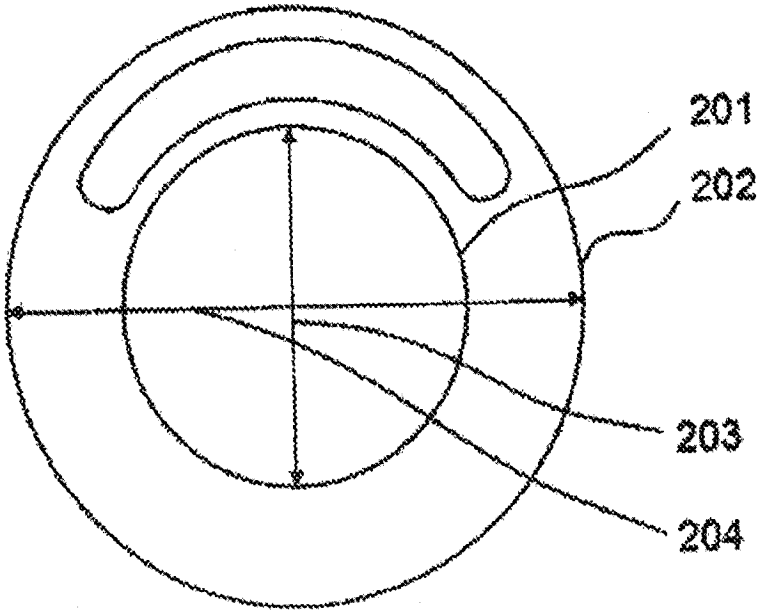


图 2

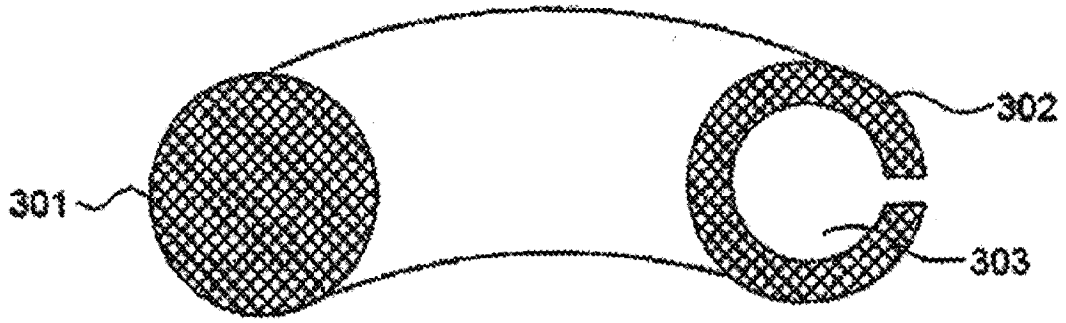


图 3A

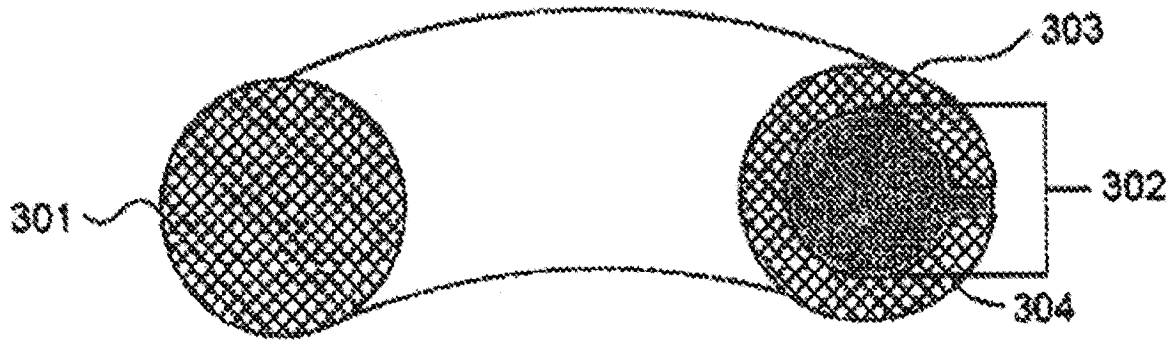


图 3B

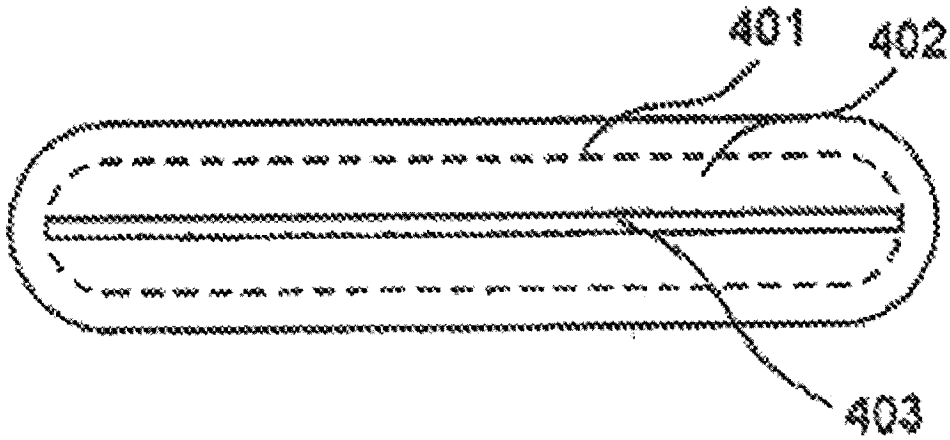


图 4