



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21)(22) Заявка: 2020140867, 18.06.2013

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

18.06.2012 US 61/661,302;
20.06.2012 US 61/662,265;
21.11.2012 US 13/684,002;
21.12.2012 US 61/745,313;
25.01.2013 US PCT/US2013/023309;
15.03.2013 US 13/843,428

(62) Номер и дата подачи первоначальной заявки,
из которой данная заявка выделена:
2015100531 12.01.2015

(43) Дата публикации заявки: 10.06.2021 Бюл. № 16

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спаская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(71) Заявитель(и):

ТЕРАПЬЮТИКСМД, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):

**БЕРНИК, Брайан А. (US),
АМАДИО, Джулия М. (US),
ПЕРСИКАНЕР, Питер Х.Р. (US),
ТОРСТЕЙНССОН, Торстейнн (US),
КАКЕЙС, Дженис Луиза (US)**

(54) КАПСУЛЫ С РАСТВОРИМЫМ ЭСТРАДИОЛОМ ДЛЯ ИНТРАВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**(57) Формула изобретения**

1. Капсулированный фармацевтический состав для интравагинального введения, содержащий:

а) жидкую фармацевтическую композицию, содержащую:

от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг 17 β -эстрадиола или полугидрата эстрадиола; и солюбилизирующий агент, содержащий масло со средней длиной цепи; где вязкость жидкой фармацевтической композиции находится в диапазоне от приблизительно 50 сП до приблизительно 1000 сП при 25°C, и

б) мягкую желатиновую капсулу инкапсулирующую жидкую фармацевтическую композицию.

2. Состав по п. 1, где жидкая фармацевтическая композиция содержит от приблизительно 1 мкг до приблизительно 10 мкг 17 β -эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

3. Состав по п. 1, где жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мкг 17 β -эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

4. Состав по п. 1, где жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 4 мкг 17 β -эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

5. Состав по п. 1, где 17 β -эстрадиол или полугидрат эстрадиола солюбилизованы.

6. Состав по п. 1, где масло со средней длиной цепи содержит по меньшей мере одну

жирную кислоту C₆-C₁₂ или ее гликоль, моноглицерид, диглицерид или сложный эфир триглицерида.

7. Состав по п. 6, где каждый из гликоля, моноглицерида, диглицерида или сложного эфира триглицерида C₆-C₁₂ жирной кислоты независимо представляет собой сложный эфир капроновой кислоты, сложный эфир каприловой кислоты или сложный эфир каприновой кислоты.

8. Состав по п. 7, где сложный эфир триглицерида жирной кислоты C₆-C₁₂ представляет собой триглицерид каприловой/каприновой кислоты.

9. Состав по п. 1, где вязкость жидкой фармацевтической композиции изменятся от приблизительно 50 сП до приблизительно 380 сП при 25°C.

10. Капсулированный фармацевтический состав, состоящий из:

а) жидкой фармацевтической композиции, содержащей:

от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг 17β-эстрадиола или полугидрата эстрадиола;

каприловый/каприновый триглицерид; и

неионогенное поверхностно-активное вещество, содержащее стеарат PEG-6, пальмитостеарат этиленгликоля и стеарат PEG-32;

где вязкость жидкой фармацевтической композиции находится в диапазоне от приблизительно 50 сП до приблизительно 1000 сП при 25°C, и

б) мягкой желатиновой капсулы, инкапсулирующей жидкую фармацевтическую композицию,

где 17β-эстрадиол или полугидрат эстрадиола является единственным активным гормоном в составе; и

где композиция предназначена для интравагинального введения.

11. Состав по п. 10, где жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мкг 17β-эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

12. Состав по п. 10, где жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 4 мкг 17β-эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

13. Состав по п. 10, где вязкость жидкой фармацевтической композиции изменяется от приблизительно 50 сП до приблизительно 380 сП при 25°C.

14. Способ лечения состояния недостатка эстрогена, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, состава по п. 1.

15. Способ лечения состояния недостатка эстрогена, включающий введение пациенту, нуждающемуся в этом, состава по п. 10.

16. Способ лечения боли во время полового акта у субъекта, включающий: введение во влагалище субъекта мягкой желатиновой капсулы, содержащей жидкую фармацевтическую композицию, где композиция содержит от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг 17β-эстрадиола или полугидрата эстрадиола и эксципиент, который увеличивает вязкость композиции, причем вязкость композиции находится в диапазоне от приблизительно 50 сП до приблизительно 1000 сП при 25°C, и где композиция распространяется по ткани влагалища и абсорбируется тканью влагалища.

17. Способ по п. 16, где жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 10 мкг 17β-эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

18. Способ по п. 16, где жидкая фармацевтическая композиция содержит приблизительно 4 мкг 17β-эстрадиола или полугидрата эстрадиола.

19. Способ по п. 16, где вязкость композиции изменяется от приблизительно 50 сП до приблизительно 380 сП при 25°C.

20. Способ лечения симптомов вульвовагинальной атрофии (VVA), включающий: введение субъекту-человеку, имеющему VVA, вагинального суппозитория, содержащего жидкую композицию, содержащую от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг

17 β -эстрадиола или полугидрата эстрадиола, где вязкость жидкой композиции находится в диапазоне от приблизительно 50 сП до приблизительно 1000 сП при 25°C, и где введение проводят один раз в день в течение двух недель и затем дважды в неделю.

21. Способ лечения симптомов вульвовагинальной атрофии (VVA), включающий: введение субъекту-человеку, имеющему VVA, вагинального суппозитория, содержащего жидкую композицию, содержащую от приблизительно 1 мкг до приблизительно 25 мкг 17 β -эстрадиола или полугидрата эстрадиола, и солубилизирующего агента, содержащего масло со средней длиной цепи, где вязкость жидкой композиции находится в диапазоне от приблизительно 50 сП до приблизительно 1000 сП при 25°C, и где введение проводят один раз в день в течение двух недель и затем дважды в неделю.

22. Способ по п. 21, где 17 β -эстрадиол или полугидрат эстрадиола является единственным активным гормоном во вагинальном суппозитории.

23. Способ по п. 21, где масло со средней длиной цепи включает по меньшей мере одну C₆-C₁₂ жирную кислоту или ее моноглицерид, диглицерид или сложный эфир триглицерида.

24. Способ по п. 21, где жидкая композиция дополнительно содержит загущающий агент.

25. Способ по п. 21, где вагинальный суппозиторий дополнительно содержит желатиновую капсулу/гелеобразную массу.

26. Способ по п. 25, где желатиновая капсула/гелеобразная масса включает следующие компоненты:

Компоненты	% вес./вес.
Желатин, NF (150 Блум, тип В)	41,0
Глицерин 99.7%, USP	6,0
Специальный сорбитол, USP	15,0
GELITA (гидролизированный коллаген)	3,0
Очищенная вода	35,0
Всего	100,0

27. Способ по п. 25, где желатиновая капсула/гелеобразная масса включает следующие компоненты:

Компоненты	% вес./вес.
Желатин, NF (150 Блум, тип В)	43,0
Глицерин 99.7%, USP	18,0
GELITA (гидролизированный коллаген)	3,0
Очищенная вода	36,0
Всего	100,0

28. Способ по любому из пп. 26, 27, где желатиновая капсула/гелеобразная масса полностью растворяется в течение от приблизительно 42 до приблизительно 76 минут при измерении в воде с использованием сосуда для растворения USP type II при 50 об/мин и температуре приблизительно 37°C.

29. Способ по п. 28, где желатиновая капсула/гелеобразная масса полностью растворяется приблизительно за 48 минут.

30. Способ по любому из пп. 26, 27, где желатиновая капсула/гелеобразная масса полностью растворяется в течение от приблизительно 70 до приблизительно 84 минут при измерении в буфере при pH 4 с использованием сосуда для растворения USP type II при 50 об/мин и температуре приблизительно 37°C.

31. Способ по п. 30, где желатиновая капсула/гелеобразная масса полностью

растворяется приблизительно за 70 минут.

32. Способ по п. 25, где симптомы вульвовагинальной атрофии (VVA) выбраны из группы, состоящей из сухости влагалища, боли во время полового акта, раздражения влагалища или вульвы, жжения или зуда, дизурии и вагинального кровотечения, связанных с сексуальной активностью.

A 7980710202 RU

RU 2020140867 A