

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 045044

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.10.26

(21) Номер заявки

202090161

(22) Дата подачи заявки

2018.07.17

(51) Int. Cl. *A61K 38/31* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01)
C08G 63/00 (2006.01)
C08L 67/04 (2006.01)
C08L 71/02 (2006.01)

(54) СМЕСИ БИОРАЗЛАГАЕМЫХ КОМПОЗИЦИЙ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ КИНЕТИКИ ВЫСВОБОЖДЕНИЯ ИЗ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА ПО МЕНЬШЕЙ МЕРЕ ОДНОГО АКТИВНОГО ИНГРЕДИЕНТА

(31) 62/533,370

WO-A1-2014001904

(32) 2017.07.17

WO-A1-0182970

(33) US

WO-A1-2012131106

(43) 2020.06.29

WO-A1-2017085561

(86) PCT/EP2018/069439

SUMING LI: "Bioresorbable Hydrogels Prepared Through Stereocomplexation between Poly(L-lactide) and Poly(D-lactide) Blocks Attached to Poly(ethylene glycol)", MACROMOLECULAR BIOSCIENCE, vol. 3, no. 11, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 657-661, XP055034429, ISSN: 1616-5187, DOI: 10.1002/mabi.200350032 abstract; figures 1-3; table 1 page 660, left-hand column, lines 8-18; figure 3

(87) WO 2019/016233 2019.01.24

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
МЕДИНСЕЛЛ С. А. (FR)

(72) Изобретатель:

Роберже Кристоф, Рек Энтони, Кро Жан-Мануэль, Аббасси Мириам, Лопес-Норьегга Адольфо, Пибрель Лиа, Пети Одри, Серендо Жюльетт (FR)

TOMOKO FUJIWARA ET AL.: "Novel Thermo-Responsive Formation of a Hydrogel by Stereo-Complexation between PLLA-PEG-PLLA and PDLA-PEG-PDLA Block Copolymers", MACROMOLECULAR BIOSCIENCE, vol. 1, no. 5, 1 July 2001 (2001-07-01), pages 204-208, XP055514006, DE ISSN: 1616-5187, DOI: 10.1002/1616-5195(20010701)1:5<204::AID-MA BI204>3.0.CO;2-H abstract

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) WO-A2-2012090070

(57) В рамках изобретения предлагается биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая: (i) смесь из по меньшей мере трех различных блок-сополимеров, где каждый из блок-сополимеров представляет собой: (a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий следующую формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, а w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x; или (b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий следующую формулу:



где А - сложный полиэфир, С - полиэтиленгликоль с концевой группой, а у и z - число повторяющихся звеньев, при этом у варьируется в диапазоне от 2-250, а z варьируется в диапазоне от 4-3000; и где смесь содержит по меньшей мере один сополимер (a) и по меньшей мере один сополимер (b); и массовое соотношение общего количества по меньшей мере одного сополимера (a) и общего количества по меньшей мере одного сополимера (b) составляет от 1:19 до 5:1; и (ii) по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

B1

045044

045044 B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к биоразлагаемым композициям для доставки лекарственных средств, содержащим смесь из по меньшей мере трех блок-сополимеров, взятых из триблок- и диблок-сополимеров, состоящих из блоков сложного полиэфира и поли(этиленоксида), причем триблок-сополимер содержит один блок полиэтиленоксида между двумя полиэфирными блоками, а диблок-сополимер включает полиэфирный блок и поли(этиленгликолевый) блок с одной концевой группой, а также по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент. Массовое соотношение триблок-сополимеров к диблок-сополимерам в этой лекарственной форме для модулирования кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента составляет от 1:19 до 5:1. При включении в блок-сополимер поли(этиленоксид) (ПЭО) или полиоксиэтилен часто называют поли(этиленгликолем) (ПЭГ), и в целях настоящего изобретения эти термины взаимозаменяемы.

Уровень техники

В области замедленной доставки лекарств системы, основанные на диблок- или триблок-сополимерах, применяют для доставки различных лекарственных средств и, как правило, разрабатывают для доставки конкретных лекарств, будь то гидрофобные или гидрофильные лекарственные средства. В зависимости от физико-химических свойств лекарственного средства лекарственные формы различаются по концентрации полимеров, типам используемых полимеров, молекулярной массе полимеров и растворителей, используемых в лекарственных формах.

Тип среды, куда доставляется лекарственное средство, также является важным фактором при разработке системы доставки лекарств. Таким образом, существуют композиции для доставки лекарственных средств, которые получают с использованием термочувствительных полимеров, фазочувствительных полимеров, полимеров, чувствительных к значению pH, и фоточувствительных полимеров. См., например, K. Al-Tahami, J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins," Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: pages: 65-71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

В патенте США № 6,592,899 описан ПЛА/ПЛГА олигомер в комбинации с блок-сополимером для повышения растворимости гидрофобного лекарственного средства в гидрофильной среде.

В патенте США № 6,541,033 описана фармацевтическая композиция замедленного высвобождения на основе термочувствительных, биоразлагаемых гидрогелей, состоящая из блок-сополимера ПЛА или ПЛГА и ПЭГ для замедленной доставки биологически активных агентов.

Гидрогели, содержащие триблок-сополимеры, описаны в патенте США № 6,350,812.

В патенте США № 9,023,897 В2 описаны биоразлагаемые лекарственные композиции, содержащие триблок-сополимер и диблок-сополимер, а также фармацевтически активный ингредиент.

Однако по-прежнему остается необходимость в создании биоразлагаемых композиций для доставки лекарственных средств, содержащих диблок- и триблок-сополимеры, с улучшенными свойствами в отношении модуляции скорости высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента. Например, может возникнуть необходимость в композициях с повышенной скоростью высвобождения активного ингредиента в сравнении с уже известными композициями для доставки лекарственных средств, включающими диблок- и триблок-сополимеры. Композиция должна позволять контролировать высвобождение по меньшей мере одного активного ингредиента в течение какого-либо периода времени, не оказывая при этом неблагоприятного воздействия на физические свойства лекарственной формы.

Кроме того, биоразлагаемые композиции для доставки лекарственных средств по настоящему изобретению могут быть в виде лекарственных форм длительного действия с меньшим начальным "взрывным" высвобождением лекарственного средства и модулируемой стечением времени скоростью высвобождения лекарственного средства в соответствии с кинетикой первого, нулевого или псевдонулевого порядка. Это иллюстрируется сглаживанием кривых высвобождения лекарственного средства.

Кроме того, биоразлагаемую композицию для доставки лекарственных средств можно модулировать, не ухудшая инъекционность композиции.

Таким образом, одной из задач настоящего изобретения является модулирование кинетики высвобождения по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента из биоразлагаемого триблок-/ диблок- депо, не ухудшая или улучшая физические свойства лекарственной формы до и/или после ее введения путем инъекции.

Под "улучшением" подразумевается снижение одного или обоих из перечисленного: инъекционность лекарственной формы и вязкость лекарственной формы.

Краткое описание изобретения

В рамках настоящего изобретения предлагается биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая:

(i) смесь по меньшей мере трех различных блок-сополимеров, причем каждый из данных блок-сополимеров представляет собой:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапа-

зоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v = x$ или $v \neq x$; или

(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



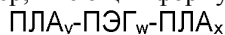
где A - сложный полиэфир, C - полиэтиленгликоль с концевой группой, и y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z - в диапазоне от 4 до 3000; и

где смесь содержит, по меньшей мере, один сополимер (a) и по меньшей мере один сополимер (b); и массовое соотношение общего количества по меньшей мере одного сополимера (a) и общего количества по меньшей мере одного сополимера (b) составляет от 1:19 до 5:1; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанный сложный полиэфир A выбран из группы, включающей полилактид (ПЛА), полигликолид, поликапролактон, полиэтиленадипат, полигидроксиалканоат и их смеси и, необязательно, полиэтиленгликоль с концевой группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.

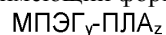
В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанный по меньшей мере один биоразлагаемый триблок-сополимер (a) A представляет собой ПЛА и/или по меньшей мере один биоразлагаемый диблок-сополимер (b) A представляет собой ПЛА. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанная биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств дополнительно содержит:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$; и/или

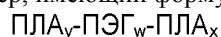
(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется в диапазоне от 4 до 3000.

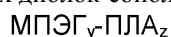
В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанная биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств содержит:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v = x$ или $v \neq x$; и

(b) 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров, каждый из которых имеет формулу:

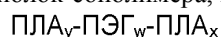


где y и z - число повторяющихся звеньев, причем y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется в диапазоне от 4 до 3000;

и где массовое соотношение общего количества биоразлагаемого триблок-сополимера (a) и общего количества 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) составляет от 1:19 до 5:1.

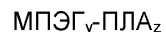
В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанная биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств содержит:

(a) два различных биоразлагаемых триблок-сополимера, каждый из которых имеет формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$; и

(b) 1, 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров, каждый из которых имеет формулу:



где y и z - число повторяющихся звеньев, причем y варьируется от 2 до 250 и z варьируется от 4 до 3000;

и где массовое соотношение общего количества двух различных биоразлагаемых триблок-сополимеров (a) и общего количества 1, 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) составляет от 1:19 до 5:1.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанная композиция представляет собой жидкость для инъекций и подходит для образования депо при введении в организм с помощью инъекции или представляет собой твердые частицы, или имплантаты стержневого типа, или объемные лекарственные формы. В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения масса полиэтиленгликолевой цепи находится в диапазоне от 180 г/моль до 12 кг/моль, или от 194 г/моль до 12 кг/моль, или от 200 г/моль до 12 кг/моль, или от 100 г/моль до 4 кг/моль, и молекулярная масса цепи полиэтиленгликоля с концевой группой находится в диапазоне от 100 г/моль до 2 кг/моль, или от 164 г/моль до 10 кг/моль.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для дос-

тавки лекарственных средств дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, при этом, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель представляет собой растворитель, необязательно органический растворитель.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения фармацевтически активный ингредиент является гидрофобным; и/или фармацевтически активный ингредиент представляет собой респирдон, бупивакаин, ивермектин, октреотид, мелоксикам или их комбинации.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%), необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05 до 7%, необязательно от 0,05 до 2% от общей массы композиции.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, когда указанная композиция представляет собой жидкость для инъекций, то по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, когда указанная композиция представляет собой имплантат стержневого типа, то по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 50 до 80% (мас./мас.%).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения указанная смесь по меньшей мере трёх различных блок-сополимеров присутствует в количестве от 2 до 60% (мас./мас.%) от общей массы композиции, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50%.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения один или более триблок-сополимер присутствует в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%), необязательно от 5 до 40% от общей массы композиции.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения один или более диблок-сополимер присутствует в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%), необязательно от 2,5 до 45% от общей массы композиции.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения массовое соотношение общего количества биоразлагаемых триблок-сополимеров (а) к общему количеству биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) в указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств составляет от 1:5 до 3:1.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения молярное соотношение повторяющихся звеньев сложного полиэфира к этиленоксиду в композиции составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, необязательно от 0,5 до 3,5 в триблок-сополимере, и от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10 в диблок-сополимере.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств содержит три различных блок-сополимера, как определено выше, или четыре различных блок-сополимера, как определено выше, или пять различных блок-сополимеров, как определено выше, или шесть различных блок-сополимеров, как определено выше.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств содержит один биоразлагаемый триблок-сополимер, как определено выше, или два различных биоразлагаемых триблок-сополимера, как определено выше, или три различных биоразлагаемых триблок-сополимера, как определено выше, или четыре различных биоразлагаемых триблок-сополимера, как определено выше.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств содержит один биоразлагаемый диблок-сополимер как определено выше, или два различных биоразлагаемых диблок-сополимера как определено выше, или три различных биоразлагаемых диблок-сополимера как определено выше, или четыре различных биоразлагаемых диблок-сополимера как определено выше.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств содержит триблок-сополимер, присутствующий в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%) от общей массы композиции, диблок-сополимер, присутствующий в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%) от общей массы композиции и один или несколько дополнительных диблок- или триблок-сополимеров, каждый из которых присутствует в количестве от 0,2 до 20, необязательно от 0,5 до 20 (мас./мас.%) от общей массы композиции.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств представляет собой композицию в соответствии с композицией № 16, 28, 29, 290, 45, 46, 49, 64, 115, 119, 124, 126, 163, или 199, определённой ниже в примере 3 в табл. 1-6 настоящего описания.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения высвобождение по меньшей мере одного активного ингредиента может модулироваться.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств подходит для доставки субъекту активного ингредиента, необязательно

терапевтически эффективного количества активного ингредиента, в течение по меньшей мере 1 дня, обязательно в течение по меньшей мере 3 дней, необязательно в течение по меньшей мере 7 дней, необязательно в течение по меньшей мере 30 дней, необязательно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно в течение по меньшей мере 1 года.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств подходит для парентерального введения.

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения блок-сополимеры имеют растворимость в водном растворе менее 5%, необязательно менее 1% (мас./мас.).

В одном из вариантов осуществления настоящего изобретения предложен способ модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, причем указанный способ включает введение биоразлагаемой композиции для доставки субъекту лекарственных средств как определено выше,

где кинетика высвобождения указанного по меньшей мере одного активного ингредиента из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируется, не оказывая какого-либо влияния на одно или более физическое свойство указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств; и

где одним или более физическим свойством являются инъекционность и вязкость перед инъекцией биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств, а также устойчивость депо после инъекции биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

Краткое описание чертежей

Фиг. 1 представляет собой график, на котором показан процент общего кумулятивного высвобождения рисперидона *in vitro* из трех различных лекарственных форм с течением времени. Лекарственная форма F28 (○) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 5, т.е. содержит 25,00% триблок-сополимера P1R6, 1,25% диблок-сополимера dP2R3, 1,25% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,25% диблок-сополимера dP0.35R5, 1,25% диблок-сополимера dP2R0.5, 10,00% активного ингредиента (АФИ) и 60,00% диметилсульфоксида (ДМСО). Лекарственная форма F29 (⊗) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,05, т.е. содержит 1,50% триблок-сополимера P1R6, 7,125% диблок-сополимера dP2R3, 7,125% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 7,125% диблок-сополимера dP0.35R5, 7,125% диблок-сополимера dP2R0.5, 10,00% активного ингредиента (АФИ) и 60,00% ДМСО. Лекарственная форма F16 (□) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 1,00% триблок-сополимера P1R4, 1,50% триблок-сополимера P1R6, 1,50% диблок-сополимера dP2R3, 1,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 60,00% активного ингредиента (АФИ) и 35,00% ДМСО. В табл. 1 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

Массовое соотношение суммы триблока к диблоку влияет на модуляцию высвобождения. Действительно, кривые F28 и F29 показывают два различных профиля высвобождения.

Интересно, что значительное количество АФИ (60,00%), связанного с небольшой долей содержания полимера (5,00%), давало кинетический профиль псевдо-нулевого порядка. Действительно, кривая F16 показывает профиль высвобождения псевдо-нулевого порядка.

Фиг. 2 представляет собой график, на котором показан процент общего кумулятивного высвобождения бупивакаина *in vitro* с течением времени из четырех различных лекарственных форм. Лекарственная форма F289 (○) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 20,00% диблок-сополимера dP1R4, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Лекарственная форма F290 (Δ) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 10,00% диблок-сополимера dP1R4, 10,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Лекарственная форма F291 (□) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 20,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Лекарственная форма F292 (◇) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 25,00% триблок-сополимера P1R4, 25,00% диблок-сополимера dP1R4, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 48,00% ДМСО. В табл. 2 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

Добавление дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера влияет на модуляцию высвобождения, не оказывая неблагоприятного влияния на инъекционность лекарственной формы, как указано в табл. 7. Действительно, кривые F289 и F290 показывают два различных модулированных профиля высвобождения. Более того, этот дополнительный биоразлагаемый диблок-сополимер позволяет лучше контролировать высвобождение. Действительно, кривая F289 показывает неконтролируемый "взрыв" в начале высвобождения, который характеризуется значимыми колебаниями между параллельными опытами. Стандартное отклонение для F289 и F290 составляет 13,3 и 2,8 соответственно, через два дня после образования депо.

Применение вышеуказанного дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера в качестве уникального диблок-сополимера приводит к модуляции высвобождения по сравнению с исходной лекарст-

венной формой. Кривые F289 и F291 показывают два различных профиля высвобождения. Однако депо из лекарственной формы F291 демонстрирует неоптимальную устойчивость со значительной фрагментацией депо в ранний момент времени. Эта неоптимальная устойчивость вызывает значительные колебания между каждым параллельным опытом из-за нежелательной и ранней фрагментации депо. Действительно, F290 и F291 показывают стандартное отклонение равное 5,7 и 9,7 соответственно, через десять дней после образования депо.

Увеличение общего содержания полимеров влияет на модуляцию высвобождения. F292 показывает модулированный профиль высвобождения по сравнению с F289. Однако увеличение общего содержания полимеров влияет на инъекционность лекарственной формы, как указано в табл. 7. Как следствие, F289 и F292 имеют значения инъекционности 4,8Н и 14,5Н, соответственно.

Несмотря на модуляцию F291 и F292, изменение состава оказало отрицательное воздействие на физические свойства депо и лекарственной формы, соответственно. Таким образом, подразумевается, что добавление дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера, как в F290, является эффективным способом обеспечения предсказуемой модуляции.

Фиг. 3 представляет собой график, на котором показан процент общего кумулятивного высвобождения бупивакаина *in vitro* с течением времени из четырех различных лекарственных форм. Лекарственная форма F289 (○) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 20,00% диблок-сополимера dP1R4, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Лекарственная форма F290 (Δ) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 10,00% диблок-сополимера dP1R4, 10,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Лекарственная форма F293 (⊗) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 20,00% диблок-сополимера dP1R4, 4,00% активного ингредиента (АФИ) и 56,00% ДМСО. Лекарственная форма F294 (X) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 20,00% диблок-сополимера dP1R4, 6,00% активного ингредиента (АФИ) и 54,00% ДМСО. В табл. 2 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

Увеличение суммарной нагрузки АФИ влияет на модуляцию высвобождения. F293 и F294, содержащие 4,00% и 6,00% АФИ, соответственно, демонстрируют разные профили высвобождения по сравнению с F289 и F290. Кинетика высвобождения уменьшается по мере увеличения количества АФИ в лекарственной форме. Однако полученные профили показывают сходные нежелательные тенденции в процессе высвобождения, характеризующиеся большим "взрывным" эффектом в начале. Кроме того, это недопустимая стратегия, так как инъекционность также повышается по мере увеличения содержания АФИ, как показано в табл. 7.

Фиг. 4 представляет собой график, на котором показан процент общего кумулятивного высвобождения бупивакаина *in vitro* с течением времени из четырех различных лекарственных форм. Лекарственная форма F45 (○) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 5, т.е. содержит 41,70% диблок-сополимера P1R4, 4,15% диблок-сополимера dP2R0.5, 4,15% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 49,00% ДМСО. Лекарственная форма F46 (⊗) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,05, т.е. содержит 2,50% диблок-сополимера P1R4, 23,75% диблок-сополимера dP2R0.5, 23,75% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 49,00% ДМСО. Лекарственная форма F49 (□) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,05, т.е. содержит 3,00% триблок-сополимера P1R4, 28,50% диблок-сополимера dP2R0.5, 28,50% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 39,00% ДМСО. Лекарственная форма F64 (*) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,05, т.е. содержит 3,00% триблок-сополимера P1R4, 28,50% диблок-сополимера dP0.35R5, 28,50% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 39,00% ДМСО. В табл. 3 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

Массовое соотношение суммы триблока к диблоку влияет на модуляцию высвобождения. Действительно, кривые F45 и F46 показывают два различных модулированных профиля высвобождения.

Замена блок-сополимера в составе композиции оказывает значительное влияние на модуляцию высвобождения. Действительно, кривые F49 и F64 показывают два различных модулированных профиля высвобождения.

Таким образом, результаты показывают, что добавление дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера является эффективным способом модулирования кинетики процесса высвобождения.

Фиг. 5 представляет собой график, на котором показан процент общего кумулятивного высвобождения ивермектина *in vitro* с течением времени из шести различных лекарственных форм. Лекарственная форма F105 (○) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,67, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P2R3.5, 30,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 49,00% ДМСО. Лекарственная форма F119 (⊗) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,67, т.е. содержит 10,00% триблок-сополимера P12R0.7, 10,00% триблок-

сополимера P0.19R18, 30,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 49,00% ДМСО. Лекарственная форма F124 (Δ) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,5, т.е. содержит 4,20% триблок-сополимера P1R4, 4,20% триблок-сополимера P1R6, 5,50% диблок-сополимера dP0.35R5, 5,50% диблок-сополимера dP2R3, 5,50% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 74,10% ДМСО. Лекарственная форма F126 (∇) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,5, т.е. содержит 2,80% триблок-сополимера P1R4, 2,80% триблок-сополимера P1R6, 2,80% триблок-сополимера P2R3.5, 5,50% диблок-сополимера dP0.35R5, 5,50% диблок-сополимера dP2R3 и 5,50% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 74,10% ДМСО. Лекарственная форма F115 (\square) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,5, т.е. содержит 8,30% диблок-сополимера P2R3.5, 8,30% диблок-сополимера dP0.16R1, 8,30% диблок-сополимера dP2R10, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 74,10% ДМСО. Лекарственная форма F110 (\otimes) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 0,5, т.е. содержит 8,30% триблок-сополимера P2R3.5, 16,70% диблок-сополимера dP2R3, 1,00% активного ингредиента (АФИ) и 74,10% ДМСО. В табл. 4 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

Замещение триблока P2R3.5 с молекулярной массой 12700 г/моль на идентичное количество смеси из двух триблок-сополимеров, P12R0.7 и P0.19R18, с молекулярной массой 25700 г/моль и 5800 г/моль, соответственно, влияет на кинетику высвобождения. Здесь молекулярная масса суммы триблока из F119 находится примерно в том же диапазоне, что и суммы из F115 (15800 г/моль и 12700 г/моль).

Аналогично, замена dP2R3 с молекулярной массой 11800 г/моль на идентичное количество смеси из двух диблок-сополимеров, dP2R10 и dP0.16R1 с молекулярной массой 34700 г/моль и 420 г/моль, соответственно, влияет на кинетику высвобождения. Действительно, кривые F110 и F115 показывают два различных модулированных профиля высвобождения.

Добавление дополнительного биоразлагаемого триблок-сополимера вызывает модуляцию профиля кинетики высвобождения. Действительно, кривая F126 демонстрирует более медленное высвобождение, чем кривая F124.

Таким образом, данные показывают, что замещение одного блок-сополимера двумя другими с приблизительно эквивалентной общей молекулярной массой является эффективным способом модуляции кинетики высвобождения.

Фиг. 6 представляет собой график, на котором показан процент общего кумулятивного высвобождения ацетата октреотида *in vitro* с течением времени из трех различных лекарственных форм. Лекарственная форма F163 (\circ) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 10,00% триблок-сополимера P1R4, 10,00% триблок-сополимера P1R6, 10,00% диблок-сополимера dP1R4, 10,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 4,00% активного ингредиента (АФИ) и 56,00% ДМСО. Лекарственная форма F165 (Δ) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R6, 20,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 4,00% активного ингредиента (АФИ) и 56,00% ДМСО. Лекарственная форма F166 (\square) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 1, т.е. содержит 20,00% триблок-сополимера P1R4, 20,00% диблок-сополимера dP1R4, 4,00% активного ингредиента (АФИ) и 56,00% ДМСО. В табл. 5 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

F163 показывает, что комбинация двух триблоков и двух диблоков из F165 и F166 дает промежуточное значение кинетики высвобождения, что означает, что наблюдаемая модуляция на основе композиции из четырех блок-сополимеров, по-видимому, обусловлена влиянием F165 и F166.

На фиг. 7 показано кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* с течением времени из двух различных лекарственных форм. Лекарственная форма F197 (\square) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 5, т.е. содержит 50,00% триблок-сополимера P0.19R2, 10,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 38,00% ДМСО. Лекарственная форма F199 (∇) обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 5, т.е. содержит 25,00% триблок-сополимера P0.19R2, 25,00% триблок-сополимера P2R3.5, 10,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 38,00% ДМСО. Лекарственная форма F365 обладает массовым соотношением суммы триблока к диблоку равным 5, т.е. содержит 50,00% триблок-сополимера P2R3.5, 10,00% диблок-сополимера dP0.35R8.5, 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 38,00% ДМСО. Лекарственную форму F365 не тестировали *in vitro*, т.к. она обладает очень высокой инъекционностью (53,6 Н), что препятствует любым манипуляциям с нею. В табл. 6 ниже приведены конкретные лекарственные формы блок-сополимеров.

Кинетика высвобождения F199 модулируется по сравнению с кинетикой F197. Замещение 25,00% P0.19R2, первоначально присутствующего в 50,00% F197, на идентичное количество P2R3.5 вызывает сильную модуляцию кинетики высвобождения. Действительно, добавление в F199 триблок-сополимера P2R3.5 в качестве дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера приводит к увеличению общей продолжительности высвобождения. Кроме того, первоначальное "взрывное" высвобождение значительно снижается, и после 100 дней высвобождения в профиле высвобождения F199 не происходит повтор-

ного ускорения кинетики.

На фиг. 8 представлены данные по инъекционности F197, F199 и F365. Данные показывают, что полное замещение P0.19R2 на P2R3.5 в F365 существенно влияет на инъекционность исходной лекарственной формы F197, что приводит к тому, что форма с трудом вводится, в то время как частичное замещение P0.19R2 на P2R3.5 в F199 дает приемлемое увеличение инъекционности. Действительно, F365 обладает гораздо большей инъекционностью, чем F197. В табл. 8 представлены значения инъекционности этих лекарственных форм.

Эти результаты подтверждают, что добавление дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера является эффективным способом модуляции кинетики высвобождения без существенного изменения физических свойств лекарственной формы, таких как инъекционность. Эти результаты также показывают, что модуляция кинетики высвобождения может быть очень сложной при условии наличия только двух блок-сополимеров при высокой нагрузке. Следовательно, добавление по меньшей мере одного блок-сополимера в лекарственную форму может оказаться полезным в плане эффективного достижения данной модуляции.

Описание предпочтительного варианта осуществления изобретения

Используемый здесь термин "биоразлагаемый" означает, что сложные полиэферы подвергаются гидролизу с образованием *in vivo* составляющих данные полиэферы олигомеров или мономеров, например, ПЛА подвергается гидролизу с образованием молочной кислоты.

Термин "парентеральное введение" включает внутримышечное, интраперитонеальное, внутрибрюшинное, подкожное, внутривенное и внутриартериальное введение. Термин также включает внутрикожное, интракавернозное, интравитреальное, интрацеребральное, интратекальное, эпидуральное и внутрикостное введение.

Термин "животные" охватывает всех членов царства Животные. Животное может представлять собой человека или животное, отличное от человека.

Используемый здесь термин "растение" охватывает всех членов царства Растения.

"Активный ингредиент" означает препарат или лекарственное средство для лечения или профилактики различных медицинских заболеваний. Для целей настоящего изобретения термин "активное вещество" имеет то же значение, что и "активный ингредиент". Таким образом, термины "активный ингредиент", "активное вещество", "препарат" или "лекарственное средство" используются взаимозаменяемо. Термин "активный фармацевтический ингредиент", или "АФИ", также используется. Используемый здесь термин "лекарственное средство" или "активный ингредиент" включает, без какого-либо ограничения, физиологически или фармакологически активные вещества, которые действуют в организме животного или растения локально или системно. По меньшей мере один активный ингредиент присутствует в биоразлагаемом лекарственном средстве согласно настоящему изобретению.

Используемый здесь термин "болезнь" означает любое расстройство у человека, животного или растения, вызванное инфекцией, диетой или неправильным протеканием какого-либо процесса.

Термин "имплантат" означает любой твердый объект, сформированный вне тела и помещенный в тело хирургическим путем. Имплантаты могут быть установлены перманентно или могут быть удалены, при необходимости и в зависимости от обстоятельств. Данные процедуры включают помимо прочего создание небольшого надреза на теле животного и введение твердого объекта или троакара. Троакар - это медицинское устройство, состоящее из obturator (который может быть с заостренным или неострым наконечником из металла или пластмассы), канюли и уплотнения. Троакар выполняет функцию инструмента для помещения имплантата в тело животного.

Термин "депо-инъекция" означает инъекцию текучей фармацевтической композиции, как правило, подкожно, внутрикожно или внутримышечно, когда лекарственное средство вводится как локализованная, например, твердая, масса, называемая "депо". Депо, как здесь определено, образуются *in situ* при инъекции. Таким образом, лекарственные формы могут быть приготовлены в виде жидкостей или микрочастиц и могут быть введены в организм путем инъекции.

Существует несколько способов введения людям инъекций или инфузий, например, внутрикожно, подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутрикостно, внутрибрюшинно, интратекально, эпидурально, внутрисердечно, внутрисуставно, интракавернозно и интравитреально.

Термин "объемная лекарственная форма" включает любую лекарственную форму, которая может быть нанесена на тело или внутрь тела животного или растения и необязательно вводится с помощью шприца.

Упомянутые в данном документе "повторяющиеся звенья" являются основными повторяющимися звеньями полимера.

Термин "полиэтиленгликоль с концевой группой" относится к ПЭГ, у которого в реакцию вступает одна концевая гидроксильная группа, и включает ПЭГ с алкоксильной концевой группой, ПЭГ с уретановой концевой группой, ПЭГ со сложноэфирной концевой группой тому подобные соединения. Концевая группа представляет собой химическую группу, которая не содержит химических соединений, чувствительных к реакции с циклическими сложными эфирами, такими как лактид, гликолактид, капролактон и тому подобное, или другими сложными эфирами и их смесями. В результате реакции ПЭГ-

полимера с концевой группой с лактидом образуется диблок-ПЭГ-ПЛА-сополимер.

Используемый здесь термин "полиэтиленгликоль", сокращенно обозначаемый как ПЭГ по всему тексту документа, иногда называют поли (этиленоксидом) или поли(оксиэтиленом), и в рамках настоящего изобретения эти термины взаимозаменяемы.

Аббревиатура "ПЛА" означает поли(лактид).

Аббревиатура "ПЛГА" означает поли(лактид-ко-гликолид).

Аббревиатура "ПКЛА" означает поли(ϵ -капролактон-ко-лактид).

Аббревиатура "ПЛЭ" означает полиэфир.

Аббревиатура "Т" или "ТБ" означает триблок-сополимер(-ы), а аббревиатура "Д" или "ДБ" означает диблок-сополимер(-ы).

Используемый в настоящем документе термин "диблок" означает, например, полиэфирный ПЭГ-сополимер с концевой группой. "МПЭГ" означает метоксиполиэтиленгликоль.

Термин "триблок" означает, например, ПЛЭ-ПЭГ-ПЛЭ-сополимер.

Молярное соотношение R относится к количеству полиэфирных (ПЛЭ) звеньев к числу звеньев этиленоксида (ЭО), которые присутствуют в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. Например, число полиэфирных звеньев может относиться к числу лактоиловых звеньев (ЛА) или количеству гликолидных звеньев (Г), или количеству капролактоновых звеньев (КЛ), или их смесей.

Данное молярное соотношение R определяется экспериментально с помощью ядерно-магнитного резонанса (ЯМР). Молярное соотношение R триблок-сополимера может составлять от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, необязательно от 0,5 до 3,5. В другом аспекте молярное соотношение R в триблоке может составлять от 0,5 до 2,5 в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, описанной в настоящем документе.

Молярное соотношение R в диблоке может составлять от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10, необязательно от 2 до 6, необязательно от 3 до 5, в биоразлагаемой композиции для доставки лекарств.

Степень полимеризации или СП представляет собой число повторяющихся звеньев в средней полимерной цепи в момент времени t в ходе реакции полимеризации. Например, степень полимеризации ПЭГ для триблока составляет от 3 до 300, а для диблока степень полимеризации ПЭГ составляет от 2 до 250. В случае с ПЛА степень полимеризации для триблока составляет от 1 до 3000 и имеет такое же значение от 1 до 3000 для диблока.

Используемый в настоящем документе термин "по меньшей мере три" блок-сополимера может означать смесь из 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 различных блок-сополимеров в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. В одном варианте осуществления настоящего изобретения может быть составлена любая комбинация триблок- и диблок-сополимеров от 3 до 10 при условии, что в смеси присутствует по меньшей мере один триблок-сополимер и, по меньшей мере, один диблок-сополимер. Другие примеры включают от 3 до 5 или от 4 до 8, или от 4 до 6, от 3 до 7, от 4 до 9, и тому подобные смеси триблок- и диблок-сополимеров, которые можно использовать в биоразлагаемых лекарственных композициях, как описано в настоящем документе.

"Модулирование кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента" означает регулирование скорости высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента из депо после его введения *in vivo*. В этом отношении кинетика может быть кинетикой первого порядка или кинетикой псевдо-нулевого порядка в зависимости от приготовленной лекарственной формы.

Термин "модуляция высвобождения", используемый в данном документе, определяется как изменение количества по меньшей мере одного активного ингредиента, выделяемого с течением времени из депо. Это требуемое изменение может быть увеличением или уменьшением высвобождения, по сравнению с исходной кинетикой, немедленным или продолжительным в течение какого-либо периода времени. Модификация профиля высвобождения может повлиять на несколько периодов; например, в самые первые часы высвобождения, вызвав увеличение или уменьшение начального "взрыва", или в более поздние периоды, чтобы избежать повторного ускорения или резкого уменьшения высвобождения или в ходе высвобождения. Модуляция лекарственной формы представляет собой процесс, в ходе которого можно получить определенные профили высвобождения и оптимизировать общую продолжительность высвобождения для конкретного терапевтического применения.

Используемый здесь термин "кинетика первого порядка" означает, что процесс высвобождения лекарственного средства прямо пропорционален концентрации лекарственного средства, используемого в процессе.

Термин "кинетика псевдо-нулевого порядка", используемый в настоящем документе, означает, что процесс высвобождения лекарственного средства происходит с постоянной скоростью.

Используемый в настоящем документе термин "физические свойства" предназначен для обозначения физических свойств композиции, которые важны для клинического использования лекарственной формы. Среди них вязкость, в частности динамическая вязкость лекарственной формы, набухание и устойчивость депо после введения лекарственной формы путем инъекции, являются важными параметрами, которые необходимо контролировать во время оптимизации состава лекарственной формы. Ключевым физическим свойством является инъекционность лекарственной формы, то есть ее пригодность для

введения путем инъекций.

У депо есть "недостаток устойчивости", если его подвергают ранней фрагментации на множество частей. Такая фрагментация может привести к неожиданным и неконтролируемым изменениям в высвобождении, например, эффекту "взрыва" и колебаниям. Такую фрагментацию депо можно определить визуально *in vitro*. Недостаточная устойчивость депо из-за ранней физической фрагментации отличается от обычной деградации полимеров в депо, например, гидролиза полимеров, который является ключевым механизмом, обеспечивающим высвобождение активного ингредиента наряду с диффузией активного ингредиента через поры полимерной матрицы. Предпочтительно чтобы полный гидролиз полимеров, образующих депо, не происходил до тех пор, пока все или по существу все, например, 90 мас.% или 99 мас.% активного ингредиента не будут высвобождены из депо.

Используемый в настоящем документе термин "набухание" означает увеличение объема образованного депо, связанное с поглощением воды. Объем исходного депо может увеличиваться в 3-5 раз или в 1,1-3 раза при введении в организм животного. Набухание определяется визуально *in vitro*.

"Инъекционность" лекарственной формы согласно настоящему документу определяется силой, выражаемой в Ньютонах (Н), которая требуется для того, чтобы сделать инъекцию лекарственной формы с применением predetermined параметров. Эти параметры включают в себя: скорость впрыска, объем впрыска, продолжительность впрыска, тип шприца или тип иглы и тому подобное. Эти параметры могут варьироваться в зависимости от по меньшей мере одного используемого фармацевтически активного ингредиента или требуемого способа введения, такого как подкожно, внутримышечно, внутрисуставно и так далее. Эти параметры корректируются в зависимости от по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента, присутствующего в лекарственной форме, чтобы можно было наблюдать различия и колебания между лекарственными формами. Степень инъекционности необходимо сохранять низкой, чтобы лекарственную форму мог легко ввести квалифицированный медицинский работник в приемлемые сроки. Идеальное значение впрыска может составлять от 0,1 Н до 10 Н при способе измерения, описанном ниже. Приемлемое значение впрыска может составлять от 10 Н до 20 Н. Неоптимальное значение впрыска может составлять от 20 Н до 30 Н. Лекарственные формы с трудом поддаются впрыску от 30 до 40 Н и не могут быть введены при показателе выше 40 Н. Инъекционность можно измерить с помощью текстурометра, предпочтительно текстурометра марки Lloyd Instruments FT plus, с использованием следующих аналитических условий: 500 мкл лекарственной формы вводят через шприц объемом 1 мл и иглой 23G 1"Terumo со скоростью потока 1 мл/мин.

"Вязкость" по определению и в том смысле, в котором используется в настоящем документе, является мерой сопротивления жидкости потоку и постепенной деформации под действием напряжения сдвига или прочности на разрыв. Термин описывает внутреннее трение движущейся жидкости. Для жидкостей термин соответствует неофициальному понятию "толщина". Под "динамической вязкостью" подразумевается мера сопротивления потоку жидкости под действием приложенного усилия. Динамическая скорость может варьироваться от 1 до 3000 мПа·с или от 5 до 2500 мПа·с, или от 10 до 2000 мПа·с, или от 20 до 1000 мПа·с. Динамическую вязкость определяют с помощью реометра марки Anton Paar, оборудованного системой измерения конус-плита. Обычно на измерительную пластину помещают 250 мкл исследуемой лекарственной формы. Температура поддерживается на уровне + 25°C. Используемая измерительная система представляет собой диск диаметром 25 мм и конус с углом наклона 2° (CP25-2/S). Рабочий диапазон составляет от 10 до 1000 с⁻¹. После встряхивания в течение 10 с лекарственную форму помещают в центр терморегулируемой измерительной пластины с помощью шпателя. Измерительную систему опускают вниз, и между измерительной системой и измерительной пластиной оставляют зазор 0,051 мм. Одиннадцать точек измерения вязкости определяют в диапазоне скоростей сдвига от 10 с⁻¹ до 1000 с⁻¹. Указанные значения являются значениями, полученными при 100 с⁻¹.

Настоящее изобретение относится к модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента из биоразлагаемой трех-/двублочной фармацевтической композиции без отрицательного воздействия на критические характеристики лекарственной формы, такие как физические свойства. Добавление по меньшей мере одного дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера к исходной ТБ/ДБ смеси позволяет регулировать кинетику высвобождения, не влияя на ее инъекционность, что в противном случае может помешать введению композиции при помощи обычных устройств. Комбинация из по меньшей мере трех блок-сополимеров существенно увеличивает диапазон достижимого уровня высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента и делает это более эффективным способом модулирования.

Таким образом, настоящее изобретение относится к биоразлагаемой лекарственной композиции, содержащей смесь из по меньшей мере трех сополимеров, выбранных из триблок-сополимеров и диблок-сополимеров. Биоразлагаемый триблок-сополимер имеет формулу: A_v-B_w-A_x, где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, а w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x. Степень полимеризации для ДП-ПЭГ рассчитывают путем деления молекулярной массы ПЭГ на молекулярную массу единицы ЭО (44 г/моль), v + x равняется степени полимеризации (число повторяющихся звеньев) для ПЛА. ДП-ПЛА рассчитывают путем умножения ДП-ПЭГ на коэффициент R.

Однако количество повторяющихся звеньев v , w и x в триблок-композиции может варьироваться из-за целевого времени высвобождения активного ингредиента и типа самого активного ингредиента. Поэтому число повторяющихся звеньев в триблоке v , w и x может составлять от 1 до 3300 или от 60 до 2800, или от 300 до 1700, или от 500 до 1250, при этом $v=x$ или $v \leq x$. Например, w может составлять 273, тогда как $v+x$ может равняться 682; или w может составлять 136 и $v+x$ может равняться 273; или w может составлять 45,5, а $v+x$ может равняться 546; или w может составлять 273 и $v+x$ может равняться 136.

Молекулярная масса ПЭГ в триблоке может варьироваться от 180 г/моль до 12000 г/моль.

Полиэфир в триблоке может представлять собой полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полиэтиленадипат (ПЭА), полигликолид (ПГК), полигидроксиалканоат (ПГА) и их смеси. В одном варианте осуществления настоящего изобретения используемый сложный полиэфир представляет собой полилактид. В другом варианте осуществления настоящего изобретения сложный полиэфир представляет собой поли(лактид-ко-гликолид).

Биоразлагаемые триблок-сополимеры затем объединяются с биоразлагаемыми диблок-сополимерами, имеющими формулу: C_y-A_z , где A - сложный полиэфир, C -полиэтиленгликоль с концевой группой, а y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y находится в диапазоне от 1 до 3000, а z - в диапазоне от 1 до 300. Эта комбинация обладает массовым соотношением суммы триблок-сополимера к диблок-сополимеру в диапазоне от 1:19 до 5:1.

К полиэтиленгликолю с концевой группой относятся ПЭГ с алкоксильной концевой группой, включая метокси-ПЭГ или этокси-ПЭГ, ПЭГ с уретановой концевой группой, ПЭГ со сложноэфирной концевой группой, ПЭГ с аминовой концевой группой и ПЭГ с амидной концевой группой. Данный список ПЭГ с концевой группой не является исчерпывающим, и специалист в данной области техники распознает другие ПЭГ с концевыми группами, которые здесь не перечислены.

Кроме того, число повторяющихся звеньев (степень полимеризации (СП)) y и z в диблок-композиции также может варьироваться. Таким образом, y может составлять, например, от 8 до 500, или от 150 до 850, или от 200 до 500, или от 30 до 1200, а z может составлять от 32 до 123 или от 7 до 250. Например, y равно 32. Степень полимеризации ДП-ПЭГ рассчитывают путем деления молекулярной массы ПЭГ с концевой группой на единицу молекулярной массы ЭО (44 Да). Степень полимеризации ДП-ПЛА рассчитывают путем умножения ДП-ПЭГ на коэффициент R .

Сложный полиэфир в диблоке может представлять собой полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полиэтиленадипат (ПЭА), полигликолид (ПГК) или полигидроксиалканоат (ПГА) и их смеси. В одном варианте осуществления настоящего изобретения используемый сложный полиэфир представляет собой полилактид. В другом варианте осуществления настоящего изобретения сложный полиэфир представляет собой поли(лактид-ко-гликолид).

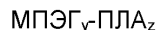
Предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения включают любую из следующих комбинаций полимеров:

1) (а) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$; и

(б) 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров, каждый из которых имеет следующую формулу:



где y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000;

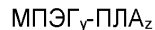
и где массовое соотношение между сополимерами (а) и (б) составляет от 1:19 до 5:1.

2) (а) два различных биоразлагаемых триблок-сополимера, каждый из которых имеет следующую формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$; и

(б) 1, 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров, каждый из которых имеет следующую формулу:



где y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000;

и где массовое соотношение между сополимерами (а) и (б) составляет от 1:19 до 5:1.

По меньшей мере три блок-сополимера комбинируют, растворяя их вместе при комнатной температуре в фармацевтически приемлемом растворителе. Их комбинируют таким образом, что данные по меньшей мере три блок-сополимера находятся в конечной концентрации от 2 до 60% (мас./мас.%) от общей массы композиции или, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50% от общей массы композиции. В одном аспекте фармацевтически

приемлемый растворитель представляет собой органический растворитель. Этот органический растворитель можно оставить в составе композиции или выпарить до ее введения.

Термин "небольшое количество", как используется в данном документе, определяется как количество сополимера, меньшее, чем суммарное количество двух других блок-сополимеров в биоразлагаемой лекарственной композиции. Это небольшое количество по меньшей мере одного дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера не является дополнением к общему содержанию полимера, а добавляется в качестве добавки замещающего блок-сополимера из существующей стандартной композиции с двумя блок-сополимерами. Это добавление по меньшей мере одного дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера к лекарственной форме, без изменения общего количества блок-сополимеров в лекарственной форме или соотношения ТБ/ДБ, является подходящим способом изменения профиля высвобождения, который не влияет на соответствующие физические свойства. Например, по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер может составлять менее 25% от общего содержания блок-сополимера или может составлять, например, менее 5%. В другом варианте осуществления настоящего изобретения "небольшое количество" может составлять от 1 до 25% от общего содержания блок-сополимера или от 2,5 до 15% от общего содержания блок-сополимера, или от 3,5 до 12% от общего содержания блок-сополимера.

Настоящее изобретение относится к модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента из биоразлагаемой три-/двублочной фармацевтической композиции без отрицательного воздействия на критические характеристики лекарственной формы, включая физические свойства, такие как устойчивость депо, или инъекционность, или вязкость лекарственной формы. Присутствие дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера в исходной смеси ТБ/ДБ позволяет регулировать кинетику высвобождения, не влияя на инъекционность, что в противном случае может помешать введению композиции при помощи обычных средств.

В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения комбинация из по меньшей мере трех блок-сополимеров существенно расширяет диапазон достижимого высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента и делает это более эффективным способом модуляции.

Данная лекарственная форма позволяет модулировать профиль высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, вызывая увеличение или уменьшение кинетики высвобождения с течением времени, не оказывая существенного влияния на физические свойства исходной лекарственной формы. Общее содержание полимера, а также общее содержание по меньшей мере одного активного ингредиента в лекарственной форме так и остается неизменным и придает ей такие же важные параметры, как инъекционность или устойчивость депо. Целью этого подхода является изменение кинетики высвобождения с сохранением преимуществ, обеспечиваемых исходным триблок- и диблок-сополимером ПЭГ-ПЛА (инъекционность, устойчивость депо и т.д.).

Модуляция высвобождения с сохранением лекарственной формы с двумя блок-сополимерами отличается от добавления по меньшей мере одного дополнительного блок-сополимера, поскольку физические свойства могут существенно отличаться от свойств лекарственной формы с двумя блок-сополимерами. В этом отношении возможно влияние на физические свойства.

Смеси из по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров могут содержать любой сложный полиэфир, например, полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полиэтиленадипат (ПЭА), полигликолид (ПГК), полигидроксиалканоат (ПГА) и их смеси. Таким образом, триблок может содержать, например, ПКЛ-ПЭГ-ПКЛ или ПЭА-ПЭГ-ПЭА, или ПГА-ПЭГ-ПГА, или ПГК-ПЭГ-ПГК, или ПЛА-ПЭГ-ПЛА, или ПЛА-ПЭГ-ПКЛ, $\text{ПКЛ}_y\text{-ПЭГ}_w\text{-ПКЛ}_x$ или ПГА-ПЭГ-ПЭА. Диблок может содержать, например, ПЭГ-ПЛА с концевой группой или ПЭГ-ПКЛ с концевой группой, или ПЭГ-ПЭА с концевой группой, или ПЭГ-ПГА с концевой группой, или ПЭГ-ПЛГА с концевой группой, или ПЭГ-ПГА с концевой группой, или ПЭГ-ПКЛА с концевой группой.

Следовательно, в определенных вариантах осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства, содержащая смеси из по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, может содержать триблок-сополимер ПЛА-ПЭГ-ПЛА и диблок-сополимер МПЭГ-ПЛГА, смешанный с триблок-сополимером ПКЛ-ПЭГ-ПКЛ и диблок-сополимером МПЭГ-ПЛА. Другим примером является триблок-сополимер ПЭА-ПЭГ-ПЭА и диблок-сополимер МПЭГ-ПЭА в сочетании с триблок-сополимером ПЛА-ПЭГ-ПЛА и диблок-сополимером МПЭГ-ПЛГА. Еще одним примером является триблок-сополимер ПЛА-ПЭГ-ПКЛ и диблок-сополимер с концевой группой ПЭГ-ПКЛ, а также триблок-сополимер ПЛА-ПЭГ-ПЛА или триблок-сополимер ПЛА-ПЭГ-ПЛА, а также диблок-сополимер с концевой группой ПЭГ-ПЛА, а также диблок-сополимер ПЭГ-ПЛГА с концевой группой или триблок-сополимер ПКЛА-ПЭГ-ПКЛА, а также диблок-сополимер ПЭГ-ПЛА с концевой группой и диблок-сополимер ПЭГ-ПКЛА с концевой группой.

Массовое соотношение суммы биоразлагаемого триблок-сополимера и биоразлагаемого диблок-сополимера в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства составляет от 1:19 до 5:1, необязательно от 1: 5 до 3:1, необязательно от 1:2 до 3:1. Следовательно, это соотношение может составлять, например, 1:5, 1:10, 1:19, 4:1, 3:1 или 2:1.

Длина цепи сложного полиэфира определяется ее молярным соотношением сложного полиэфира к

этиленоксиду, которое составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, необязательно от 0,5 до 3,5, необязательно от 0,5 до 2,5 или для триблок-сополимера, и от 0,8 до 15, необязательно от 0,8 до 13, необязательно от 1 до 10, необязательно от 3 до 5, необязательно от 2 до 6 для диблок-сополимера. Так, например, если используется полилактид, длину цепи определяют молярным соотношением молочной кислоты к этиленоксиду. Аналогичным образом, если используется полигликолид, длину цепи определяют молярным соотношением полигликолида к этиленоксиду или молярным соотношением поликапролактона к этиленоксиду, или молярным соотношением полигидроксиалканоата к этиленоксиду. При использовании поли(лактид-ко-гликолида), длину цепи определяют по коэффициенту R.

Масса полиэтиленгликоля с концевой группой может варьироваться от 120 до 10000 г/моль или от 164 до 2000 г/моль, или от 100 до 2 кг/моль, или от 200 до 8000 г/моль, или от 194 до 7500 г/моль, или от 100 до 6500 г/моль, или от 164 до 9500 г/моль. Масса может варьироваться в нижнем диапазоне от 130 до 300 г/моль или в диапазоне от 125 до 800 г/моль.

Молекулярная масса полиэтиленгликолевой цепи варьируется от 180 г/моль до 12 кг/моль в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства или от 400 г/моль до 12 кг/моль, или от 194 г/моль до 12 кг/моль.

Общее количество полимера находится в диапазоне от 2 до 60% (мас./мас.%), необязательно от 1 до 50% (мас./мас.%), необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50% от общей массы композиции. В другом варианте осуществления настоящего изобретения общая масса полимеров, присутствующих в биоразлагаемой лекарственной композиции, составляет от 30 до 50% (мас./мас.%) или от 10 до 35% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения полимеры присутствуют в биоразлагаемой лекарственной композиции в количестве от 40 до 50% (мас./мас.%) или от 20 до 45% (мас./мас.%) от общей массы композиции.

Таким образом, триблок-сополимер присутствует в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%) или от 3 до 45% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В другом аспекте триблок-сополимер присутствует в количестве от 6 до 10% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном аспекте триблок-сополимер присутствует в количестве от 20 до 40% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном аспекте триблок составляет от 5 до 40% (мас./мас.%) от общей массы композиции.

Аналогично, диблок-сополимер может присутствовать в биоразлагаемой лекарственной композиции в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В другом аспекте настоящего изобретения диблок-сополимер присутствует в количестве от 2,5 до 45% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном аспекте настоящего изобретения диблок-сополимер присутствует в количестве от 5 до 40% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном аспекте настоящего изобретения диблок составляет от 8 до 20% (мас./мас.%) от общей массы композиции.

Третий или дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер может присутствовать в биоразлагаемой лекарственной композиции в количестве минимум от 0,5 до 20, необязательно от 0,2 до 20 (мас./мас.%) от общей массы композиции. В другом примере он может присутствовать в количественном диапазоне от 1 до 10 (мас./мас.%) ; в еще одном другом примере он может составлять от 2 до 8 (мас./мас.%) от всей композиции. В еще одном аспекте настоящего изобретения по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер может составлять от 3 до 5 (мас./мас.%) от общей массы композиции.

По меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент заключен в смесь из по меньшей мере трех триблочных и двублочных биоразлагаемых композиций для доставки лекарств. Репрезентативные лекарственные средства и биологически активные вещества, которые следует использовать согласно настоящему изобретению, включают, помимо прочего, пептидные лекарственные средства, белковые лекарственные средства, десенсибилизирующие агенты, антигены, вакцины, вакцинные антигены, антиинфекционные средства, антидепрессанты, стимуляторы, опиаты, антипсихотические средства, атипичные антипсихотические средства, лекарства от глаукомы, успокаивающие препараты, антиаритмические препараты, антибактериальные средства, антикоагулянты, антиконвульсанты, антидепрессанты, противорвотные средства, противогрибковые средства, противоопухолевые препараты, противовирусные средства, антибиотики, противомикробные средства, противоаллергические препараты, противодиабетические препараты, нестероидные противовоспалительные средства, средства от отеков, миотики, антихолинергические средства, симпатомиметики, седативные средства, снотворное, психические возбудители, транквилизаторы, андрогенные стероиды, эстрогены, прогестагенные средства, гуморальные агенты, простагландины, анальгетики, кортикостероиды, спазмолитики, противомаларийные препараты, антигистаминные препараты, кардиоактивные агенты, нестероидные противовоспалительные препараты, противопаркинсонические средства, антигипертензивные средства, бета-адреноблокаторы, питательные вещества, гонадотропи-рилизинг-гормоны, инсектициды, антигельминтные средства или их комбинации.

Фармацевтически активный ингредиент может представлять собой рисперидон, бупивакаин, ивермектин, октреотид, мелоксикам или их комбинации.

Комбинации лекарств могут быть использованы в биоразлагаемой композиции для доставки лекарств по данному изобретению. Например, если нужно вылечить красную волчанку, то нестероидные

противовоспалительные средства и кортикостероиды можно вводить вместе согласно настоящему изобретению.

Ветеринарные препараты, такие как глистогонные средства или вакцины для животных, также являются частью настоящего изобретения.

Противовирусные средства для растений, например, против Potyviridae, Geminiviridae, Tospovirus-genus of Bunyaviridae и Banana Streak, также входят в настоящее изобретение. Также средства против вируса табачной мозаики, вируса мозаики репы, вируса желтой карликовости ячменя, кольцевой пятнистости арбуза и вируса огуречной мозаики могут быть использованы в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению.

Специалисты в данной области могут использовать другие лекарственные средства или биологически активные вещества, которые могут высвободиться в водной среде в описанной системе доставки. Также можно использовать различные формы лекарств или биологически активных веществ. К ним относятся без ограничения такие формы, как незаряженные молекулы, молекулярные комплексы, соли, простые эфиры, сложные эфиры, амиды и т.п., которые биологически активируются при введении животному или растению, или используются в качестве объемной лекарственной формы так, что ее можно наносить на поверхность тела животного или растения, или помещать внутрь в виде имплантата стержневого типа.

Фармацевтически эффективное количество активного ингредиента может варьироваться в зависимости от активного ингредиента, степени состояния здоровья животного или растения и времени, необходимого для доставки активного ингредиента. Не существует критического верхнего предела для количества активного ингредиента, включенного в полимерный раствор, за исключением приемлемого количества такого раствора или вязкости дисперсионной среды для введения через иглу шприца, а также кроме того, что им можно эффективно лечить медицинское состояние, не подвергая животное или растение передозировке. Нижний предел концентрации активного ингредиента, включенного в систему доставки, зависит просто от активности активного ингредиента и продолжительности периода времени, необходимого для лечения.

Как правило, фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 0,05% до 60% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В другом варианте осуществления настоящего изобретения активный ингредиент присутствует в количестве от 1 до 40% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В другом варианте осуществления настоящего изобретения активный ингредиент присутствует в количестве от 2 до 4% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения активный ингредиент, который представляет собой небольшую молекулу, присутствует в количестве от 1 до 20% (мас./мас.%) от общей массы композиции.

В биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства по настоящему изобретению фармацевтически эффективное количество может высвободиться постепенно в течение продолжительного периода времени. Это замедленное высвобождение может быть непрерывным или прерывистым, линейным или нелинейным и может варьироваться в зависимости от состава триблок-сополимера и диблок-сополимера.

Активный ингредиент может высвободиться в течение периода времени от 1 дня до 1 года или дольше в зависимости от типа необходимого лечения и используемой биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. В одном варианте осуществления биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может доставлять активный ингредиент в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно по меньшей мере 3 дня, необязательно по меньшей мере 7 дней. В другом варианте осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может доставлять активный ингредиент в течение по меньшей мере 30 дней. В одном варианте осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может доставлять активный ингредиент в течение по меньшей мере 90 дней. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может доставлять активный ингредиент в течение 1 года или дольше.

Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может представлять собой жидкость для инъекций, предпочтительно при комнатной температуре, и может вводиться через шприц без особых усилий. Такие биоразлагаемые композиции для доставки лекарств также образуются *in situ* и биоразлагаемы, а также трансформируются в твердые депо при инъекции животному или растению. Их также можно приготовить в виде микрочастиц, которые можно вводить с помощью шприца.

В качестве альтернативы биоразлагаемую лекарственную композицию получают в виде твердого вещества, приготовленного в виде мелких частиц (которые не могут быть введены путем инъекций из-за их размера) и приготовленного в виде порошка, который рассыпают на поврежденном участке. Твердые имплантаты могут иметь любую желаемую форму для введения в тело.

В другом аспекте настоящего изобретения композиция для доставки лекарственного средства представляет собой имплантат стержневого типа, который можно имплантировать под кожу или в другое место в теле. В другом аспекте настоящего изобретения композиция для доставки лекарственного средства может быть приготовлена и нанесена в виде пленки. В еще одном аспекте настоящего изобретения био-

разлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может быть использована в качестве объемной лекарственной формы, которую можно наносить на поверхность растения или тела животного или вводить внутрь. Можно наносить на любые участки тела, в том числе на глаза.

Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или связующее. Приемлемым носителем может быть солевой раствор, забуференный солевой раствор и тому подобное. Он может быть добавлен к биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства после приготовления ее лекарственной формы из смеси из по меньшей мере трех сополимеров, взятых из трехблок-сополимеров и диблок-сополимеров.

Адъювант может быть приготовлен одновременно, при смешивании препарата. В этом отношении адъюванты, которые можно использовать, представляют собой квасцы, фосфат алюминия, фосфат кальция, MPL™, CpG мотивы, модифицированные токсины, сапонины, эндогенные адъюванты, такие как цитокины, полные и неполные адъюванты Фрейнда, адъюванты типа ISCOM, мурамилпептиды и тому подобное.

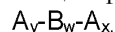
Связующим может быть любой разбавитель, дополнительный растворитель, наполнитель или связующее вещество, которые при необходимости могут изменять доставку активного ингредиента в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. Например, небольшие количества триглицеридов, таких как триацетин или трипропионин. Количество, которое можно использовать в описываемых биоразлагаемых композициях для доставки лекарственных средств по настоящему изобретению, может варьироваться от 12 до 20% (мас./мас.%). В одном аспекте настоящего изобретения триацетин можно добавить в лекарственную форму в количестве 17% (мас./мас.%). В другом аспекте настоящего изобретения трипропионин (сокращенно "трипро") можно добавить в количестве 16% (мас./мас.%).

В одном варианте осуществления настоящего изобретения композиция может содержать органический растворитель. Органический растворитель может быть выбран из следующей группы: бензиловый спирт, бензилбензоат, диметилизосорбид (ДМИ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, глицерол формаль, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP), пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин (трипро) и их смеси. В одном варианте осуществления настоящего изобретения ДМСО, NMP, трипро или их смеси могут быть использованы в качестве растворителей.

В дополнительном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, содержащей смесь из по меньшей мере трех блок-сополимеров, взятых из триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, также включенных в настоящее изобретение. Этот способ включает в себя:

(i) растворение в органическом растворителе по меньшей мере трех триблок- и диблок-сополимеров, содержащих:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где A - сложный полиэфир, B - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v = x или v ≠ x; и

(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где A - сложный полиэфир, C - полиэтиленгликоль с концевой группой, y и z - число повторяющихся звеньев, причем y варьируется от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000 с образованием полимерной смеси;

где массовое соотношение между сополимерами (a) и (b) составляет 1:19 to 5:1; и

(ii) добавление по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента к указанной полимерной смеси.

В рамках данного способа можно составить комбинации из по меньшей мере трех блок-сополимеров, содержащих по меньшей мере один диблок и по меньшей мере один триблок, например, от 3 до 10 блок-сополимеров. Например, два триблок-сополимера можно объединить с одним диблоком, или один триблок-сополимер можно объединить с двумя диблоками. Пять триблок-сополимеров можно объединить с пятью диблоками, или три триблок-сополимера можно объединить с семью диблок-сополимерами. Четыре триблока можно объединить с тремя диблоками и т.д.

Сложный полиэфир в триблоке может представлять собой полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полиэтиленадипат (ПЭА), полигликолид (ПГК), полигидроксиалканоат (ПГА) и их смеси. В одном варианте осуществления настоящего изобретения используемый сложный полиэфир представляет собой полилактид.

Сложный полиэфир в диблоке может представлять собой полилактид (ПЛА), поликапролактон (ПКЛ), полиэтиленадипат (ПЭА), полигликолид (ПГК) или полигидроксиалканоат (ПГА) и их смеси. В одном варианте осуществления настоящего изобретения используемый сложный полиэфир представляет собой полилактид. В другом варианте осуществления настоящего изобретения сложный полиэфир пред-

ставляет собой поли(лактид-ко-гликолид).

Органический растворитель, который можно использовать в данном описанном способе, может быть выбран из группы: бензиловый спирт, бензилбензоат, диметилизосорбид (ДМИ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, глицерол формаль, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP), пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин (трипро) и их смеси. В одном варианте осуществления настоящего изобретения ДМСО, NMP, трипро или их смеси могут быть использованы в качестве растворителей.

Органический растворитель обычно присутствует в количестве от 35 до 75% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В другом варианте осуществления настоящего изобретения органический растворитель, используемый при приготовлении биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, присутствует в количестве от 50 до 60% (мас./мас.%) от общей массы композиции. В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения растворитель, используемый при приготовлении биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, присутствует в количестве от 25 до 90% (мас./мас.%) от общей массы композиции. Количество органического растворителя в другом варианте осуществления настоящего изобретения может составлять 0%, если его выпаривают.

Этот органический растворитель можно сохранить в составе композиции или выпарить до ее введения.

Некоторые МПЭГ-ОН могут быть загрязнены небольшим количеством ОН-ПЭГ-ОН. Согласно способу по настоящему изобретению при использовании загрязненного МПЭГ-ОН конечный продукт может оказаться МПЭГ-ПЛА, загрязненным небольшим количеством ПЛА-ПЭГ-ПЛА, которое охватывается рамками настоящего изобретения.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение предлагает способ модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, причем указанный способ включает введение биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, содержащей смесь из по меньшей мере трех различных блок-сополимеров, взятых из триблок- и диблок-сополимеров, которая включает в себя:

(а) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v = x или v ≠ x;

(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, С - полиэтиленгликоль с концевой группой, и у и z - число повторяющихся звеньев, при этом у варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z - в диапазоне от 1 до 3000;

где массовое соотношение между сополимерами (а) и (b) составляет от 1:19 до 5:1; и

(в) по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

В данном способе модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента сложный полиэфир в триблоке и диблоке может быть выбран из группы, включающей полилактид, полигликолид, поликапролактон, поли(ε-капролактон-ко-лактид), полиэтиленадипат, поли(лактид-ко-гликолид), полигидроксиалканонат и их смеси, при этом полиэтиленгликоль с концевой группой может представлять собой метоксиполиэтиленгликоль. В одном аспекте настоящего изобретения для биоразлагаемых лекарственных композиций триблок представляет собой ПЛА-ПЭГ-ПЛА, а диблок представляет собой МПЭГ-ПЛА, как здесь описано.

В этом способе модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента молекулярная масса цепи полиэтиленгликоля может варьироваться от 180 г/моль до 12 кг / моль или от 194 г/моль до 12 кг/моль, а молекулярная масса цепи полиэтиленгликоля с концевой группой составляет от 100 г/моль до 4 кг/моль или от 164 г/моль до 10 кг/моль.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент, используемый в представленном способе, присутствует в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%), необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05 до 7%, необязательно от 0,05 до 2% от общей массы композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства представляет собой жидкость для инъекций и по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%).

В альтернативном варианте осуществления настоящего изобретения биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства представляет собой имплантат стержневого типа, и по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 50 до 80% (мас./мас.%).

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения сополимеры присутствуют в количестве от 2 до 60% (мас./мас.%) от общей массы композиции, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50%.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения один или несколько триблок-

сополимеров присутствуют в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%), необязательно от 5 до 40% от общей массы композиции.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения один или несколько диблок-сополимеров присутствуют в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%), от 2,5 до 45% от общей массы композиции.

В дополнительном варианте осуществления настоящего изобретения массовое соотношение суммы биоразлагаемых триблок-сополимеров (а) к сумме биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) в указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства составляет от 1:5 до 3:1.

Как правило, молярное соотношение повторяющихся звеньев сложного полиэфира к этиленоксиду в композиции, используемой в описываемом способе, составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, необязательно от 0,5 до 3,5 в триблоке, а также от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10 в диблоке.

В способе, как описано в настоящем документе, модулирующем кинетику высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, композиция может представлять собой жидкость для инъекций или микрочастицы и образовывать депо при введении в организм, или представляет собой твердое вещество или небольшие твердые частицы, или имплантат стержневого типа, или объемную лекарственную форму, которые могут иметь вид твердых веществ и которые можно ввести в организм, например, с помощью троакара.

Использование биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, как описано в настоящем документе, для модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента является другим аспектом настоящего изобретения.

Предлагается композиция для доставки лекарственных средств, содержащая: (i) смесь из по меньшей мере трех различных блок-сополимеров, где каждый блок-сполимер представляет собой:

(a) триблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v = x или v ≠ x; или

(b) диблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, С - полиэтиленгликоль с концевой группой, и y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется в диапазоне от 1 до 3000; и

где смесь включает по меньшей мере один сополимер (a) и по меньшей мере один сополимер(b); и где массовое соотношение между сополимерами (a) и (b) составляет от 1:19 до 5:1; и (ii) по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

Также представлен способ модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, причем указанный способ включает введение субъекту композиции для доставки лекарственного средства, как определено выше, где кинетику высвобождения указанного по меньшей мере одного активного ингредиента из указанной композиции для доставки лекарственного средства модулируют, не оказывая воздействия на одно или более физических свойств указанной композиции для доставки лекарственного средства.

Кроме того, предусмотрено применение композиции для доставки лекарственного средства, как определено выше, для модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента.

Описан ряд вариантов осуществления и/или аспектов настоящего изобретения. Тем не менее, следует понимать, что могут иметь место различные модификации, не меняющие сущность и объем изобретения.

Другие аспекты и варианты осуществления настоящего изобретения изложены ниже или будут легко вытекать из последующего описания предпочтительных вариантов осуществления.

Описана биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая смесь из по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, которая включает:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x;

(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, С - полиэтиленгликоль с концевой группой, y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000,

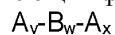
где массовое соотношение суммы биоразлагаемого триблок-сополимера (a) и биоразлагаемого диблок-сополимера (b) составляет от 1:19 до 5:1 в указанной биоразлагаемой лекарственной композиции;

(в) по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер; и

(г) по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество, при этом кинетику высвобождения указанного по меньшей мере одного активного вещества из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируют, не оказывая какого-либо воздействия на физические свойства указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

Описана биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая смесь из по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, которая включает:

(а) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x;

(б) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, С - полиэтиленгликоль с концевой группой, у и z - число повторяющихся звеньев, при этом у варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000,

где у - число повторяющихся звеньев этиленоксида, и z - число повторяющихся звеньев сложного полиэфира,

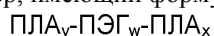
где массовое соотношение суммы биоразлагаемого триблок-сополимера (а) и биоразлагаемого диблок-сополимера (б) составляет от 1:19 до 5:1 в указанной биоразлагаемой лекарственной композиции;

(в) по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер; и

(г) по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество, при этом кинетику высвобождения указанного по меньшей мере одного активного вещества из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируют, не оказывая какого-либо воздействия на физические свойства указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

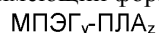
Описана биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая смесь из по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, которая включает:

(а) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x;

(б) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где у и z - число повторяющихся звеньев, причем у варьируется от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000,

где массовое соотношение суммы биоразлагаемого триблок-сополимера (а) и биоразлагаемого диблок-сополимера (б) составляет от 1:19 до 5:1 в указанной биоразлагаемой лекарственной композиции;

(в) по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер; и

(г) по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество, при этом кинетику высвобождения указанного по меньшей мере одного активного вещества из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируют, не оказывая какого-либо воздействия на физические свойства указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

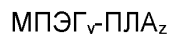
Описана биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая смесь из по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, которая включает:

(а) биоразлагаемый триблок-сополимер в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%) от общей массы композиции, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x;

(б) биоразлагаемый диблок-сополимер в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%) от всей композиции, имеющий формулу:



где у и z - число повторяющихся звеньев, причем у варьируется от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000,

где массовое соотношение суммы биоразлагаемого триблок-сополимера (а) и биоразлагаемого диблок-сополимера (б) составляет от 1:19 до 5:1 в указанной биоразлагаемой лекарственной композиции;

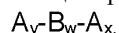
(в) по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер; и

(г) по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%), при этом кинетику высвобождения указанного по меньшей мере одного активного вещества из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируют, не оказывая какого-либо воздействия на физические свойства указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

Описан способ модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного вещества,

причем указанный способ включает введение биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства, содержащей смесь по меньшей мере трех триблок-сополимеров и диблок-сополимеров, которая состоит из:

(а) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, В - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x;

(б) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где А - сложный полиэфир, С - полиэтиленгликоль с концевой группой, y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется от 1 до 3000,

где массовое соотношение суммы биоразлагаемого триблок-сополимера (а) и биоразлагаемого диблок-сополимера (б) составляет от 1:19 до 5:1 в указанной биоразлагаемой лекарственной композиции;

(в) по меньшей мере один дополнительный биоразлагаемый блок-сополимер; и

(г) по меньшей мере одно фармацевтически активное вещество, при этом кинетику высвобождения указанного по меньшей мере одного активного вещества из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируют, не оказывая какого-либо воздействия на физические свойства указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

Примеры

Пример 1. Синтез полимеров.

Блок-сополимеры были синтезированы в соответствии со способом, описанным в патенте США № 6,350,812, включенном в настоящее описание посредством ссылки с незначительными изменениями. Как правило, необходимое количество ПЭГ (в триблок-сополимере) или метокси-ПЭГ (в диблок-сополимере) нагревали при 80°C и сушили в вакууме в течение 30 минут в реакторе. Добавляли DL-лактид (в соответствии с требуемым молярным соотношением МК/ЭО) и лактат цинка (1/1000 от количества лактида). Реакционную смесь сначала обезвоживали двумя короткими циклами вакуум/N₂. Реакционную смесь нагревали при 140°C в постоянном потоке азота (0,2 бар). После прекращения реакции блок-сополимер выгружали из реактора и оставляли до начала затвердевания при комнатной температуре. Полученный продукт описывали посредством 1H ЯМР в зависимости от содержания лактата. Спектроскопию ЯМР на ядрах 1H проводили с использованием спектрометра марки Bruker advance мощностью 300 МГц.

Для всех спектрограмм 1H ЯМР использовали программное обеспечение MestReNova для интеграции пиков и их анализа. Химические сдвиги были отнесены к значению растворителя Δ=7,26 ppm для CDCl₃.

Для определения коэффициента R, который описывает соотношение звеньев молочной кислоты к звеньям этиленоксида (МК/ЭО), площади всех пиков рассчитывали по-отдельности. Интенсивность сигнала (расчетное значение) прямо пропорциональна количеству атомов водорода, которые подают сигнал. Таким образом, чтобы определить коэффициент R (соотношение МК/ЭО), расчетные значения должны быть однородными и представлять одинаковое количество протонов (например, все значения сигнала определены для 1H). Затем для определения соотношения МК/ЭО использовали стандартный пик ПЛА и один пик ПЭГ. Этот метод применим для расчета молекулярной массы ПЭГ свыше 1000 г/моль, где сигналом, полученным для полимерных концевых групп, можно пренебречь.

Описанные здесь триблок-сополимеры были обозначены как P_xR_y, где x - молекулярная масса цепи ПЭГ, выраженная в кДа, а y - молярное соотношение сложнополиэфирного мономера к этиленоксиду, например, молярное соотношение молочной кислоты к этиленоксиду (МК/ЭО). Описанные здесь диблок-сополимеры МПЭГ-ПЛА обозначены dP_xR_y, где x - молекулярная масса цепи ПЭГ, выраженная в кДа, а y - молярное соотношение сложнополиэфирного мономера к этиленоксиду, например, молярное соотношение молочной кислоты к этиленоксиду (МК/ЭО).

Пример 2. Получение конкретной лекарственной формы мелоксикама.

Лекарственная форма F197, описанная в настоящем документе, основан на органическом растворе блок-сополимеров, содержащем мелоксикама в качестве АФИ. 1800 мг блок-сополимеров, соответствующих смеси диблок- и триблок-сополимеров в определенном массовом соотношении суммы триблока к сумме диблока, как указано в табл. 6, растворяли в 1140 мг ДМСО при комнатной температуре в течение ночи, непрерывно перемешивая магнитной мешалкой. На следующий день к этому раствору блок-сополимера добавили 60 мг лекарственного средства и перемешивали до полной гомогенизации полученного раствора. Лекарственную форму поместили в шприц перед использованием.

Пример 3. Получение лекарственной формы.

По Примерам 1 и 2 были получены следующие лекарственные формы, указанные в табл. 1-6 ниже:

Все композиции в табл. 1-6 доведены до 100% с использованием ДМСО в качестве растворителя.

Таблица 1

N°	Риспери-дон	Триблок-сополимер 1				МПЭГ-ПЛА				Триблок-сополимер 2				МПЭГ-ПЛА			
		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 1		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 2		Диблок-сополимер 3		Диблок-сополимер 4					
		Мас.соот-е	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код			
16	1,00	60	1,00	P1R4	1,50	dP2R3	1,50	P1R6	1,00	dP0.35R8.5	-	-	-	-			
28	5,00	10	25,00	P1R6	1,25	dP2R3	-	-	1,25	dP0.35R8.5	1,25	dP0.35R5	1,25	dP2R0.5			
29	0,05	10	1,50	P1R6	7,125	dP2R3	-	-	7,125	dP0.35R8.5	7,125	dP0.35R5	7,125	dP2R0.5			

Таблица 2

N°	ТБ:ДБ	Мас.соот-е	Триблок-сополимер 1				МПЭГ-ПЭГ			
			Бупивакаин		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 1		Диблок-сополимер 2	
			%(мас/мас)	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	
289	1,00	2,00	20,00	P1R4	20,00	dP1R4	-	-		
290	1,00	2,00	20,00	P1R4	10,00	dP1R4	10,00	dP0.35R8.5		
291	1,00	2,00	20,00	P1R4	-	-	20,00	dP0.35R8.5		
292	1,00	2,00	25,00	P1R4	25,00	dP1R4	-	-		
293	1,00	4,00	20,00	P1R4	20,00	dP1R4	-	-		
294	1,00	6,00	20,00	P1R4	20,00	dP1R4	-	-		

Таблица 3

N°	ТБ:ДБ	Мас.соот-е	Триблок-сополимер 1				МПЭГ-ПЛА			
			Бупивакаин		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 1		Диблок-сополимер 2	
			%(мас/мас)	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	
45	5,00	1,00	41,70	P1R4	4,15	dP0.35R8.5	4,15	dP2R0.5		
46	0,05	1,00	2,50	P1R4	23,75	dP0.35R8.5	23,75	dP2R0.5		
49	0,05	1,00	3,00	P1R4	28,50	dP0.35R8.5	28,50	dP2R0.5		
64	0,05	1,00	3,00	P1R4	28,50	dP0.35R8.5	28,50	dP0.35R5		

Таблица 4

N°	Ивермектин	Триблок-сополимер 1			МПЭГ-ПЛА		Триблок-сополимер 2		МПЭГ-ПЛА			Триблок-сополимер 3		
		ПЛА-ПЭГ-ПЛА			Диблок-сополимер 1		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 2		Диблок-сополимер 3		ПЛА-ПЭГ-ПЛА	
		соот-е	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код
105	0,67	1,00	20,00	P2R3.5	30,00	dP0.35R8.5	-	-	-	-	-	-	-	
110	0,50	1,00	8,30	P2R3.5	16,70	dP2R3	-	-	-	-	-	-	-	
115	0,50	1,00	8,30	P2R3.5	8,30	dP0.16R1	-	-	8,30	dP2R10	-	-	-	
119	0,67	1,00	10,00	P12R0.7	30,00	dP0.35R8.5	10,00	P0.19R18	-	-	-	-	-	
124	0,50	1,00	4,20	P1R4	5,50	dP2R3	4,20	P1R6	5,50	dP0.35R8.5	5,50	dP0.35R5	-	
126	0,50	1,00	2,80	P1R4	5,50	dP2R3	2,80	P1R6	5,50	dP0.35R8.5	5,50	dP0.35R5	2,80	

Таблица 5

N°	Октреатида ацетат	Триблок-сополимер 1		МПЭГ-ПЛА		Триблок-сополимер 2		МПЭГ-ПЛА		
		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 1		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		Диблок-сополимер 2		
		соот-е	%(мас/мас)	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	
163	1,00	4,00	10,00	P1R4	10,00	dP1R4	10,00	P1R6	10,00	dP0.35R8.5
165	1,00	4,00	20,00	P1R6	20,00	dP0.35R8.5	-	-	-	-
166	1,00	4,00	20,00	P1R4	20,00	dP1R4	-	-	-	-

Таблица 6

N°	ТБ:ДБ	Мас. соотн-е	Мелоксикам		ПЛА-ПЭГ-ПЛА		МПЭГПЛА	
			Диблок-сополимер 1		Диблок-сополимер 1			
			%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код	%(мас/мас)	Код
197	5,00	2,00	50,00	P0.19R2	-	-	10,00	dP0.35R8.5
199	5,00	2,00	25,00	P0.19R2	25,00	P2R3.5	10,00	dP0.35R8.5
365	5,00	2,00	50,00	P2R3.5	-	-	10,00	dP0.35R8.5

Пример 4. Инъекционность различных композиций.

Анализ инъекционности выполняют с помощью текстурометра марки Lloyd Instruments FT plus с применением следующих аналитических условий.

Схема 1.

500 мкл исследуемой лекарственной формы вводят через шприц Codan объемом 1 мл и иглой 23G 1" Terumo со скоростью потока 1 мл/мин. Образцы анализируют в шестипараллельных анализах.

Полученное значение в Н (Ньютоны) коррелирует с силой, необходимой для введения лекарственной формы в описанных условиях.

Схема 2.

500 мкл исследуемой лекарственной формы вводят через шприц Codan объемом 1 мл и иглой 23G 5/8" Од со скоростью потока 1 мл/мин. Образцы анализируют в шести параллельных опытах.

Полученное значение в Н (Ньютоны) коррелирует с силой, необходимой для введения лекарствен-

ной формы в описанных условиях.

Пример из фиг. 2 и 3.

F289, F290 и F291 представляют собой смеси триблока (ТБ) P1R4 и диблока (ДБ) dP1R4 или смеси триблока (ТБ) P1R4, диблока (ДБ) dP1R4 и dP0.35R8.5, или смеси триблока (ТБ) P1R4 и диблока (ДБ) dP0.35R8.5 соответственно в случае общего содержания полимера 40%, как указано в табл. 3. Средняя инъекционность F289, F290 и F291 составляет 4,8 Н, 4,4 Н и 4,3 Н соответственно, как указано в табл. 7. Инъекционность анализировали в соответствии со схемой 1.

Данные показывают, что добавление дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера вызывает модуляцию высвобождения, как показано на фиг. 2, не влияя на инъекционность.

F292 представляет собой смесь триблока (ТБ) P1R4 и диблока (ДБ) dP1R4 в случае общего содержания полимера 50%, как указано в табл. 2. Средняя инъекционность F292 составляет 14,5 Н, как указано в табл. 7.

Данные показывают, что увеличение общего содержания полимера с 40 до 50% вызывает модуляцию высвобождения, как показано на фиг. 2. Однако это увеличение приводит к повышению значения инъекционности с 4,8 Н до 14,5 Н для F289 и F292, соответственно.

F293 и F294 представляют собой смесь триблока (ТБ) P1R4 и диблока (ДБ) dP1R4 в случае общего содержания полимера 40% с 4% и 6% загрузкой АФИ, соответственно, как указано в табл. 2. Средняя инъекционность F293 и F294 составляет 4,8 Н и 5,3 Н, как указано в табл. 7.

Данные показывают, что увеличение общей загрузки АФИ с 4 до 6% вызывает модуляцию высвобождения, как показано на фиг. 3. Однако эта модуляция недостаточно оптимальна из-за высокого начального "взрывного" высвобождения.

Таблица 7

Эупивакаин						
№	%(мас/мас)	бщее содержание полимера (%)	Число		инъекционность (Н)	стандартное отклонение
			сополимера	в торностей		
289	2,00	40,00	2	6	4,8	0,5
290	2,00	40,00	3	6	4,4	0,4
291	2,00	40,00	2	6	4,3	0,4
292	2,00	50,00	2	6	14,5	0,6
293	4,00	40,00	2	6	4,8	0,4
294	6,00	40,00	2	6	5,3	0,2

Пример из фиг. 7 и 8

F197, F199 и F325 представляют собой смеси диблока (ДБ) dP0.35R8.5 и триблока (ТБ) P0.19R2 и/или P2R3.5 в случае общего содержания полимера 60%, как указано в табл. 8. Средняя инъекционность F197, F199 и F325 составляет 2,5 Н, 8,6 Н и 53,6 Н, соответственно, как указано в табл. 8.

Данные показывают, что добавление дополнительного биоразлагаемого блок-сополимера вызывает модуляцию высвобождения, как показано на фиг. 7, при этом лекарственная форма сохраняет свою инъекционность.

Анализ инъекционности проводили в соответствии со схемой 2.

Таблица 8

Лелоксикам						
№	%(мас/мас)	Общее содержание полимера (%)	Число сополимеров	число пов-торностей	еИнъекционность (Н)	стандартное отклонение
199	2,00	60,00	3	6	8,6	0,7
365	2,00	60,00	2	3	53,6	2,8

Пример 5. Измерение вязкости.

Динамическую вязкость определяют с помощью реометра марки Anton Paar, оборудованного конусом и диском. Как правило, применяют следующую схему для измерения вязкости:

250 мкл исследуемой лекарственной формы помещают на измерительную пластину. Температура поддерживается на уровне +25°C. Используемая измерительная система представляет собой диск диаметром 25 мм и конус с углом наклона 2 градуса (CP25-2/S).

Рабочий диапазон составляет от 10 до 1000 с⁻¹.

После встряхивания в течение 10 с лекарственные формы помещают в центр терморегулируемой измерительной пластины с помощью шпателя. Измерительную систему опускают вниз, оставляя между

измерительной системой и измерительной пластиной зазор 0,051 мм.

Одиннадцать точек измерения вязкости определяют в диапазоне скорости сдвига от 10 до 1000 с⁻¹. Приведенные значения получены при 100 с⁻¹.

Пример 6. In vitro анализ высвобождения.

50 мг лекарственной формы бупивакаина добавляют к 50 мл физиологического буфера. Используемый физиологический буфер представляет собой КРТ, содержащий 50 мл буферного раствора Кребса/Рингера/Триса (КРТ), pH 7,4, который представляет собой 143 мМ хлорида натрия, 5,1 мМ хлорида калия, 2,7 мМ хлорида кальция, 1,34 мМ сульфата магния, 25 мМ трис-Cl с pH 7,4 и 0,1% азида натрия. При инъекции растворитель диффундирует из лекарственной формы, а оставшийся полимер образует депо in situ в водной среде.

Для поддержания условий полного растворения для высвобождения лекарственного средства среду для высвобождения постоянно встряхивают при 180 об/мин (Unimax 1010, Heidolph) при 37°C. Через предварительно определенные промежутки времени среду собирают и анализируют с помощью СВЭЖХ. Количество бупивакаина, высвобождаемого из лекарственной формы, рассчитывают по калибровочной кривой. Концентрация бупивакаина составляет от 0 до 150 мкг/мл.

Бупивакаин, включенный в раствор полимера, инкапсулируется в полимерной матрице по мере затвердевания полимера.

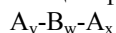
Несмотря на то, что настоящее изобретение описано в терминах различных предпочтительных вариантов осуществления, специалист в данной области поймет, что различные модификации, замещения, пропуски и изменения могут быть сделаны, не выходя за рамки объема изобретения. Соответственно, предполагается ограничить объем настоящего изобретения объемом формулы изобретения, включая ее эквиваленты.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств, содержащая:

(i) смесь по меньшей мере трех различных блок-сополимеров, причем каждый из данных блок-сополимеров представляет собой:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где A - сложный полиэфир, B - полиэтиленгликоль, v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x; или

(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где A - сложный полиэфир, C - полиэтиленгликоль с концевой группой, и y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z - в диапазоне от 4 до 3000; и

где смесь содержит по меньшей мере один сополимер (a) и по меньшей мере один сополимер (b); и массовое соотношение общего количества по меньшей мере одного сополимера (a) и общего количества по меньшей мере одного сополимера (b) составляет от 1:19 до 5:1; и

(ii) по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

2. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по п.1, содержащая сополимер, как определено в (a) или (b), в которой указанный сложный полиэфир A выбран из группы, включающей полилактид (ПЛА), полигликолид, поликапролактон, полиэтиленадипат, полигидроксиалканонат и их смеси и, необязательно, полиэтиленгликоль с концевой группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.

3. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1, 2, в которой по меньшей мере один биоразлагаемый триблок-сополимер (a) A представляет собой ПЛА и/или в которой по меньшей мере один биоразлагаемый диблок-сополимер (b) A представляет собой ПЛА.

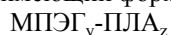
4. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-3, которая дополнительно содержит:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом v=x или v≠x; и/или

(b) биоразлагаемый диблок-сополимер, имеющий формулу:



где y и z - число повторяющихся звеньев, при этом y варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется в диапазоне от 4 до 3000.

5. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-4, содержащая:

(a) биоразлагаемый триблок-сополимер, имеющий формулу:



где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$; и

(b) 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров, каждый из которых имеет формулу:

$$\text{МПЭГ}_y\text{-ПЛА}_z$$

где u и z - число повторяющихся звеньев, причем u варьируется в диапазоне от 2 до 250, и z варьируется в диапазоне от 4 до 3000;

и где массовое соотношение общего количества биоразлагаемого триблок-сополимера (a) и общего количества 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) составляет от 1:19 до 5:1.

6. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-4, содержащая:

(a) два различных биоразлагаемых триблок-сополимера, каждый из которых имеет формулу:

$$\text{ПЛА}_v\text{-ПЭГ}_w\text{-ПЛА}_x$$

где v и x - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 4 до 3000, и w - число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$; и

(b) 1, 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров, каждый из которых имеет формулу:

$$\text{МПЭГ}_y\text{-ПЛА}_z$$

где u и z - число повторяющихся звеньев, причем u варьируется от 2 до 250 и z варьируется от 4 до 3000;

и где массовое соотношение общего количества двух различных биоразлагаемых триблок-сополимеров (a) и общего количества 1, 2, 3 или 4 различных биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) составляет от 1:19 до 5:1.

7. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой жидкость для инъекций и подходит для образования депо при введении в организм с помощью инъекции или представляет собой твердые частицы, или имплантаты стержневого типа, или объемные лекарственные формы.

8. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-7, в которой масса полиэтиленгликолевой цепи находится в диапазоне от 180 г/моль до 12 кг/моль, или от 194 г/моль до 12 кг/моль, или от 200 г/моль до 12 кг/моль, или от 100 г/моль до 4 кг/моль, и молекулярная масса цепи полиэтиленгликоля с концевой группой находится в диапазоне от 100 г/моль до 2 кг/моль, или от 164 г/моль до 10 кг/моль.

9. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-8, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель, в которой, необязательно, фармацевтически приемлемый носитель представляет собой растворитель, необязательно органический растворитель.

10. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-9, в которой фармацевтически активный ингредиент является гидрофобным; и/или фармацевтически активный ингредиент представляет собой рисперидон, бупивакаин, ивермектин, октреотид, мелоксикам или их комбинации.

11. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-10, в которой по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%), необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05 до 7%, необязательно от 0,05 до 2% от общей массы композиции.

12. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по п.11, в которой когда указанная композиция представляет собой жидкость для инъекций, то по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 0,05 до 60% (мас./мас.%).

13. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по п.7, в которой когда указанная композиция представляет собой имплантат стержневого типа, то по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент присутствует в количестве от 50 до 80% (мас./мас.%).

14. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-13, в которой указанная смесь по меньшей мере трёх различных блок-сополимеров присутствует в количестве от 2 до 60% (мас./мас.%) от общей массы композиции, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50%.

15. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-14, в которой один или более триблок-сополимер присутствует в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%), необязательно от 5 до 40% от общей массы композиции.

16. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-15, в которой один или более диблок-сополимер присутствует в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%), необязательно от 2,5 до 45% от общей массы композиции.

17. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-16, в которой массовое соотношение общего количества биоразлагаемых триблок-сополимеров (a) к общему количеству биоразлагаемых диблок-сополимеров (b) в указанной биоразлагаемой композиции для доставки

лекарственных средств составляет от 1:5 до 3:1.

18. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-17, в которой молярное соотношение повторяющихся звеньев сложного полиэфира к этиленоксиду в композиции составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, необязательно от 0,5 до 3,5 в триблок-сополимере, и от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10 в диблок-сополимере.

19. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-18, которая содержит три различных блок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов, или четыре различных блок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов, или пять различных блок-сополимеров, как определено в любом из предыдущих пунктов, или шесть различных блок-сополимеров, как определено в любом из предыдущих пунктов.

20. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-19, которая содержит один биоразлагаемый триблок-сополимер, как определено в любом из пунктов, или два различных биоразлагаемых триблок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов, или три различных биоразлагаемых триблок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов, или четыре различных биоразлагаемых триблок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов.

21. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-20, которая содержит один биоразлагаемый диблок-сополимер, как определено в любом из предыдущих пунктов, или два различных биоразлагаемых диблок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов, или три различных биоразлагаемых диблок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов, или четыре различных биоразлагаемых диблок-сополимера, как определено в любом из предыдущих пунктов.

22. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-21, содержащая триблок-сополимер, присутствующий в количестве от 1 до 50% (мас./мас.%) от общей массы композиции, диблок-сополимер, присутствующий в количестве от 1 до 57% (мас./мас.%) от общей массы композиции и один или несколько дополнительных диблок- или триблок-сополимеров, каждый из которых присутствует в количестве от 0,2 до 20, необязательно от 0,5 до 20 (мас./мас.%) от общей массы композиции.

23. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-22, которая представляет собой композицию в соответствии с композицией № 16, 28, 29, 290, 45, 46, 49, 64, 115, 119, 124, 126, 163 или 199, определённой в примере 3 в табл. 1-6.

24. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-23, в которой высвобождение по меньшей мере одного активного ингредиента может модулироваться.

25. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-24, которая подходит для доставки субъекту активного ингредиента, необязательно терапевтически эффективного количества активного ингредиента, в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно в течение по меньшей мере 3 дней, необязательно в течение по меньшей мере 7 дней, необязательно в течение по меньшей мере 30 дней, необязательно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно в течение по меньшей мере 1 года.

26. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-25, которая подходит для парентерального введения.

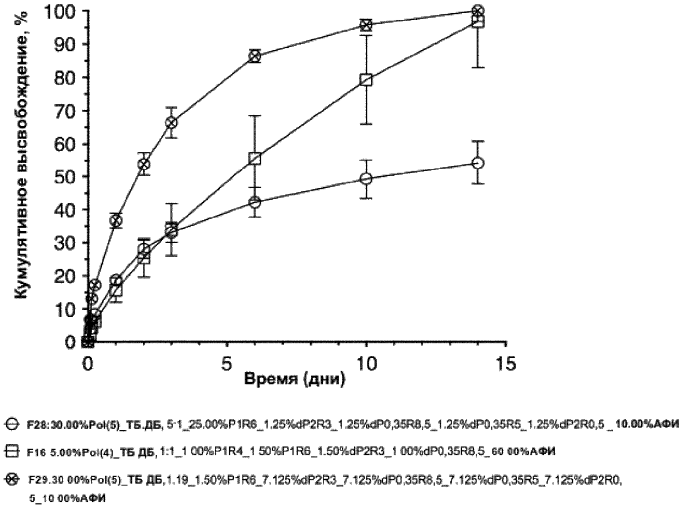
27. Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственных средств по любому из пп.1-26, в которой блок-сополимеры имеют растворимость в водном растворе менее 5%, необязательно менее 1% (мас./мас.).

28. Способ модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента, причем указанный способ включает введение биоразлагаемой композиции для доставки субъекту лекарственных средств, как определено в любом из пп.1-27,

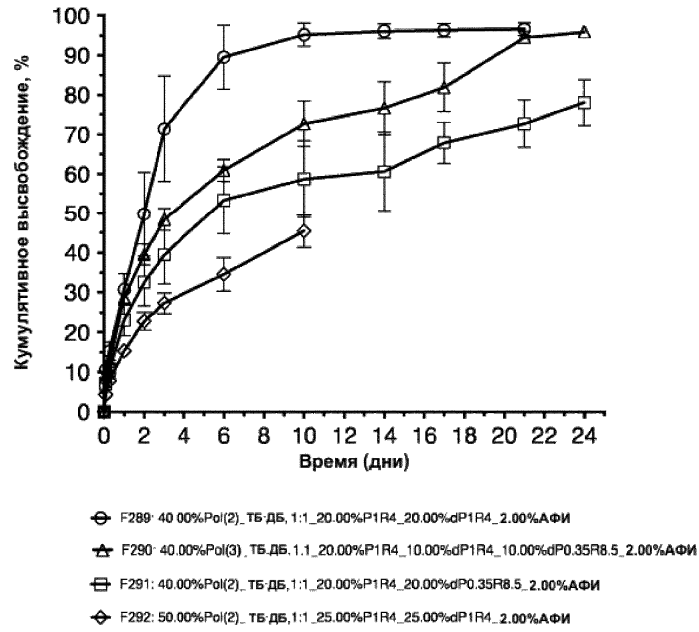
в котором кинетика высвобождения указанного по меньшей мере одного активного ингредиента из указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств модулируется, не оказывая какого-либо влияния на одно или более физическое свойство указанной биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств; и

в котором одним или более физическим свойством являются инъекционность и вязкость перед инъекцией биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств, а также устойчивость депо после инъекции биоразлагаемой композиции для доставки лекарственных средств.

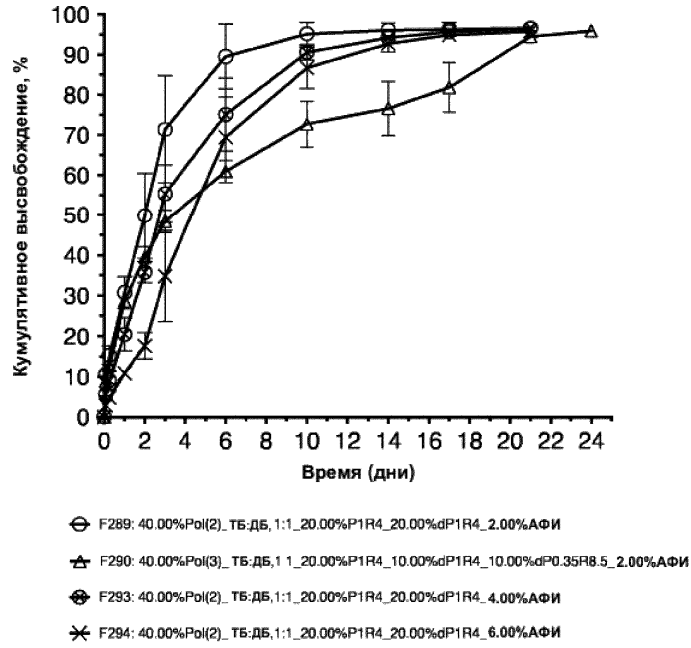
045044



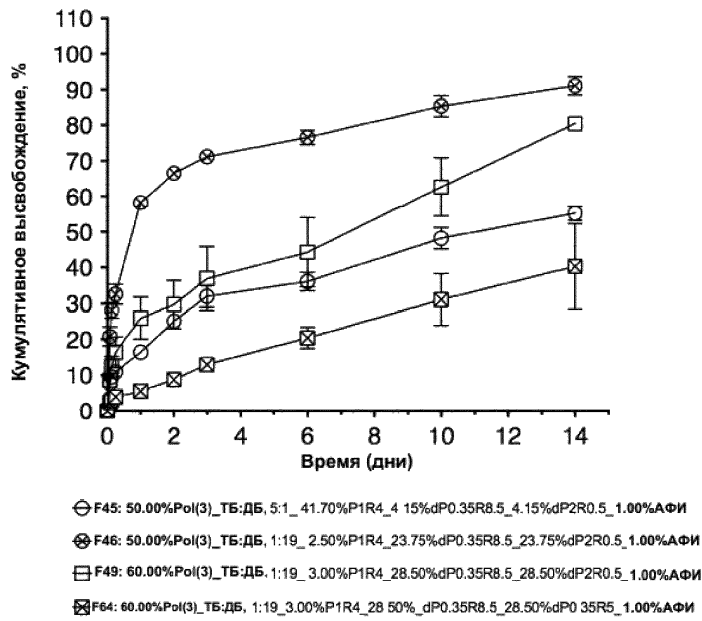
Фиг. 1



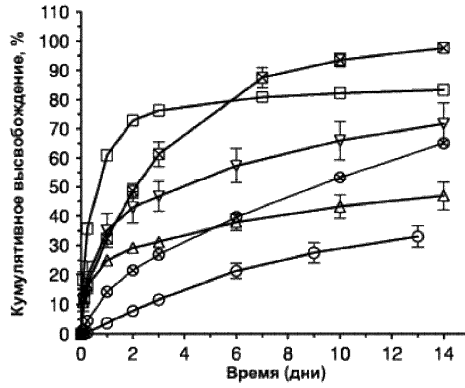
Фиг. 2



Фиг. 3

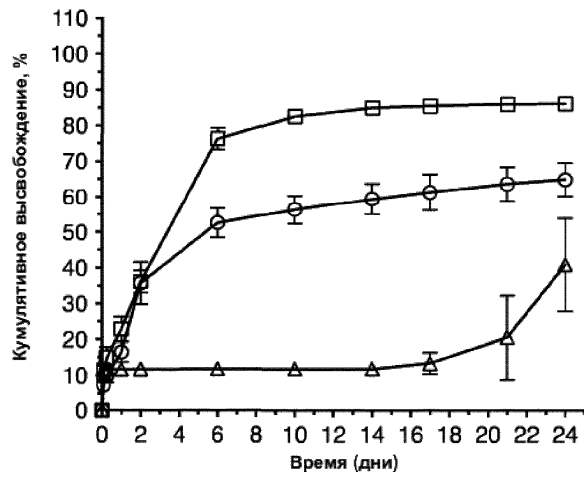


Фиг. 4



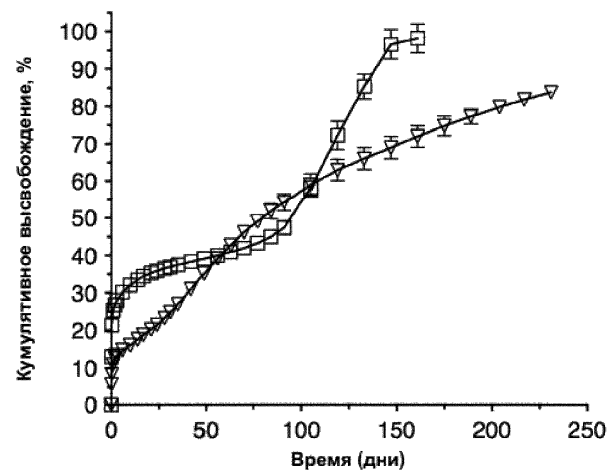
○ F105: 50.00%Po(2)_ТБ:ДБ, 1.1.5_20.00%P2R3_5.30.00%dP0.35R8_5.1.00%АФИ
 □ F110: 25.00%Po(2)_ТБ:ДБ, 1.2_8.30%P2R3_5.16.70%дP2R3_1.00%АФИ
 ▢ F115: 25.00%Po(3)_ТБ:ДБ, 1.2_8.30%P2R3_5.8.30%дP0.16R1_8.30%дP2R10_1.00%АФИ
 ● F119: 50.00%Po(3)_ТБ:ДБ, 1.1.5_10.00%P12R0_7.10.00% P0.19R18_30.00%дP0.35R8_5.1.00%АФИ
 ▲ F124: 50.00%Po(5)_ТБ:ДБ, 1.2_4.20%P1R4_4.20%P1R6_5.50%дP2R3_5.50%дP0.35R8_5.5.50%дP0.35R5_1.00%АФИ
 ▽ F126: 50.00%Po(6)_ТБ:ДБ, 1.2_2.80%P1R4_2.80%P1R6_2.80%P2R3_5.5.50%дP2R3_5.5.50%дP0.35R8_5.5.50%дP0.35R5_1.00%АФИ

Фиг. 5



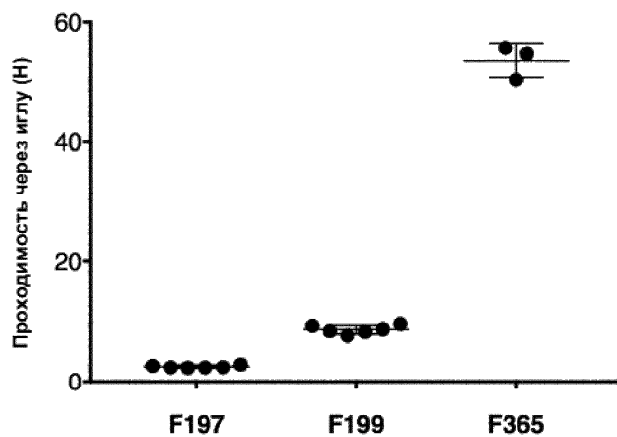
○ F163: 40.00%Po(4)_ТБ:ДБ, 1.1_10.00%P1R4_10.00%P1R6_10.00%дP1R4_10.00%дP0.35R8_5.4.00%АФИ
 ▲ F165: 40.00%Po(2)_ТБ:ДБ, 1.1_20.00%P1R6_20.00%дP0.35R8_5.4.00%АФИ
 □ F166: 40.00%Po(2)_ТБ:ДБ, 1.1_20.00%P1R4_20.00%дP1R4_4.00%АФИ

Фиг. 6



▢ F197: 60.00%Po(2)_ТБ:ДБ, 5:1_50.00%P0.19R2_10.00%дP0.35R8_5.2.00%АФИ
 ▽ F199: 60.00%Po(3)_ТБ:ДБ, 5:1_25.00%P0.19R2_25.00%P2R3_5.10.00%дP0.35R8_5.2.00%АФИ

Фиг. 7



F197: 60.00%PоI(2)_ТБ:ДБ, 5:1_50.00%P0.19R2_10.00%дP0.35R8.5_2.00%АФИ

F199: 60.00%PоI(3)_ТБ:ДБ, 5:1_25.00%P0.19R2_25.00%P2R3.5_10.00%дP0.35R8.5_2.00%АФИ

F365: 60.00%PоI(2)_ТБ:ДБ, 5:1_50.00%P2R3.5_10.00%дP0.35R8.5_2.00%АФИ

Фиг. 8

