

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490085 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.06.06

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/06 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)

(22) Дата подачи заявки
2022.08.05

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 2111321.2

(32) 2021.08.05

(33) GB

(86) PCT/EP2022/072148

(87) WO 2023/012357 2023.02.09

(71) Заявитель:
МЕДИНСЕЛЛ С.А. (FR)

(72) Изобретатель:

Серендо Жюльетт, Лопес-Норьегга
Адольфо (FR)

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из: по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира, причем указанный сополимер имеет формулу

$B(A)_n$,

где В представляет собой простой полиэфир и содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), каждый А представляет собой сложнополиэфирный луч, и n представляет собой целое число от 1 до 8; по меньшей мере одного нуклеофильного соединения; по меньшей мере одного органического растворителя; и до 10% (мас./мас.) по меньшей мере одного кислотного соединения, имеющего $pK_a(H_2O)$ меньше 3.

A1

202490085

202490085

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

5 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям с улучшенной стабильностью, которые подходят для замедленного высвобождения активного фармацевтического ингредиента. Фармацевтические композиции подходят для парентерального применения и могут применяться для любого показания или режима дозирования, где желательно замедленное высвобождение.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Сегодня применяют различные типы составов с замедленным высвобождением. В WO1993/24150 и WO2003/000778 описано образование солей заряженного лекарственного вещества и модифицированного сополимера, причем применяемые блок-(со-)полимеры химически модифицированы для добавления отрицательных зарядов на конце их ПМК-цепей. В WO2007/084460 описана инъекционная полимерная композиция с повышенной стабильностью, применяемая для доставки пептидов. Активный пептид образует соль с сильной кислотой. Описанные полимеры не содержат ПЭГ.

В WO2016/061296 описана фармацевтическая композиция, которая представляет собой инъекционный биоразлагаемый полимерный состав, который может представлять собой полимер на основе ПМК, линейный или разветвленный, с нуклеофильной биологически активной субстанцией в органическом растворителе.

В US 8173148 описана композиция, содержащая биоразлагаемый биосовместимый сложный полиэфир (линейный или разветвленный), нуклеофильный биологически активный агент, имеющий по меньшей мере одну азотную группу в форме свободного основания или соли, и стабилизирующий ассоциат, который представляет собой поликарбоксильную кислоту. В композициях по US 8173148 кислотное соединение смешивают с нуклеофильным биологически активным агентом перед контактом нуклеофила со сложным полиэфиром для обеспечения его эффективности.

В WO2005007122A2 и члене семейства патентов-аналогов US 8343513 описаны составы с замедленным высвобождением, содержащие биосовместимый и биоразлагаемый полимер, по меньшей мере одну нуклеофильную субстанцию, способную катализировать расщепление сложноэфирной связи и вызывать уменьшение молекулярной массы полимера, и кислотную добавку в таком количестве, чтобы указанный полимер в составе был менее чувствителен к снижению молекулярной массы по сравнению с составом без кислотной добавки. Кислотная добавка может иметь pK_a менее 5,00; однако все описанные конкретные кислотные соединения имеют pK_a больше 3. Кислоты с низким pK_a применяют для повышения стабильности лекарственного препарата. Композиции в типичном случае содержат (со-)полимеры на основе ПМК или ПМГК, включая ПЭГ-ПМГК и ПЭГ-ПМК, но многолучевые сополимеры или комбинации сополимеров ПЭГ-сложных полиэфиров не раскрыты. Кроме того, приведенные в качестве примера композиции содержат микрочастицы и в типичном случае не содержат растворитель в конечных продуктах.

15

Хотя в вышеупомянутых документах описана стабилизация фармацевтических составов, сохраняется потребность в обеспечении составов с улучшенной стабильностью.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

20 Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям с улучшенными свойствами стабильности, в частности, к жидким фармацевтическим композициям с улучшенными свойствами стабильности, подходящим для создания депо *in situ* при инъекции в водную среду.

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из:

25

- a) по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира, причем указанный сополимер имеет формулу:



30

где В представляет собой простой полиэфир и содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), каждый А представляет собой сложнополиэфирный луч и n представляет собой целое число от 1 до 8;

- b) по меньшей мере одного нуклеофильного соединения;
- c) по меньшей мере одного органического растворителя; и

- d) до 10% (масс./масс.) по меньшей мере одного кислотного соединения, имеющего $pK_a(H_2O)$ меньше 3.

5 Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что вышеупомянутая фармацевтическая композиция обладает улучшенной стабильностью, т. е. снижением деградации сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира с течением времени. Не ограничиваясь какой-либо одной теорией, авторы настоящего изобретения понимают, что присутствие определенного количества кислоты со специфическим низким pK_a предотвращает деградацию сложного полиэфира, индуцируемую нуклеофилами. Этот эффект достигается даже без предварительной реакции кислотного соединения с нуклеофильным соединением перед добавлением к по меньшей мере одному сополимеру простого полиэфира и сложного полиэфира, т. е. эффект стабилизации не зависит от предварительного образования соли или комплекса с кислотой.

15

В предпочтительных вариантах реализации настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, определенная выше, в которой по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) выбран из:

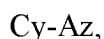
- 20 i. многолучевого сополимера, содержащего от 3 до 8 сложнополиэфирных лучей, прикрепленных к центральному ядру, которое представляет собой многолучевой простой полиэфир, содержащий ПЭГ, и при этом каждый простополиэфирный луч содержит от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида, и каждый сложнополиэфирный луч содержит от 4 до 200 повторяющихся звеньев; и
- 25 ii. трехблочного сополимера, имеющего формулу:



где А представляет собой сложный полиэфир, В представляет собой ПЭГ, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, причем $v = x$ или $v \neq x$; и

30

- iii. двухблочного сополимера, имеющего формулу:



где А представляет собой сложный полиэфир, С представляет собой ПЭГ с концевой блокирующей группой, и y и z представляют собой число

повторяющихся звеньев, причем у находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000;

iv. или любой их комбинации.

- 5 Каждое кислотное соединение имеет $pK_a(H_2O)$ меньше 3,00. Каждое кислотное соединение предпочтительно имеет $pK_a(H_2O)$ от -15,00 до 2,97, более предпочтительно от примерно -3,00 до примерно 2,90, необязательно от примерно 0,50 до примерно 2,75, необязательно от примерно 1,40 до примерно 2,75.
- 10 В предпочтительном варианте реализации композиция является жидкой при комнатной температуре и образует полутвердый или твердый имплантат при инъекции в водную среду. Композиции согласно настоящему изобретению образуют «депо *in situ*», которое представляет собой полутвердую локализованную массу, образованную в результате осаждения фармацевтической композиции после инъекции указанной
- 15 композиции субъекту. Фармацевтическая композиция содержит сополимеры, которые по существу нерастворимы в водном растворе. Таким образом, когда фармацевтическую композицию приводят в контакт с водной средой организма животного или человека, происходит обращение фаз, вызывающее переход композиции из жидкого состояния в полутвердое, т. е. происходит осаждение композиции, что приводит к образованию
- 20 «депо *in situ*».

Кислотное соединение может представлять собой неорганическую кислоту или карбоновую кислоту, необязательно поликарбоновую кислоту, необязательно ди- или трикарбоновую кислоту.

- 25 В предпочтительном варианте реализации кислотное соединение d) выбрано из аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, гентициновой кислоты, дигидроксифумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной
- 30 кислоты, щавелевой кислоты, щавелевоуксусной кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, фталевой кислоты, пировиноградной кислоты, сульфоновой кислоты, серной кислоты, винной кислоты, цитраконовой кислоты, метилфосфоновой кислоты, этилфосфоновой кислоты, пропилфосфоновой кислоты, бутилфосфоновой кислоты, пентилфосфоновой кислоты, гексилфосфоновой кислоты, гептилфосфоновой

кислоты, октилфосфоновой кислоты, никотиновой кислоты, йодистоводородной кислоты, хромовой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трихлоруксусной кислоты, дихлоруксусной кислоты, бромуксусной кислоты, хлоруксусной кислоты, циануксусной кислоты, 2-хлорпропановой кислоты, 2-хлорбутановой кислоты, 4-цианбутановой кислоты, перхлорной кислоты, фосфорной кислоты или их комбинации.

В особенно предпочтительных вариантах реализации изобретения кислотное соединение выбрано из аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, дигидроксифумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, щавелевоуксусной кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, фталевой кислоты, пировиноградной кислоты, сульфоновой кислоты, серной кислоты или винной кислоты или их комбинации, предпочтительно салициловой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, сульфаминовой кислоты, памоевой кислоты или любой их комбинации.

В типичном случае сложный полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК), поли-(D,L-молочно-ко-гликолевую кислоту) (ПМГК) или поли-(ε-капролактон-ко-молочную кислоту) (ПКМК).

Полиэтиленгликоль с концевой блокирующей группой в двухблочном сополимере предпочтительно представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.

В предпочтительном варианте реализации сложный полиэфир представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК).

В одном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, в котором каждый простополиэфирный луч содержит от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида и каждый сложнополиэфирный луч содержит от 4 до 200 повторяющихся звеньев.

В типичном случае сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, имеющий молярное соотношение сложноэфирного

повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.

5 В предпочтительном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, имеющий от 3 до 8 лучей.

Если сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира является многолучевым сополимером, центральное ядро представляет собой многолучевой простой полиэфир, который может быть получен из поли-(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола.
10 Предпочтительно полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы, необязательно при этом полиол представляет собой углеводород, замещенный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами. В типичном случае полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит, триметилпропан (ТМП), глицерин, эритрит,
15 ксилит, ди(триметилпропан) (диТМП), сорбит или инозит.

В одном варианте реализации полиол дополнительно содержит одну или более простоэфирных групп.

20 В некоторых вариантах реализации многолучевого сополимера количество лучей составляет 4, молекулярная масса ядра из ПЭГ составляет 2 кДа и молярное соотношение молочной кислоты и этиленоксида составляет 3 или 4.

В предпочтительном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой смесь двухблочного сополимера и трехблочного сополимера. В одном варианте реализации молярное отношение сложноэфирного
25 повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для двухблочного сополимера составляет от 0,8 до 15, предпочтительно от 1 до 10. В одном варианте реализации молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для трехблочного сополимера составляет от 0,5
30 до 22, предпочтительно от 0,5 до 10, наиболее предпочтительно от 1 до 6.

В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса ПЭГ составляет 1 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет

4 или 6, а для двухблочного сополимера молекулярная масса ПЭГ составляет 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 3.

5 В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса ПЭГ составляет 1 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 6, а для двухблочного сополимера молекулярная масса мПЭГ составляет 1 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 4.

10 В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса ПЭГ составляет 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 2, а для двухблочного сополимера молекулярная масса мПЭГ составляет 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 3.

15 В типичном случае нуклеофильное соединение содержит одну или более функциональных групп, выбранных из:
-SH, -OH, первичного амина, вторичного амина, третичного амина, гетероциклической группы и их комбинаций.

20 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой активный фармацевтический ингредиент.

25 В одном варианте реализации активный фармацевтический ингредиент представляет собой свободное основание или соль кислоты, имеющей $pK_a(H_2O)$ больше 3. В одном варианте реализации активный фармацевтический ингредиент представляет собой ацетат октреотида, лиотиронин, свободное основание эсциталопрама, аторвастатина кальция тригидрат или их комбинацию.

30 Согласно другому варианту реализации указанное нуклеофильное соединение не является активным фармацевтическим ингредиентом, и указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент.

В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой спирт, необязательно C_1-C_8 спирт, необязательно глицерин, сорбит, метанол, этанол,

пропандиол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, предпочтительно метанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их производные или смеси.

5 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой сахарид, дисахарид или полисахарид, необязательно сахарозу, декстрозу, циклодекстрин, хитозан или их смеси.

10 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой аминокислоту, пептид или полипептид, необязательно лизин, аргинин, гистидин или серин.

В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой воду.

15 В одном варианте реализации указанное нуклеофильное соединение представляет собой дополнительный органический растворитель, т. е. растворитель в дополнение к по меньшей мере одному органическому растворителю, определенному в подпункте с) выше, необязательно пирролидон-2, гликофуrol, пиридин, нитрометан, триэтиламин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтилдеканамид, N,N-диметилоктанамид, 2,4,6-коллидин или их смеси.

20 В одном варианте реализации композиция содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, и нуклеофильное соединение представляет собой усилитель растворимости, пороген или модификатор фазового обмена.

25 Усилитель растворимости может представлять собой дополнительный органический растворитель, выбранный из группы, состоящей из бензилового спирта, бензилбензоата, диметилизосорбида (ДМИ), диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этилбензоата, этиллактата, глицеролформаль, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-этил-2-пирролидона, N-метил-2-пирролидинона (НМП), пирролидона-2, триацетина,
30 трибутирина, трипропиона, гликофуrolа, пиридина, нитрометана, триметиламина, N,N-диметиланилина, N,N-диметилдеканамида, N,N-диметилоктанамида, 2,4,6-коллидина и их смесей.

В соответствии с другим вариантом усилитель растворимости может представлять собой твердое соединение, растворимое в по меньшей мере одном органическом растворителе с).

5 В одном варианте реализации усилитель растворимости выбран из списка, состоящего из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина, сорбита, циклодекстрина и их смесей.

10 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой пороген или модификатор фазового обмена.

15 Примерами порогенов и/или модификаторов фазового обмена являются сахараиды, дисахаридаы или полисахаридаы, такие как сахароза или декстроза, или жирные кислоты, такие как триглицерид, или растительное масло, или спирт, такой как C₁-C₈ спирт или полиэтиленгликоль.

В одном варианте реализации пороген или модификатор фазового обмена выбран из списка, состоящего из сахараидов, полисахаридаов или спиртов.

20 В типичном случае по меньшей мере один органический растворитель с) выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, бензилбензоата, диметилизосорбида (ДМИ), диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этилбензоата, этиллактата, глицеролформалья, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-этил-2-пирролидона, N-метил-2-пирролидинона (НМП), пирролидона-2, триацетина, трибутирина, 25 трипропионина, гликофуурола или их смеси, предпочтительно ДМСО, НМП и их смесей.

В предпочтительном варианте реализации кислотное соединение имеет рK_a(ДМСО) ниже 10, предпочтительно ниже 8.

30 В некоторых вариантах реализации количество по меньшей мере одного кислотного соединения составляет от 0,005% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,55% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.) или от 0,005% (масс./масс.) до 0,45% (масс./масс.), предпочтительно от 0,01% (масс./масс.) до 4,0% (масс./масс.) от всей композиции.

- Молярное количество кислотного соединения может составлять от 0,05% до 300% относительно молярного количества нуклеофильного соединения, предпочтительно от 0,1% до 250%. В одном из вариантов реализации нуклеофильное соединение содержит по меньшей мере одну группу -ОН, и молярное количество кислотного соединения равно или ниже 100% относительно молярного количества нуклеофильного соединения, предпочтительно от 0,05% до 100% относительно молярного количества нуклеофильного соединения. В одном варианте реализации указанное нуклеофильное соединение содержит по меньшей мере одну азотсодержащую реакционноспособную группу, такую как первичный амин или вторичный амин, и молярное количество кислотного соединения равно или превышает 100% относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения, предпочтительно от 100% до 300% относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения.
- 5
- 10
- 15 В предпочтительных вариантах реализации общее количество сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира составляет от 2% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.), необязательно от 10 до 50% (масс./масс.), необязательно от 20 до 40% (масс./масс.) от всей композиции.
- 20 В одном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер i), и количество многолучевого сополимера составляет от 20 до 60% (масс./масс.), необязательно от 20 до 50% (масс./масс.) от всей композиции.
- 25 Когда композиция содержит двухблочный сополимер и трехблочный сополимер, в типичном случае количество двухблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции; и количество трехблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.) от всей композиции.
- 30

В типичном случае количество активного фармацевтического ингредиента составляет от 0,05% (масс./масс.) до 60% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 20% (масс./масс.),

необязательно от 0,05 до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 5% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 2% (масс./масс.) от всей композиции.

5 В типичном случае количество органического растворителя составляет по меньшей мере 20% (масс./масс.) от всей композиции, необязательно от 20 до 80% (масс./масс.), необязательно от 20 до 60% (масс./масс.).

10 В предпочтительных вариантах реализации композиция является стабильной в течение по меньшей мере 2 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно в течение по меньшей мере 4 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С.

15 В одном варианте реализации концентрация активного фармацевтического ингредиента в композиции снижается менее чем на 20%, предпочтительно менее чем на 10%, более предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С относительно первоначально составленной композиции.

20 В одном варианте реализации динамическая вязкость композиции снижается менее чем на 10%, предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С по сравнению с первоначально составленной композицией.

25 В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения описанной выше фармацевтической композиции, включающий следующие этапы или состоящий из них:

- 30
- i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а), определенного выше, в по меньшей мере одном органическом растворителе с);
 - ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного выше, и по меньшей мере одного нуклеофильного соединения b), определенного выше, необязательно при

- этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент; и
- iii. гомогенизация продукта этапа ii) с получением таким образом фармацевтической композиции.

5

В предпочтительном варианте реализации по меньшей мере одно кислотное соединение и по меньшей мере одно нуклеофильное соединение не образуют соль или комплекс перед этапом ii). В одном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одно кислотное соединение и по меньшей мере одно нуклеофильное соединение не приводят в контакт или не смешивают друг с другом перед этапом ii). Значительным преимуществом настоящего изобретения по сравнению со способами уровня техники является то, что не требуется начальный этап, на котором кислотное соединение вступает в реакцию с нуклеофильным соединением (которое может представлять собой АФИ) до смешивания нуклеофильного соединения с другими компонентами композиции, в частности, сополимером. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения все реагенты могут быть смешаны вместе за один этап, и стабилизирующее действие кислоты может быть достигнуто без ее предварительной реакции с нуклеофильным соединением.

20 В предпочтительном варианте реализации этап ii) состоит из смешивания компонентов за один этап.

Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, описанной выше, включающий следующие этапы или состоящий из них:

- 25
- i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира a), определенного в любом из предшествующих пунктов, в по меньшей мере одном органическом растворителе c);
 - ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного выше, или по меньшей мере одного нуклеофильного соединения b), определенного выше, и последующая гомогенизация продукта;
 - 30
 - iii. если на этапе ii) добавляют по меньшей мере одно кислотное соединение d), то затем добавляют по меньшей мере одно нуклеофильное соединение b),

определенное выше; или если на этапе ii) добавляют по меньшей мере одно нуклеофильное соединение b), то затем добавляют по меньшей мере одно кислотное соединение d), определенное выше; и

- 5 iv. гомогенизация продукта этапа iii) с получением таким образом фармацевтической композиции; необязательно при этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент.

- 10 В вариантах реализации настоящего изобретения нуклеофильное соединение не является активным фармацевтическим ингредиентом, и активный фармацевтический ингредиент добавляют после этапа i).

В одном варианте реализации активный фармацевтический ингредиент предварительно растворяют в органическом растворителе. В одном варианте реализации кислотное соединение предварительно растворяют в органическом растворителе.

- 15 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение предварительно растворяют в органическом растворителе.

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, полученную на этапе iii) или iv, фильтруют.

- 20 В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, которая может быть получена или полученная способом, определенным выше.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Согласно одному аспекту настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из:

- 5 а) по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира, причем указанный сополимер имеет формулу:



10 где В представляет собой простой полиэфир и содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), каждый А представляет собой сложнополиэфирный луч и n представляет собой целое число от 1 до 8;

- b) по меньшей мере одного нуклеофильного соединения;
 c) по меньшей мере одного органического растворителя; и
 d) до 10% (масс./масс.) по меньшей мере одного кислотного соединения, имеющего $pK_a(H_2O)$ меньше 3.

15

В предпочтительном варианте реализации композиция является жидкой при комнатной температуре и образует полутвердый или твердый имплантат при инъекции в водную среду. Композиция, описанная выше, в типичном случае подходит для образования депо при инъекции в организм, т. е. «депо *in situ*».

20

Композиции согласно настоящему изобретению вводят посредством депо-инъекции. Термин «депо-инъекция» представляет собой инъекцию текучей фармацевтической композиции, как правило, подкожную, внутрикожную или внутримышечную, при которой лекарственное средство осаждается в виде локализованной, например, твердой или полутвердой, массы, называемой «депо». Депо, определенные в настоящей заявке, образуются *in situ* при инъекции. Таким образом, составы могут быть получены в виде растворов или суспензий и могут быть инъекционированы в организм.

25

30 «Депо *in situ*» представляет собой твердую или полутвердую локализованную массу, образованную в результате осаждения фармацевтической композиции после инъекции композиции субъекту. Фармацевтическая композиция содержит сополимеры, которые по существу нерастворимы в водном растворе. Таким образом, когда фармацевтическую композицию приводят в контакт с водной средой человеческого или животного организма, происходит инверсия фаз, вызывающая переход композиции из жидкого

состояния в твердое, т. е. происходит осаждение композиции, что приводит к образованию «депо *in situ*».

5 «Депо *in situ*» можно четко отличить от гидрогелевых фармацевтических составов, описанных на предшествующем уровне техники. Гидрогели имеют трехмерные сети, которые способны поглощать большие количества воды. Полимеры, образующие гидрогели, являются растворимыми в водном растворе. Напротив, полимеры, применяемые в настоящем изобретении, являются по существу нерастворимыми в водном растворе. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению в
10 типичном случае содержат низкие концентрации воды или вода отсутствует. Например, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению могут содержать менее 0,5% (масс./масс.) воды.

В одном варианте реализации фармацевтические композиции согласно настоящему
15 изобретению содержат по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира, определенный выше, по меньшей мере одно нуклеофильное соединение, определенное выше, которое может представлять собой активный фармацевтический ингредиент, по меньшей мере один органический растворитель, определенный выше, и по меньшей мере одно кислотное соединение, определенное
20 выше.

В другом варианте реализации фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира, определенный выше, по меньшей мере одно нуклеофильное
25 соединение, определенное выше, по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, по меньшей мере один органический растворитель и по меньшей мере одно кислотное соединение, определенное выше.

Таким образом, можно видеть, что нуклеофильное соединение может представлять
30 собой АФИ, или нуклеофильное соединение не является АФИ, и АФИ представлен в виде отдельного соединения.

Композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира.

Как упоминалось выше, В является простым полиэфиром и содержит или представляет собой полиэтиленгликоль (ПЭГ) или ПЭГ с концевой блокирующей группой. Для многолучевого сополимера i) это в типичном случае означает, что В представляет собой многолучевой простой полиэфир, получаемый в результате реакции ПЭГ с полиолом или, в более типичном случае, в результате реакции предшественника ПЭГ, который представляет собой этиленоксид, с полиолом. Когда сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой трехблочный сополимер, В представляет собой ПЭГ. Когда сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой двухблочный сополимер, В представляет собой ПЭГ с концевой блокирующей группой, такой как метокси-ПЭГ.

В предпочтительных вариантах реализации фармацевтическая композиция содержит по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а), выбранный из:

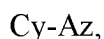
i. многолучевого сополимера, содержащего от 3 до 8 сложнополиэфирных лучей, прикрепленных к центральному ядру, которое представляет собой многолучевой простой полиэфир, содержащий ПЭГ, и при этом каждый простополиэфирный луч содержит от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида, и каждый сложнополиэфирный луч содержит от 4 до 200 повторяющихся звеньев; и

ii. трехблочного сополимера, имеющего формулу:



где А представляет собой сложный полиэфир, В представляет собой ПЭГ, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, причем $v = x$ или $v \neq x$; и

iii. двухблочного сополимера, имеющего формулу:



где А представляет собой сложный полиэфир, С представляет собой ПЭГ с концевой блокирующей группой, и y и z представляют собой число повторяющихся звеньев, причем y находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000;

iv. или любой их комбинации.

Сополимеры, применяемые в настоящем изобретении, могут быть описаны как «биорезорбируемые» или «биоразлагаемые», что означает, что блок-сополимеры претерпевают гидролиз *in vivo* с образованием их составляющих (м)ПЭГ и олигомеров, или мономеров, или повторяющихся звеньев, полученных из сложнополиэфирного блока. Например, поли-(ε-капролактон-ко-молочная кислота) (ПКМК) подвергается гидролизу с образованием 6-гидроксикапроновой кислоты (6-гидроксигексановой кислоты) и молочной кислоты. В результате процесса гидролиза происходит прогрессирующая потеря массы депо и, в конечном итоге, его исчезновение.

10

Молекулярная масса каждого сополимера представляет собой среднечисловую молекулярную массу. Среднечисловую молекулярную массу в типичном случае измеряют с помощью гель-проникающей хроматографии (ГПХ) с использованием калибровочной кривой, полученной для полистирольных стандартов.

15

В предпочтительном варианте реализации изобретения простой полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира содержит поли-(этиленгликоль) (ПЭГ) или представляет собой ПЭГ, или ПЭГ с концевой блокирующей группой, такой как метокси-ПЭГ.

20

В одном варианте реализации сложный полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК), поли-(D,L-молочно-ко-гликолевую кислоту) (ПМГК) или поли-(ε-капролактон-ко-молочную кислоту) (ПКМК), предпочтительно поли-(D,L-молочную кислоту). Сложные полиэфиры заканчиваются гидроксильной (-ОН) концевой группой. Полимеры согласно настоящему изобретению предпочтительно имеют кислотное число ниже 15 или предпочтительно ниже 5. Кислотное число представляет собой показатель количества свободных кислот в субстанции, обычно выражаемый в виде количества миллиграммов гидроксида калия (КОН), необходимого для нейтрализации одного грамма субстанции.

30

Сополимер ПЭГ-ПМК можно получить посредством реакции ПЭГ с D,L-лактидом, предпочтительно посредством полимеризации D,L-лактида с размыканием кольца, инициируемым ПЭГ. Сополимер простой полиэфир-ПМГК получают посредством реакции ПЭГ с D,L-лактидом и гликолидом, предпочтительно путем полимеризации

D,L-лактида и гликолида с размыканием кольца, инициируемым ПЭГ. Сополимер простой полиэфир-ПКМК можно получить посредством реакции ПЭГ с ϵ -капролактоном и D,L-лактидом, предпочтительно путем размыкания кольца ϵ -капролактона и D,L-лактида, инициируемого ПЭГ.

5

Полиэтиленгликоль с концевой блокирующей группой в двухблочном сополимере предпочтительно представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.

10 В одном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер. Термин «многолучевой сополимер» означает полимер с по меньшей мере тремя сложнополиэфирными лучами, присоединенными к центральному ядру, причем центральное ядро согласно настоящему изобретению содержит простой полиэфир. Сложнополиэфирные лучи могут называть «ветвями», «лучами» или «цепями». Термин «многолучевой сополимер» имеет то же
15 значение, что и термины «звездчатый сополимер», или «звездообразный сополимер», или «многоветвистый сополимер», и эти термины используются как взаимозаменяемые по всему тексту заявки.

20 В одном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, в котором каждый простополиэфирный луч содержит от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида и каждый сложнополиэфирный луч содержит от 4 до 200 повторяющихся звеньев.

25 В типичном случае сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, имеющий молярное соотношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.

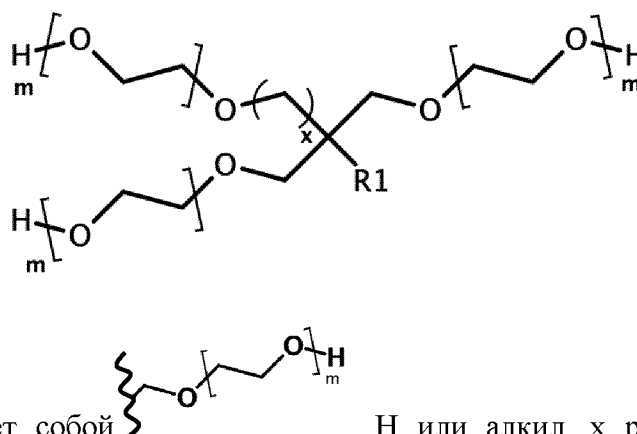
30 В предпочтительном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, имеющий от 3 до 8 лучей.


Если сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира является многолучевым сополимером, центральное ядро представляет собой многолучевой простой полиэфир, который может быть получен из поли-(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола. Многолучевой

простой полиэфир может быть образован посредством реакции этиленоксида с полиолом (многоатомным спиртом). Многолучевой простой полиэфир может быть получен посредством реакции этиленоксида с полиолом.

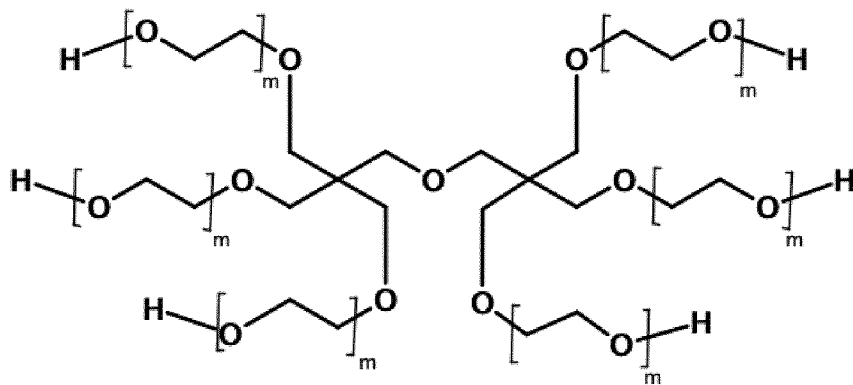
- 5 Полиол представляет собой органическое соединение, содержащее множество гидроксильных групп. Предпочтительно полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы, необязательно при этом полиол представляет собой углеводород, замещенный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами. В типичном случае полиол
- 10 представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит, триметилпропан (ТМП), глицерин, эритрит, ксилит, ди(триметилпропан) (диТМП), сорбит или инозит. В одном варианте реализации полиол дополнительно содержит одну или более простоэфирных групп.

- 15 Примеры многолучевых простых полиэфиров представлены в формулах 1–4:



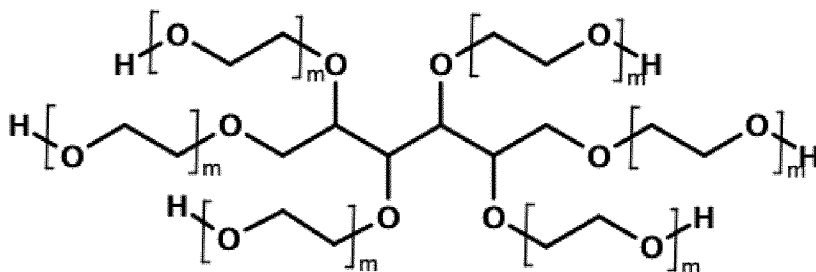
где R₁ представляет собой , Н или алкил, x равно 0 или 1, и m представляет собой целое число от 2 до 76.

Формула 1



где m представляет собой целое число от 5 до 40.

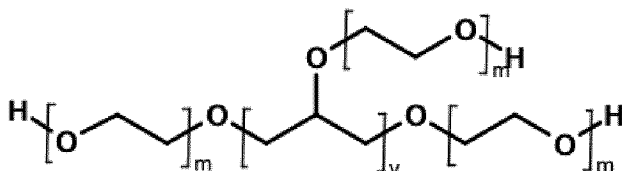
Формула 2



5

где m представляет собой целое число от 5 до 40.

Формула 3



где m представляет собой целое число от 25 до 30 и v равно 6.

10 **Формула 4**

В некоторых вариантах реализации многолучевого сополимера количество лучей составляет 4, молекулярная масса ядра из ПЭГ составляет 2 кДа и молярное соотношение молочной кислоты и этиленоксида составляет 3 или 4.

15

Предпочтительно сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой $B(A)_n$, где B представляет собой простой полиэфир, содержащий ПЭГ, и A представляет собой сложнополиэфирные лучи, и n представляет собой целое число, равное 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8. Когда n равно 1, сополимер является диблоком, когда n

равно 2, сополимер является триблоком, и когда n равно 3 или более, сополимер представляет собой многолучевой сополимер.

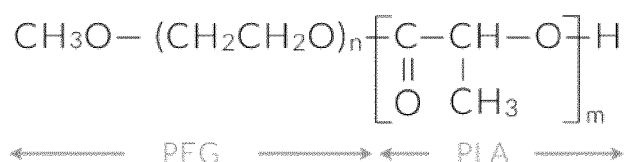
5 В случае диблока сополимер является линейным и состоит из простого полиэфира и сложного полиэфира (А-В), такого как мПЭГ-ПМК, где m представляет собой концевую блокирующую группу, такую как метокси.

10 В случае триблока сополимер является линейным и состоит из центрального простого полиэфира, фланкированного сложными полиэфирами (А-В-А), например, ПМК-ПЭГ-ПМК.

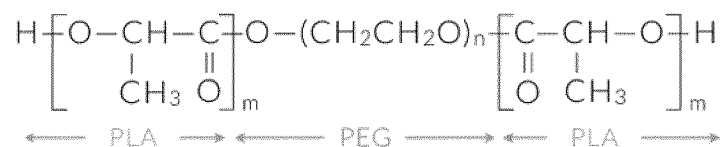
Молекулярную массу цепи ПЭГ, также называемой повторяющимся звеном ПЭГ, а именно $-(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n$, где n представляет собой целое число, измеряют с помощью гель-проникающей хроматографии (ГПХ) с использованием калибровочной кривой, полученной для полистирольных стандартов. Измеренная молекулярная масса представляет собой среднечисловую молекулярную массу (M_n).

Общие формулы для двухблочных и трехблочных сополимеров и приведены ниже:

20 Двухблочные сополимеры (ДС)



Трехблочные сополимеры (ТС)



25 В предпочтительных вариантах реализации общее количество сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира составляет от 2% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.), необязательно от 10 до 50% (масс./масс.), необязательно от 20 до 40% (масс./масс.) от всей композиции.

В одном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой многолучевой сополимер, и количество многолучевого сополимера составляет от 20 до 60% (масс./масс.), необязательно от 20 до 50% (масс./масс.) от всей композиции.

5

В предпочтительном варианте реализации сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира представляет собой смесь двухблочного сополимера и трехблочного сополимера. В одном варианте реализации молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для двухблочного сополимера составляет от 0,8 до 15, предпочтительно от 1 до 10. В одном варианте реализации молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для трехблочного сополимера составляет от 0,5 до 22, предпочтительно от 0,5 до 10, наиболее предпочтительно от 1 до 6.

15 В некоторых вариантах реализации для трехблочного и/или двухблочного сополимера молекулярная масса повторяющегося звена ПЭГ составляет от 1 до 2 кДа и молярное соотношение молочная кислота/этилен составляет от 2 до 6.

В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса повторяющегося звена ПЭГ составляет от 1 до 2 кДа и молярное соотношение молочная кислота/этилен составляет от 2 до 6, а для двухблочного сополимера молекулярная масса мПЭГ составляет от 1 до 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет от 3 до 4.

25 В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса повторяющегося звена ПЭГ составляет 1 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 4 или 6, а для двухблочного сополимера молекулярная масса повторяющегося звена ПЭГ составляет 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 3.

30 В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса ПЭГ составляет 1 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 6, а для двухблочного сополимера молекулярная масса мПЭГ составляет 1 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 4.

В некоторых вариантах реализации для трехблочного сополимера молекулярная масса ПЭГ составляет 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 2, а для двухблочного сополимера молекулярная масса мПЭГ составляет 2 кДа и молярное отношение молочная кислота/этиленоксид составляет 3.

5

В типичном случае количество двухблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции; и количество трехблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции.

10

Предпочтительно:

- когда сополимер представляет собой многолучевой сополимер В(А)_n, каждый простополиэфирный луч состоит из от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида и каждый сложнополиэфирный луч А состоит из от 4 до 200 повторяющихся звеньев сложного эфира, при этом предпочтительное молярное соотношение сложноэфирного повторяющегося звена к повторяющемуся звену этиленоксида в многолучевом сополимере находится в диапазоне от 1 до 10 и более, предпочтительно от 2 до 6;
- когда сополимер представляет собой трехблочный сополимер А-В-А, В состоит из от 3 до 300 повторяющихся звеньев этиленоксида и каждый луч А состоит из от 1 до 3000 сложноэфирных повторяющихся звеньев, при этом предпочтительное молярное соотношение сложноэфирного повторяющегося звена к повторяющемуся звену этиленоксида в трехблочном сополимере находится в диапазоне от 0,5 до 22, предпочтительно от 0,5 до 10 и более предпочтительно от 1 до 6; и
- когда сополимер представляет собой двухблочный сополимер А-В, В состоит из от 2 до 250 повторяющихся звеньев этиленоксида и А состоит из от 1 до 3000 сложноэфирных повторяющихся звеньев, при этом предпочтительное молярное соотношение сложноэфирного повторяющегося звена к повторяющемуся звену этиленоксида в двухблочном сополимере находится в диапазоне от 0,8 до 15 и более предпочтительно от 1 до 10.

15

20

25

30

Более подробную информацию о сополимерах, применяемых в настоящем изобретении, можно найти в WO2012/090070A1, WO2019016233A1, WO2019016234A1, WO2019016236A1 и WO2020/144239A1, включенных в настоящую заявку посредством ссылки.

5

Описанные в настоящей заявке трехблочные полимеры ПМК-ПЭГ-ПМК обозначают как P_xR_y , где x представляет собой размер цепи ПЭГ в кДа (среднечисловая молекулярная масса), а y представляет собой молярное отношение молочная кислота/этиленоксид (МК/ЭО). Описанные в настоящей заявке двухблочные полимеры мПЭГ-ПМК обозначают как dP_xR_y , где x представляет собой размер цепи ПЭГ в кДа (среднечисловая молекулярная масса), а y представляет собой молярное соотношение МК/ЭО. Описанные в настоящей заявке звездообразные полимеры сПЭГ-ПМК обозначают как szP_xR_y , где x представляет собой размер цепи ПЭГ в кДа (среднечисловая молекулярная масса), y представляет собой молярное соотношение МК/ЭО, а z представляет собой количество лучей.

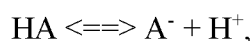
15

Кислотное соединение имеет pK_a в воде ($pK_a(H_2O)$) меньше 3,00. Каждое кислотное соединение предпочтительно имеет $pK_a(H_2O)$ от -15,00 до 2,97, более предпочтительно от примерно -3,00 до примерно 2,90, необязательно от примерно 0,50 до примерно 2,75, необязательно от примерно 1,40 до примерно 2,75.

20

pK_a представляет собой отрицательный десятичный логарифм константы диссоциации кислоты, или K_a . Значение pK_a определяют при фиксированной температуре, в типичном случае 25 °C. Значение pK_a соединения представляет собой меру силы кислоты в данном растворе, т. е. ее способности высвободить свободный протон в растворе, и, таким образом, является специфичным для раствора. Оно может быть определено по следующей химической реакции:

25



30

где HA представляет собой кислоту, A^- — депротонированную кислоту и H^+ — свободный протон.

Его рассчитывают по следующей формуле:

$$pK_a = -\lg\left(\frac{[A^-][H^+]}{[AH]}\right),$$

где [X] представляет собой концентрацию соединения X в растворе в равновесном состоянии.

Таким образом, чем ниже pK_a , тем выше концентрация свободных протонов в растворах.

- 5 Примерами кислот с $pK_a(H_2O)$ ниже 3 являются аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, гентициновая кислота, дигидроксифумаровая кислота, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, азотная кислота, щавелевая кислота, щавелевоуксусная кислота, памоевая кислота, фосфорная кислота, фталевая кислота,
- 10 пировиноградная кислота, сульфоновая кислота, серная кислота, винная кислота, цитраконовая кислота, метилфосфоновая кислота, этилфосфоновая кислота, пропилфосфоновая кислота, бутилфосфоновая кислота, пентилфосфоновая кислота, гексилфосфоновая кислота, гептилфосфоновая кислота, октилфосфоновая кислота, никотиновая кислота, йодистоводородная кислота, хромовая кислота,
- 15 трифторметансульфоновая кислота, трихлоруксусная кислота, дихлоруксусная кислота, бромуксусная кислота, хлоруксусная кислота, циануксусная кислота, 2-хлорпропановая кислота, 2-хлорбутановая кислота, 4-цианбутановая кислота, перхлорная кислота, фосфорная кислота или их комбинации.
- 20 Предпочтительными кислотами являются аспарагиновая кислота, бензолсульфоновая кислота, гентициновая кислота, дигидроксифумаровая кислота, хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, метансульфоновая кислота, азотная кислота, щавелевая кислота, щавелевоуксусная кислота, памоевая кислота, фосфорная кислота, фталевая кислота, пировиноградная
- 25 кислота, сульфоновая кислота, серная кислота или винная кислота.

- В другом варианте реализации кислотное соединение представляет собой кислоту с pK_a в диметилсульфоксиде (ДМСО), ($pK_a(ДМСО)$), ниже 10, предпочтительно ниже 8. Недавние исследования вычислительной химии позволяют рассчитать pK_a кислот в
- 30 различных растворителях (эмпирическое преобразование значений pK_a между различными растворителями и интерпретация параметров: можно применять к воде, ацетонитрилу, диметилсульфоксиду и метанолу, E. Rossini, D. Bocharov and E.W. Knapp. *ACS Omega*; 2018; Computing pK_a values in different solvents by electrostatic

transformation, E. Rossini and E.W. Knapp. *Journal of Chemical Theory and Computation*; 2016).

5 Примерами кислот с $pK_a(\text{ДМСО})$ ниже 10 являются гентизиновая кислота, хлористоводородная кислота, щавелевая кислота, сульфаминовая кислота или сульфоновая кислота.

10 В одном варианте реализации защитное кислотное соединение представляет собой карбоновую кислоту, необязательно поликарбоновую кислоту, необязательно ди- или трикарбоновую кислоту.

Согласно другому варианту реализации защитное кислотное соединение представляет собой неорганическую кислоту.

15 В одном из вариантов реализации защитное кислотное соединение выбрано из списка, состоящего из салициловой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, сульфаминовой кислоты, памоевой кислоты или их комбинации.

20 Кислотное соединение должно присутствовать в количестве, достаточном для предотвращения индуцируемой нуклеофилами деградации сложного полиэфира, но достаточно низком, чтобы избежать ускорения катализируемой кислотой деградации полимера. Кислотное соединение называют защитным кислотным соединением, поскольку оно защищает сополимер от деградации. Многочисленные исследования продемонстрировали влияние pH на деградацию сополимера: низкий pH способствует протонированию сложного полиэфира и усиливает возникновение нуклеофильной атаки (Hydrolytic degradation and erosion of polyester biomaterials, L.N. Woodard and M. A. Grunlan. *ACS Macro Letters*; 2018. Biodegradation of aliphatic polyesters, S. Li and M. Vert, in *Degradable Polymers: Principles and Application*, Kluwer academic publishers; 2002).

30 В некоторых вариантах реализации количество по меньшей мере одного кислотного соединения составляет от 0,005% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,55% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.) или от 0,005% (масс./масс.) до 0,45% (масс./масс.), предпочтительно от 0,01% (масс./масс.) до 4,0% (масс./масс.) от всей композиции.

В настоящем документе термин «нуклеофильное соединение» относится к молекуле, содержащей по меньшей мере одну нуклеофильную группу, способную расщеплять сложноэфирные связи сложного полиэфира, что приводит к фрагментации полимера и, таким образом, к деградации полимера и состава. Нуклеофильные группы, способные атаковать полимер, являются группами, представляющими пару электронов, которые могут реагировать с электрофилом или электрофильным центром. Электрофильный центр обычно определяют как элемент полярного соединения, который является наиболее электрондефицитным. Типичные нуклеофильные группы включают группы с подвижным атомом водорода.

Специалист в данной области техники знает, как идентифицировать нуклеофильное соединение, и, следовательно, настоящее изобретение не ограничено приведенными примерами или каким-либо конкретным нуклеофилом.

В типичном случае нуклеофильное соединение содержит одну или более функциональных групп, выбранных из:

-SH, -OH, первичного амина (-NH₂), вторичного амина (-NRH), третичного амина (-NRR'), гетероциклической группу и их комбинации.

В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой активный фармацевтический ингредиент. В альтернативном варианте реализации композиция содержит активный фармацевтический ингредиент и отдельное нуклеофильное соединение. Нуклеофильное соединение может представлять собой растворитель, сорастворитель, усилитель растворимости, пороген или модификатор фазового обмена.

Когда композиции согласно настоящему изобретению содержат АФИ, они обеспечивают замедленное высвобождение АФИ. Термин «замедленное высвобождение» означает, что активный фармацевтический ингредиент может высвободиться постепенно в течение продолжительного периода времени. Данное замедленное высвобождение может быть линейным или нелинейным и в типичном случае может длиться от нескольких дней до 1 года или более, в зависимости от фармацевтической композиции и введенного ее количества.

«Фармацевтически активный ингредиент» означает лекарственное средство или лекарственный препарат для лечения, предотвращения и/или облегчения медицинского состояния, заболевания или болезни либо их симптомов. Для целей настоящей заявки на патент термин «активное начало» имеет то же значение, что и «активный ингредиент».

5 Таким образом, термины «активный ингредиент», «активное начало», «лекарственное средство» или «лекарство» используются как взаимозаменяемые. Также используется термин «активный фармацевтический ингредиент» или «АФИ». Используемые в настоящей заявке термины «лекарственное средство» или «активный ингредиент» включают без ограничения физиологически или фармакологически активные
10 субстанции, которые действуют в организме животного или растения местно или системно.

Фармацевтически эффективное количество фармацевтически активного ингредиента может изменяться в зависимости от фармацевтически активного ингредиента, степени
15 тяжести состояния здоровья животного или растений и времени, необходимого для доставки фармацевтически активного ингредиента. Не существует критического верхнего предела для количества фармацевтически активного ингредиента, включенного в раствор полимера, при условии, что раствор или суспензия характеризуются вязкостью, которая является приемлемой для инъектирования через шприц, соединенный
20 с иглой, а также что это количество может обеспечить эффективное лечение медицинского состояния, не подвергая животное или растение передозировке. Нижний предел содержания фармацевтически активного ингредиента, включаемого в систему доставки, зависит просто от активности фармацевтически активного ингредиента и продолжительности периода времени, необходимого для лечения.

25 В одном варианте реализации активный фармацевтический ингредиент представляет собой свободное основание или соль кислоты, имеющей $pK_a(H_2O)$ больше 3. В одном варианте реализации активный фармацевтический ингредиент представляет собой ацетат октреотида, лиотиронин, свободное основание эсциталопрама, аторвастатина
30 кальция тригидрат или их комбинацию.

Активный фармацевтический ингредиент также может представлять собой другое активное начало, содержащее по меньшей мере одну нуклеофильную группу, такую как SH, -OH, первичный амин (-NH₂), -NRH (вторичный амин), -NRR' (третичный амин),

гетероциклическая группа, где каждый R и каждый R' независимо представляют собой углеводородную группу от C₁ до C₁₀, или их комбинации.

5 Активный фармацевтический ингредиент может представлять собой пептид, полипептид или белок.

10 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой спирт, необязательно C₁–C₈ спирт, необязательно глицерин, сорбит, метанол, этанол, пропандиол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, предпочтительно метанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их смеси.

15 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой сахарид, дисахарид или полисахарид, необязательно сахарозу, декстрозу, циклодекстрин, хитозан или их смеси.

В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой аминокислоту, пептид полипептид или белок, необязательно лизин, аргинин, гистидин или серин.

20 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой воду.

25 В одном варианте реализации указанное нуклеофильное соединение представляет собой дополнительный органический растворитель, т. е. растворитель в дополнение к по меньшей мере одному органическому растворителю, определенному в подпункте с) выше, необязательно пирролидон-2, гликофуrol, пиридин, нитрометан, триэтиламин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтилдеканамид, N,N-диметилгектанамид, 2,4,6-коллидин или их смеси.

30 В одном варианте реализации композиция содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент, и нуклеофильное соединение представляет собой усилитель растворимости, пороген или модификатор фазового обмена.

Усилитель растворимости улучшает растворимость активного фармацевтического ингредиента в композиции.

Усилитель растворимости может представлять собой соразтворитель вместе с биоразлагаемым органическим растворителем с) или твердое соединение, которое растворимо в нем.

5

Усилитель растворимости может представлять собой дополнительный органический растворитель или соразтворитель, выбранный из группы, состоящей из бензилового спирта, бензилбензоата, диметилизосорбида (ДМИ), диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этилбензоата, этиллактата, глицеролформаль, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-этил-2-пирролидона, N-метил-2-пирролидинона (НМП), пирролидона-2, триацетина, трибутирина, трипропионина, гликофуурола, пиридина, нитрометана, триметиламина, N,N-диметиланилина, N,N-диметилдеканамида, N,N-диметилоктанамида, 2,4,6-коллидина и их смесей.

10

15 В одном варианте реализации усилитель растворимости выбран из списка, состоящего из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля, глицерина, сорбита, циклодекстрина и их смесей.

В другом варианте реализации нуклеофильное соединение действует как пороген, модифицируя образование пор в образующемся депо *in situ*.

20

Пороген может действовать на высвобождение активного фармацевтического ингредиента и/или растворителя из образующегося депо *in situ* путем влияния на размер и/или количество пор в депо. В типичном случае порогены представляют собой соединения в суспензии, которые будут растворяться при образовании депо, оставляя поры внутри депо, что будет способствовать диффузии из депо, в типичном случае диффузии АФИ. Профиль высвобождения активного фармацевтического ингредиента можно модулировать путем включения такого соединения в композицию.

25

30 В другом варианте реализации нуклеофильное соединение представляет собой модификатор фазового обмена, модулирующий обмен органического растворителя между образующимся депо *in situ* и окружающей средой. Модификатор фазового обмена может влиять на высвобождение активного фармацевтического ингредиента из

образовавшегося депо *in situ* путем модификации обмена растворителем с окружающей средой и, таким образом, формирования конечной микроструктуры депо.

5 Примерами порогенов или модификаторов фазового обмена являются сахараиды, дисахаридаы или полисахаридаы, такие как сахароза или декстроза, или жирные кислоты, такие как триглицеридаы, или растительные масла, или спирты, такие как C₁-C₈ спирты или полиэтиленгликоль.

10 В одном варианте реализации пороген или модификатор фазового обмена выбран из списка, состоящего из сахараидов, полисахаридаов или спиртов.

15 Нуклеофильное соединение может быть выбрано из списка, состоящего из ацетата октреотида, лиотиронина, свободного основания эсциталопрама, аторвастатина кальция тригидрата, ПЭГ1000, метанола, пропиленгликоля или их смеси.

20 Композиции согласно настоящему изобретению содержат по меньшей мере один органический растворитель. Органический растворитель представляет собой фармацевтически приемлемый растворитель или биосовместимый растворитель. Растворитель подходит для введения человеку или животным, отличным от человека. В типичном случае по меньшей мере один органический растворитель с) выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, бензилбензоата, диметилизосорбида (ДМИ), диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этилбензоата, этиллактата, глицеролформалья, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-этил-2-пирролидона, N-метил-2-пирролидинона (НМП), пирролидона-2, триацетина, трибутирина, 25 трипропионина, гликофуурола или их смеси, предпочтительно ДМСО, НМП и их смесей.

30 Молярное количество кислотного соединения может составлять от 0,05% до 300% относительно молярного количества нуклеофильного соединения, предпочтительно от 0,1% до 250%. В одном из вариантов реализации нуклеофильное соединение содержит по меньшей мере одну группу -ОН, и молярное количество кислотного соединения равно или ниже 100% относительно молярного количества нуклеофильного соединения, предпочтительно от 0,05% до 100% относительно молярного количества нуклеофильного соединения. В одном варианте реализации указанное нуклеофильное соединение содержит по меньшей мере одну азотсодержащую реакционноспособную

группу, такую как первичный амин или вторичный амин, и молярное количество кислотного соединения равно или превышает 100% относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения, предпочтительно от 100% до 300% относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения.

- 5 Относительные количества кислотного и нуклеофильного соединений также могут быть выражены в виде молярного соотношения, как указано в примерах.

- 10 В типичном случае количество активного фармацевтического ингредиента составляет от 0,05% (масс./масс.) до 60% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 20% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 5% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 2% (масс./масс.) от всей композиции.

- 15 В типичном случае количество органического растворителя составляет по меньшей мере 20% (масс./масс.) от всей композиции, необязательно от 20 до 80% (масс./масс.), необязательно от 20 до 60% (масс./масс.).

- 20 Композиции согласно настоящему изобретению подходят для парентерального введения. Термин «парентеральное введение» охватывает внутримышечное, интраперитонеальное, внутрибрюшинное, подкожное, внутривенное и внутриартериальное. Термин также охватывает внутрикожное, внутрикавернозное, интравитреальное, интрацеребральное, интратекальное, эпидуральное, внутрисуставное и внутрикостное введение. Фармацевтическая композиция предпочтительно подходит для парентерального введения.

- 25 В предпочтительном варианте реализации композиции инъецируют с применением иглы и шприца, необязательно с применением инъекционного устройства. Типичные объемы инъекции композиции, которую вводят субъекту, составляют от 0,05 мл до 5 мл или от 0,1 до 1,5 мл.

- 30 Субъект может представлять собой животное или растение. Термин «животные» охватывает всех представителей царства Животные. Животное может представлять собой человека или животное, отличное от человека.

В настоящем документе термин «растение» охватывает всех представителей царства Растения.

5 В предпочтительных вариантах реализации композиция является стабильной в течение по меньшей мере 2 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно в течение по меньшей мере 4 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С.

10 Стабильность композиции может быть измерена путем определения динамической вязкости композиции в динамике, поскольку деградация сополимера приводит к образованию более мелких фрагментов сополимера, которые могут влиять на общую вязкость композиции.

15 Стабильность композиции может быть измерена путем определения концентрации АФИ в динамике, поскольку взаимодействия между АФИ и сополимерами или побочными продуктами деградации сополимеров могут вызывать потерю нативного АФИ.

20 Стабильность композиции в динамике также может быть измерена путем визуального наблюдения, например, путем наблюдения за цветом композиции по сравнению со стандартом.

25 В качестве альтернативы, стабильность композиции также может быть измерена путем проведения анализа композиции в динамике методом гель-проникающей хроматографии (ГПХ), поскольку деградация сополимера приводит к образованию более мелких фрагментов сополимера, влияющих на распределение сополимера по молекулярной массе.

30 В одном варианте реализации концентрация активного фармацевтического ингредиента в композиции снижается менее чем на 20%, предпочтительно менее чем на 10%, более предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С относительно первоначально составленной композиции.

В одном варианте реализации динамическая вязкость композиции снижается менее чем на 10%, предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С по сравнению с первоначально составленной композицией.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложен способ получения описанной выше фармацевтической композиции, включающий следующие этапы или состоящий из них:

- 10 i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а), определенного выше, в по меньшей мере одном органическом растворителе с);
- ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного выше, и по меньшей мере одного
15 нуклеофильного соединения b), определенного выше, необязательно при этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент; и
- iii. гомогенизация продукта этапа ii) с получением таким образом фармацевтической композиции.

20 В предпочтительном варианте реализации по меньшей мере одно кислотное соединение и по меньшей мере одно нуклеофильное соединение не образуют соль или комплекс перед этапом ii). В одном варианте реализации настоящего изобретения по меньшей мере одно кислотное соединение и по меньшей мере одно нуклеофильное соединение не
25 приводят в контакт или не смешивают друг с другом перед этапом ii). Значительным преимуществом настоящего изобретения по сравнению со способами уровня техники является то, что не требуется начальный этап, на котором кислотное соединение вступает в реакцию с нуклеофильным соединением (которое может представлять собой АФИ) до смешивания нуклеофильного соединения с другими компонентами
30 композиции, в частности, сополимером. В одном из вариантов реализации настоящего изобретения все реагенты могут быть смешаны вместе за один этап, и стабилизирующее действие кислоты может быть достигнуто без ее предварительной реакции с нуклеофильным соединением.

В предпочтительном варианте реализации этап ii) состоит из смешивания компонентов за один этап.

5 Согласно другому аспекту в настоящем изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции, описанной выше, включающий следующие этапы или состоящий из них:

- i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира a), определенного в любом из предшествующих пунктов, в по меньшей мере одном органическом растворителе c);
- 10 ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного выше, или по меньшей мере одного нуклеофильного соединения b), определенного выше, и последующая гомогенизация продукта;
- 15 iii. если на этапе ii) добавляют по меньшей мере одно кислотное соединение d), то затем добавляют по меньшей мере одно нуклеофильное соединение b), определенное выше; или если на этапе ii) добавляют по меньшей мере одно нуклеофильное соединение b), то затем добавляют по меньшей мере одно кислотное соединение d), определенное выше; и
- 20 iv. гомогенизация продукта этапа iii) с получением таким образом фармацевтической композиции; необязательно при этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент.

Другими словами, на этапе ii) по меньшей мере одно кислотное соединение d) добавляют к продукту этапа i), и после гомогенизации к композиции добавляют нуклеофильное
25 соединение b), или этапы происходят в обратном порядке, так что сначала добавляют соединение b), а затем соединение d). Это также ограничивает или предотвращает начальное образование соли или комплекса нуклеофильного соединения.

В вариантах реализации настоящего изобретения нуклеофильное соединение не является
30 активным фармацевтическим ингредиентом, и активный фармацевтический ингредиент добавляют после этапа i).

В одном варианте реализации активный фармацевтический ингредиент предварительно растворяют в органическом растворителе. В другом варианте реализации кислотное соединение предварительно растворяют в органическом растворителе.

5 В одном варианте реализации нуклеофильное соединение предварительно растворяют в органическом растворителе.

Эти варианты реализации являются полезными, поскольку целевая концентрация активного фармацевтического ингредиента, кислотного соединения или нуклеофильного соединения может быть слишком низкой для того, чтобы можно было осуществить точное взвешивание агента. Поэтому готовят концентрат с более высокой концентрацией. В качестве альтернативы или дополнительно вязкость носителя на этапе i) могла бы затруднить гомогенизацию композиции. За счет растворения сначала некоторого количества активного фармацевтического ингредиента, кислотного соединения или нуклеофильного соединения в растворителе, получаем первый гомогенный раствор или суспензию, которые затем можно более легко смешать с носителем с этапа i).

10
15

В одном варианте реализации фармацевтическую композицию, полученную на этапе iii или iv, фильтруют.

20 В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, которая может быть получена или полученная способом, определенным выше.

Гомогенизация состава может быть достигнута путем помещения контейнера на вальцовый смеситель или на магнитную мешалку.

25

Полимерный носитель или фармацевтическую композицию можно фильтровать, предпочтительно стерилизовать фильтрацией. Специалист в данной области техники может применять альтернативные способы стерилизации.

30

В другом аспекте предложена фармацевтическая композиция, которая может быть получена или полученная способом, определенным выше.

«Вязкость» по определению и в том смысле, в котором используется в настоящем документе, является мерой сопротивления жидкости потоку и ступенчатой деформации под действием напряжения сдвига или прочности на разрыв. Этот термин описывает внутреннее трение движущейся жидкости. Для жидкостей термин соответствует неофициальному понятию «густота». Под «динамической вязкостью» подразумевается мера сопротивления потоку жидкости под действием приложенного усилия. Специалисту в данной области техники будет понятно, что деградация сложнополиэфирной части в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению будет вызывать изменение ее динамической вязкости. В частности, образование более мелких сложнополиэфирных цепей обычно вызывает снижение динамической вязкости фармацевтической композиции.

Динамическую вязкость определяют с применением вискозиметра Anton Paar, оснащенного системой конус-плоскость. В типичном случае на измерительную пластину помещают примерно 700 мкл исследуемого состава. Температуру контролируют на уровне +25 °С. Применяемая измерительная система представляет собой конус с плоской пластиной диаметром 50 мм и углом наклона конуса 1 градус (CP50-1). Рабочий диапазон составляет 10–1000 с⁻¹. Составы помещают в центр терморегулируемой измерительной плоской пластины с помощью пипетки с позитивным вытеснением. Измерительную систему опускают вниз, оставляя между измерительной системой и измерительной плоской пластиной просвет 0,104 мм. Определяют 21 точку измерения вязкости в диапазоне скоростей сдвига 10-1000 с⁻¹. Приведенные значения соответствуют полученным в середине плато кривой, которая является репрезентативной для профиля вязкости, обычно при 100 с⁻¹.

Динамическая вязкость первоначально составленной композиции, измеренная при 25 °С, в типичном случае составляет от 1 до 5000 мПа·с, предпочтительно от 1 до 2000 мПа·с, более предпочтительно от 10 до 500 мПа·с или от 500 до 2000 мПа·с.

Количество или концентрация активного фармацевтического ингредиента, также называемые «содержанием лекарственного средства» или «количественным содержанием», представляют собой концентрацию активного фармацевтического ингредиента в фармацевтической композиции и выражаются в массовых процентах (% масс./масс.) от всей композиции. Они могут быть рассчитаны как процент извлечения

теоретического количества активного фармацевтического ингредиента на основе масс, зарегистрированных во время получения композиции. Их также можно нормализовать к содержанию, измеренному после восстановления состава.

- 5 Количество или концентрацию активного фармацевтического ингредиента можно измерить с помощью системы жидкостной хроматографии. Применяемые условия элюирования и колонки должны быть адаптированы к активному фармацевтическому ингредиенту, но хорошо известны специалисту в данной области техники. В типичном случае можно применять систему Waters Acquity UPLC с УФ-детектором и
10 аналитической колонкой, полученной от Waters.

Стабильная фармацевтическая композиция должна иметь содержание лекарственного средства и значения динамической вязкости с отклонением менее 10% по сравнению с результатами исходного анализа, предпочтительно с отклонением менее 5%.

- 15 В одном варианте реализации фармацевтическая композиция согласно изобретению является стабильной в течение по меньшей мере 2 недель после ее получения в условиях хранения, предпочтительно по меньшей мере 4 недель.

- 20 В типичном случае композиции согласно настоящему изобретению после приготовления хранят при комнатной температуре (от 20 до 25 °С) или в условиях охлаждения (от 2 до 8 °С, обычно 4 °С).

- 25 Если варианты реализации описаны с использованием выражения «содержит», сюда включены аналогичные варианты реализации, описанные с использованием терминов «состоит из» и/или «состоит по существу из».

- 30 Все ссылки, цитируемые в этой заявке, полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки. Кроме того, любые инструкции или каталоги производителей для любых продуктов, указанных или упомянутых в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки. Документы, включенные в данный текст посредством ссылки, или любые идеи, изложенные в них, могут быть применены при практической реализации настоящего изобретения. Документы, включенные в данный текст посредством ссылки, не считаются предшествующим уровнем техники.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

5 Фигура 1. Изменение содержания октреотида в составах F19, F20, F21, F22, F23 и F24 через 2 дня при комнатной температуре. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Результаты показывают, что содержание сополимера влияет только на изменчивость результатов, но не на степень извлечения лекарственного средства в динамике. Памоевая кислота значительно снижает деградацию АФИ. Различий между 2 значениями содержания кислоты, протестированными за этот период, не наблюдается.

15 Фигура 2. Изменение содержания октреотида в составах F22, F30, F31, F34 и F35 после 10 дней при комнатной температуре. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Результаты показывают, что добавление додецилсульфата натрия (ДСН), докузата, изобутирата ацетата сахарозы (SAIB) или бутиленгидрокситолуола (ВНТ) не влияет на степень извлечения лекарственного средства в динамике.

20 Фигура 3. Изменение содержания октреотида в составах F22, F23, F32, F33, F37, F38 и F53 через 10 дней при комнатной температуре. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Данные показывают, что добавление кислоты в состав повышает степень извлечения лекарственного средства по сравнению с контрольным составом. При фиксированном эквимолярном соотношении октреотид/кислота получают различные уровни извлечения в зависимости от выбранной кислоты, причем памоевая и щавелевая кислоты обеспечивают самые высокие степени извлечения лекарственного средства в динамике.

30 Фигура 4. Изменение содержания октреотида в составах F22, F23, F33, F37, F49, F50 и F51 через 10 дней при комнатной температуре. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Данные демонстрируют, что в случае 3 протестированных кислот (памоевой, муравьиной и щавелевой) содержание кислоты влияет на степень извлечения октреотида. Более высокая степень извлечения пептида измеряется при более высоком содержании кислоты.

Фигура 5. Изменение содержания октреотида в составах F22, F23 и F52 после 10 дней при комнатной температуре. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Результаты демонстрируют, что состояние протонирования кислоты сильно влияет на степень извлечения октреотида в динамике, при этом соль памоата вызывает тот же уровень степени извлечения лекарственного средства, что и контрольный состав.

Фигура 6. Изменение вязкости составов F17, F18, F25, F26, F27 и F39 через 1 месяц и 2 месяца при 40 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 3. Результаты показывают, что вязкость контрольного состава октреотида (F39) снизилась до половины своего первоначального уровня через 1 месяц при 40 °С и даже больше в присутствии пропиленгликоля (F27), тогда как в присутствии памоевой кислоты снижение вязкости уменьшается.

Фигура 7. Изменение содержания октреотида в составах F17, F18, F25, F26, F27 и F39 через 1 месяц и 2 месяца при 40 °С. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Данные показывают, что хотя нативный пептид не обнаруживался через 1 месяц при 40 °С в случае контрольного состава (F39) или состава, содержащего только пропиленгликоль (F27), более 80 и 90% извлекаются через 2 месяца в присутствии 1,5 или 5% памоевой кислоты, с пропиленгликолем или без него.

Фигура 8. Изменение содержания октреотида в составах F122, F123 и F124 через 2 и 4 недели при 4 °С. Степень извлечения лекарственного средства определяли, как описано в примере 3. Результаты показывают, что для составов с щавелевой кислотой степень извлечения лекарственного средства является стабильной и близкой к 100% в течение всего исследования, в то время как для контрольного состава F123 содержание лекарственного средства составляет меньше 30% всего через 2 недели.

Фигура 9. Профили высвобождения *in vitro* для состава F123 в начале исследования и через 2 и 4 недели при 4 °С. Исследование стабильности и испытания высвобождения *in vitro* (IVR) проводили, как описано в примере 3. Высвобождение АФИ нормировали в соответствии с содержанием лекарственного средства, измеренным в соответствующий момент времени. Разные профили получены в каждой временной точке. После 2 и

4 недели хранения оставшийся АФИ высвобождается из депо быстрее из-за деградации состава.

5 Фигура 10. Изменение содержания лиотиронина в составах F32, F46, F47 и F48 в течение 24 часов при комнатной температуре. Содержание лекарственного средства измеряли, как описано в примере 4. Результаты показывают, что для контрольного состава F32 или состава F48 с CaCl₂ степень извлечения лекарственного средства начинает уменьшаться через 3 часа после восстановления состава. В присутствии кислоты (щавелевой или памоевой, F46 и F47 соответственно) степень извлечения лекарственного средства является стабильной в течение по меньшей мере 24 часов.

15 Фигура 11. Изменение содержания лиотиронина в составах F39, F50, F51, F52, F53 F54, F55 и F56 через 7 дней при комнатной температуре. Содержание лекарственного средства измеряли, как описано в примере 4. Данные показывают, что содержание щавелевой кислоты от 0,025 до 0,50% оказывает влияние на уровень степени извлечения лекарственного средства по сравнению с контрольным составом F39. В частности, с 0,25 и 0,50% щавелевой кислоты (F55 и F56) содержание АФИ остается близким к 95% от первоначальных значений по меньшей мере до 7 дней.

20 Фигура 12. Изменение содержания лиотиронина в составах F57, F58 и F59 после периода до 2 недель хранения при комнатной температуре или 4 °C. Исследование стабильности проводили, как описано в примере 4. Результаты показывают, что, хотя при хранении контрольного состава F57 при комнатной температуре или 4 °C наблюдается снижение степени извлечения лекарственного средства, содержание АФИ в составе F58 и F59 остается близким к 95% от первоначальных значений в присутствии 0,10 или 0,25% щавелевой кислоты.

30 Фигура 13. Изменение вязкости носителей V55, V56, V58, V59, V61, V62, V64 и V65 через 2 и 4 недели при 50 °C. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Результаты показывают, что независимо от структуры сополимеров (линейные или звездчатые, V58 и V59 соответственно), в присутствии пропиленгликоля с течением времени наблюдается снижение вязкости. Однако при дополнительном добавлении в носители памоевой кислоты (V64 и V65)

снижение вязкости уменьшается. Небольшое снижение вязкости наблюдается в присутствии только кислоты (V61 и V62).

5 Фигура 14. Изменение вязкости носителей V54, V57, V60 и V63 через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Как показано на фигуре 13, при более низком содержании сополимера снижение вязкости, вызванное пропиленгликолем (V57), значительно уменьшается при добавлении памоевой кислоты (V63). Небольшое снижение вязкости наблюдается в присутствии только памоевой кислоты (V60).

10

Фигура 15. Изменение вязкости носителей V55, V58, V61, V64, V66, V67, V71, V72, V86, V87, V92 и V93 через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Результаты демонстрируют, что в присутствии только памоевой кислоты в концентрации, равной или ниже 0,26% (масс./масс.), носители являются стабильными. Более того, при одновременном присутствии пропиленгликоля и памоевой кислоты индуцированная пропиленгликолем деградация полимера значимо снижается, даже при низком содержании памоевой кислоты.

15

20 Фигура 16. Изменение вязкости носителей V55, V58, V68, V69, V70, V73, V74, V75, V88, V89, V94 и V95 через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Результаты демонстрируют, что в присутствии только щавелевой кислоты в концентрации, равной или ниже 0,1% (масс./масс.), носители являются стабильными. Более того, при одновременном присутствии пропиленгликоля и щавелевой кислоты индуцированная пропиленгликолем деградация полимера значимо снижается, даже при низком содержании щавелевой кислоты, таком как 0,01% (масс./масс.) (V95), при котором композиция является стабильной.

25

30 Фигура 17. Изменение вязкости носителей V55, V58, V78, V82, V90, V91, V96 и V97 через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Результаты демонстрируют, что в присутствии только салициловой кислоты в концентрации, равной или ниже 0,18% (масс./масс.), носители являются стабильными. Более того, при одновременном присутствии

пропиленгликоля и салициловой кислоты индуцированная пропиленгликолем деградация сильно снижается.

5 Фигура 18. Изменение вязкости носителей V68, V73, V76, V77, V78, V79, V80, V81, V82, V83, V84 и V85 через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Данные показывают, что при близкой весовой концентрации кислоты с различными pK_a оказывают схожее влияние на вязкость носителей. Однако при дополнительном добавлении пропиленгликоля при фиксированном молярном соотношении кислота/пропиленгликоль кислоты оказывают различное влияние на вязкость носителя. Чем ниже pK_a (как описано в таблице 1), тем
10 меньше снижение вязкости в присутствии пропиленгликоля.

Фигура 19. Изменение вязкости носителей V66, V68, V71, V73, V77, V78, V80, V82, V83 и V85 через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации
15 осуществляли, как описано в примере 5. Данные показывают, что при фиксированном молярном соотношении кислота/пропиленгликоль получены схожие результаты для памоевой, салициловой, сульфаминовой и щавелевой кислот. Более сильное снижение вязкости наблюдается в присутствии пропиленгликоля и малоновой кислоты, причем последняя имеет самый высокий известный pK_a (ДМСО) среди этих кислот.

20 Фигура 20. Изменение вязкости носителей V103, V105, V106 и V107, нагруженных содержанием щавелевой кислоты, эквивалентным молярному соотношению кислота/ПЭГ1000, равному 0; 0,1/100; 1/100 или 5/100 соответственно, через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано
25 в примере 5. Данные показывают, что деградация полимера, индуцируемая ПЭГ1000, снижается в присутствии щавелевой кислоты, и что носитель с 0,01% (масс./масс.) щавелевой кислоты не демонстрирует никаких признаков деградации в конце исследования.

30 Фигура 21. Изменение вязкости носителей V104, V108, V109 и V110, нагруженных содержанием щавелевой кислоты, эквивалентным молярным соотношениям кислота/MeOH, равным 0; 0,1/100; 1/100 или 5/100 соответственно, через 2 и 4 недели при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как описано в примере 5. Данные показывают, что деградация полимера, индуцируемая MeOH,

значительно снижается в присутствии щавелевой кислоты, особенно в составах, содержащих 0,03% (масс./масс.) кислоты. При более высоких количествах щавелевой кислоты измеряются более сильные снижения вязкости.

5 Фигура 22. Изменение вязкости составов F111, F112, F114, F115, F116, F117, F118 и F119
через 1 и 2 недели при 80 °С. Испытание в условиях форсированной деградации
осуществляли, как описано в примере 6, и вязкость нормировали к значениям в начале
исследования. Данные показывают, что все составы, независимо от формы
эсциталопрама или содержания щавелевой кислоты, демонстрируют сильное снижение
10 вязкости. По сравнению с контрольным составом F111 с эсциталопрамом в форме
свободного основания, добавление кислоты в молярном соотношении от 0,5/1 до 2/1
уменьшает снижение вязкости. В частности, состав F118 с щавелевой кислотой в
молярном соотношении 1,5/1 характеризуется наименьшим снижением вязкости.

15 Фигура 23. Изменение вязкости составов F111, F112 и F118 через 2 и 4 недели при
комнатной температуре или через 4 недели при 4 °С. Исследование стабильности
проводили, как описано в примере 6. Результаты показывают, что добавление щавелевой
кислоты снижает индуцируемую эсциталопрамом деградацию и что снижение вязкости
составов F112 (с эсциталопрама оксалатом) и F118 происходит схожим образом. Кроме
20 того, снижение температуры хранения замедляет снижение вязкости.

Фигура 24. Профили высвобождения *in vitro* (IVR) для состава F111 в начале
исследования и после 2 или 4 недель хранения при комнатной температуре. Испытания
IVR проводили, как описано в примере 6. Высвобождение АФИ нормировали в
25 соответствии с содержанием лекарственного средства, измеренным в соответствующий
момент времени. Данные показывают, что небольшое ускорение наблюдается через 2
дня после 2 и 4 недель хранения F111.

Фигура 25. Изменение содержания atorvastatina в составах F125, F126, F127, F128,
30 F129 и F130 после 1 и 2 недель хранения при 50 °С. Испытание в условиях
форсированной деградации осуществляли, как подробно описано в примере 7.
Результаты указывают на то, что добавление 0,70–1,40% щавелевой кислоты со
временем увеличивало степень извлечения atorvastatina. Напротив, более низкое или
более высокое содержание снижало степень извлечения atorvastatina.

Фигура 26. Изменение содержания аторвастатина в составах F125, F128, F129, F132, F133, F134 и F135 после 1 и 2 недель хранения при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как подробно описано в примере 7.

5 Результаты показывают, что при увеличении молярного соотношения щавелевая кислота/аторвастатин до 90/100 (1,26% щавелевая кислота) наблюдается увеличение степени извлечения АФИ. Выше этого порога со временем измеряется более низкое содержание АРІ.

10 Фигура 27. Изменение содержания аторвастатина в составах F125, F131, F134, F136, F137, F138, F143 и F144 после 1 и 2 недель хранения при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как подробно описано в примере 7.

15 Результаты указывают на то, что одновременное присутствие аторвастатина и сополимеров ПЭГ-ПМК вызывает деградацию АФИ, при этом степень извлечения составляет меньше 30% от исходного содержания АФИ. В присутствии фиксированного количества щавелевой кислоты, независимо от типа и/или структуры полимера, наблюдается увеличение степени извлечения лекарственного средства до значений степени извлечения, близких к 60%.

20 Фигура 28. Изменение содержания аторвастатина в составах F125, F134, F139 и F140 после 1 и 2 недель хранения при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как подробно описано в примере 7. Результаты показывают, что в зависимости от типа растворителя получают различные уровни деградации, но щавелевая кислота снижает деградацию аторвастатина как в ДМСО, так и в НМП.

25

Фигура 29. Изменение содержания аторвастатина в составах F125, F135, F141 и F142 после 1 и 2 недель хранения при 50 °С. Испытание в условиях форсированной деградации осуществляли, как подробно описано в примере 7. Результаты указывают на то, что на кинетику деградации АФИ влияет начальная нагрузка АФИ, и что соотношение щавелевая кислота/АФИ необходимо корректировать в зависимости от начального содержания АФИ.

30

Фигура 30. Изменение содержания аторвастатина в составах F125, F134 и F135 после 2 и 4 недель хранения при комнатной температуре. Исследование стабильности

проводили, как подробно описано в примере 7. Результаты указывают на то, что добавление щавелевой кислоты в состав приводит к степени извлечения лекарственного средства более 95%, в то время как в контрольном составе извлекалось менее 65% АФИ.

5 Фигура 31. Изменение вязкости составов F125, F134 и F135 после 2 и 4 недель хранения при комнатной температуре. Исследование стабильности проводили, как подробно описано в примере 7. Результаты указывают на то, что добавление щавелевой кислоты вызывает меньшее снижение вязкости в динамике. Интересно, что явное различие можно наблюдать между F134 и F135, композиции которых различаются только содержанием
10 щавелевой кислоты — с разницей 0,14%.

Фигура 32. Изменение профиля высвобождения для состава F125 после 2 и 4 недель хранения при комнатной температуре. Исследование стабильности проводили, как подробно описано в примере 7. Высвобождение АФИ нормировали в соответствии с
15 содержанием лекарственного средства, измеренным в соответствующий момент времени. Разные профили получены в каждой временной точке. После 4 недель хранения оставшийся АФИ высвобождается быстрее, и наблюдается более высокая
вариабельность из-за хрупкости депо, полученных из деградированного состава.

20 Фигура 33. Профили концентрации в плазме крыс после подкожного введения составов октреотида F162 и F165. ФК исследование *in vivo* проводили, как описано в примере 8. Результаты указывают на то, что у крыс были получены схожие профили замедленного высвобождения октреотида в течение 336 часов в отношении 2 испытанных составов.

25 Фигура 34. Профили концентрации в плазме крыс после подкожного введения составов октреотида F122 и F123. ФК исследование *in vivo* проводили, как описано в примере 9. Результаты указывают на то, что замедленное высвобождение октреотида было достигнуто у крыс в течение 240 часов в отношении 2 испытанных составов.

30 Ниже изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на следующие пункты:

1. Фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из:
 - а) по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира, причем указанный сополимер имеет формулу:



где В представляет собой простой полиэфир и содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), каждый А представляет собой сложнополиэфирный луч и n представляет собой целое число от 1 до 8;

5

b) по меньшей мере одного нуклеофильного соединения;

c) по меньшей мере одного органического растворителя; и

d) до 10% (масс./масс.) по меньшей мере одного кислотного соединения, имеющего $pK_a(H_2O)$ меньше 3.

10

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где указанный по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) выбран из:

15

i. многолучевого сополимера, содержащего от 3 до 8 сложнополиэфирных лучей, прикрепленных к центральному ядру, которое представляет собой многолучевой простой полиэфир, содержащий ПЭГ, и при этом каждый простополиэфирный луч содержит от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида, и каждый сложнополиэфирный луч содержит от 4 до 200 повторяющихся звеньев; и

ii. трехблочного сополимера, имеющего формулу:



20

где А представляет собой сложный полиэфир, В представляет собой ПЭГ, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, причем $v = x$ или $v \neq x$; и

iii. двухблочного сополимера, имеющего формулу:

25



где А представляет собой сложный полиэфир, С представляет собой ПЭГ с концевой блокирующей группой, и у и z представляют собой число повторяющихся звеньев, причем у находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000;

30

iv. или любой их комбинации.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, где указанная композиция является жидкой при комнатной температуре и образует полутвердый или твердый имплантат при инъекции в водную среду.

4. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-3, где указанное кислотное соединение d) представляет собой неорганическую кислоту или карбоновую кислоту, необязательно поликарбоновую кислоту, необязательно ди- или трикарбоновую кислоту.
5. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-4, где кислотное соединение d) выбрано из аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, дигидроксифумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, щавелевоуксусной кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, фталевой кислоты, пировиноградной кислоты, сульфоновой кислоты, серной кислоты или винной кислоты или их комбинации, предпочтительно салициловой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, сульфаминовой кислоты, памоевой кислоты или любой их комбинации.
6. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-5, где сложный полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК), поли-(D,L-молочно-когликолевую кислоту) (ПМГК) или поли-(ε-капролактон-ко-молочную кислоту) (ПКМК).
7. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2-6, где указанный полиэтиленгликоль с концевой блокирующей группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-7, где сложный полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК).
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-8, где сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой многолучевой сополимер i), имеющий молярное соотношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1-9, где если сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) является многолучевым

сополимером i), центральное ядро представляет собой многолучевой простой полиэфир, который может быть получен из ПЭГ и полиола.

- 5 11. Композиция по п. 10, где указанный полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы, необязательно при этом полиол представляет собой углеводород, замещенный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами.
12. Композиция по п. 10 или п. 11, где указанный полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит, триметилпропан (ТМП), глицерин, эритрит, ксилит, ди(триметилпропан (диТМП), сорбит или инозит.
- 10 13. Композиция по любому из пп. 10–12, где указанный полиол дополнительно содержит одну или более простозэфирных групп.
14. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–8, где указанный по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой смесь трехблочного сополимера ii) и двухблочного сополимера iii).
- 15 15. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–8 и 14, где молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для трехблочного сополимера ii) составляет от 0,5 до 22, предпочтительно от 0,5 до 10, наиболее предпочтительно от 1 до 6.
- 20 16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–8 и 14, где молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для двухблочного сополимера iii) составляет от 0,8 до 15, предпочтительно от 1 до 10.
- 25 17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–16, где указанное нуклеофильное соединение б) содержит одну или более функциональных групп, выбранных из -SH, -OH, -NH₂, -N=H, третичного амина, гетероциклической группы и их комбинации.
- 30 18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–17, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой активный фармацевтический ингредиент.
19. Фармацевтическая композиция по п. 18, где активный фармацевтический ингредиент выбран из группы, состоящей из ацетата октреотида,

лиотиронина, свободного основания эсциталопрама, аторвастатина кальция тригидрата или их комбинации.

- 5
20. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–17, где указанное нуклеофильное соединение не является активным фармацевтическим ингредиентом, и при этом указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент.
- 10
21. Фармацевтическая композиция по п. 20, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой спирт, необязательно C_1 – C_8 спирт, необязательно глицерин, сорбит, метанол, этанол, пропандиол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, предпочтительно метанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их производные или смеси.
- 15
22. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–21, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой сахарид, дисахарид или полисахарид, необязательно сахарозу, декстрозу, циклодекстрин, хитозан или их смеси.
23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–22, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой аминокислоту, пептид или полипептид, необязательно лизин, аргинин, гистидин или серин.
- 20
24. Фармацевтическая композиция по п. 20, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой воду.
- 25
25. Фармацевтическая композиция по п. 20, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой дополнительный органический растворитель, необязательно пирролидон-2, гликофузол, пиридин, нитрометан, триэтиламин, N,N -диметиланилин, N,N -диэтилдеканамид, N,N -диметилоктанамид, 2,4,6-коллидин или их смеси.
26. Фармацевтическая композиция по пп. 20–25, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой усилитель растворимости, пороген или модификатор фазового обмена.
- 30
27. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–26, где указанный по меньшей мере один органический растворитель с) выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, бензилбензоата, диметилизосорбида (ДМИ), диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этилбензоата, этиллактата, глицеролформаль, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N -этил-2-пирролидона, N -метил-2-пирролидинона (НМП), пирролидона-2,

триацетина, трибутирина, трипропионина, гликофуrolа или их смеси, предпочтительно ДМСО, НМП и их смесей.

28. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–27, где кислотное соединение d) имеет pK_a (ДМСО) ниже 10, предпочтительно ниже 8.
- 5 29. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–28, где количество по меньшей мере одного кислотного соединения d) составляет от 0,005% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,55% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.) или от 0,005% (масс./масс.) до 0,45% (масс./масс.), предпочтительно от 0,01% (масс./масс.) до 4,0% (масс./масс.) от всей композиции.
- 10 30. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–29, где молярное количество кислотного соединения d) составляет от 0,05% до 300% относительно молярного количества нуклеофильного соединения b), предпочтительно от 0,1% до 250%.
- 15 31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–30, где указанное нуклеофильное соединение b) содержит по меньшей мере одну группу -ОН, и при этом молярное количество указанного кислотного соединения d) составляет от 0,05% до 100% относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения.
- 20 32. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–31, где указанное нуклеофильное соединение b) содержит по меньшей мере одну азотсодержащую реакционноспособную группу, такую как $-NH_2$ или $=NH$, и при этом молярное количество указанного кислотного соединения d) составляет более 100% относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения, предпочтительно от 100% до 300% относительно количества указанного нуклеофильного соединения.
- 25 33. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–32, где общее количество сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а) составляет от 2% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.), необязательно от 10 до 50% (масс./масс.),
- 30 необязательно от 20 до 40% (масс./масс.) от всей композиции.
34. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–13 или 17–33, где сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой многолучевой сополимер i), и количество многолучевого сополимера

составляет от 20 до 60% (масс./масс.), необязательно от 20 до 50% (масс./масс.) от всей композиции.

- 5 35. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–8 или 14–33, где количество двухблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции; и количество трехблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции.
- 10 36. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 18–35, где количество активного фармацевтического ингредиента составляет от 0,05% (масс./масс.) до 60% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 20% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 5% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 2% (масс./масс.) от всей композиции.
- 15 37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–36, где количество органического растворителя составляет по меньшей мере 20% (масс./масс.) от всей композиции, необязательно от 20 до 80% (масс./масс.), необязательно от 20 до 60% (масс./масс.).
- 20 38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–37, где указанная композиция является стабильной в течение по меньшей мере 2 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно в течение по меньшей мере 4 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С.
- 25 39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–38, где концентрация активного фармацевтического ингредиента в композиции снижается менее чем на 20%, предпочтительно менее чем на 10%, более предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С относительно первоначально составленной композиции.
- 30 40. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–39, где динамическая вязкость композиции снижается менее чем на 10%, предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной

температуре или температуре от 2 до 8 °С по сравнению с первоначально составленной композицией.

41. Способ получения фармацевтической композиции, описанной в любом из пп. 1–40, включающий следующие этапы:
- 5 i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а), определенного в любом из пп. 1–40, в по меньшей мере одном органическом растворителе с), после чего следует
- 10 ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного в любом из пп. 1–40, и по меньшей мере одного нуклеофильного соединения b), определенного в любом из пп. 1–40, необязательно при этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент; с последующей
- 15 iii. гомогенизацией состава с получением таким образом фармацевтической композиции.
42. Способ по п. 41, где указанное нуклеофильное соединение не является активным фармацевтическим ингредиентом, и этап ii) дополнительно включает добавление активного фармацевтического ингредиента.
43. Способ по п. 41 или 42, где активный фармацевтический ингредиент предварительно растворяют в органическом растворителе с).
- 20 44. Способ по пп. 41–43, где кислотное соединение d) предварительно растворяют в органическом растворителе с).
45. Способ по любому из пп. 41–44, где указанное нуклеофильное соединение b) предварительно растворяют в органическом растворителе с).
- 25 46. Способ по любому из пп. 41–45, где фармацевтическую композицию, полученную на этапе iii, фильтруют.

ПРИМЕРЫ

Пример 1. Материалы

30

Сополимеры синтезировали в соответствии со способом, описанным в патенте США 6,350,812, включенном в настоящую заявку посредством ссылки, с незначительными изменениями. В типичном случае необходимое количество ПЭГ (дает

трехблочный сополимер), или метокси-ПЭГ (дает двухблочный сополимер), или 4-лучевого ПЭГ (дает 4-лучевой звездообразный сополимер) нагревали при 65 °С и высушивали в вакууме в течение 2 часов в реакционном сосуде. Добавляли DL-лактид (в соответствии с целевым молярным соотношением МК/ЭО) и катализатор (например, 1/1000 от количества лактида). Реакционную смесь сначала обезвоживали в нескольких коротких циклах вакуум/N₂. Реакционную смесь нагревали при 140 °С и быстро дегазировали в вакууме. Реакцию проводили в течение нескольких часов при 140 °С в постоянном потоке азота (0,2 бар). Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и ее содержимое растворяли в ацетоне и затем подвергали осаждению этанолом. Полученный продукт затем высушивали при пониженном давлении.

Описанные в настоящей заявке трехблочные полимеры ПМК-ПЭГ-ПМК обозначают как P_xR_y, где x представляет собой размер цепи ПЭГ в кДа (среднечисловая молекулярная масса), а y представляет собой молярное отношение молочная кислота/этиленоксид (МК/ЭО). Описанные в настоящей заявке двухблочные полимеры мПЭГ-ПМК обозначают как dP_xR_y, где x представляет собой размер цепи ПЭГ в кДа (среднечисловая молекулярная масса), а y представляет собой молярное соотношение МК/ЭО. Описанные в настоящей заявке звездообразные полимеры сПЭГ-ПМК обозначают как szP_xR_y, где x представляет собой размер цепи ПЭГ в кДа (среднечисловая молекулярная масса), y представляет собой молярное соотношение МК/ЭО, а z представляет собой количество лучей.

Устанавливали характеристики полученного продукта посредством ¹H ЯМР в отношении остаточного содержания в нем лактида и определения соотношения R. Спектроскопию ¹H ЯМР проводили с применением спектрометра Bruker Advance с частотой 300 МГц. Ко всем спектрограммам ¹H ЯМР применяли программное обеспечение TOPSPIN для интеграции пиков и их анализа. Химические сдвиги были представлены относительно значения δ = 7,26 млн⁻¹ для растворителя CDCl₃.

Для определения соотношения R, которое описывает соотношение звеньев молочной кислоты и звеньев этиленоксида (МК/ЭО), проводили интегрирование всех пиков по отдельности. Интенсивность сигнала (результат интегрирования) прямо пропорциональна количеству атомов водорода, которые обуславливают сигнал. Чтобы определить соотношение R (соотношение МК/ЭО), результаты интегрирования должны

быть однородными и соответствовать одинаковому количеству протонов (например, все значения сигнала определяют для ^1H). Затем для определения соотношения МК/ЭО используют один характеристический пик ПМК и один пик ПЭГ. Данный способ применим для расчета молекулярной массы ПЭГ свыше 1000 г/моль, когда сигналом, полученным для концевых функциональных групп в полимере, можно пренебречь.

Пример 2. Получение носителей и составов

В типичном случае носители (фармацевтическая композиция в отсутствие АФИ) получали путем добавления ДМСО с помощью пастеровской пипетки поверх предварительно взвешенных сополимеров. Смесь перемешивали на вальцовом смесителе при комнатной температуре до получения однородного раствора.

Для составов взвешивали АФИ в другом пустом стеклянном флаконе с известной массой тары. За 30 мин до начала эксперимента поверх него добавляли необходимое количество носителя. Флакон перемешивали на вихревой мешалке в течение примерно 30 с и помещали на вальцовый смеситель при комнатной температуре до 1-го анализа.

При необходимости в день начала исследования добавляли дополнительные вспомогательные вещества (спирты или кислоты) непосредственно во флакон с носителем перед восстановлением состава или предварительно растворив их в растворе, содержащем ДМСО.

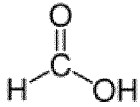
В случае составов на основе лиотиронина флаконы продували струей азота перед помещением на вальцовый смеситель.

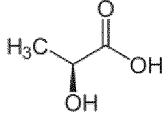
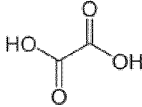
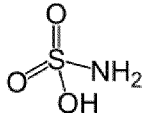
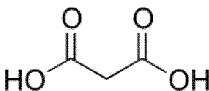
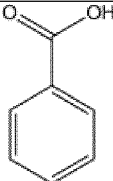
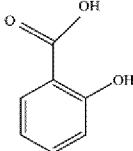
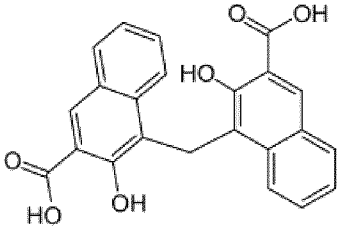
В случае составов на основе аторвастатина из-за более высокого содержания АФИ испытуемые составы перемешивали на вихревой мешалке в течение 1 мин после добавления носителя, и требовалось более длительное время гомогенизации — примерно 1 час на вальцовом смесителе.

25

Испытуемые кислоты перечислены в таблице 1.

Таблица 1

Название	Структура	Мм (г/моль)	$pK_a(\text{H}_2\text{O})$	$pK_a(\text{ДМСО})$
Муравьиная кислота		46	3,75	-

Молочная кислота		90	3,86	-
Щавелевая кислота		90	1,46	6,2
Сульфаминовая кислота		97	0,99	6,5
Малоновая кислота		104	2,85	10,6
Бензойная кислота		122	4,19	11,1
Салициловая кислота		138	2,79	6,8
Памоевая кислота		388	2,67	-

«->» — не найдено в литературных источниках

Пример 3. Исследования деградации и стабильности составов октреотида

- 5 Влияние добавления кислоты в составы ацетата октреотида оценивали в исследованиях деградации и стабильности, подробно описанных в таблице 2.

Таблица 2

Исследование деградации	Исследование стабильности
-------------------------	---------------------------

Временные точки	Температура	Анализ	Временные точки	Температура	Анализ
t0; t4н; t8н	40 °С	Количественное определение, реология, визуальные наблюдения	0,5; 2,5; 4; 6; 24; 48 и 240 ч	КТ	Количественное определение, визуальные наблюдения
			t0; t2н; t4н	4 °С	Количественное определение, реология, визуальные наблюдения, IVR

Испытуемые образцы получали, как описано в примере 2. Для исследований продолжительностью более 10 дней носители и составы дополнительно разделяли на аликвоты в соответствии с количеством временных точек.

Подробное описание видов анализа приведено ниже.

5 Определение содержания АФИ

Определение содержания лекарственного средства проводили в составах через 30 мин после добавления носителей и в разных заранее определенных временных точках, как описано в таблице 2.

Количественное определение проводили, как описано ниже:

- 10 • Отбирали примерно 120 мкл состава в шприц на 0,5 мл с иглой калибра 23G длиной 1 дюйм (25 мм) и удаляли все пузырьки воздуха.
- Шприц, содержащий состав, помещали на весы и обнуляли показания весов.
- 40 мкл состава вводили в маркированную пустую пробирку Falcon
- 15 вместимостью 50 мл.
- Шприц снова взвешивали и регистрировали точную массу состава, введенного в пробирку Falcon.
- Состав растворяли в 4 мл ацетонитрила степени очистки для ВЭЖХ и перемешивали раствор на вихревой мешалке до полного растворения.
- 20 • В каждую пробирку Falcon дополнительно добавляли 16 мл H₂O + 0,1% ТФУ.

- Раствор перемешивали на вихревой мешалке до полной гомогенизации.
- По 1 мл каждого образца отбирали и помещали в пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл.
- Пробирку типа Эппендорф центрифугировали в течение 5 мин при 3500 об/мин и затем переносили 800 мкл прозрачного супернатанта в стеклянный флакон для ВЭЖХ вместимостью 1 мл.
- Резервные образцы хранили при +4 °С до конца эксперимента.

5
10
Содержание АФИ определяли с помощью соответствующего метода ЖХ. Анализ содержания лекарственного средства проводили в трех повторах. Результаты выражают в виде % извлечения, беря в качестве референса содержание экспериментального лекарственного средства, рассчитанное на основе масс, зарегистрированных при взвешивании во время приготовления состава.

15 *Визуальные наблюдения*

Проводили визуальные наблюдения носителей и составов в каждой временной точке и сравнивали со стандартами цвета.

Анализ вязкости

20
Динамическую вязкость определяли с использованием реометра Anton Paar, оснащенного системой конус-плоскость с диаметром 50 мм и углом конуса 1 градус. После перемешивания на вихревой мешалке составы помещали в центр терморегулируемой измерительной пластины Пельтье. Измерительную систему опускали вниз, оставляя между измерительной системой и измерительной пластиной просвет 0,104 мм. Затем определяли двадцать одну точку измерения вязкости в диапазоне скоростей сдвига 10–1000 с⁻¹. Приведенные данные по вязкости относятся к данным, рассчитанным при скорости сдвига 100 с⁻¹, что соответствует среднему значению плато кривой. Анализ проводили в трех или двух повторах.

30 *IVR*

Отбирали из соответствующего стеклянного флакона 100 мкл испытуемых образцов, предварительно перемешанных на вихревой мешалке, в шприц Codan вместимостью 0,5 мл с иглой калибра 18G. Шприц очищали, взвешивали на весах с обнулением

результата, удаляли иглу и состав непосредственно вводили во флакон, предварительно заполненный 20 мл KRT-1X. После того как происходило осаждение полимера, депо отделяли от шприца и снова взвешивали шприц. Регистрировали массу образца. Испытания IVR проводили в трех повторах, и после образования всех депо стеклянные флаконы помещали на мешалку при 37 °С.

В каждой необходимой временной точке из стеклянного флакона отбирали примерно 2 мл буферного раствора перед полным обновлением буферного раствора. Образцы фильтровали через гидрофильный фильтр с размером пор 0,2 мкм в стеклянный флакон для ВЭЖХ вместимостью 1,5 мл, а затем анализировали с использованием соответствующего метода ЖХ.

В таблице 3 описаны композиции испытанных составов ацетата октреотида.

Таблица 3

Состав	АФИ % (масс./масс.)	P1R4 % (масс./масс.)	dP2R3 % (масс./масс.)	DMCO % (масс./масс.)	Добавочное вспомогательное вещество	Добавочное вспомогательное вещество % (масс./масс.)	Молярное отношение кислота/октреотид
F17	4,3	4,0	16,0	64,2	Памоевая кислота	1,5	1,00
					Пропиленгликоль	10,0	Н/П
F18	4,3	4,0	16,0	60,7	Памоевая кислота	5,0	3,28
					Пропиленгликоль	10,0	Н/П
F19	4,0	10,0	10,0	76,0	-	-	Н/П
F20	4,0	10,0	10,0	74,5	Памоевая кислота	1,5	1,08
F21	4,0	10,0	10,0	72,0	Памоевая кислота	4,0	2,88
F22	4,0	20,0	20,0	56,0	-	-	Н/П
F23	4,0	20,0	20,0	54,5	Памоевая кислота	1,5	1,08
F24	4,0	20,0	20,0	52,0	Памоевая кислота	4,0	2,88
F25	4,3	4,0	16,0	74,2	Памоевая кислота	1,5	1,00
F26	4,3	4,0	16,0	70,7	Памоевая кислота	5,0	3,28
F30	4,3	20,0	20,0	54,4	ДСН	1,1	Н/П
F31	4,3	20,0	20,0	53,8	Докузат	1,9	Н/П
F32	4,3	20,0	20,0	55,1	Салициловая кислота	0,6	1,00

F33	4,3	20,0	20,0	55,5	Муравьиная кислота	0,2	1,00
F34	4,3	20,0	20,0	52,1	SAIB	3,6	<i>Н/П</i>
F35	4,3	20,0	20,0	54,7	BHT	0,9	<i>Н/П</i>
F37	4,3	20,0	20,0	55,3	Щавелевая кислота	0,4	1,00
F38	4,3	20,0	20,0	55,2	Бензойная кислота	0,5	1,00
F39	4,3	4,0	16,0	75,7	-	-	<i>Н/П</i>
F49	4,3	20,0	20,0	54,7	Памоевая кислота	1,0	0,67
F50	4,3	20,0	20,0	54,7	Щавелевая кислота	1,0	2,50
F51	4,3	20,0	20,0	54,7	Муравьиная кислота	1,0	5,00
F52	4,3	20,0	20,0	53,6	Динатриевая соль памоата	2,1	<i>Н/П</i>
F53	4,3	20,0	20,0	55,3	Сульфаминовая кислота	0,4	1,00
F122	4,3	20,0	20,0	54,90	Щавелевая кислота	0,57	1,50
F123	4,3	20,0	20,0	55,67	-	-	<i>Н/П</i>
F124	4,3	20,0	20,0	55,09	Щавелевая кислота	0,77	2,00

Н/П — неприменимо

На фигурах 2–5 представлена степень извлечения лекарственного средства в динамике из испытуемых составов, выдержанных 10 суток при комнатной температуре (КТ). Данные показывают, что только добавление кислот позволяло эффективно снижать ацилирование пептидов с течением времени. В частности, на фигуре 2 представлены результаты, полученные с другими добавочными вспомогательными веществами, для которых степени извлечения пептидов были схожи с таковыми контрольного состава. Как показано на фигуре 3, при фиксированном эквимолярном отношении кислота/пептид значение pK_a кислоты в воде оказывает влияние на степень извлечения лекарственного средства в динамике. Кислоты с $pK_a(H_2O)$ выше 3 (бензойная и муравьиная кислоты) обеспечивали низкую степень извлечения пептидов. Кроме того, как показано на фигуре 4, концентрация кислоты в составах также влияет на степень извлечения лекарственного средства: при тестируемых концентрациях чем выше кислотная нагрузка в составе, тем выше степень извлечения пептида. Как показано на фигуре 5, состояние протонирования добавочного вспомогательного вещества является ключевым фактором, поскольку в случае состава, содержащего соль памоата, улучшения степени извлечения лекарственного средства не наблюдалось.

Результаты 2-месячного исследования в условиях форсированной деградации при 40 °С описаны на фигурах 6 и 7. Хотя через 1 месяц в контрольных составах без кислоты не был обнаружен нативный пептид, все составы, содержащие памоевую кислоту, демонстрировали в конце исследования степень извлечения лекарственного средства выше 80%. При одновременном присутствии 2 нуклеофилов (пропиленгликоля и октреотида) памоевая кислота также значительно улучшает стабильность состава. Более высокий уровень деградации контрольных составов подтверждается снижением их вязкости.

На фигурах 8 и 9 представлены результаты 4-недельного исследования стабильности при 4 °С. В конце исследования не наблюдалось снижения степени извлечения лекарственного средства для составов F122 и F124, содержащих щавелевую кислоту. Менее 20% нативного пептида извлекается из контрольного состава F123 без кислоты. Что касается 2-месячного исследования деградации, его результаты соответствуют уменьшению вязкости контрольного состава в динамике и снижению кумулятивного высвобождения нативного пептида, как показано на фигуре 9. При этом составы, содержащие щавелевую кислоту, демонстрируют воспроизводимые профили высвобождения в начале исследования или через 2 и 4 недели при 4 °С, процент кумулятивного высвобождения нативного пептида из контрольного состава уменьшается через 2 и 4 недели хранения.

Пример 4. Исследования стабильности составов лиотиронина

Также была проведена оценка влияния добавления кислоты на составы лиотиронина. Анализ содержания лекарственного средства проводили, как описано в примере 3, с незначительными модификациями: образцы 200 мг растворяли в мерной колбе вместимостью 20 мл в смеси АСN/H₂O (80/20).

В таблице 4 описаны композиции исследуемых составов лиотиронина.

Таблица 4

Состав	АФИ % (масс./м асс.)	ТС		dP2R3 % (масс./м асс.)	ДМСО % (масс./м асс.)	Добавочно е вспомогат ельное вещество	Добавочно е вспомогат ельное вещество %	Молярное соотношен ие щавелевая кислота/л иотиронин
		тип	% (масс./ма сс.)					

							(масс./масс.)	
F32	1,00	P2R2	10,00	10,00	79,00	-	-	<i>Н/П</i>
F39	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,80	-	-	<i>Н/П</i>
F46	1,00	P2R2	10,00	10,00	78,00	Щавелевая кислота	1,00	8/1
F47	1,00	P2R2	10,00	10,00	78,00	Памоевая кислота	1,00	<i>Н/П</i>
F48	1,00	P2R2	10,00	10,00	78,00	CaCl ₂	1,00	<i>Н/П</i>
F50	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,795	Щавелевая кислота	0,0025	10/100
F51	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,795	Щавелевая кислота	0,005	20/100
F52	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,775	Щавелевая кислота	0,025	1/1
F53	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,75	Щавелевая кислота	0,05	2/1
F54	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,70	Щавелевая кислота	0,10	4/1
F55	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,55	Щавелевая кислота	0,25	10/1
F56	0,20	P2R2	10,00	10,00	79,30	Щавелевая кислота	0,50	20/1
F57	0,20	P1R4	10,00	10,00	79,80	-	-	<i>Н/П</i>
F58	0,20	P1R4	10,00	10,00	79,70	Щавелевая кислота	0,10	4/1
F59	0,20	P1R4	10,00	10,00	79,55	Щавелевая кислота	0,25	10/1

Н/П — неприменимо

Первое испытание было запущено при комнатной температуре для сравнения влияния различных добавочных вспомогательных веществ на степень извлечения АФИ сразу после восстановления состава и через 3, 6 и 24 часа. Содержание добавочного вспомогательного вещества и лиотиронина было фиксированным на уровне 1% (масс./масс.). Количественное определение проводили в двух повторах. Результаты представлены на фигуре 10. Что касается составов октреотида, добавление памоевой или щавелевой кислот приводило к более высокой степени извлечения лекарственного средства в динамике по сравнению с контрольным составом или составом F48,

содержащим CaCl_2 , двухвалентный катион, обычно применяемый для снижения ацилирования молекул.

5 Затем влияние содержания щавелевой кислоты дополнительно оценивали в течение 7 дней на составах, нагруженных 0,2% лиотиронина. Результаты представлены на фигуре 11. В присутствии 0,005–0,50% щавелевой кислоты с течением времени измеряли более высокое содержание лиотиронина. В частности, в составах F55 и F56, содержащих 0,25 и 0,50% щавелевой кислоты, более 95% АФИ были извлечены во всех временных точках.

10

Было запущено 2-недельное исследование краткосрочной стабильности при комнатной температуре и 4 °С с составами, содержащими 0,10 и 0,25% щавелевой кислоты. Определение содержания лекарственного средства, реологию и визуальные обследования проводили на выбранных составах в начале исследования (t_0) и через 3; 7
15 и 14 дней ($t_{3Д}$; $t_{7Д}$ и $t_{14Д}$), как описано в примере 3 и выше. Определение содержания лекарственного средства выполняли в трех повторах, а реологический анализ — в двух повторах. Результаты определения содержания лекарственного средства выражены в виде % извлечения, а референсом служит содержание лекарственного средства, рассчитанное в начале исследования.

20

Значения вязкости всех составов были стабильными на протяжении всего исследования, с отклонением менее чем на 5% от исходного значения во всех временных точках. Окрашивание контрольного состава F57 без щавелевой кислоты отмечали после 3 суток при КТ. Однако в присутствии кислоты или при хранении при 4 °С окрашивание не
25 наблюдалось. На фигуре 12 представлены степени извлечения лекарственного средства через периоды до 2 недель при КТ или 4 °С. В то время как из составов F58 и F59, содержащих щавелевую кислоту, хранившихся при КТ или 4 °С, было извлечено около 95% исходного содержания АФИ, в контрольном составе F57 с течением времени наблюдается снижение степени извлечения лекарственного средства. Несмотря на
30 улучшения при хранении при 4 °С, из F57 через 2 недели не извлекалось почти 20% начальной дозы АФИ. Никаких различий между двумя протестированными уровнями содержания кислоты, 0,10 и 0,25%, не наблюдалось.

Пример 5. Исследование деградации носителя, содержащего спирты

Влияние добавления кислоты на носители, содержащие спирты, оценивали в ходе 4-недельных исследований деградации при 50 °С. Внешний вид и реологию носителей определяли в начале исследования (t_0) и через 2 и 4 недели ($t_{2н}$ и $t_{4н}$), как описано в примере 3.

В таблице 5 представлены композиции испытываемых носителей со спиртами и их соответствующие контроли.

Таблица 5

Носитель	P1R4 % (масс./масс.)	dP2R3 % (масс./масс.)	s4P2R4 % (масс./масс.)	DMCO % (масс./масс.)	Спирт	Спирт % (масс./масс.)	Кислота	Кислота % (масс./масс.)	Молярное соотношение кислота/ОН
V54	10,00	10,00	-	80,00	-	-	-	-	<i>Н/П</i>
V55	20,00	20,00	-	60,00	-	-	-	-	<i>Н/П</i>
V56	-	-	40,00	60,00	-	-	-	-	<i>Н/П</i>
V57	10,00	10,00	-	70,00	ПГ	10,00	-	-	<i>Н/П</i>
V58	20,00	20,00	-	50,00	ПГ	10,00	-	-	<i>Н/П</i>
V59	-	-	40,00	50,00	ПГ	10,00	-	-	<i>Н/П</i>
V60	10,00	10,00	<i>Н/П</i>	79,00	-	-	Памоевая кислота	1,00	<i>Н/П</i>
V61	20,00	20,00	<i>Н/П</i>	59,00	-	-	Памоевая кислота	1,00	<i>Н/П</i>
V62	-	-	40,00	59,00	-	-	Памоевая кислота	1,00	<i>Н/П</i>
V63	10,00	10,00	-	69,00	ПГ	10,00	Памоевая кислота	1,00	2/100
V64	20,00	20,00	-	49,00	ПГ	10,00	Памоевая кислота	1,00	2/100
V65	-	-	40,00	49,00	ПГ	10,00	Памоевая кислота	1,00	2/100
V66	20,00	20,00	-	59,49	-	-	Памоевая кислота	0,51	<i>Н/П</i>

V67	20,00	20,00	-	54,90	-	-	Памоевая кислота	5,10	<i>Н/П</i>
V68	20,00	20,00	-	59,88	-	-	Щавелевая кислота	0,12	<i>Н/П</i>
V69	20,00	20,00	-	59,76	-	-	Щавелевая кислота	0,24	<i>Н/П</i>
V70	20,00	20,00	-	58,82	-	-	Щавелевая кислота	1,18	<i>Н/П</i>
V71	20,00	20,00	-	49,49	ПГ	10,00	Памоевая кислота	0,51	1/100
V72	20,00	20,00	-	44,90	ПГ	10,00	Памоевая кислота	5,10	10/100
V73	20,00	20,00	-	49,88	ПГ	10,00	Щавелевая кислота	0,12	1/100
V74	20,00	20,00	-	49,76	ПГ	10,00	Щавелевая кислота	0,24	2/100
V75	20,00	20,00	-	48,82	ПГ	10,00	Щавелевая кислота	1,18	10/100
V76	20,00	20,00	-	59,84	-	-	Бензойная кислота	0,16	<i>Н/П</i>
V77	20,00	20,00	-	59,82	-	-	Салицилова я кислота	0,18	<i>Н/П</i>
V78	20,00	20,00	-	59,86	-	-	Малоновая кислота	0,14	<i>Н/П</i>

V79	20,00	20,00	-	59,88	-	-	Молочная кислота	0,12	<i>Н/П</i>
V80	20,00	20,00	-	59,87	-	-	Сульфамин овая кислота	0,13	<i>Н/П</i>
V81	20,00	20,00	-	49,84	ПГ	10,00	Бензойная кислота	0,16	1/100
V82	20,00	20,00	-	49,82	ПГ	10,00	Салицилова я кислота	0,18	1/100
V83	20,00	20,00	-	49,86	ПГ	10,00	Малоновая кислота	0,14	1/100
V84	20,00	20,00	-	49,88	ПГ	10,00	Молочная кислота	0,12	1/100
V85	20,00	20,00	-	49,87	ПГ	10,00	Сульфамин овая кислота	0,13	1/100
V86	20,00	20,00	-	59,74	-	-	Памоевая кислота	0,26	<i>Н/П</i>
V87	20,00	20,00	-	59,95	-	-	Памоевая кислота	0,05	<i>Н/П</i>
V88	20,00	20,00	-	59,94	-	-	Щавелевая кислота	0,06	<i>Н/П</i>
V89	20,00	20,00	-	59,99	-	-	Щавелевая кислота	0,01	<i>Н/П</i>

V90	20,00	20,00	-	59,91	-	-	Салициловая кислота	0,09	<i>Н/П</i>
V91	20,00	20,00	-	59,98	-	-	Салициловая кислота	0,02	<i>Н/П</i>
V92	20,00	20,00	-	49,74	ПГ	10,00	Памоевая кислота	0,26	0,5/100
V93	20,00	20,00	-	49,95	ПГ	10,00	Памоевая кислота	0,05	0,1/100
V94	20,00	20,00	-	49,94	ПГ	10,00	Щавелевая кислота	0,06	0,5/100
V95	20,00	20,00	-	49,99	ПГ	10,00	Щавелевая кислота	0,01	0,1/100
V96	20,00	20,00	-	49,91	ПГ	10,00	Салициловая кислота	0,09	0,5/100
V97	20,00	20,00	-	49,98	ПГ	10,00	Салициловая кислота	0,02	0,1/100
V103	20,00	20,00	-	50,00	ПЭГ1000	10,00	-	-	<i>Н/П</i>
V104	20,00	20,00	-	50,00	MeOH	10,00	-	-	<i>Н/П</i>
V105	20,00	20,00	-	49,999	ПЭГ1000	10,00	Щавелевая кислота	0,001	0,1/100
V106	20,00	20,00	-	49,99	ПЭГ1000	10,00	Щавелевая кислота	0,01	1/100
V107	20,00	20,00	-	49,95	ПЭГ1000	10,00	Щавелевая кислота	0,05	5/100

V108	20,00	20,00	-	49,97	MeOH	10,00	Щавелевая кислота	0,03	0,1/100
V109	20,00	20,00	-	49,72	MeOH	10,00	Щавелевая кислота	0,28	1/100
V110	20,00	20,00	-	49,60	MeOH	10,00	Щавелевая кислота	1,40	5/100

Н/П — неприменимо

Окрашивания испытуемых носителей не наблюдалось.

На фигурах 13–21 представлены результаты, полученные при проведении реологического анализа. Можно видеть, что добавление спирта оказывает сильное влияние на вязкость носителя и, следовательно, на стабильность полимера. Однако при добавлении кислоты это снижение вязкости ограничено, несмотря на то, что молярное соотношение кислота/спирт равно или ниже 5/100. Очень низкие количества кислот, такие как 0,01% (масс./масс.) щавелевой кислоты, эффективно уменьшали снижение вязкости, индуцированное спиртом. Для достижения существенной защиты от деградации количество кислоты необходимо регулировать в зависимости от спирта, как показано на фигурах 20 и 21 для случая с ПЭГ1000 и метанолом.

На фигуре 18, в частности, проиллюстрировано влияние характеристик кислоты: при сравнении кислот со схожей молекулярной массой, но различной $pK_a(H_2O)$, можно заключить, что чем ниже $pK_a(H_2O)$, тем ниже деградация полимера. Точнее, параметром, приводящим к снижению деградации, по-видимому, является $pK_a(DMSO)$, как можно видеть на фигуре 19, где салициловая, памоевая, щавелевая и сульфаминовая кислоты дают схожие результаты, несмотря на то, что их $pK_a(H_2O)$ варьирует от 2,79 до 0,99.

20 Пример 6. Исследования деградации и стабильности составов эсциталопрама

Исследования форсированной деградации и стабильности проводили на составах эсциталопрама в форме свободного основания или оксалата эсциталопрама, как подробно описано в таблице 6 и в соответствии с примером 3 с незначительными изменениями. Содержание лекарственного средства определяли в образцах, растворенных в 20 мл смеси ACN/H₂O (70/30), и формировали депо *in vitro* в желатиновых капсулах размера 00 перед переносом во флакон, предварительно заполненный 20 мл PBS-1X.

30

Таблица 6

Исследование деградации			Исследование стабильности		
Временные точки	Температура	Анализ	Временные точки	Температура	Анализ

t0; t1н; t2н	80 °С	Количественное определение, реология, визуальные наблюдения	t0; t2н; t4н	КТ, 4 °С*	Количественное определение, реология, визуальные наблюдения, IVR
--------------	-------	---	--------------	-----------	--

* только для временной точки t4н

В таблице 7 описаны композиции испытуемых составов эсциталопрама.

Таблица 7

Состав	АФИ	АФИ % (масс./масс.)	P1R4 % (масс./масс.)	dP2R3 % (масс./масс.)	ДМСО % (масс./масс.)	Щавелевая кислота % (масс./масс.)	Молярное соотношение щавелевая кислота/эсциталопрам
F111	Эсциталопрам в форме основания	5,00	15,00	15,00	65,00	-	<i>Н/П</i>
F112	Оксалат эсциталопрама	6,40	15,00	15,00	63,60	-	<i>Н/П</i>
F114	Эсциталопрам в форме основания	5,00	15,00	15,00	64,999	0,001	0,1/100
F115	Эсциталопрам в форме основания	5,00	15,00	15,00	64,99	0,01	1/100
F116	Эсциталопрам в форме основания	5,00	15,00	15,00	63,31	1,39	1/1
F117	Эсциталопрам в форме	5,00	15,00	15,00	62,22	2,78	2/1

	основания						
F118	Эсциталопрам в форме основания	5,00	15,00	15,00	62,92	2,08	1,5/1
F119	Эсциталопрам в форме основания	5,00	15,00	15,00	64,31	0,69	0,5/1

Н/П — неприменимо

В то время как при сравнении с контрольным составом F111 с эсциталопрамом в форме свободного основания наблюдалось сильное окрашивание через 2 недели при 80 °С или 4 недели при комнатной температуре, добавление избытка щавелевой кислоты (F117 и F118) приводило к снижению окрашивания состава.

Независимо от условий испытания, степени извлечения препарата оставались стабильными, с отклонением менее 5% от значений, измеренных в начале исследования. Для всех составов наблюдалось снижение вязкости. Наименьшее снижение вязкости было получено в контрольном составе оксалата эсциталопрама и составе с щавелевой кислотой в молярном соотношении 1,5/1 с эсциталопрамом (F118). На фигурах 22 и 23 представлены результаты реологического анализа при 80 °С и КТ соответственно.

В то время как контрольный состав F111 со свободным основанием эсциталопрама без кислоты характеризуется сильным снижением вязкости примерно на 25% от первоначального значения через 4 недели при КТ или 4 °С, в присутствии щавелевой кислоты деградация сильно снижается и является схожей с таковой в контрольном составе оксалата эсциталопрама (F112).

Профили высвобождения *in vitro* для F112 и F118 после 2 или 4 недель хранения схожи с профилями, полученными в начале исследования. Напротив, как показано на фигуре 24, профиль высвобождения для F111 немного ускоряется с течением времени и имеет более высокую вариабельность между повторными измерениями в ранних временных точках.

Пример 7. Исследования деградации и стабильности составов аторвастатина

Исследования форсированной деградации и стабильности проводили на составах аторвастатина кальция тригидрата, как подробно описано в таблице 8 и в соответствии с примером 3 с незначительными изменениями. Содержание лекарственного средства определяли в образцах, растворенных в 40 мл смеси АСN/Н₂O (50/50), и формировали депо *in vitro* в желатиновых капсулах размера 00 перед переносом во флакон, предварительно заполненный 40 мл PBS-1X + 1% Tween 80.

Таблица 8

Исследование деградации			Исследование стабильности		
Временные точки	Температура	Анализ	Временные точки	Температура	Анализ
t ₀ ; t _{1н} ; t _{2н}	50 °С	Количественное определение, визуальные наблюдения	t ₀ ; t _{2н} ; t _{4н}	КТ	Количественное определение, реология, визуальные наблюдения, IVR

В таблице 9 описаны композиции исследуемых составов аторвастатина.

10

Таблица 9

Объект испытаний	Аторвастатин % (масс./масс.)	P1R6 % (масс./масс.)	Тип ДС	ДС % (масс./масс.)	s4P2R3 % (масс./масс.)	Тип растворителя	Растворитель % (масс./масс.)	Щавелевая кислота % (масс./масс.)	Молярное отношение щавелевая кислота/аторвастатин
F125	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	60,40	-	Н/П
F126	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	60,39	0,01	1/100
F127	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	60,27	0,13	10/100
F128	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	59,73	0,67	50/100
F129	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	59,06	1,34	1/1
F130	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	57,72	2,68	2/1
F131	19,60	-	-	-	20,00	ДМСО	60,40	-	Н/П
F132	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	59,56	0,84	60/100
F133	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	59,42	0,98	70/100
F134	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	59,28	1,12	80/100
F135	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	59,14	1,26	90/100
F136	19,60	-	-	-	20,00	ДМСО	59,28	1,12	80/100
F137	19,60	-	dP2R3	20,0	-	ДМСО	60,40	-	Н/П

F138	19,60	-	dP2R3	20,0	-	ДМСО	59,28	1,12	80/100
F139	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	НМП	60,40	-	Н/П
F140	19,60	10,00	dP1R4	10,0	-	НМП	59,28	1,12	80/100
F141	9,80	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	70,20	-	Н/П
F142	9,80	10,00	dP1R4	10,0	-	ДМСО	69,57	0,63	90/100
F143	19,60	-	-	-	-	ДМСО	80,40	-	Н/П
F144	19,60	-	-	-	-	ДМСО	79,28	1,12	80/100

Н/П — неприменимо

На фигурах 25–29 представлены результаты, полученные при 2-недельной форсированной деградации при 50 °С. Можно наблюдать, что добавление щавелевой кислоты в молярном соотношении щавелевая кислота/аторвастатин от 50/100 до 100/100 со временем увеличивает степень извлечения АФИ в динамике. Хотя тип и/или структура сополимера ПЭГ-ПМК не влияли на уровень деградации, тип растворителя, а также исходное содержание АФИ приводили к различным уровням извлечения.

На фигурах 30–32 представлены результаты, полученные в 4-недельном исследовании стабильности при КТ. В присутствии щавелевой кислоты наблюдается явное улучшение стабильности состава. Разница всего в 0,14% щавелевой кислоты также оказывала влияние, при этом более высокая степень извлечения лекарственного средства и меньшее снижение вязкости были измерены в составе, содержащем больше щавелевой кислоты. Профили высвобождения *in vitro* для составов F134 и F135, содержащих щавелевую кислоту, были схожими в динамике. В отличие от этого, как показано на фигуре 32, деградация контрольного состава F125 приводила к ускорению высвобождения оставшегося АФИ после 2 или 4 недель хранения.

Пример 8. Фармакокинетическое (ФК) исследование составов ацетата октреотида

Выбранные составы ацетата октреотида испытывали в фармакокинетическом исследовании на взрослых самцах крыс. Лекарственные препараты, содержащие 2 мг октреотида, вводили крысам подкожно в межлопаточную область с использованием шприцев вместимостью 1 мл Soft Ject и игл Terumo® калибра 23G (1 дюйм, 0,6 × 25 мм). Объемы введенного состава были фиксированными на уровне 90 мкл. Образцы крови собирали в пробирки с ЭДТА перед инъекцией и в разных временных точках: 0,5 ч, 1 ч, 3 ч, 8 ч, 24 ч, 48 ч, 96 ч, 168 ч, 240 ч, 336 ч, 504 ч и 672 ч после введения дозы. Образцы

крови центрифугировали и собирали плазму из каждой временной точки. Проводили анализ образцов плазмы методом ЖХ/МС/МС для количественного определения АФИ.

В таблице 10 описаны композиции составов.

5

Таблица 10

Состав	АФИ % (масс./масс.)	P1R6 % (масс./масс.)	dP2R3 % (масс./масс.)	DMCO % (масс./масс.)	Вспомогательное вещество	Вспомогательное вещество % (масс./масс.)
F162	2,2	11,0	33,0	53,3	CaCl ₂	0,5
F165	2,2	10,9	32,8	53,2	Памоевая кислота	0,8

Рассчитанные ФК параметры подробно описаны в таблице 11.

10 На фигуре 33 изображены профили высвобождения, полученные *in vivo*. Данные показывают, что схожие профили получены для составов, содержащих памоевую кислоту или CaCl₂, причем две кривые накладываются друг на друга в большинстве временных точек.

Таблица 11

ФК параметры	Животное/группа	t _{макс} ⁽¹⁾ (ч)	C _{макс} ⁽²⁾ (нг/мл)	AUC _{0-t_{Дпосл}} ⁽²⁾⁽³⁾ (нг·ч/мл)
F162	4	1,5	280	5034
F165	4	1,5	281	4003

15 Пример 9. ФК исследования и исследования местной токсичности составов ацетата октреотида

20 Было проведено второе фармакокинетическое исследование продолжительностью 10 дней на взрослых самцах крыс с применением составов F122 и F123 (см. подробное описание композиции в примере 3). Лекарственные препараты, содержащие примерно 4,5 мг октреотида, вводили крысам подкожно в межлопаточную область с использованием шприцев вместимостью 1 мл Soft Ject и игл Terumo® калибра 23G (5/8 дюйма, 0,6 × 16 мм). Объемы введенного состава были фиксированными на

уровне 100 мкл. Образцы крови собирали в пробирки с ЭДТА перед инъекцией и в разных временных точках: 0,5 ч, 1 ч, 3 ч, 8 ч, 24 ч, 48 ч, 96 ч, 168 ч и 240 ч после введения дозы. Двух животных из каждой группы умерщвляли через 3 дня после инъекции, и перед эвтаназией проводили дополнительное взятие крови во временной точке 72 часа (ДЗ). Образцы крови центрифугировали и собирали плазму из каждой временной точки. Проводили анализ образцов плазмы методом ЖХ/МС/МС для количественного определения АФИ.

После эвтаназии места инъекций иссекали и фиксировали формалином. Срезы эксплантатов окрашивали гематоксилином и эозином и проводили гистопатологический анализ посредством микроскопического наблюдения, осуществляемого экспертами-патофизиологами.

При гистопатологическом анализе между контрольным составом F123 и составом F122, содержащим щавелевую кислоту, не наблюдалось значимых различий, что свидетельствует о хорошей переносимости того количества кислоты, которое применяется в составе.

На фигуре 34 изображены профили высвобождения, полученные *in vivo*. Данные указывают на то, что достигнуто контролируемое высвобождение из обоих составов, и что присутствие щавелевой кислоты в составе индуцировало более высокий начальный стремительный подъем с последующим более низким уровнем высвобождения.

20

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция, содержащая или состоящая из:
 - a) по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира, причем указанный сополимер имеет формулу:



где В представляет собой простой полиэфир и содержит полиэтиленгликоль (ПЭГ), каждый А представляет собой сложнополиэфирный луч, и n представляет собой целое число от 1 до 8;

- b) по меньшей мере одного нуклеофильного соединения;
 - c) по меньшей мере одного органического растворителя; и
 - d) до 10% (масс./масс.) по меньшей мере одного кислотного соединения, имеющего $pK_a(H_2O)$ меньше 3.

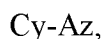
2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где указанный по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) выбран из:

- i. многолучевого сополимера, содержащего от 3 до 8 сложнополиэфирных лучей, прикрепленных к центральному ядру, которое представляет собой многолучевой простой полиэфир, содержащий ПЭГ, и при этом каждый простополиэфирный луч содержит от 2 до 150 повторяющихся звеньев этиленоксида, и каждый сложнополиэфирный луч содержит от 4 до 200 повторяющихся звеньев; и
 - ii. трехблочного сополимера, имеющего формулу:



где А представляет собой сложный полиэфир, В представляет собой ПЭГ, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, и w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, причем $v = x$ или $v \neq x$; и

- iii. двухблочного сополимера, имеющего формулу:



где А представляет собой сложный полиэфир, С представляет собой ПЭГ с концевой блокирующей группой, и y и z представляют собой число

повторяющихся звеньев, причем у находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000;

iv. или любой их комбинации.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или п. 2, где каждое из по меньшей мере одного кислотного соединения имеет $pK_a(H_2O)$ от -15,00 до 2,97, необязательно от примерно -3,00 до примерно 2,90, необязательно от примерно 0,50 до примерно 2,75, необязательно от примерно 1,40 до примерно 2,75.
4. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, являющаяся жидкой при комнатной температуре и образующая полутвердый или твердый имплантат при инъекции в водную среду.
5. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанное кислотное соединение d) представляет собой неорганическую кислоту или карбоновую кислоту, необязательно поликарбоновую кислоту, необязательно ди- или трикарбоновую кислоту.
6. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где кислотное соединение d) выбрано из аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, дигидроксифумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, щавелевоуксусной кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, фталевой кислоты, пировиноградной кислоты, сульфоновой кислоты, серной кислоты, винной кислоты, цитраконовой кислоты, метилфосфоновой кислоты, этилфосфоновой кислоты, пропилфосфоновой кислоты, бутилфосфоновой кислоты, пентилфосфоновой кислоты, гексилфосфоновой кислоты, гептилфосфоновой, октилфосфоновой кислоты, никотиновой кислоты, йодистоводородной кислоты, хромовой кислоты, трифторметансульфоновой кислоты, трихлоруксусной кислоты, дихлоруксусной кислоты, бромуксусной кислоты, хлоруксусной кислоты, циануксусной кислоты, 2-хлорпропановой кислоты, 2-хлорбутановой кислоты, 4-цианбутановой кислоты, перхлорной кислоты, фосфорной кислоты или их комбинации.
7. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где кислотное соединение d) выбрано из аспарагиновой кислоты,

бензолсульфоновой кислоты, гентизиновой кислоты, дигидроксифумаровой кислоты, хлористоводородной кислоты, бромистоводородной кислоты, малеиновой кислоты, малоновой кислоты, метансульфоновой кислоты, азотной кислоты, щавелевой кислоты, щавелевоуксусной кислоты, памоевой кислоты, фосфорной кислоты, фталевой кислоты, пировиноградной кислоты, сульфоновой кислоты, серной кислоты или винной кислоты или их комбинации, предпочтительно салициловой кислоты, щавелевой кислоты, малоновой кислоты, сульфаминовой кислоты, памоевой кислоты или любой их комбинации.

8. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где сложный полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК), поли-(D,L-молочно-ко-гликолевую кислоту) (ПМГК) или поли-(ε-капролактон-ко-молочную кислоту) (ПКМК).
9. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–8, где указанный полиэтиленгликоль с концевой блокирующей группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.
10. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–9, где сложный полиэфир сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой поли-(D,L-молочную кислоту) (ПМК).
11. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой многолучевой сополимер i), имеющий молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.
12. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где если сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) является многолучевым сополимером i), центральное ядро представляет собой многолучевой простой полиэфир, который может быть получен из ПЭГ и полиола.
13. Композиция по п. 12, где указанный полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы, необязательно при этом полиол представляет собой углеводород, замещенный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами.

14. Композиция по п. 12 или п. 13, где указанный полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит, триметилпропан (ТМП), глицерин, эритрит, ксилит, ди(триметилпропан (диТМП), сорбит или инозит.
15. Композиция по любому из пп. 12–14, где указанный полиол дополнительно содержит одну или более простозэфирных групп.
16. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–10, где указанный по меньшей мере один сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой смесь трехблочного сополимера ii) и двухблочного сополимера iii).
17. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–10 и 16, где молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для трехблочного сополимера ii) составляет от 0,5 до 22, предпочтительно от 0,5 до 10, наиболее предпочтительно от 1 до 6.
18. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–10 и 15 или 16, где молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющему звену для двухблочного сополимера iii) составляет от 0,8 до 15, предпочтительно от 1 до 10.
19. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанное нуклеофильное соединение б) содержит одну или более функциональных групп, выбранных из -SH, -OH, первичного амина, вторичного амина, третичного амина и их комбинаций.
20. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой активный фармацевтический ингредиент.
21. Фармацевтическая композиция по п. 20, характеризующаяся тем, что указанный активный фармацевтический ингредиент представляет собой свободное основание или соль кислоты, имеющей $pK_a(H_2O)$ больше 3.
22. Фармацевтическая композиция по п. 20 или п. 21, где указанный активный фармацевтический ингредиент представляет собой ацетат октреотида, лиотиронин, свободное основание эсциталопрама, аторвастатина кальция тригидрат или их комбинацию.

23. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–19, где указанное нуклеофильное соединение не является активным фармацевтическим ингредиентом, и при этом указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один активный фармацевтический ингредиент.
24. Фармацевтическая композиция по п. 23, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой спирт, необязательно C_1 – C_8 спирт, необязательно глицерин, сорбит, метанол, этанол, пропандиол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, предпочтительно метанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или их производные или смеси.
25. Фармацевтическая композиция по п. 23, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой сахарид, дисахарид или полисахарид, необязательно сахарозу, декстрозу, циклодекстрин, хитозан или их смеси.
26. Фармацевтическая композиция по п. 23, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой аминокислоту, пептид или полипептид, необязательно лизин, аргинин, гистидин или серин.
27. Фармацевтическая композиция по п. 23, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой воду.
28. Фармацевтическая композиция по п. 23, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой дополнительный органический растворитель, необязательно пирролидон-2, гликофуrol, пиридин, нитрометан, триэтиламин, N,N-диметиланилин, N,N-диэтилдеканамид, N,N-диметилдоктанамид, 2,4,6-коллидин или их смеси.
29. Фармацевтическая композиция по пп. 23–28, где указанное нуклеофильное соединение б) представляет собой усилитель растворимости, пороген или модификатор фазового обмена.
30. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанный по меньшей мере один органический растворитель с) выбран из группы, состоящей из бензилового спирта, бензилбензоата, диметилизосорбида (ДМИ), диметилсульфоксида (ДМСО), этилацетата, этилбензоата, этиллактата, глицеролформаль, метилэтилкетона, метилизобутилкетона, N-этил-2-пирролидона, N-метил-2-пирролидинона (НМП), пирролидона-2, триацетина, трибутирина, трипропиона, гликофуrolа или их смеси, предпочтительно ДМСО, НМП и их смесей.

31. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 1–30, где кислотное соединение d) имеет pK_a (ДМСО) ниже 10, предпочтительно ниже 8.
32. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где количество по меньшей мере одного кислотного соединения d) составляет от 0,005% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,55% (масс./масс.) до 10% (масс./масс.) или от 0,005% (масс./масс.) до 0,45% (масс./масс.), предпочтительно от 0,01% (масс./масс.) до 4,0% (масс./масс.) от всей композиции.
33. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где молярное количество кислотного соединения d) составляет от 0,05% до 300% относительно молярного количества нуклеофильного соединения b), предпочтительно от 0,1% до 250%.
34. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанное нуклеофильное соединение b) содержит по меньшей мере одну группу -ОН, и при этом молярное количество кислотного соединения d) равно или ниже 100% относительно молярного количества нуклеофильного соединения, предпочтительно от 0,05% до 100% относительно молярного количества нуклеофильного соединения.
35. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где указанное нуклеофильное соединение b) содержит по меньшей мере одну азотсодержащую реакционноспособную группу, такую как первичный или вторичный амин, и при этом молярное количество указанного кислотного соединения d) равно 100% или больше относительно молярного количества указанного нуклеофильного соединения, предпочтительно от 100% до 300% относительно количества указанного нуклеофильного соединения.
36. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где общее количество сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а) составляет от 2% (масс./масс.) до 80% (масс./масс.), необязательно от 10 до 50% (масс./масс.), необязательно от 20 до 40% (масс./масс.) от всей композиции.
37. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–15 или 19–36, где сополимер простого полиэфира и сложного полиэфира а) представляет собой многолучевой сополимер i), и количество многолучевого сополимера

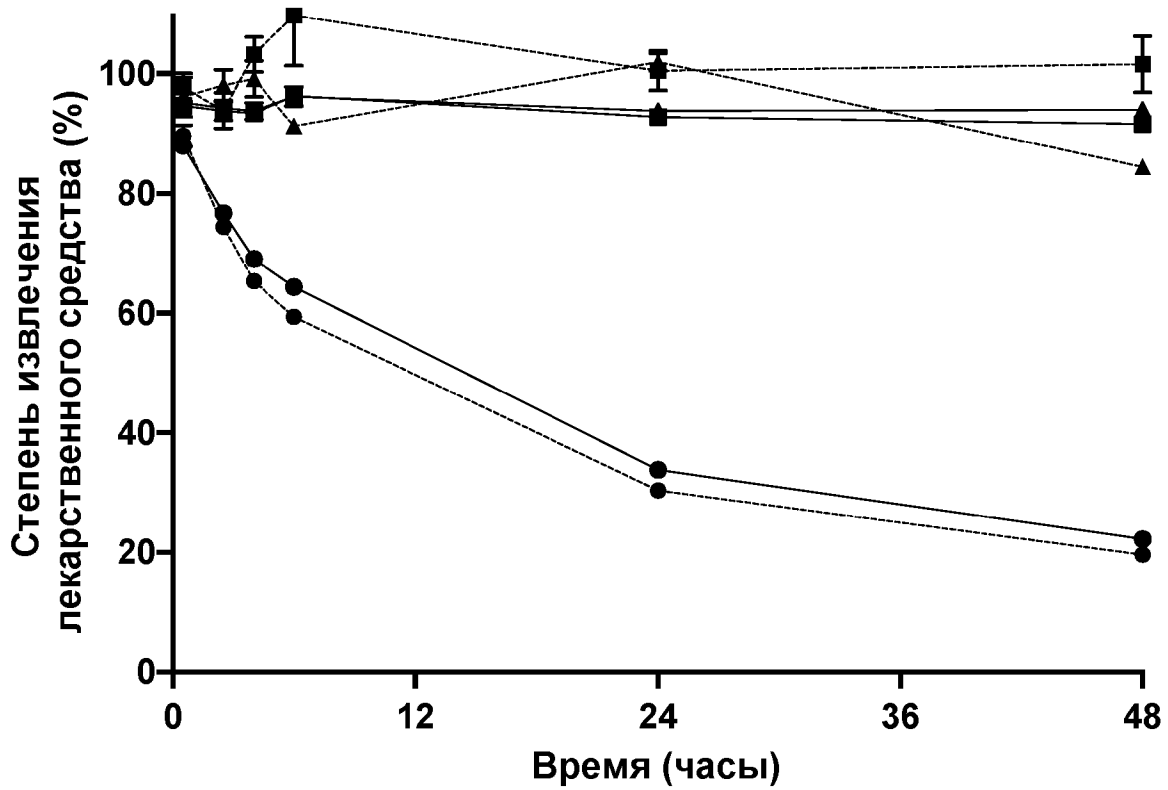
- составляет от 20 до 60% (масс./масс.), необязательно от 20 до 50% (масс./масс.) от всей композиции.
38. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 2–10 или 16–36, где количество двухблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции; и количество трехблочного сополимера составляет от 2 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 30% (масс./масс.), необязательно от 10 до 20% (масс./масс.) от всей композиции.
39. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 20–38, где количество активного фармацевтического ингредиента составляет от 0,05% (масс./масс.) до 60% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 20% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 10% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 5% (масс./масс.), необязательно от 0,05 до 2% (масс./масс.) от всей композиции.
40. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где количество органического растворителя составляет по меньшей мере 20% (масс./масс.) от всей композиции, необязательно от 20 до 80% (масс./масс.), необязательно от 20 до 60% (масс./масс.).
41. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, являющаяся стабильной в течение по меньшей мере 2 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно в течение по меньшей мере 4 недель хранения при комнатной температуре или при температуре от 2 до 8 °С.
42. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где концентрация активного фармацевтического ингредиента в композиции снижается менее чем на 20%, предпочтительно менее чем на 10%, более предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С относительно первоначально составленной композиции.
43. Фармацевтическая композиция по любому из предыдущих пунктов, где динамическая вязкость композиции снижается менее чем на 10%, предпочтительно менее чем на 5% после 2 недель хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С, предпочтительно 4 недель

хранения при комнатной температуре или температуре от 2 до 8 °С по сравнению с первоначально составленной композицией.

44. Способ получения фармацевтической композиции, описанной в любом из пп. 1–43, включающий следующие этапы или состоящий из следующих этапов:
- i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а), определенного в любом из предшествующих пунктов, в по меньшей мере одном органическом растворителе с);
 - ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного в любом из пп. 1–43, и по меньшей мере одного нуклеофильного соединения b), определенного в любом из пп. 1–43, необязательно при этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент; и
 - iii. гомогенизация продукта этапа ii) с получением таким образом фармацевтической композиции.
45. Способ по п. 44, где указанные по меньшей мере одно кислотное соединение и по меньшей мере одно нуклеофильное соединение не образуют соль или комплекс перед этапом ii).
46. Способ по п. 44 или п. 45, где указанное по меньшей мере одно кислотное соединение и по меньшей мере одно нуклеофильное соединение не приводят в контакт или не смешивают друг с другом перед этапом ii).
47. Способ по любому из пп. 44–46, где этап ii) состоит из смешивания компонентов за один этап.
48. Способ получения фармацевтической композиции, описанной в любом из пп. 1–43, включающий следующие этапы или состоящий из следующих этапов:
- i. растворение по меньшей мере одного сополимера простого полиэфира и сложного полиэфира а), определенного в любом из предшествующих пунктов, в по меньшей мере одном органическом растворителе с);
 - ii. добавление к продукту этапа i) по меньшей мере одного кислотного соединения d), определенного в любом из пп. 1–47, или по меньшей мере одного нуклеофильного соединения b), определенного в любом из пп. 1–47, и последующая гомогенизация продукта;

- iii. если на этапе ii) добавляют по меньшей мере одно кислотное соединение d), то затем добавляют по меньшей мере одно нуклеофильное соединение b), определенное в любом из пп. 1–47; или если на этапе ii) добавляют по меньшей мере одно нуклеофильное соединение b), то затем добавляют по меньшей мере одно кислотное соединение d), определенное в любом из пп. 1–47; и
 - iv. гомогенизация продукта этапа iii) с получением таким образом фармацевтической композиции; необязательно при этом нуклеофильное соединение b) представляет собой активный фармацевтический ингредиент.
49. Способ по любому из пп. 44–48, где указанное нуклеофильное соединение не является активным фармацевтическим ингредиентом, и активный фармацевтический ингредиент добавляют после этапа i).
50. Способ по любому из пп. 44–49, где активный фармацевтический ингредиент предварительно растворяют в органическом растворителе c).
51. Способ по пп. 44–50, где кислотное соединение d) предварительно растворяют в органическом растворителе c).
52. Способ по любому из пп. 44–51, где указанное нуклеофильное соединение b) предварительно растворяют в органическом растворителе c).
53. Способ по любому из пп. 44–52, где фармацевтическую композицию, полученную на этапе iii) или iv, фильтруют.
54. Фармацевтическая композиция, которая может быть получена или получена способом по любому из пп. 44–53.

ФИГУРА 1



— 20% нагрузка полимера

● F19: 4,0% октреотид_10,0% P1R4_10,0% dP2R3

■ F20: 4,0% октреотид_10,0% P1R4_10,0% dP2R3_1,5% памоевая кислота

▲ F21: 4,0% октреотид_10,0% P1R4_10,0% dP2R3_4,0% памоевая кислота

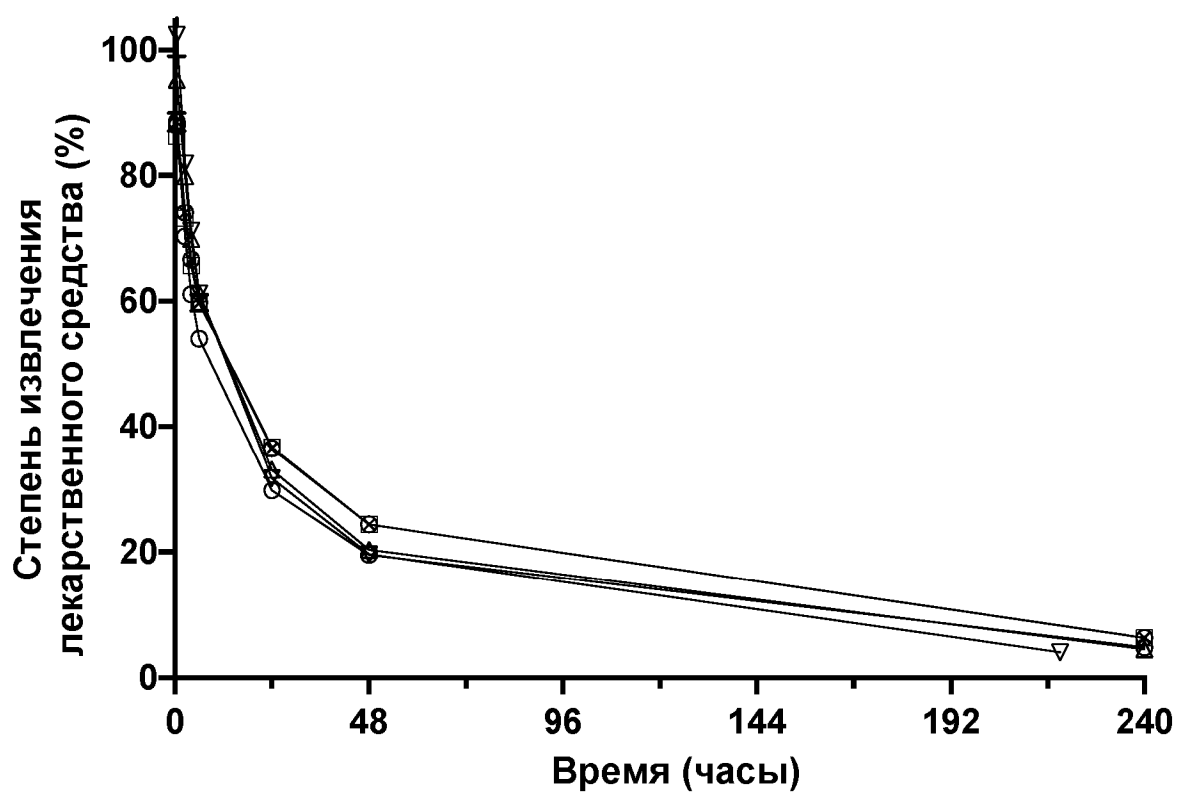
....40% нагрузка полимера

● F22: 4,0% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3

■ F23: 4,0% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,5% памоевая кислота

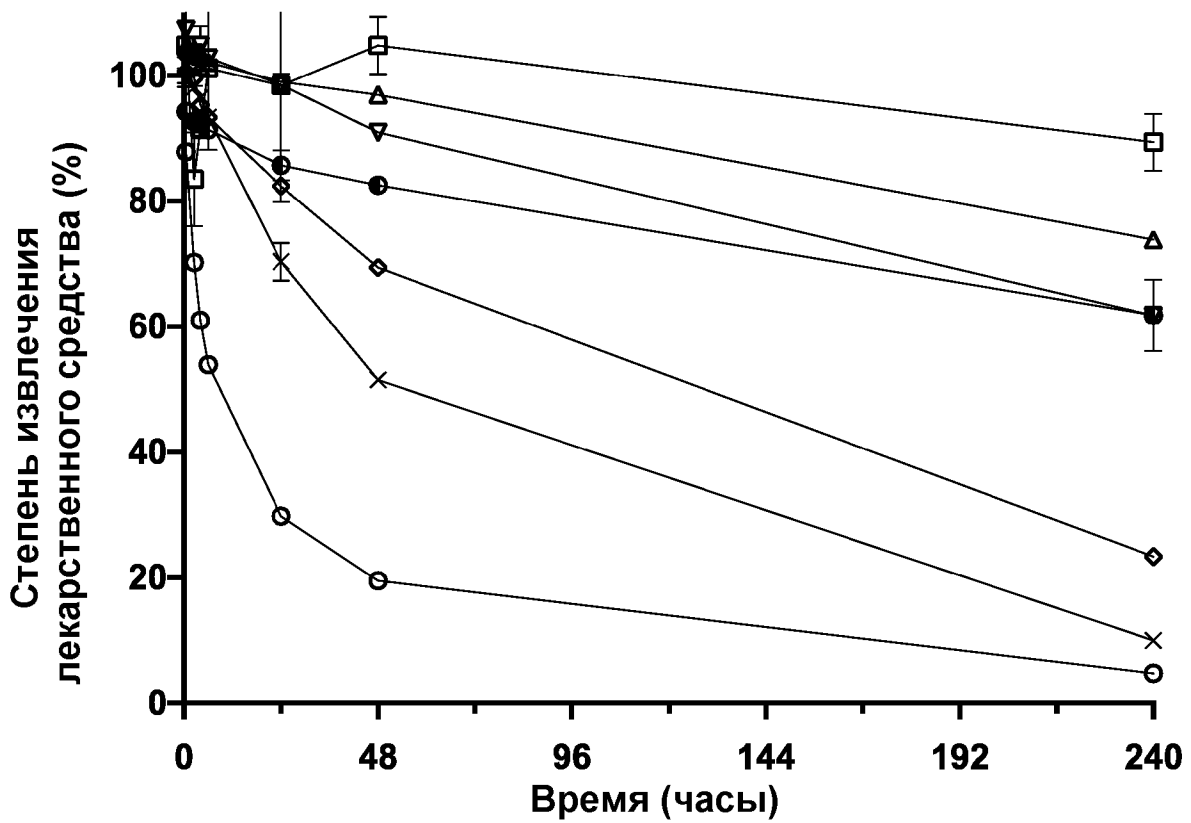
▲ F24: 4,0% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_4,0% памоевая кислота

ФИГУРА 2



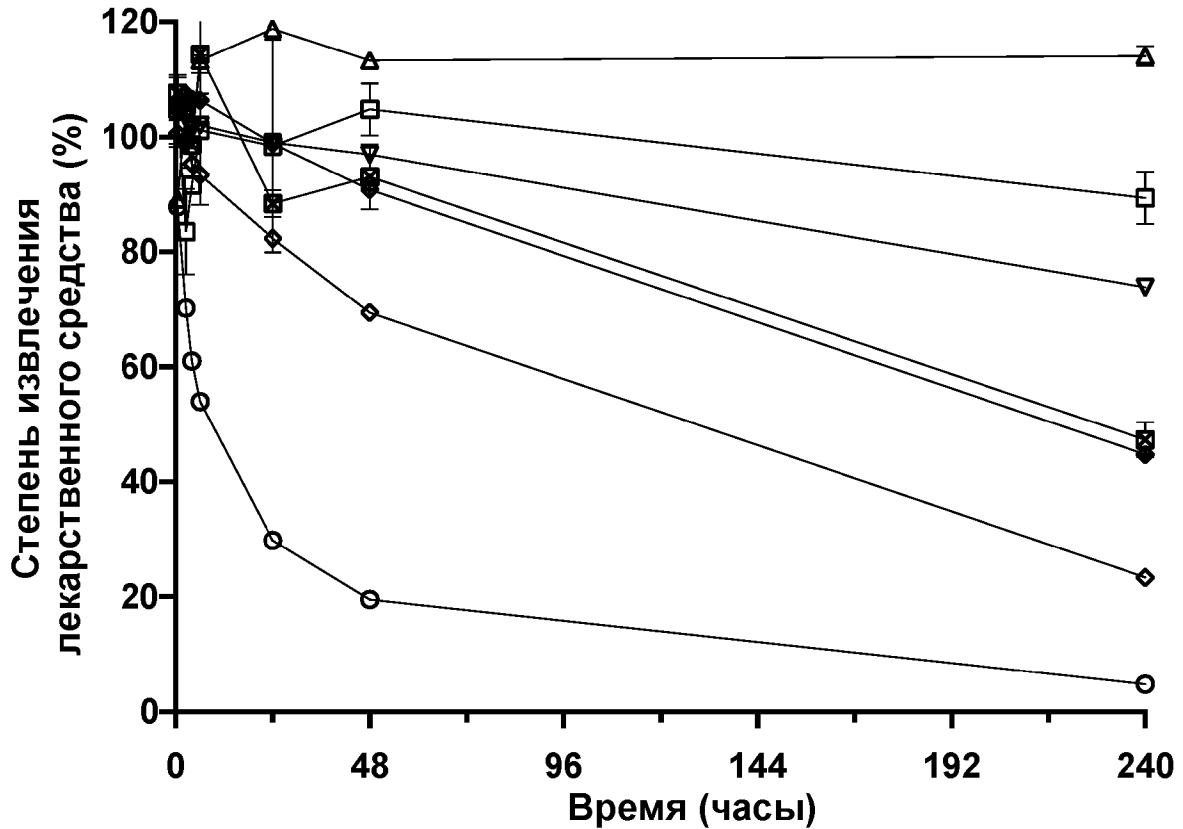
- ⊖ F22: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3
- ⊗ F30: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,1% ДСН
- ⊕ F31: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,9% докузат
- △ F34: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_3,6% SAIB
- ▽ F35: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1% ВНТ

ФИГУРА 3



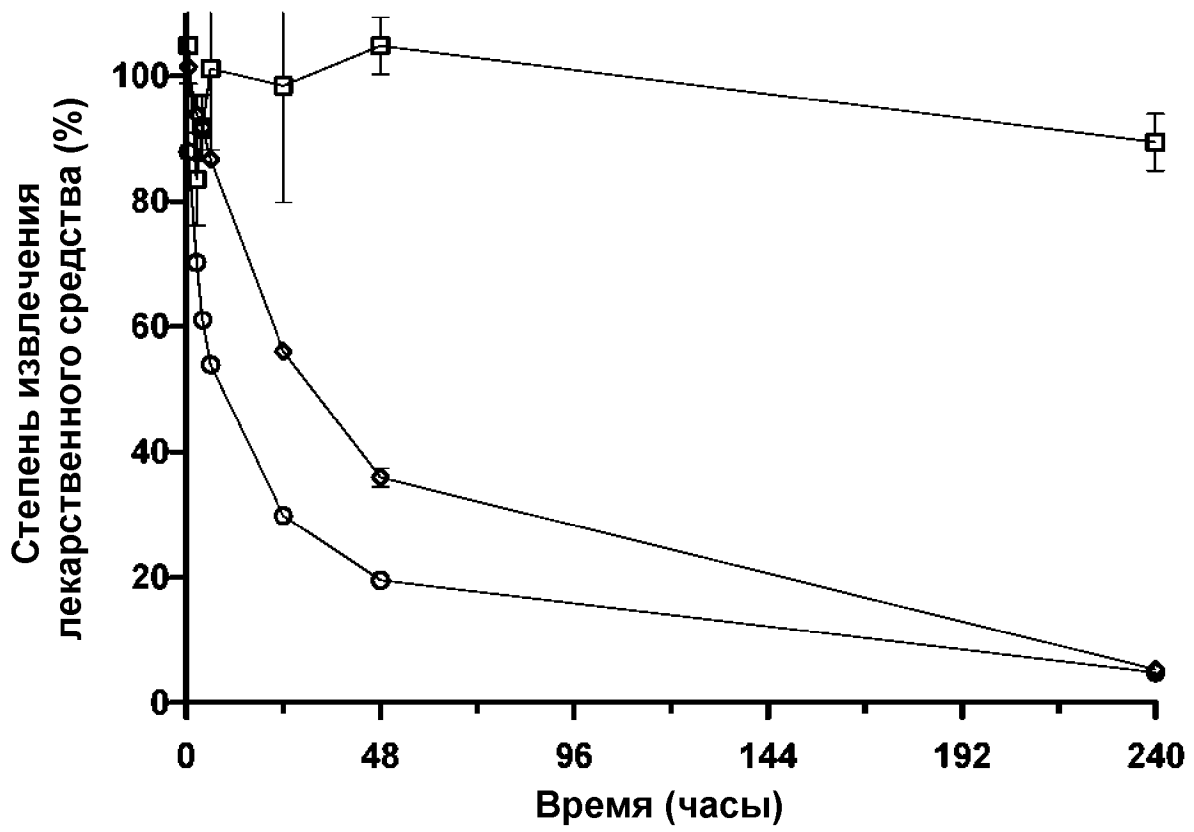
- F22: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3
- F23: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,6% памоевая кислота
- F32: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,6% салициловая кислота
- ◇ F33: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,2% муравьиная кислота
- ▲ F37: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,4% щавелевая кислота
- × F38: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,5% бензойная кислота
- ▽ F53: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,4% сульфамин. кислота

ФИГУРА 4



- F22: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3
- F23: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,6% памоевая кислота
- ◇ F33: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,2% муравьиная кислота
- ▽ F37: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,4% щавелевая кислота
- F49: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% памоевая кислота
- △ F50: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% щавелевая кислота
- ◆ F51: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% муравьиная кислота

ФИГУРА 5

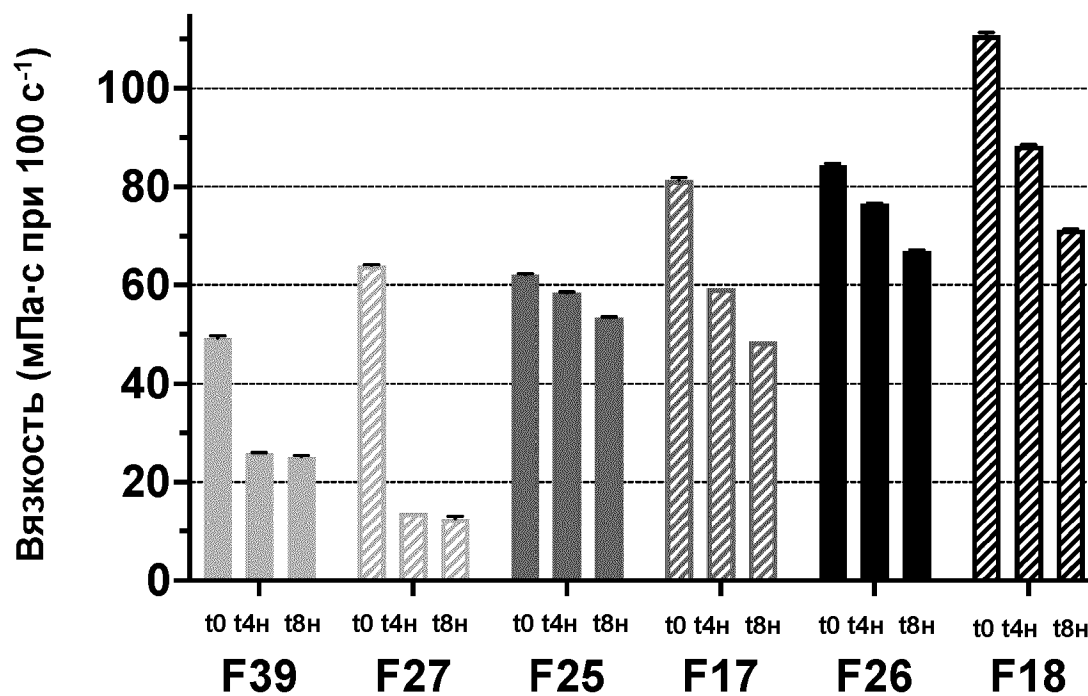


○ F22: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3

□ F23: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,6% памоевая кислота

◇ F52: 4,3% октреотид_20,0% P1R4_20,0% dP2R3_2,0% памоат

ФИГУРА 6

**Контроль**

■ F39: 4,3% октреотид

▨ F27: 4,3% октреотид — 10% ПГ

Молярное соотношение октреотид/памоевая кислота = 1/1

■ F25: 4,3% октреотид — 1,5% памоевая кислота

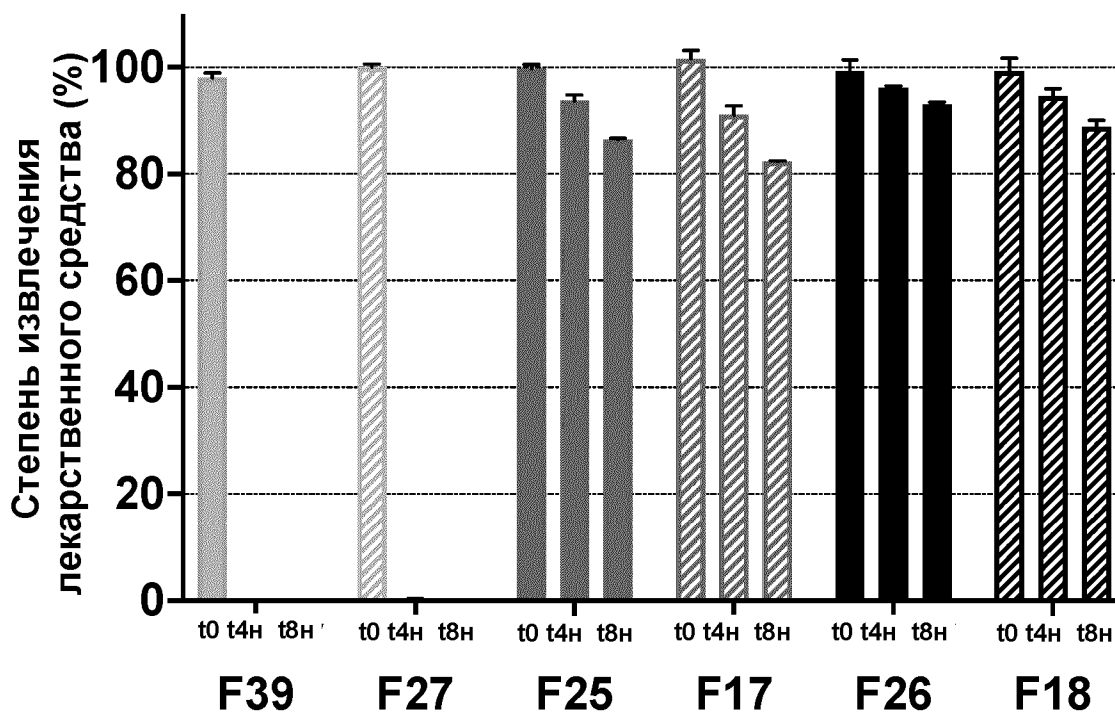
▨ F17: 4,3% октреотид — 1,5% памоевая кислота — 10% ПГ

Избыток памоевой кислоты

■ F26: 4,3% октреотид — 5% памоевая кислота

▨ F18: 4,3% октреотид — 5% памоевая кислота — 10% ПГ

ФИГУРА 7

**Контроль**

■ F39: 4,3% октреотид

▨ F27: 4,3% октреотид — 10% ПГ

Молярное соотношение октреотид/памоевая кислота = 1/1

■ F25: 4,3% октреотид — 1,5% памоевая кислота

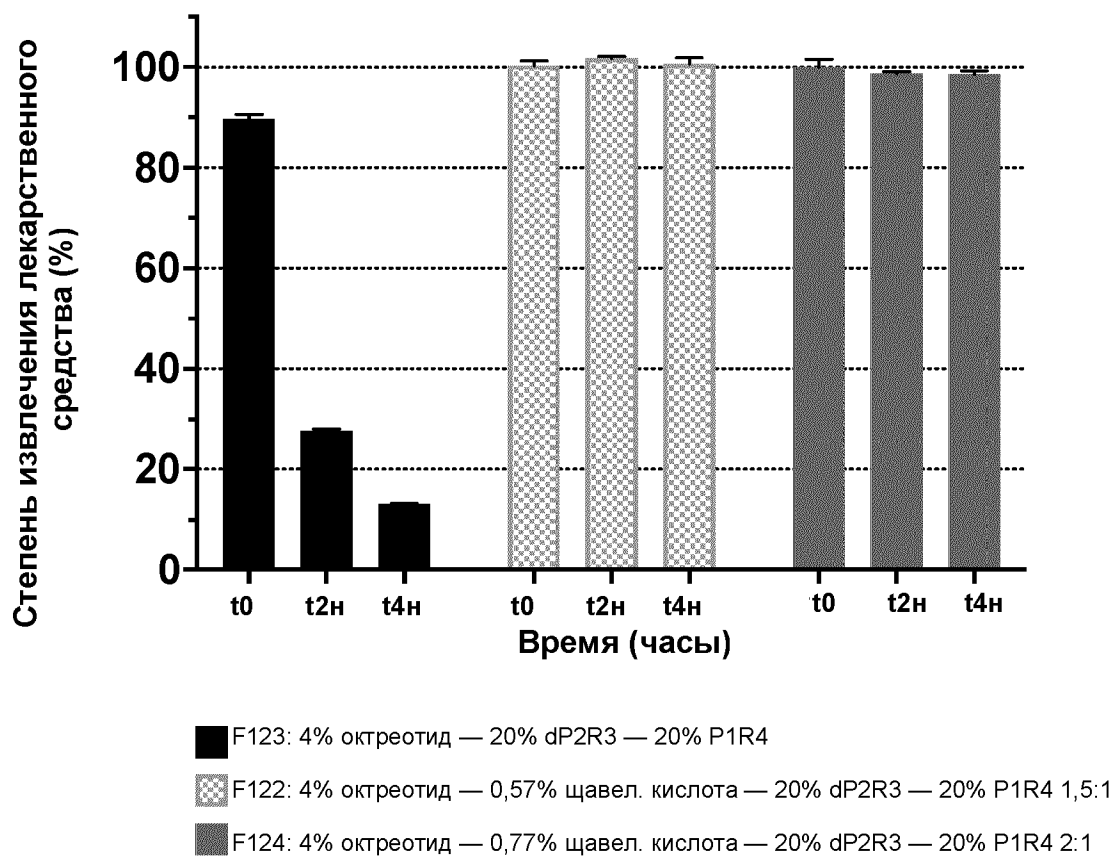
▨ F17: 4,3% октреотид — 1,5% памоевая кислота — 10% ПГ

Избыток памоевой кислоты

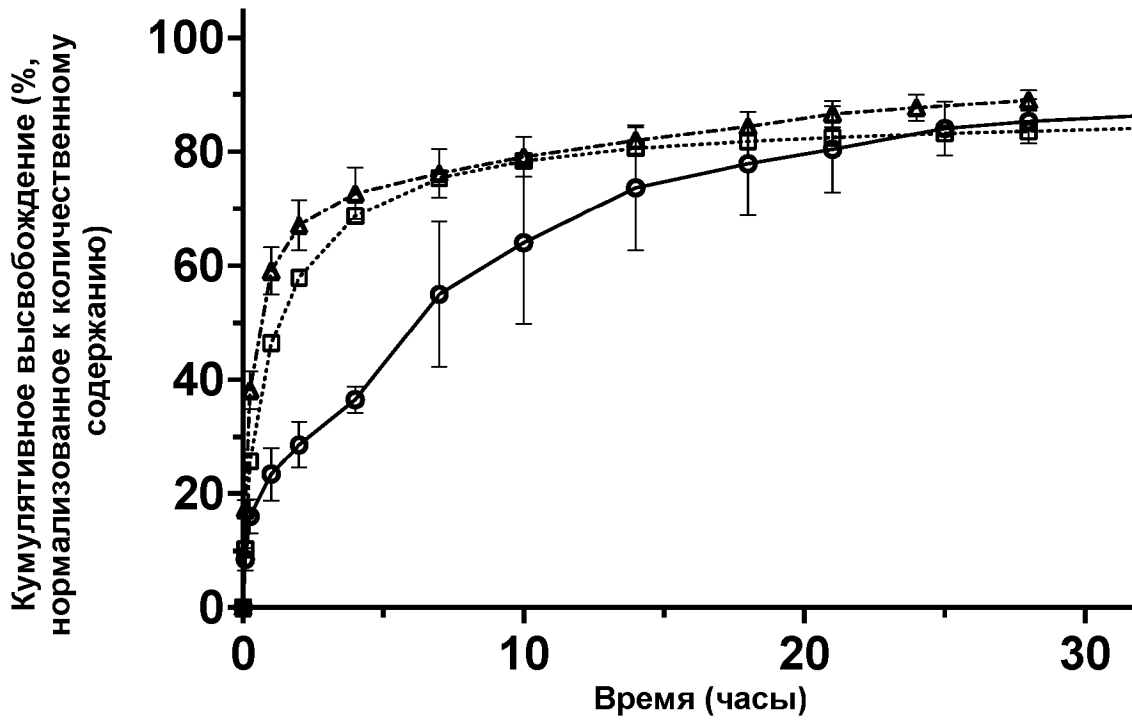
■ F26: 4,3% октреотид — 5% памоевая кислота

▨ F18: 4,3% октреотид — 5% памоевая кислота — 10% ПГ

ФИГУРА 8

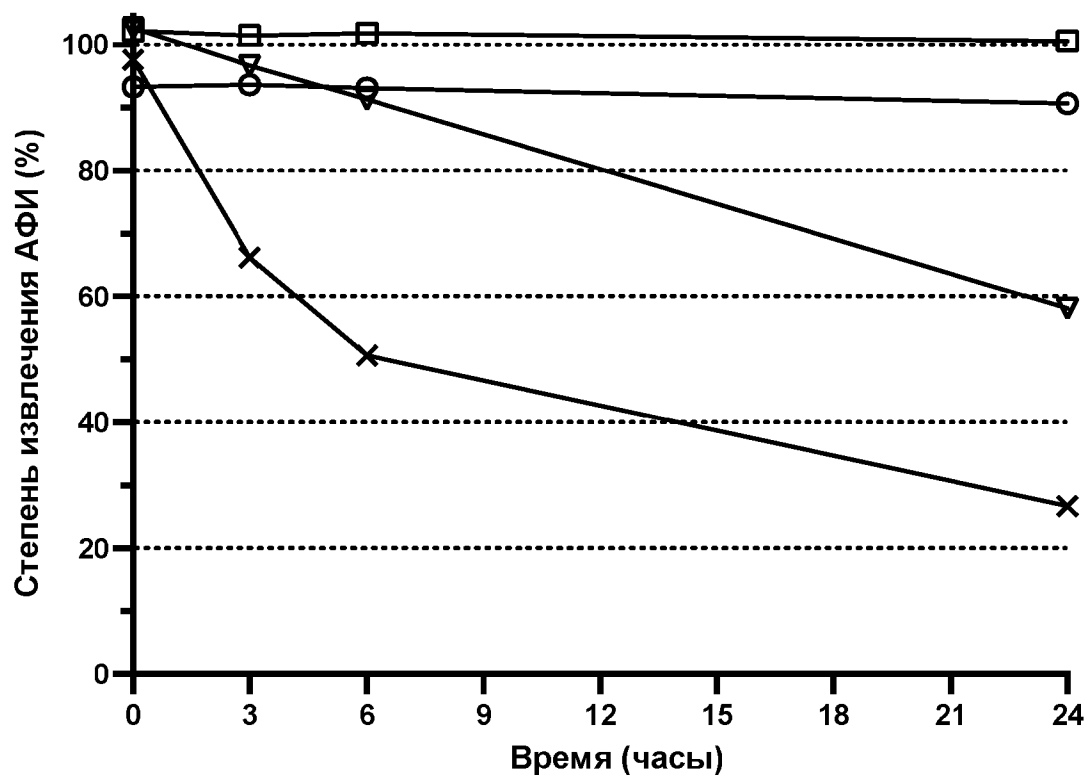


ФИГУРА 9



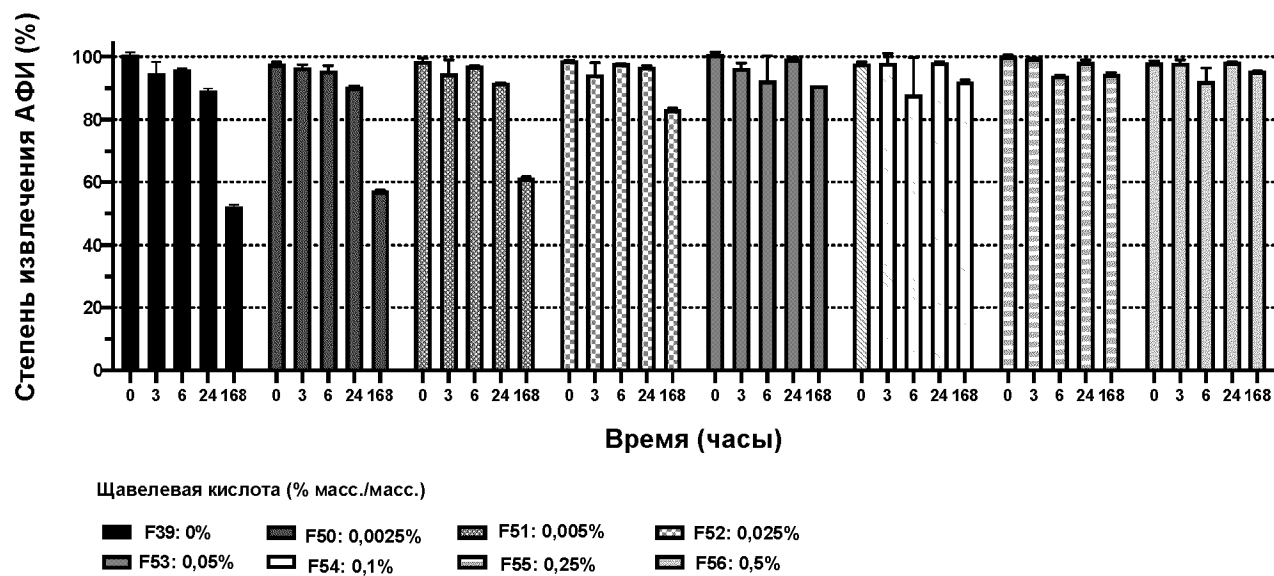
- F123: 4% октреотид — 20% dP2R3 — 20% P1R4 t0
- F123: 4% октреотид — 20% dP2R3 — 20% P1R4 t2h
- ▲ F123: 4% октреотид — 20% dP2R3 — 20% P1R4 t4h

ФИГУРА 10

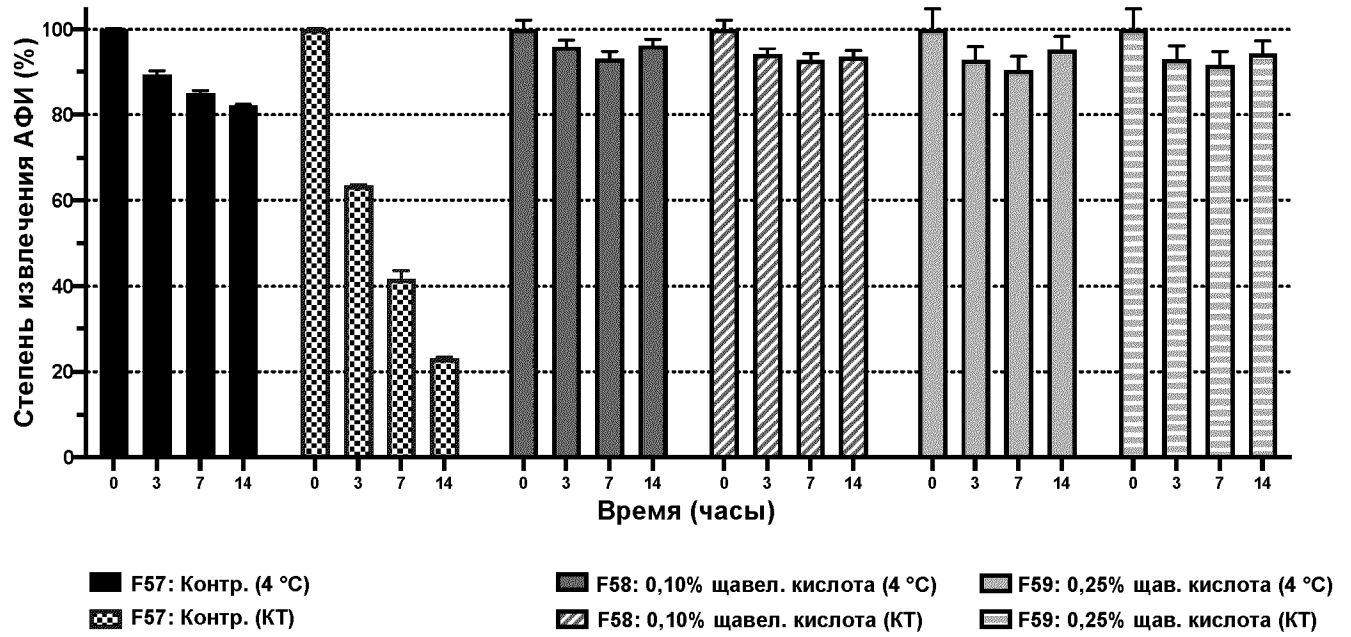


- ✕ F32: 1,00% лиотиронин_10,00% P2R2_10,00% dP2R3
- F46: 1,00% лиотиронин_10,00% P2R2_10,00% dP2R3_1,00% щавелевая кислота
- F47: 1,00% лиотиронин_10,00% P2R2_10,00% dP2R3_1,00% памоевая кислота
- ▽ F48: 1,00% лиотиронин_10,00% P2R2_10,00% dP2R3_1,00% CaCl2

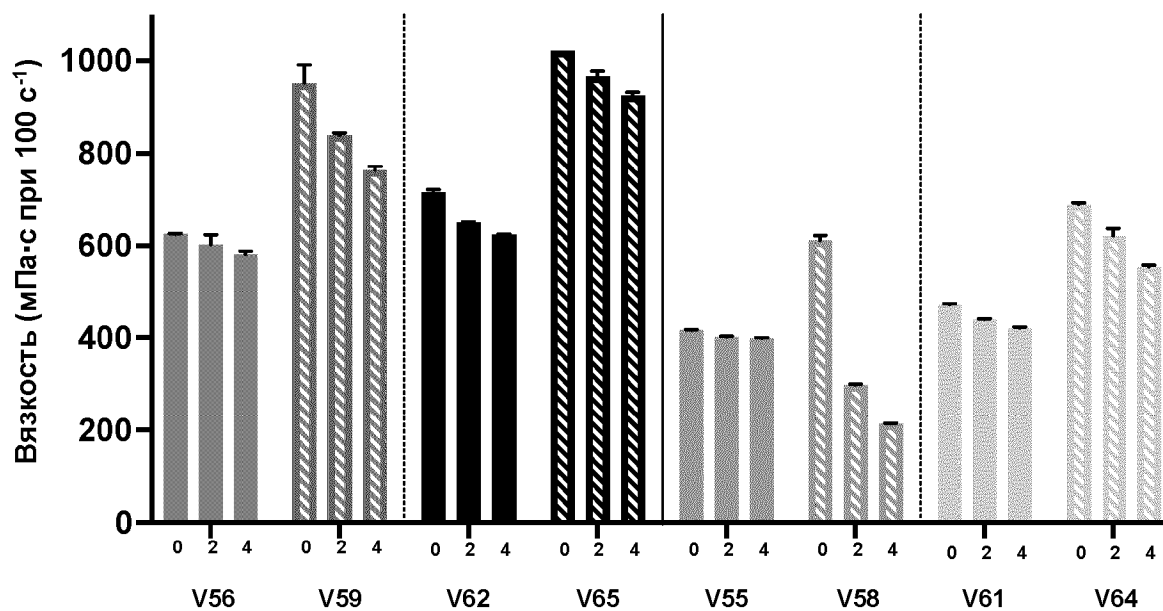
ФИГУРА 11



ФИГУРА 12

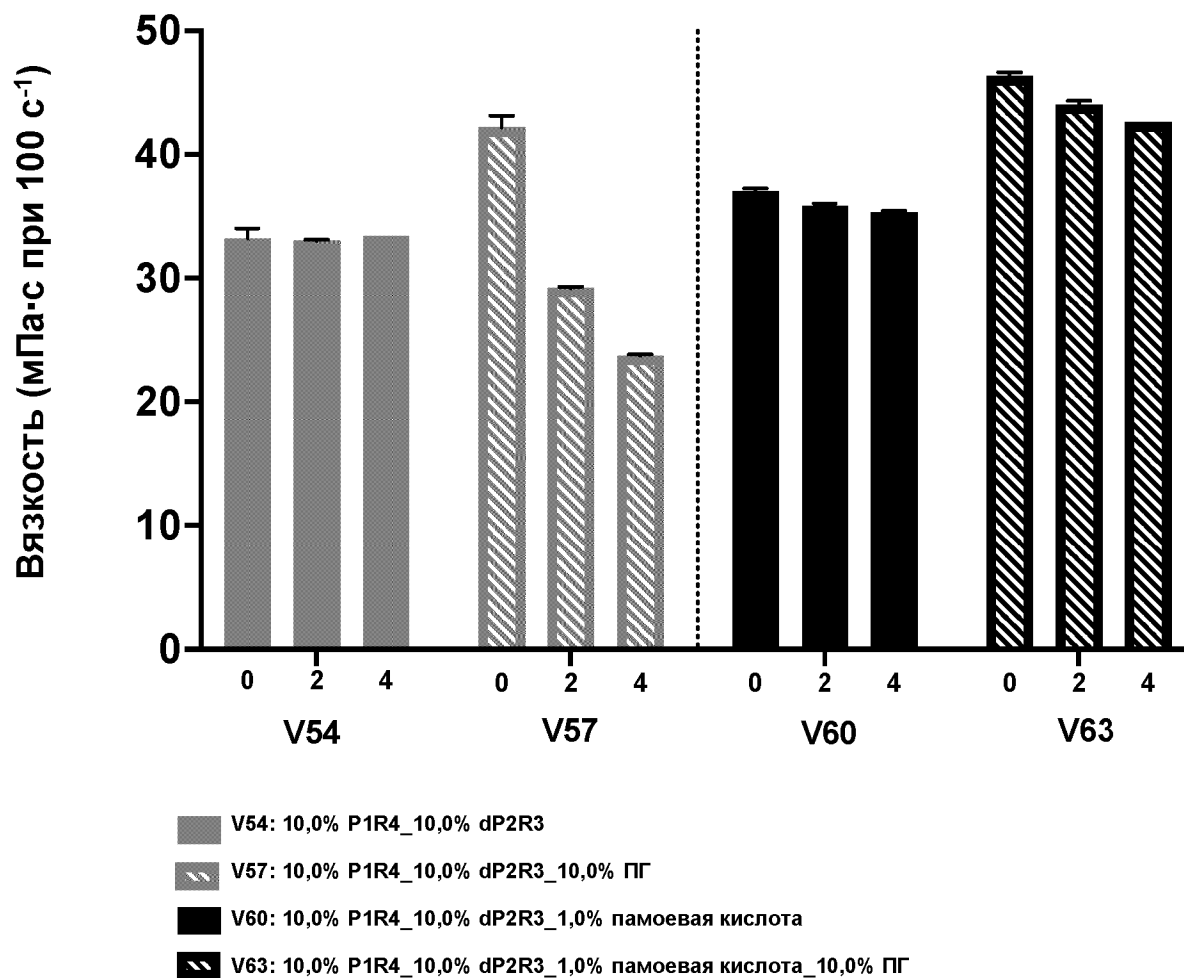


ФИГУРА 13

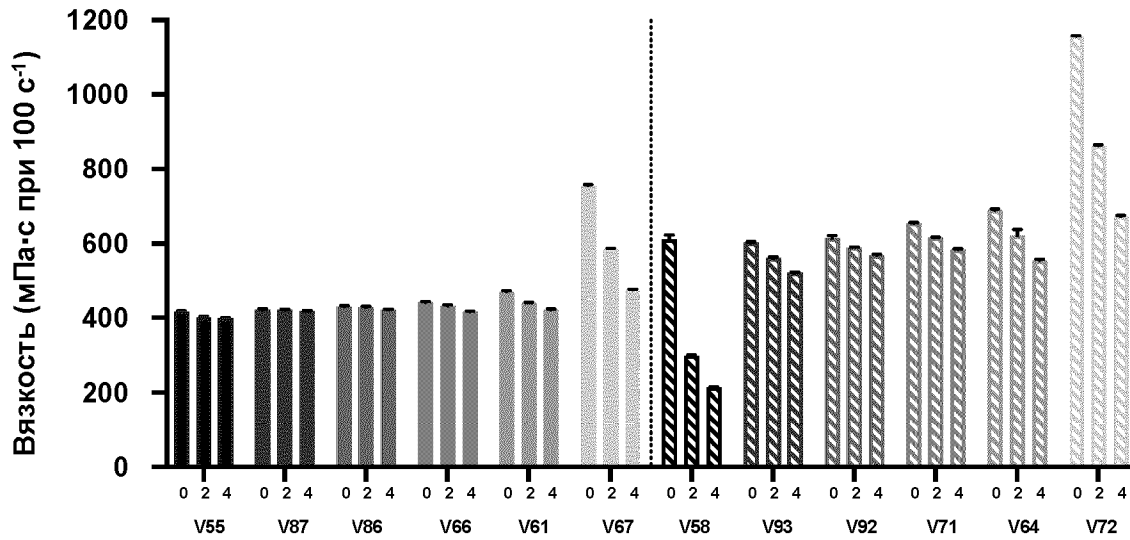


- V56: 40,0% s4P2R4
- ▨ V59: 40,0% s4P2R4_10,0% ПГ
- V62: 40,0% s4P2R4_1,0% памоевая кислота
- ▨ V65: 40,0% s4P2R4_1,0% памоевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V55: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3
- ▨ V58: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_10,0% ПГ
- ▨ V61: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% памоевая кислота
- ▨ V64: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% памоевая кислота_10,0% ПГ

ФИГУРА 14

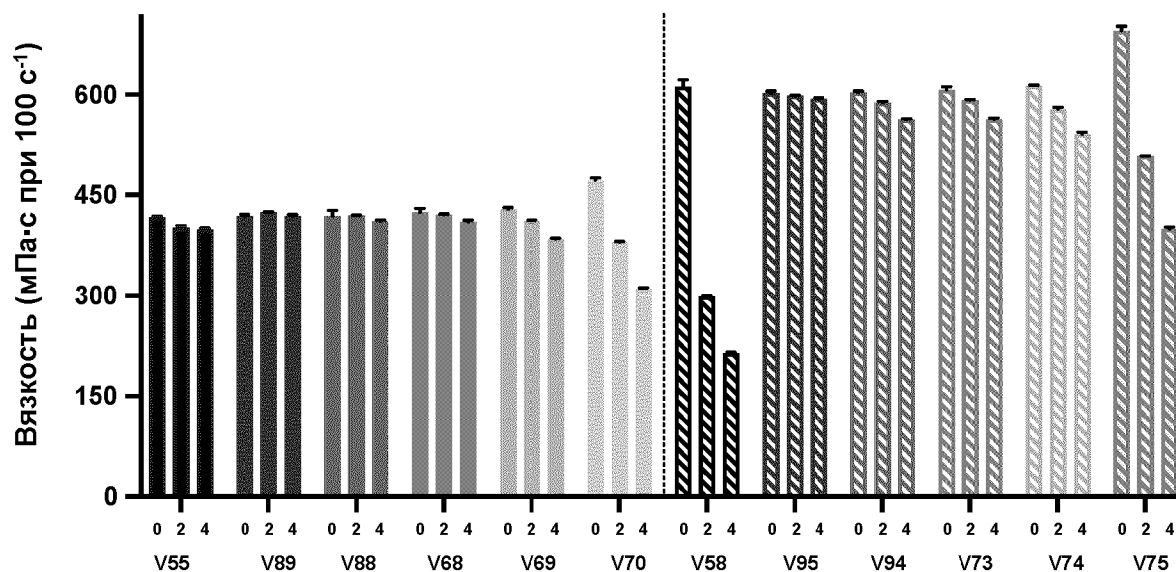


ФИГУРА 15



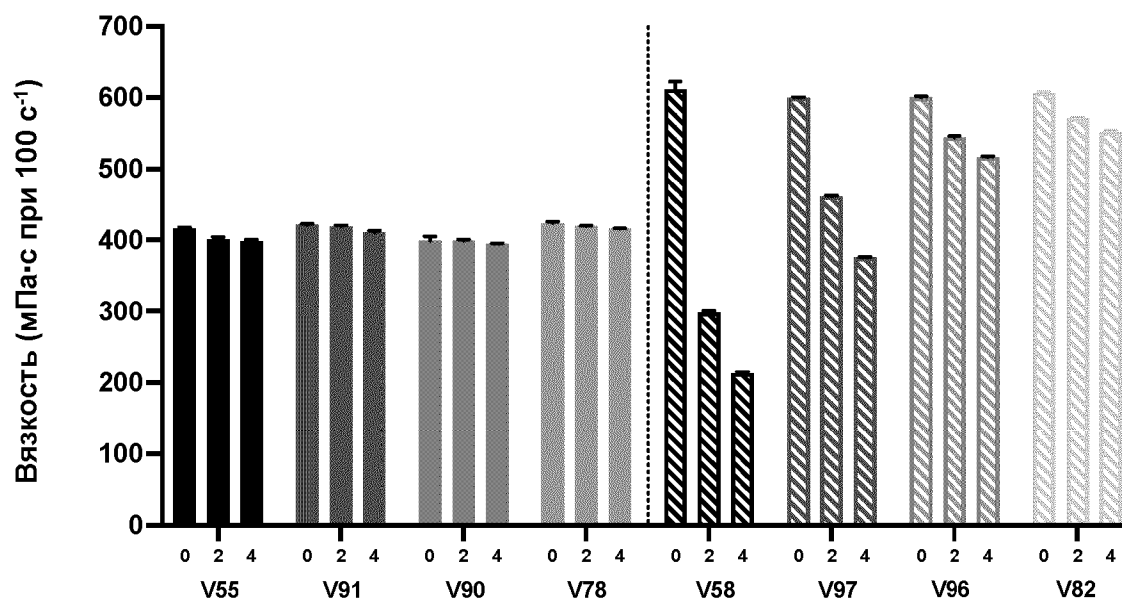
- V55: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3
- V87: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,05% памоевая кислота
- V86: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,26% памоевая кислота
- V61: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% памоевая кислота
- V61: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% памоевая кислота
- V67: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_5,1% памоевая кислота
- V58: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_10,0% ПГ
- V93: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,05% памоевая кислота_10,0% ПГ
- V92: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,26% памоевая кислота_10,0% ПГ
- V71: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,5% памоевая кислота_10,0% ПГ
- V64: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,0% памоевая кислота_10,0% ПГ
- V72: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_5,1% памоевая кислота_10,0% ПГ

ФИГУРА 16



- V55: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3
- V89: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,01% щавелевая кислота
- V88: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,06% щавелевая кислота
- V68: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,1% щавелевая кислота
- V69: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,2% щавелевая кислота
- V70: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,2% щавелевая кислота
- ▨ V58: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_10,0% ПГ
- ▨ V95: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,01% щавелевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V94: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,06% щавелевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V73: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,1% щавелевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V74: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,2% щавелевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V75: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_1,2% щавелевая кислота_10,0% ПГ

ФИГУРА 17



■ V55: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3

■ V91: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,02% салициловая кислота

■ V90: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,09% салициловая кислота

■ V78: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,18% салициловая кислота

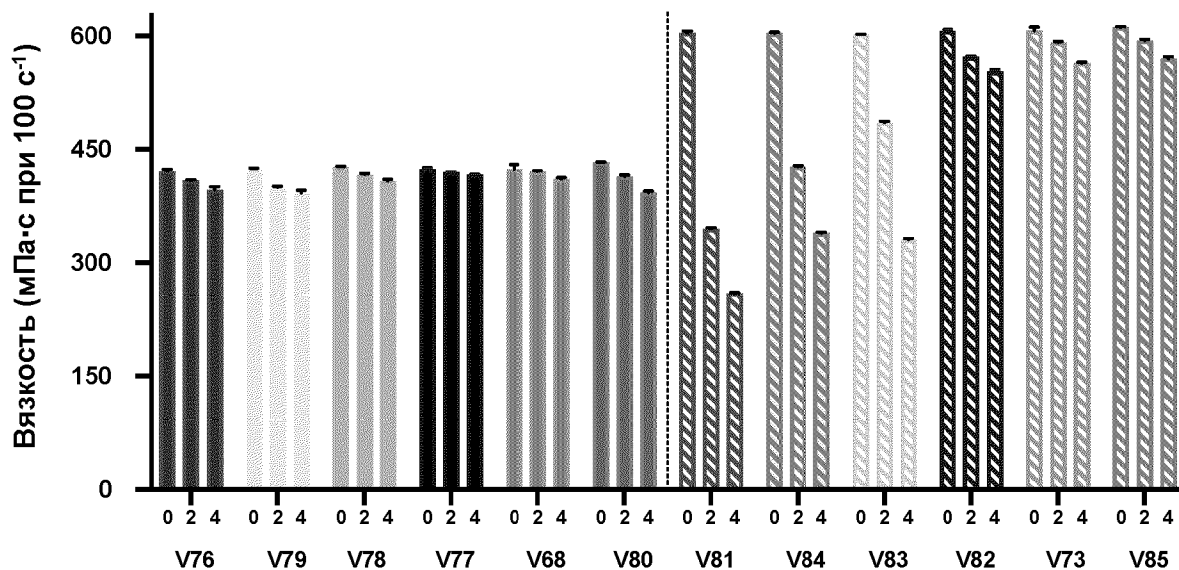
▨ V58: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_10,0% ПГ

▨ V97: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,02% салициловая кислота_10,0% ПГ

▨ V96: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,09% салициловая кислота_10,0% ПГ

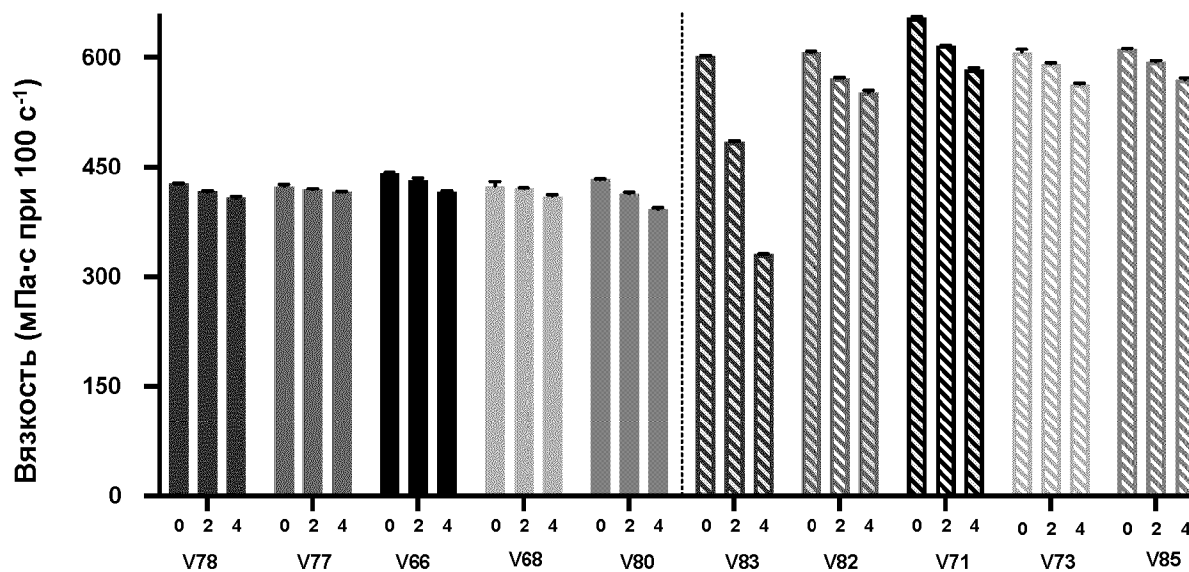
▨ V82: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,18% салициловая кислота_10,0% ПГ

ФИГУРА 18



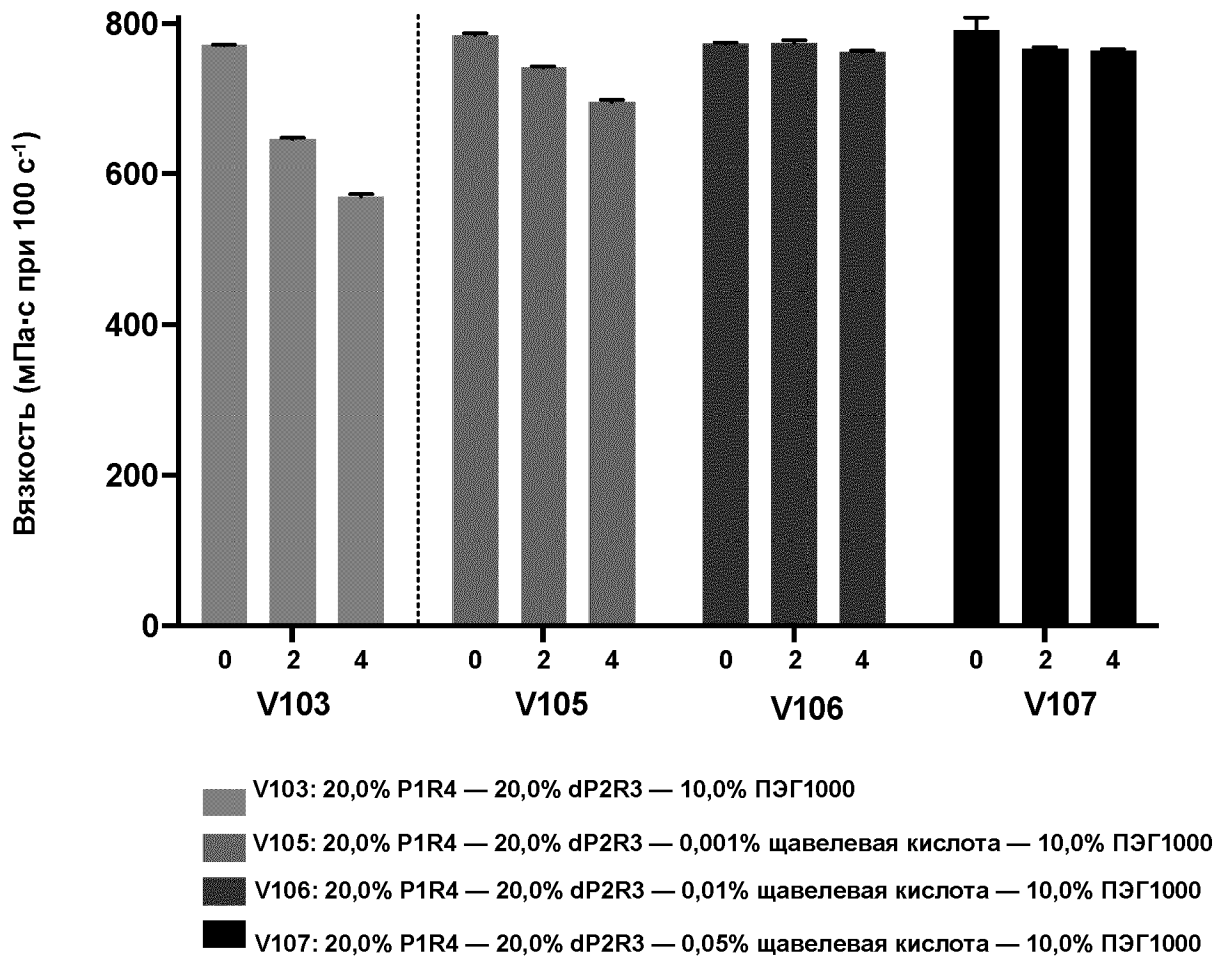
- V76: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,16% бензойная кислота
- ▨ V79: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,12% молочная кислота
- ▩ V78: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,14% малоновая кислота
- V77: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,18% салициловая кислота
- ▨ V68: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,1% щавелевая кислота
- ▩ V80: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,13% сульфаминовая кислота
- ▨ V81: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,16% бензойная кислота_10,0% ПГ
- ▩ V84: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,12% молочная кислота_10,0% ПГ
- ▨ V83: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,14% малоновая кислота_10,0% ПГ
- ▩ V82: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,18% салициловая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V73: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,1% щавелевая кислота_10,0% ПГ
- ▩ V85: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,13% сульфаминовая кислота_10,0% ПГ

ФИГУРА 19

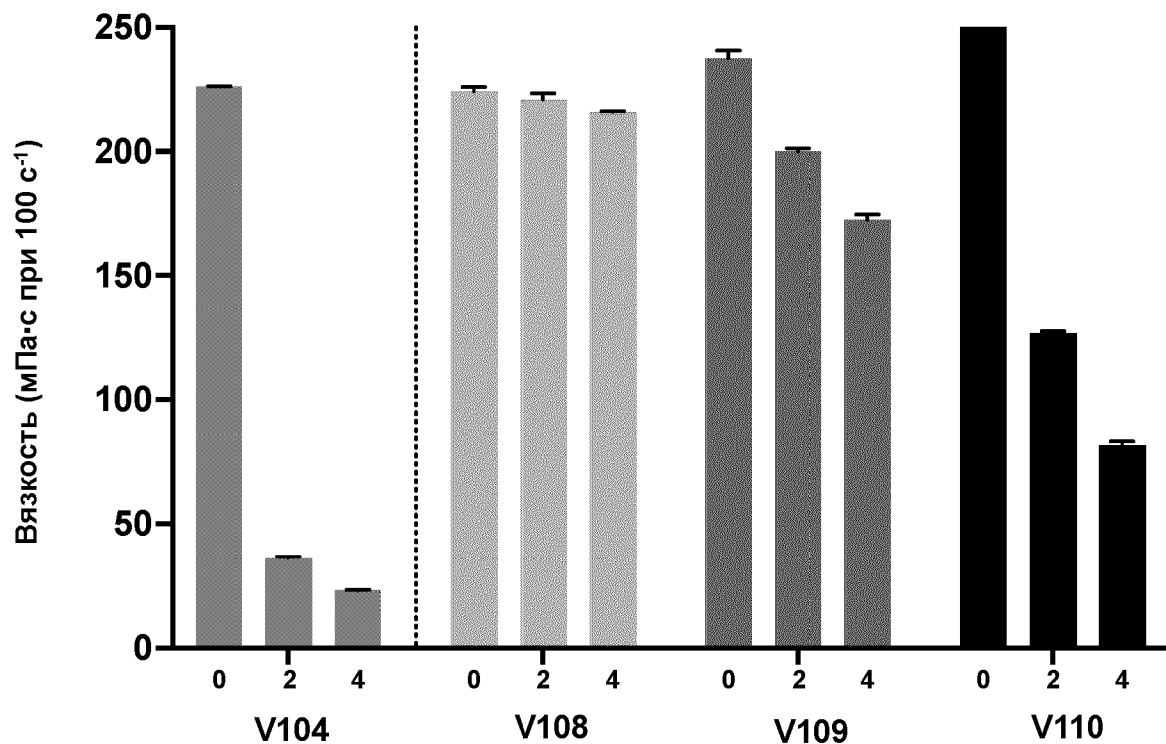


- V78: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,14% малоновая кислота
- V77: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,18% салициловая кислота
- V66: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,5% памоевая кислота
- V68: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,1% щавелевая кислота
- V80: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,13% сульфаминовая кислота
- ▨ V83: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,14% малоновая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V82: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,18% салициловая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V71: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,5% памоевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V73: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,1% щавелевая кислота_10,0% ПГ
- ▨ V85: 20,0% P1R4_20,0% dP2R3_0,13% сульфаминовая кислота_10,0% ПГ

ФИГУРА 20



ФИГУРА 21



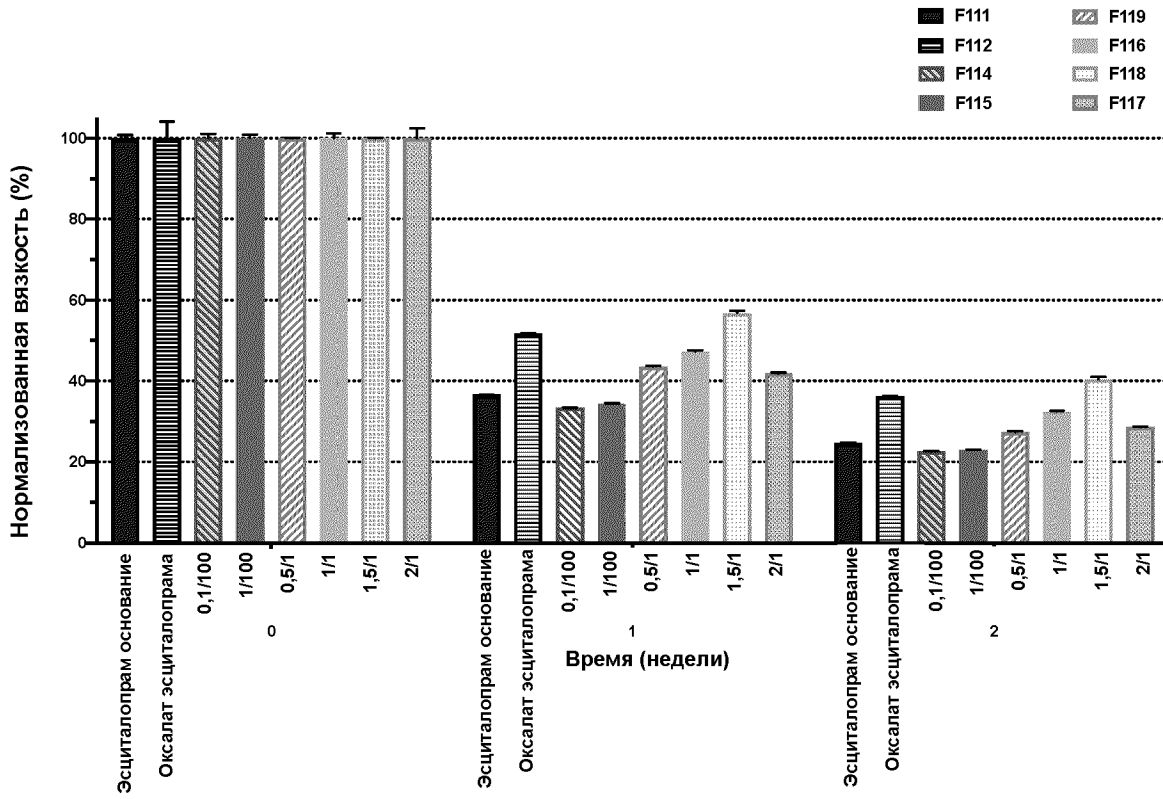
■ V104: 20,0% P1R4 — 20,0% dP2R3 — 10,0% MeOH

■ V108: 20,0% P1R4 — 20,0% dP2R3 — 0,03% щавелевая кислота — 10,0% MeOH

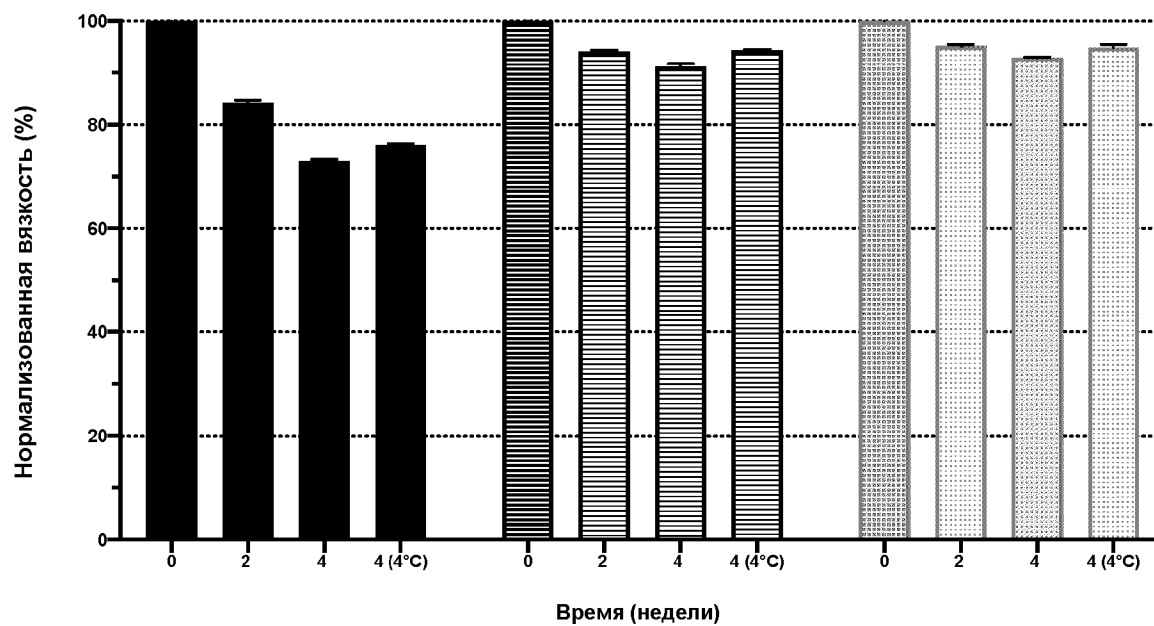
■ V109: 20,0% P1R4 — 20,0% dP2R3 — 0,28% щавелевая кислота — 10,0% MeOH

■ V110: 20,0% P1R4 — 20,0% dP2R3 — 1,40% щавелевая кислота — 10,0% MeOH

ФИГУРА 22



ФИГУРА 23

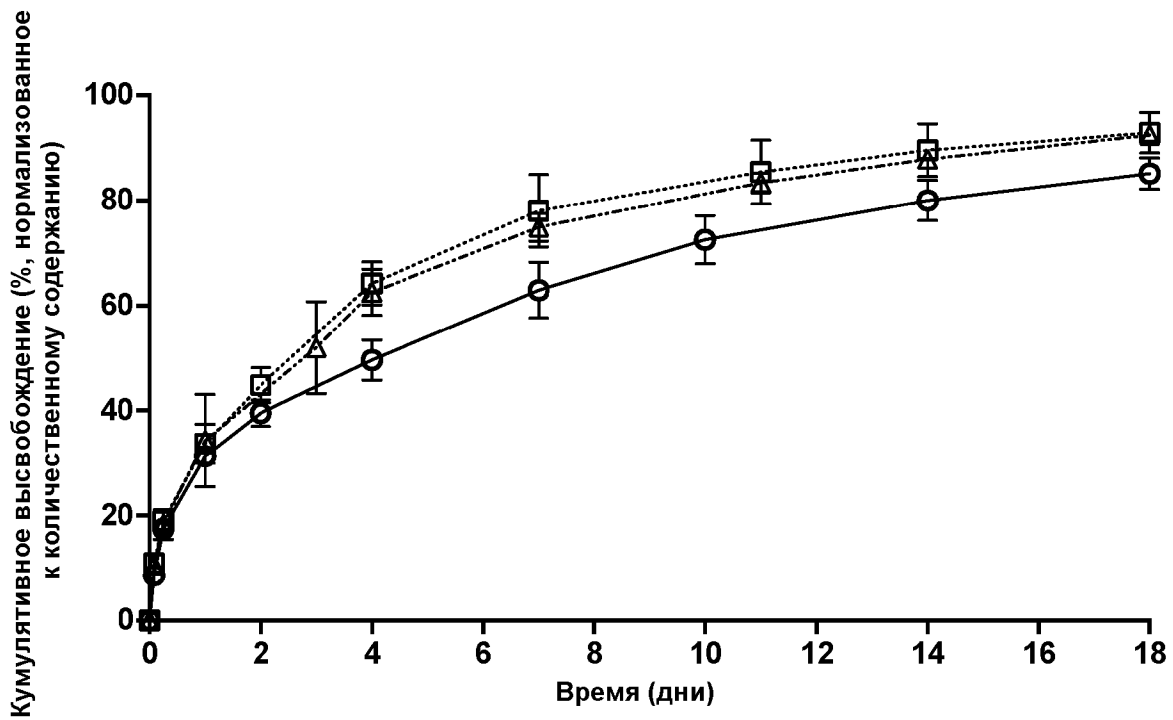


■ F111: 5,00% эсциталопрам осн. — 15,00% P1R4 — 15,00% dP2R3 — 65,00% ДМСО

▨ F112: 6,40% окс. эсциталопрама — 15,00% P1R4 — 15,00% dP2R3 — 63,60% ДМСО

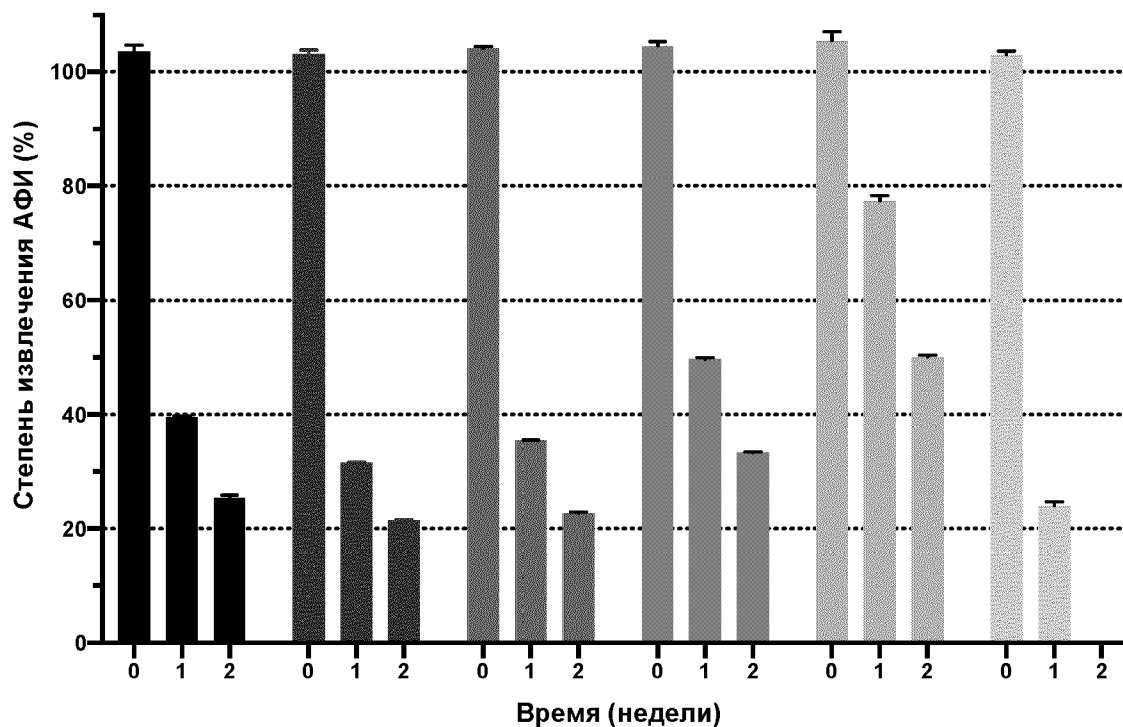
▤ F118: 5,00% эсциталопрам осн. — 15,00% P1R4 — 15,00% dP2R3 — 2,08% цавелевая кислота — 62,92% ДМСО

ФИГУРА 24



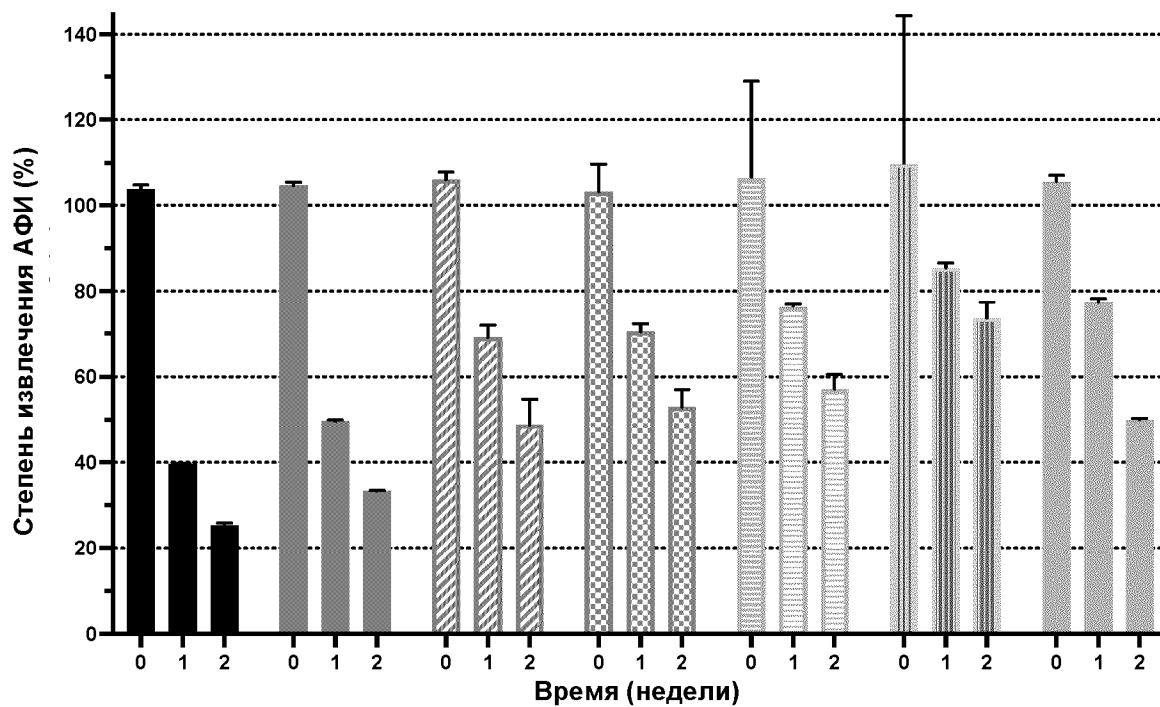
- F111: 5,00% эсциталопрам осн. — 15,00% P1R4 — 15,00% dP2R3 — 65,00% ДМСО t0
- F111: 5,00% эсциталопрам осн. — 15,00% P1R4 — 15,00% dP2R3 — 65,00% ДМСО t2h
- △ F111: 5,00% эсциталопрам осн. — 15,00% P1R4 — 15,00% dP2R3 — 65,00% ДМСО t4h

ФИГУРА 25



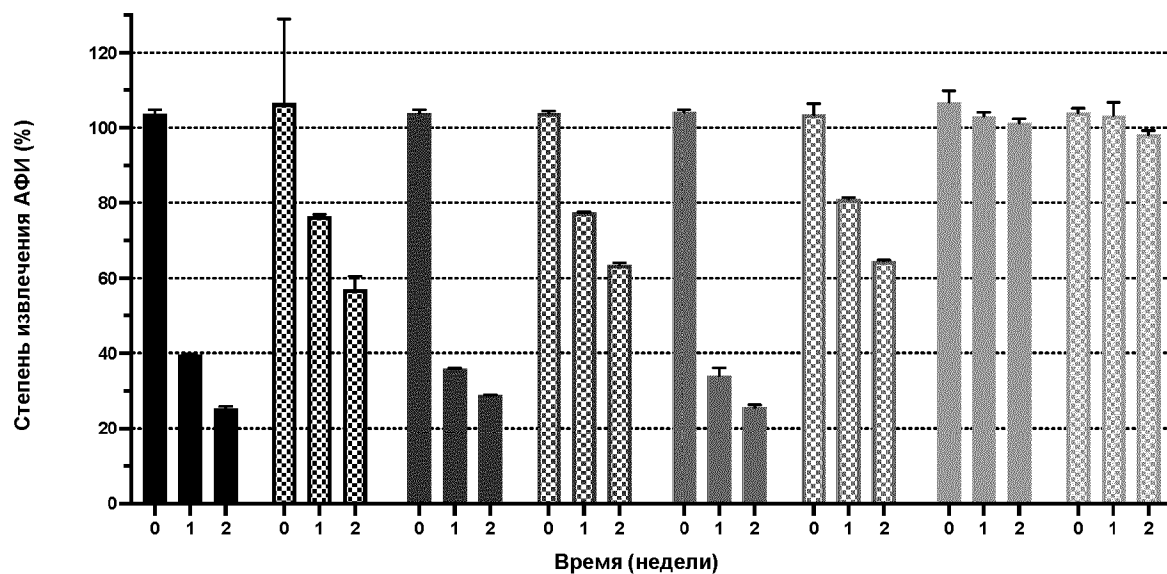
- F125: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — -10,00% dP1R4 — 60,40% ДМСО
- F126: 19,60% аторвастатин — 0,01% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 60,39% ДМСО
- F127: 19,60% аторвастатин — 0,14% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 60,26% ДМСО
- F128: 19,60% аторвастатин — 0,70% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,70% ДМСО
- F129: 19,60% аторвастатин — 1,40% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,00% ДМСО
- F130: 19,60% аторвастатин — 2,81% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 57,59% ДМСО

ФИГУРА 26



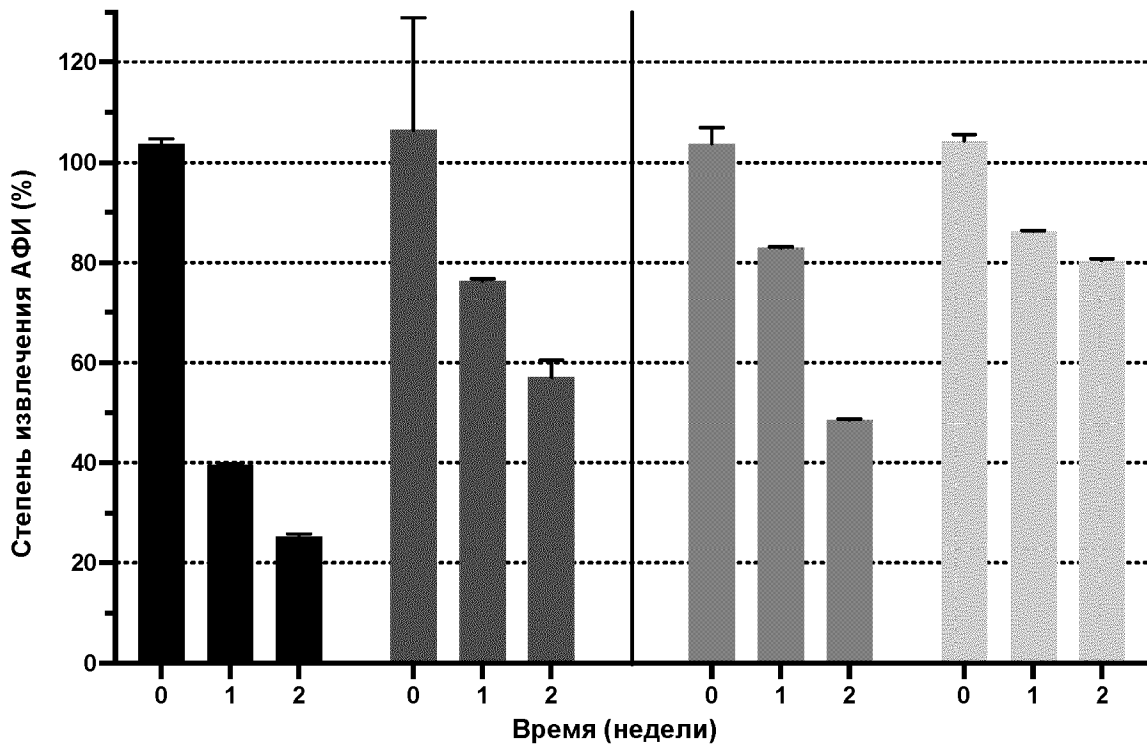
- F125: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — -10,00% dP1R4 — 60,40% ДМСО
- F128: 19,60% аторвастатин — 0,70% щавел. кисл. — -10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,70% ДМСО
- ▨ F132: 19,60% аторвастатин — 0,84% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,56% ДМСО
- ▩ F133: 19,60% аторвастатин — 0,98% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,42% ДМСО
- ▧ F134: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,28% ДМСО
- ▦ F135: 19,60% аторвастатин — 1,26% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,14% ДМСО
- ▤ F129: 19,60% аторвастатин — 1,40% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,00% ДМСО

ФИГУРА 27



- F125: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 60,40% ДМСО
- ▣ F134: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавелевая кислота — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,28% ДМСО
- ▤ F131: 19,60% аторвастатин — 20,00% s4P2R3 — 60,40% ДМСО
- ▥ F136: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавелевая кислота — 20,00% s4P2R3 — 59,28% ДМСО
- ▧ F137: 19,60% аторвастатин — 20,00% dP2R3 — 60,40% ДМСО
- ▨ F138: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавелевая кислота — 20,00% dP2R3 — 59,28% ДМСО
- ▩ F143: 19,60% аторвастатин — 80,40% ДМСО
- F144: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавелевая кислота — 79,28% ДМСО

ФИГУРА 28



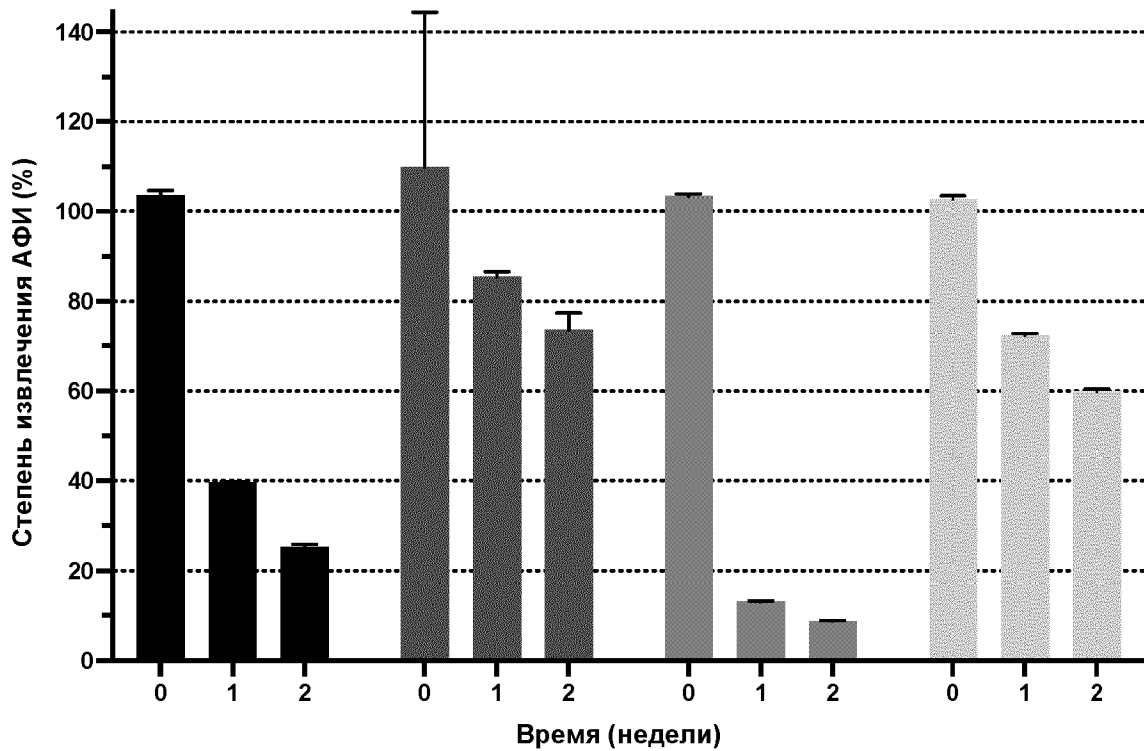
■ F125: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 60,40% ДМСО

■ F134: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,28% ДМСО

■ F139: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 60,40% НМП

■ F140: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавел. кислота — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,28% НМП

ФИГУРА 29



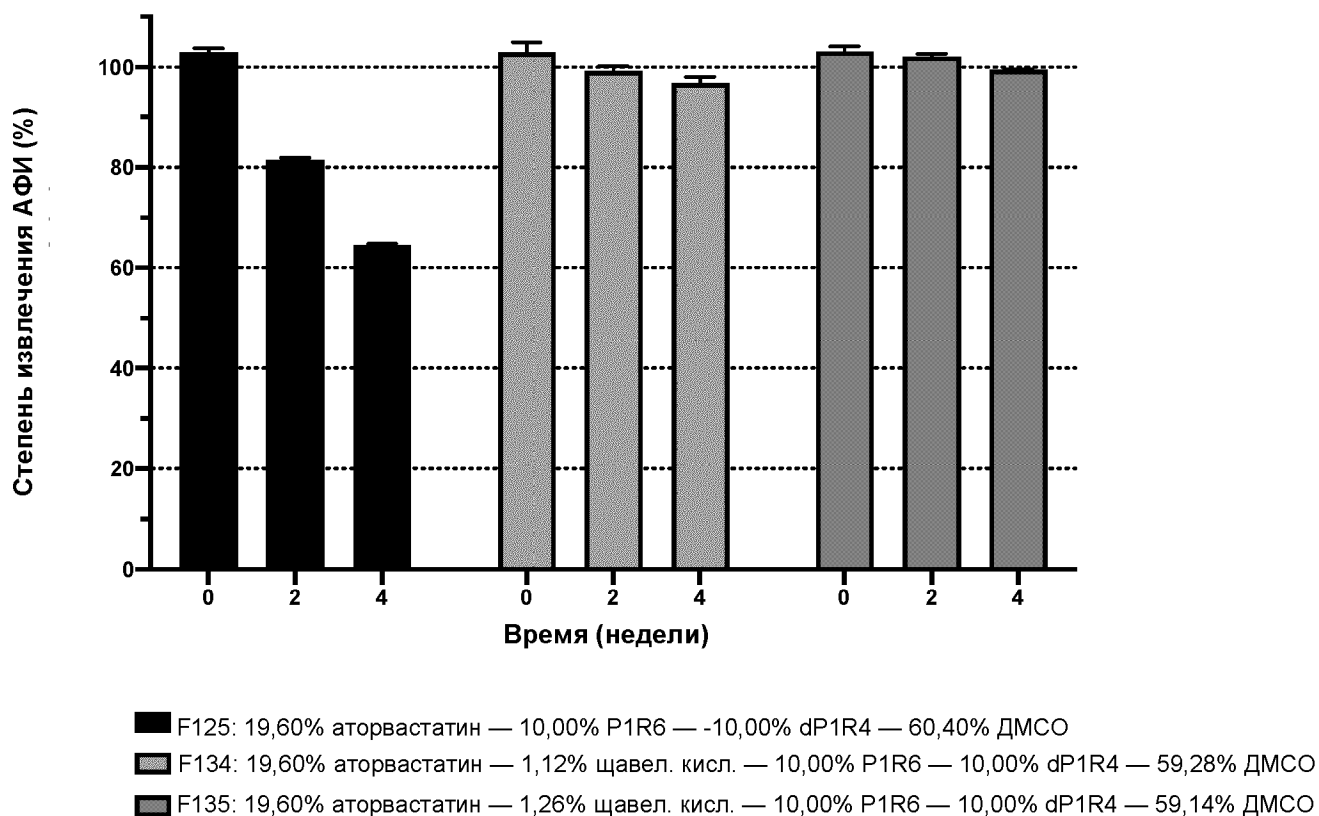
■ F125: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — -10,00% dP1R4 — 60,40% ДМСО

■ F135: 19,60% аторвастатин — 1,26% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,14% ДМСО

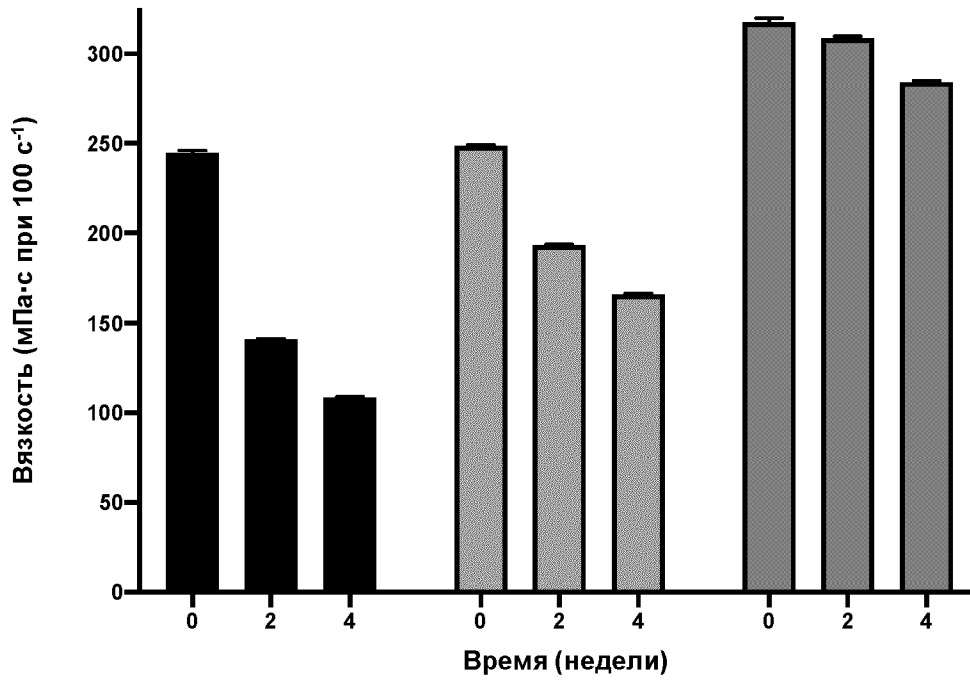
■ F141: 9,80% аторвастатин — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 70,20% ДМСО

■ F142: 9,80% аторвастатин — 0,63% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 69,57% ДМСО

ФИГУРА 30



ФИГУРА 31

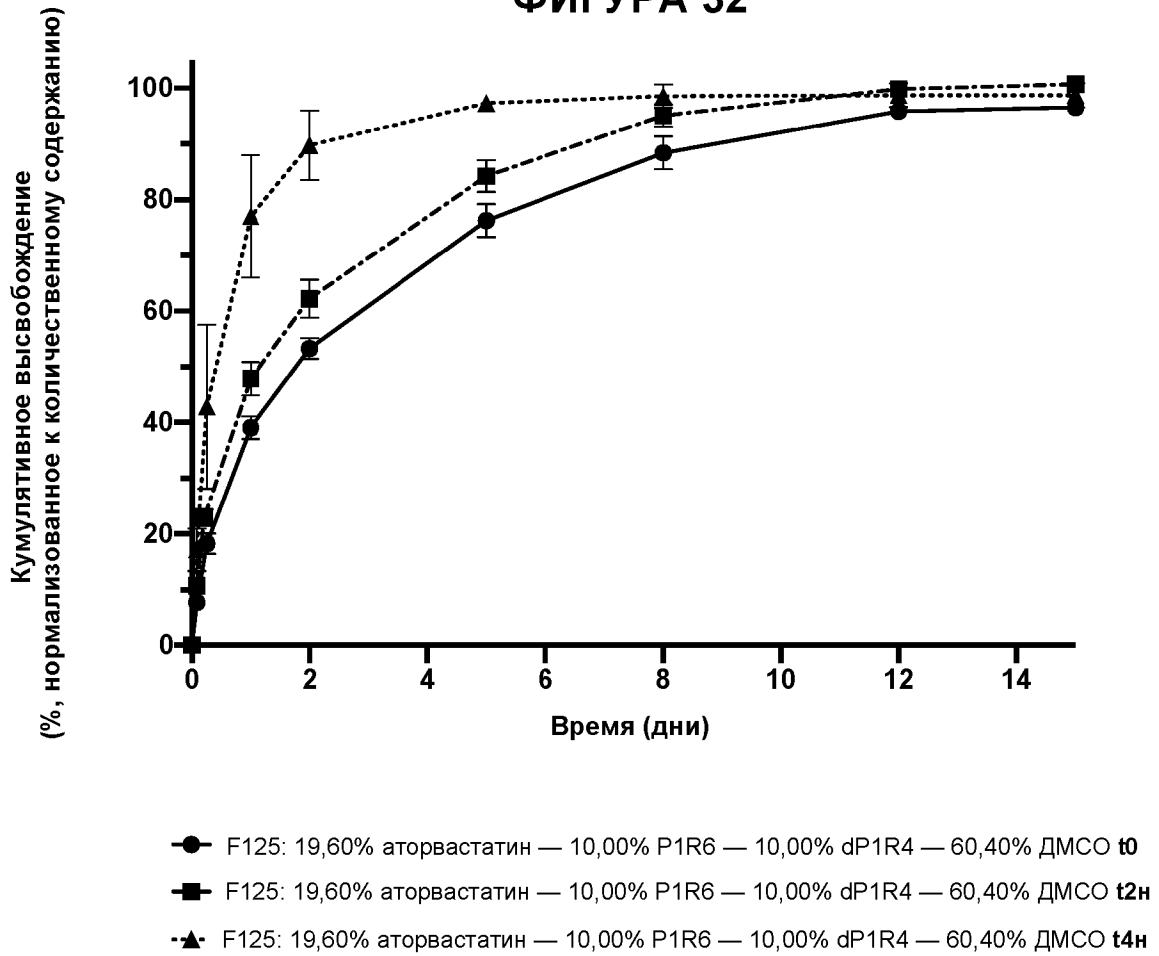


■ F125: 19,60% аторвастатин — 10,00% P1R6 — -10,00% dP1R4 — 60,40% ДМСО

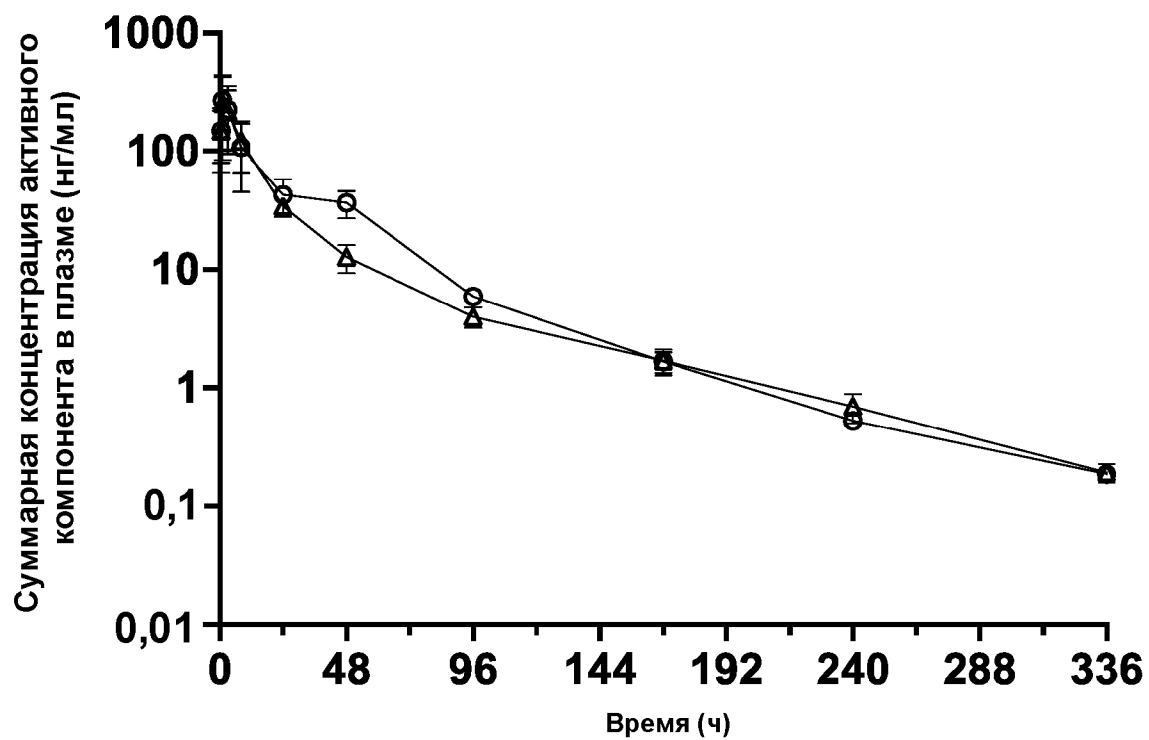
▨ F134: 19,60% аторвастатин — 1,12% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,28% ДМСО

■ F135: 19,60% аторвастатин — 1,26% щавел. кисл. — 10,00% P1R6 — 10,00% dP1R4 — 59,14% ДМСО

ФИГУРА 32



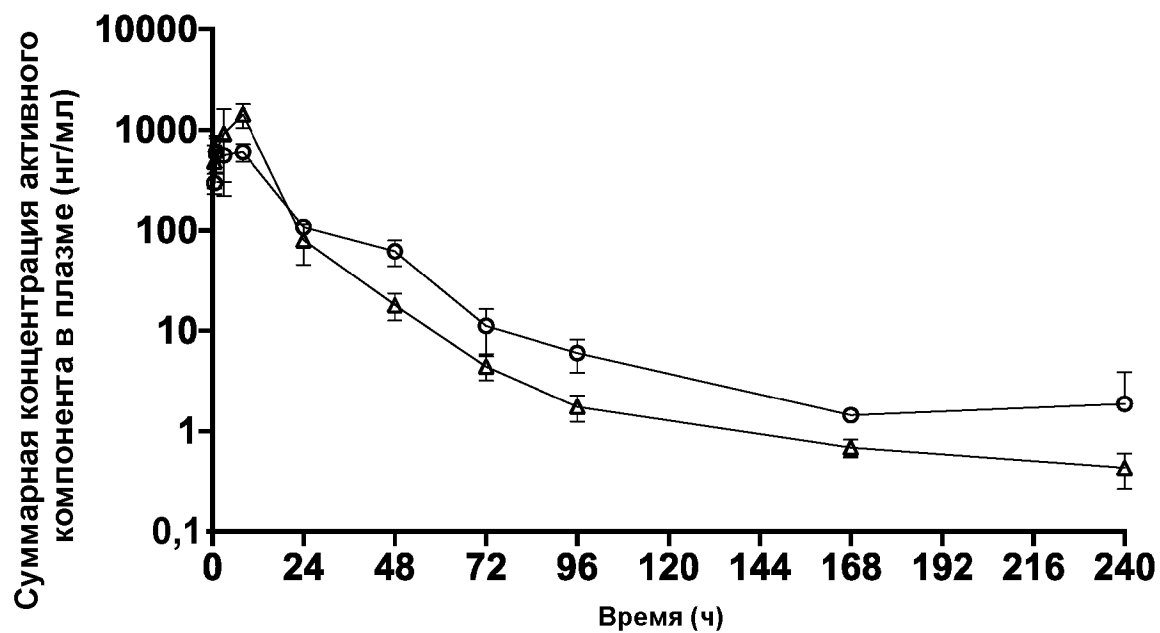
ФИГУРА 33



○ F162: 2,2% октреотид_11,0% P1R6_33,0% dP2R3_0,5% CaCl₂

△ F165: 2,2% октреотид_10,9% P1R6_32,8% dP2R3_0,9% памоевая кислота

ФИГУРА 34



○ F123: 4% октреотид — 20% dP2R3 — 20% P1R4

▲ F122: 4% октреотид — 0,54% щавелевая кислота — 20% dP2R3 — 20% P1R4