

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202490817 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.06

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

(22) Дата подачи заявки
2022.12.14

(54) ПРЕПАРАТ ДЛЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ДОСТАВКИ, СПОСОБНЫЙ СТАБИЛЬНО ВЫСВОБОЖДАТЬСЯ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 202111598937.X

(32) 2021.12.24

(33) CN

(86) PCT/CN2022/138871

(87) WO 2023/116517 2023.06.29

(71) Заявитель:

СЫЧУАНЬ КЭЛУНЬ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ РИСЕРЧ
ИНСТИТЮТ КО., ЛТД.; ХУНАНЬ
КЭЛУНЬ ФАРМАСЬЮТИКАЛ
РИСЕРЧ КО., ЛТД. (CN)

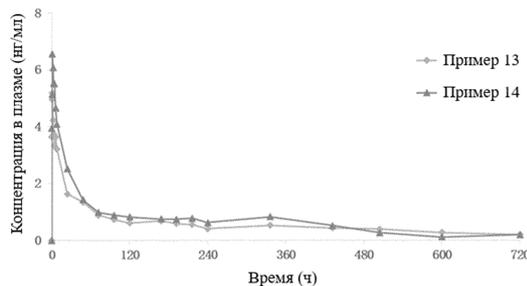
(72) Изобретатель:

Су Чженьсин, Ян Ифань, Чжао
Цзиньлон, Сюй Вэй, Ян Сюэюань,
Чжао Дон, Лю Сычуань (CN)

(74) Представитель:

Харин А.В., Стойко Г.В., Буре Н.Н.,
Галухина Д.В., Алексеев В.В. (RU)

(57) Препарат для непрерывной доставки, способный стабильно высвобождаться, и способ его получения. Препарат содержит активный фармацевтический ингредиент и гель-носитель, и гель-носитель содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и необязательный материал гидрофильной гелевой матрицы. По сравнению с in-situ гелем, полученным с помощью обычной технологии Atrigel, препарат для доставки имеет эффект замедления высвобождения лекарственного средства in vitro и vivo после добавления небольшого количества гидрофобной добавки и необязательного материала гидрофильной гелевой матрицы, и концентрация лекарственного средства в крови in vivo может поддерживаться в течение более одной недели в безопасном и эффективном диапазоне. Способ получения препарата прост.



202490817 A1

202490817 A1

ПРЕПАРАТ ДЛЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ДОСТАВКИ, СПОСОБНЫЙ СТАБИЛЬНО ВЫСВОБОЖДАТЬСЯ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

Настоящее изобретение испрашивает приоритет по патентной заявке Китая № 202111598937.X, поданной 24 декабря 2021 года, название «ПРЕПАРАТ ДЛЯ НЕПРЕРЫВНОЙ ДОСТАВКИ, СПОСОБНЫЙ СТАБИЛЬНО ВЫСВОБОЖДАТЬСЯ, И СПОСОБ ЕГО ПОЛУЧЕНИЯ», которая полностью включена в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к технической области фармацевтических составов и, в частности, относится к препарату для непрерывной доставки, способному стабильно высвобождаться, и способу получения препарата для доставки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Имплантат для формирования *in situ* (ISFI) представляет собой новую систему доставки лекарственного средства, состоящую из раствора или полутвердой смеси биоразлагаемого полимера, который способен затвердевать/желироваться в месте инъекции с образованием депо. В зависимости от состава препарата ISFI в основном классифицируют по различным механизмам образования, таким как осаждение *in situ*, органическое гелеобразование или сшивание полимера. Из этого, система Atrigel[®], основанная на диффузионно-индуцированном осаждении растворителем *in situ*, в настоящее время ориентирована на рынок и является наиболее применяемой технологией с несколькими коммерческими продуктами, выпущенными на рынок, и широко используется в таких областях, как лечение пародонтита (Atridox[®]), распространенного рака поджелудочной железы (Eligard[®]), расстройства, связанного с употреблением опиоидов (Sublocade[®]), и шизофрении (Perseris[®]).

Dunn et al. впервые выдвинули концепцию, связанную с технологией Atrigel[®], в 1987 году (как показано на фиг. 1). Эта технология предназначена главным образом для смешивания биоразлагаемого полимерного носителя (сополимера лактида/гликолида (поли(молочная-со-гликолевая кислота), PLGA) или полилактида (полимолочная кислота, PLA)) с органическим растворителем (N-метилпирролидон, NMP) до растворения с образованием системы носителей, а затем растворяли или диспергировали в нем низкомолекулярное, полипептидное или макромолекулярное лекарственное средство с

образованием раствора или суспензии для инъекций. После инъекции препарата растворитель диффундирует с образованием фазового разделения и проникает в окружающую тканевую жидкость, в то время как полимер осаждается в месте инъекции с образованием полутвердого или твердого депо лекарственного средства, тем самым достигая эффекта высвобождения длительного действия. Благодаря характеристикам состава *in situ* гели Atrigel® обладают преимуществами простого способа получения, легкого способа инъекции, простого массового производства и т. д. по сравнению с обычными твердыми имплантатами и микросферами.

В результате принципа формирования состава препарат Atrigel® *in situ* гель имеет тенденцию демонстрировать большое "взрывное" высвобождение. Процесс высвобождения лекарственного средства *in vivo* в *in situ* геле можно разделить на три основные стадии: стадию "взрывного" высвобождения, стадию диффузии и стадию разложения полимера (как показано на фиг. 2). Стадия "взрывного" высвобождения в основном означает, что при инъекции препарата органический растворитель приводит в контакт с тканевой жидкостью, чтобы вызвать разделение фаз, что приводит к быстрому высвобождению лекарственного средства. Многочисленные исследования показали, что соотношение высвобождения лекарственного средства на этой стадии может составлять от 8 до 95%. Для заболеваний центральной нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и шизофрения, препарат для лечения обычно имеет узкое безопасное окно, поэтому диапазон колебаний концентрации в плазме необходимо строго контролировать. Однако "взрывное" высвобождение лекарственного средства часто приводит к резкому увеличению воздействия лекарственного средства *in vivo*, что, в свою очередь, вызывает серьезные токсические и побочные эффекты.

Таким образом, как решить проблему "взрывного" высвобождения лекарственного средства в Atrigel® и получить препарат, способный высвобождаться непрерывно и стабильно в течение недели, месяца или даже дольше, в настоящее время является серьезной проблемой, которую необходимо решить в срочном порядке.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Техническая проблема

Ввиду проблемы, связанной с большим количеством высвобождаемого лекарственного средства в *in situ* гелевом препарате Atrigel® на стадии "взрывного" высвобождения *in vivo*, настоящее изобретение относится к препарату непрерывной доставки, способному стабильно высвобождаться, и решает проблему, связанную с

большим первоначальным "взрывным" высвобождением обычного *in situ* геля (технология Atrigel).

Решение проблемы

[1]. Препарат для доставки, содержащий активный фармацевтический ингредиент и гель-носитель, где гель-носитель содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу.

[2]. Препарат для доставки по [1], где гидрофобная добавка представляет собой одну или более из группы, состоящей из этилацетата, среднепочечного триглицерида, глицерилтриацетата, глицерилтрикаприлата, бензилбензоата и бензилового спирта; предпочтительно гидрофобная добавка представляет собой одну или более из группы, состоящей из бензилбензоата, глицерилтриацетата и глицерилтрикаприлата.

[3]. Препарат для доставки по [1] или [2], где гидрофобная добавка составляет от 1 до 50% от общей массы геля-носителя, предпочтительно от 5 до 30% от общей массы геля-носителя.

[4]. Препарат для доставки по любому из [1]-[3], где гидрофильная гелевая матрица представляет собой одну или более из группы, состоящей из полоксамера, карбомера, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия; предпочтительно, гидрофильная гелевая матрица представляет собой одну или более из группы, состоящей из полоксамера 188, карбомера и поливинилпирролидона.

[5]. Препарат для доставки по любому из [1]-[4], где гидрофильная гелевая матрица, если она присутствует, составляет от 0,5 до 15% от общей массы геля-носителя, предпочтительно от 1 до 5% от общей массы геля-носителя.

[6]. Препарат для доставки по любому из [1]-[5], где биоразлагаемый полимер представляет собой сложный полиэфир или сложный сополимер полиэфира; предпочтительно, биоразлагаемый полимер представляет собой сополимер полилактида или лактида/гликолида; предпочтительно, биоразлагаемый полимер представляет собой сополимер лактида/гликолида; более предпочтительно, молярное отношение лактида к гликолиду в сополимере лактида/гликолида составляет от 50:50 до 95:5; и/или биоразлагаемый полимер имеет молекулярную массу от 5000 до 70000 Да; и/или биоразлагаемый полимер составляет от 20 до 50% от общей массы геля-носителя.

[7]. Препарат для доставки по любому из [1]-[6], где органический растворитель представляет собой N-метилпирролидон и/или диметилсульфоксид; и/или массовое отношение органического растворителя к гидрофобной добавке составляет от 1:1 до 9:1.

[8]. Препарат для доставки по любому из [1]-[7], где активный фармацевтический ингредиент составляет от 0,5 до 30% от общей массы препарата для доставки;

предпочтительно активный фармацевтический ингредиент составляет от 3 до 20% от общей массы препарата для доставки.

[9] Способ получения препарата для доставки по любому из [1]-[8], включающий следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности, добавление активного фармацевтического ингредиента и смешивание до гомогенности с получением препарата для доставки.

[10]. Способ получения по [9], где активный фармацевтический ингредиент добавляли непосредственно перед введением препарата для доставки.

[11]. Способ получения по [9], где активный фармацевтический ингредиент добавляли сразу после того, как биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу смешивали до гомогенности.

[12]. Способ получения препарата для доставки по любому из [1]-[8], включающий следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, активного фармацевтического ингредиента, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности для получения препарата для доставки.

Положительные эффекты изобретения

Настоящее изобретение относится к препарату для непрерывной доставки, способному стабильно высвобождаться. По сравнению с *in situ* гелем, полученным по обычной технологии Atrigel, путем добавления небольшого количества гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы, вышеуказанный препарат достигает значительных результатов в замедлении "взрывного" высвобождения лекарственного средства *in vivo* и *in vitro* и поддержании концентрации в плазме *in vivo* в безопасном и эффективном диапазоне в течение более чем одной недели. В то же время способ получения вышеуказанного препарата прост и пригоден для крупномасштабного производства. Кроме того, готовый препарат для доставки удобен в использовании.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фиг. 1 показана блок-схема состава продукта Atrigel®.

На фиг. 2 показана блок-схема механизма высвобождения продукта Atrigel®.

На фиг. 3 показана блок-схема состава препарата для доставки согласно настоящему изобретению.

На фиг. 4 показаны кривые зависимости концентрации в плазме от времени в течение 504 ч для образцов из примеров 5, 10, 11 и 12 у крыс.

На фиг. 5 показаны кривые зависимости концентрации в плазме от времени в течение 240 ч для образцов из примеров 13, 14 и 15 у крыс.

На фиг. 6 показана кривая зависимости концентрации в плазме от времени в течение 312 часов для образца примера 28 у крыс.

На фиг. 7 показаны кривые зависимости концентрации в плазме от времени в течение 504 ч для образцов из примеров 1, 3 и 5 у крыс.

На фиг. 8 показаны кривые зависимости концентрации в плазме от времени в течение 504 ч для образцов из примеров 10, 11 и 12 у крыс.

На фиг. 9 показаны кривые зависимости концентрации в плазме от времени в течение 720 ч для образцов из примеров 13 и 14 у крыс.

На фиг. 10 показаны кривые зависимости концентрации в плазме от времени в течение 720 ч для образцов из примеров 15, 16, 29 и 30 у крыс.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Варианты осуществления настоящего изобретения будут описаны ниже, но настоящее изобретение не ограничивается ими. Настоящее изобретение не ограничивается элементами, описанными ниже. В заявленный объем изобретения могут быть внесены различные изменения. Кроме того, варианты осуществления или примеры, полученные путем соответствующего объединения технических средств, раскрытых соответственно в различных вариантах осуществления или примерах, также включены в технический объем настоящего изобретения.

Если не указано иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, имеют такие же значения, которые обычно подразумеваются специалистом в области техники, к которой относится настоящее изобретение.

Числовой диапазон, представленный «от числового значения А до числового значения В» или «числовое значение А - числовое значение В», используемым в данном документе, относится к диапазону, включающему значения конечных точек А и В.

Термин «может», используемый в настоящем документе, включает как значение выполнения некоторой обработки, так и значение невыполнения некоторой обработки. В настоящем описании термин «необязательный» или «необязательно» означает, что событие или ситуация, описанные впоследствии, могут произойти или могут не произойти, и описание включает в себя ситуацию, в которой событие происходит, и ситуацию, в которой событие не происходит.

Термин, используемый в данном документе в единственном числе, может относиться к «одному» или относиться к «одному или более», «по меньшей мере одному» и «одному или более чем одному».

Термин «приблизительно», используемый в данном документе, может указывать на то, что значение включает стандартное отклонение ошибки, вызванной устройством или способом, используемым для измерения значения. Численные диапазоны и параметры, используемые для определения настоящего изобретения, являются приблизительными значениями, и соответствующие значения в конкретных примерах представлены максимально точно. Однако любое числовое значение по своей сути и неизбежно содержит стандартное отклонение, возникающее в результате вышеупомянутых испытательных устройств или методов. Следовательно, если прямо не указано иное, следует понимать, что все диапазоны, количества, значения и проценты, используемые в настоящем документе, уже были изменены на «приблизительно». Термин «приблизительно», используемый в данном документе, обычно означает, что фактическое значение находится в пределах $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 1\%$ или $\pm 0,5\%$ от конкретного значения или диапазона.

Параметры PLGA, используемые в настоящем документе, объясняются следующим образом: принимая PLGA (7525 DLG 2A) в качестве примера, «7525» означает, что молярное отношение лактида к гликолиду составляет 75:25; «DLG» означает сополимер лактида/гликолида, и если он представлен как «DL», это означает полилактид; «2» действует как знак собственной вязкости, где 1 означает, что собственная вязкость составляет от 0,05 до 0,15 дл/г, 1,5 означает, что собственная вязкость составляет от 0,10 до 0,20 дл/г, 2 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,15 до 0,25 дл/г, 2,5 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,20 до 0,30 дл/г, 3 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,25 до 0,35 дл/г, 3,5 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,30 до 0,40 дл/г, 4 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,35 до 0,45 дл/г, 4,5 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,40 до 0,50 дл/г, 5 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,45 до 0,55 дл/г, 6 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,50 до 0,70 дл/г, 7 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,60 до 0,80 дл/г, 8 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,70 до 0,90 дл/г, и 9 означает, что внутренняя вязкость составляет от 0,80 до 1,00 дл/г; PLGA, имеющий молекулярную массу 100000 Да, имеет внутреннюю вязкость 1 дл/г; и «А» означает, что конечная группа представляет собой кислоту, и если она представлена как «Е», это означает, что конечная группа представляет собой сложный эфир.

<Первый аспект>

В первом аспекте настоящее изобретение относится к гелю-носителю, содержащему биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу.

[Гель-носитель]

В настоящем изобретении «гель-носитель» относится к веществу или препарату из нескольких веществ, используемых для инкапсуляции, доставки и/или высвобождения биоактиватора или активного фармацевтического ингредиента, например, включая биоразлагаемый полимер и органический растворитель.

В некоторых конкретных вариантах осуществления гель-носитель по настоящему изобретению содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу. В некоторых более конкретных вариантах осуществления гель-носитель по настоящему изобретению содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель и гидрофобную добавку. В других более конкретных вариантах осуществления гель-носитель по настоящему изобретению содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и гидрофильную гелевую матрицу.

[Биоразлагаемый полимер]

В настоящем изобретении «биоразлагаемый полимер», «биоабсорбируемый полимер» и «абсорбируемый полимер» могут быть использованы взаимозаменяемо и относятся к полимерам, которые могут разрушаться химическими или физическими способами при взаимодействии с физиологической средой, например, полимеры разрушаются, разлагаются или растворяются в месте имплантации у субъекта в течение определенного периода времени, например, в течение нескольких дней, нескольких недель или нескольких месяцев. Биоразлагаемые полимеры выполняют временную функцию у субъекта, например, доставляют биоактиваторы, такие как лекарственные средства. Биоразлагаемые полимеры могут разлагаться на фрагменты и метаболизироваться или выводиться хозяином. Конкретный тип биоразлагаемого полимера конкретно не ограничен в настоящем описании и может быть определен специалистом в данной области техники в соответствии с фактическими требованиями.

В настоящем изобретении биоразлагаемый полимер может представлять собой сложный полиэфир, который относится к полимеру, в котором все или по существу все повторяющиеся звенья связаны друг с другом сложноэфирными группами. Сложный полиэфир может быть получен подверганием реакции мономера, имеющего карбоксильную группу, с мономером, имеющего гидроксильную группу, с образованием сложноэфирной группы. Сложный полиэфир может быть образован полимеризацией

циклического сложного эфира с раскрытием кольца. Сложный полиэфир может быть образован мономером, таким как гликолид, лактид, ϵ -капролактон или п-диоксанон. В некоторых конкретных вариантах осуществления биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению представляет собой полилактид.

В настоящем изобретении биоразлагаемый полимер может представлять собой абсорбируемый сложный полиэфирный сополимер, терполимер, тетраполимер или их смесь. Подходящие абсорбируемые сложные полиэфирные сополимеры включают, но не ограничиваются ими, сополимер лактида/гликолида, сополимер ϵ -капролактона/гликолида, сополимер лактида/триметиленкарбоната, терполимер лактида/гликолида/капролактона, терполимер лактида/гликолида/триметиленкарбоната, терполимер лактида/капролактона/триметиленкарбоната, терполимер гликолида/капролактона/триметиленкарбоната и тетраполимер лактида/гликолида/капролактона/триметиленкарбоната.

В некоторых конкретных вариантах осуществления биоразлагаемый полимер по настоящему изобретению представляет собой сополимер лактида/гликолида (поли(молочная-со-гликолевая кислота)). В некоторых более конкретных вариантах осуществления молярное отношение лактида к гликолиду в сополимере лактид/гликолид, используемом в настоящем изобретении, составляет от 50:50 до 95:5. Например, молярное отношение может, в частности, составлять 50:50, 75:25, 85:15 или 95:5 и т. д.

Молекулярная масса биоразлагаемого полимера конкретно не ограничена в настоящем изобретении и может быть определена специалистом в данной области техники в соответствии с фактическими требованиями. В некоторых конкретных вариантах осуществления биоразлагаемый полимер согласно настоящему изобретению имеет молекулярную массу от 5000 до 70000 Да, предпочтительно от 10000 до 50000 Да. Например, молекулярная масса может, в частности, составлять 5000 Да, 10000 Да, 15000 Да, 20000 Да, 25000 Да, 30000 Да, 35000 Да, 40000 Да, 45000 Да, 50000 Да, 55000 Да, 60000 Да, 65000 Да, 70000 Да или любое числовое значение в пределах диапазона и т. д.

В настоящем изобретении содержание биоразлагаемого полимера может варьироваться в определенном диапазоне в соответствии с конкретными потребностями. В некоторых конкретных вариантах осуществления содержание биоразлагаемого полимера согласно настоящему изобретению составляет от 20 до 50% по массе от общей массы геля-носителя. Например, содержание биоразлагаемого полимера может, в частности, составлять 20%, 23%, 25%, 27%, 30%, 31%, 32%, 33%, 34%, 35%, 36%, 37%, 38%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49% или 50% и т. д. В некоторых более

конкретных вариантах осуществления содержание биоразлагаемого полимера по настоящему изобретению составляет от 30 до 50% по массе от общей массы геля-носителя.

В настоящем изобретении биоразлагаемый полимер также может представлять собой полиэфир с простоэфирными и сложноэфирными группами, который относится к полимеру, в котором все или по существу все повторяющиеся звенья связаны друг с другом сложноэфирными группами или простоэфирными группами, и в котором как простые эфирные группы, так и сложные эфирные группы присутствуют в качестве связующих групп в полимере. Биоразлагаемый полимер может представлять собой простой полиэфир/сложный полиэфир, который представляет собой полиэфир с простоэфирными и сложноэфирными группами, имеющий структуру блок-сополимера, который содержит один или более повторяющихся блоков, связанных между собой простоэфирными группами, и один или более повторяющихся блоков, связанных между собой сложноэфирными группами.

[Органический растворитель]

В настоящем изобретении «органический растворитель» относится к биосовместимому органическому растворителю, который может диффундировать в организме и метаболизироваться или абсорбироваться организмом, например, N-метилпирролидон, этилацетат, среднецепочечный триглицерид, глицерилтриацетат, глицерилтрикаприлат, бензилбензоат, бензиловый спирт, диметилсульфоксид, этилбензоат, этанол, глицеральдегид и глицеринформаль в данной области техники.

В некоторых конкретных вариантах осуществления органический растворитель согласно настоящему изобретению представляет собой N-метилпирролидон и/или диметилсульфоксид. В некоторых конкретных вариантах осуществления органический растворитель согласно настоящему изобретению представляет собой N-метилпирролидон. В других конкретных вариантах осуществления органический растворитель согласно настоящему изобретению представляет собой диметилсульфоксид. В некоторых конкретных вариантах осуществления органический растворитель согласно настоящему изобретению представляет собой N-метилпирролидон и диметилсульфоксид.

В настоящем изобретении содержание органического растворителя может варьироваться в определенном диапазоне в соответствии с конкретными потребностями. В некоторых конкретных вариантах осуществления массовое отношение органического растворителя к гидрофобной добавке в настоящем изобретении составляет от 1:1 до 9:1. Например, массовое отношение может, в частности, составлять 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 7:3, 8:1 или 9:1 и т. д. В некоторых конкретных вариантах осуществления содержание органического растворителя согласно настоящему изобретению составляет от 20 до 60% по

массе от общей массы геля-носителя. Например, содержание органического растворителя может, в частности, составлять 20%, 25%, 30%, 35%, 39%, 40%, 41%, 42%, 43%, 44%, 45%, 46%, 47%, 48%, 49%, 50%, 51%, 52%, 53%, 54%, 55%, 56%, 57%, 58%, 59% или 60% и т. д.

[Гидрофобная добавка]

В настоящем изобретении «гидрофобная добавка» может представлять собой фармацевтически приемлемую добавку, обладающую гидрофобностью, и не включает гидрофобные активные вещества или активные ингредиенты, например, жирные спирты, такие как стеариловый спирт, жирные кислоты, такие как сорбиновая кислота, сложные эфиры жирных кислот, такие как среднецепочечный триглицерид, и силоксановые соединения, такие как диметилсилоксан, в данной области техники.

В некоторых конкретных вариантах осуществления гидрофобная добавка по настоящему изобретению представляет собой одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из этилацетата, среднецепочечного триглицерида, глицерилтриацетата, глицерилтрикаприлата, бензилбензоата и бензилового спирта. В некоторых конкретных вариантах осуществления гидрофобная добавка согласно настоящему изобретению представляет собой одну или более добавок, выбранных из группы, состоящей из глицерилтриацетата, глицерилтрикаприлата и бензилбензоата.

В настоящем изобретении содержание гидрофобной добавки может варьироваться в определенном диапазоне в соответствии с конкретными потребностями. В некоторых конкретных вариантах осуществления содержание гидрофобной добавки по настоящему изобретению составляет от 1 до 50% по массе от общей массы геля-носителя. Например, содержание гидрофобной добавки может, в частности, составлять 1%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45% или 50% и т. д. В некоторых более конкретных вариантах осуществления содержание гидрофобной добавки по настоящему изобретению составляет от 5 до 30% по массе от общей массы геля-носителя.

[Гидрофильная гелевая матрица]

В настоящем изобретении «гидрофильная гелевая матрица» представляет собой эксципиент, используемый в качестве вещества-носителя. Он используется главным образом для регулирования скорости высвобождения лекарственного средства и оказания эффекта замедленного высвобождения или контролируемого высвобождения, так что скорость и количество высвобождения лекарственного средства в препарате соответствуют соответствующим требованиям для обеспечения того, чтобы лекарственное средство доставлялось в пораженный участок с определенной скоростью и поддерживалось в

определенной концентрации в организме для достижения желаемого эффекта и уменьшения токсических и побочных эффектов.

В некоторых конкретных вариантах осуществления гель-носитель согласно настоящему изобретению содержит гидрофильную гелевую матрицу. В других конкретных вариантах осуществления гель-носитель по настоящему изобретению лишен гидрофильной гелевой матрицы.

В настоящем изобретении гидрофильная гелевая матрица может представлять собой гидрофильный полимер, например, встречающиеся в природе камеди, такие как альгинат, агар, ксантановая камедь и трагакант; производные целлюлозы, такие как метилцеллюлоза (МС), карбоксиметилцеллюлоза натрия (СМС-Na), гидроксипропилметилцеллюлоза (НРМС) и гидроксиэтилцеллюлоза (НЕС); нецеллюлозные полисахариды, такие как хитин, хитозан и карбомер; макромолекулярные полимеры, такие как повидон (PVP), этиленовые полимеры, акриловая смола и поливиниловый спирт (ПВС).

В некоторых конкретных вариантах осуществления гидрофильная гелевая матрица по настоящему изобретению представляет собой одну или более из группы, состоящей из полоксамера, карбомера, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия. В некоторых более конкретных вариантах осуществления гидрофильная гелевая матрица по настоящему изобретению представляет собой одну или более из группы, состоящей из полоксамера 188, карбомера и поливинилпирролидона.

В настоящем изобретении содержание гидрофильной гелевой матрицы может варьироваться в определенном диапазоне в соответствии с конкретными потребностями. В некоторых конкретных вариантах осуществления содержание гидрофильной гелевой матрицы по настоящему изобретению составляет от 0,5 до 15% по массе от общей массы геля-носителя. Например, содержание гидрофильной гелевой матрицы может, в частности, составлять 0,5%, 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 7%, 10%, 12% или 15% и т. д. В некоторых более конкретных вариантах осуществления содержание гидрофильной гелевой матрицы по настоящему изобретению составляет от 1 до 5% по массе от общей массы геля-носителя.

<Второй аспект>

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к препарату для доставки, содержащему активный фармацевтический ингредиент и гель-носитель, представленный в <Первом аспекте>, описанным выше в настоящем изобретении.

Термины, используемые или задействованные в этом аспекте, если они раскрыты в <Первом Аспекте>, имеют те же значения, что раскрыты или определены в предыдущем аспекте.

[Препарат для доставки]

В настоящем изобретении «препарат для доставки» представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую активный фармацевтический ингредиент (API) и гель-носитель (в некоторых случаях он содержит только активный фармацевтический ингредиент и гель-носитель), который может высвободить активный фармацевтический ингредиент при определенном поведении высвобождения (например, стабильно, медленно и непрерывно) после введения субъекту.

В некоторых конкретных вариантах осуществления препарат для доставки по настоящему изобретению содержит активный фармацевтический ингредиент и гель-носитель, где гель-носитель содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу. В некоторых более конкретных вариантах осуществления препарат для доставки по настоящему изобретению содержит активный фармацевтический ингредиент, биоразлагаемый полимер, органический растворитель и гидрофобную добавку. В других более конкретных вариантах осуществления препарат для доставки по настоящему изобретению содержит активный фармацевтический ингредиент, биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и гидрофильную гелевую матрицу.

[Активный фармацевтический ингредиент]

В настоящем описании «активный фармацевтический ингредиент» относится к любому одному или смеси веществ в препарате для доставки, и такие вещества оказывают фармакологическое или другое прямое воздействие на диагностику, лечение, облегчение симптомов или управление заболеванием или предотвращение заболевания или могут влиять на функцию или структуру организма.

В некоторых вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент по настоящему изобретению может представлять собой лекарственное средство для лечения шизофрении или гормональное лекарственное средство. В некоторых конкретных вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент по настоящему изобретению включает, но не ограничивается ими, рисперидон, палиперидон, бупивакаин, ропивакаин, лейпрорелин, трипторелин, ктреотид, ротиготин, прамипексол, люматеперон или его фармацевтически приемлемую соль. В некоторых конкретных вариантах осуществления активный фармацевтический ингредиент по настоящему изобретению представляет собой ротиготин, прамипексол, люматеперон или его фармацевтически приемлемую соль и т. д.

В настоящем изобретении содержание активного фармацевтического ингредиента может варьироваться в определенном диапазоне в соответствии с конкретными

потребностями. В некоторых конкретных вариантах осуществления содержание активного фармацевтического ингредиента всегда рассчитывают в форме свободного основания. В других конкретных вариантах осуществления содержание активного фармацевтического ингредиента всегда рассчитывают в форме его кислотно-аддитивной соли. В некоторых конкретных вариантах осуществления содержание активного фармацевтического ингредиента (например, в форме свободного основания) в препарате для доставки согласно настоящему изобретению составляет от 0,5 до 30% по массе. В качестве примера, содержание активного фармацевтического ингредиента может составлять, в частности, 0,5%, 1%, 2%, 3%, 3,1%, 3,2%, 3,3%, 3,4%, 3,5%, 3,6%, 3,7%, 3,8%, 3,9%, 4%, 4,1%, 4,2%, 4,3%, 4,4%, 4,5%, 5%, 5,1%, 5,2%, 5,3%, 5,4%, 5,5%, 6%, 6,1%, 6,2%, 6,3%, 6,4%, 6,5%, 6,6%, 6,7%, 6,8%, 6,9%, 7%, 7,1%, 7,2%, 7,3%, 7,4%, 7,5%, 8%, 8,5%, 9%, 9,1%, 9,2%, 9,3%, 9,4%, 9,5%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 21%, 22%, 23%, 24%, 25%, 26%, 27%, 28%, 29% или 30% и т.д. В некоторых более конкретных вариантах осуществления содержание активного фармацевтического ингредиента (например, рассчитанное в форме свободного основания) в препарате для доставки согласно настоящему изобретению составляет от 3 до 20% по массе.

<Третий Аспект>

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к способу получения геля-носителя, представленного в <Первом Аспекте>, описанного выше в настоящем изобретении.

Термины, используемые или задействованные в этом аспекте, если они раскрыты в <Первом Аспекте>, имеют те же значения, что раскрыты или определены в предыдущем аспекте.

В некоторых конкретных вариантах осуществления способ получения геля-носителя по настоящему изобретению может включать следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности для получения геля-носителя.

<Четвертый Аспект>

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения препарата для доставки, представленного во <Втором Аспекте>, описанного выше в настоящем изобретении.

Термины, используемые или задействованные в этом аспекте, если они раскрыты в <Первом Аспекте> или <Втором Аспекте>, имеют те же значения, что раскрыты или определены в предыдущих аспектах.

В некоторых конкретных вариантах осуществления способ получения препарата для доставки согласно настоящему изобретению может включать следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности, а затем добавление активного фармацевтического ингредиента (например, предписанной дозы активного фармацевтического ингредиента) и смешивание до гомогенности для получения препарата для доставки.

В некоторых предпочтительных вариантах осуществления способ получения препарата для доставки согласно настоящему изобретению может включать следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности, и добавление активного фармацевтического ингредиента (например, предписанной дозы активного фармацевтического ингредиента) непосредственно перед введением, и смешивание до гомогенности для получения препарата для доставки. В данном варианте осуществления активный фармацевтический ингредиент добавляют непосредственно перед введением, что способствует гарантии стабильности препарата для доставки.

В некоторых конкретных вариантах осуществления способ получения препарата для доставки согласно настоящему изобретению может включать следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности, а затем добавление активного фармацевтического ингредиента (например, предписанной дозы активного фармацевтического ингредиента) и смешивание до гомогенности для получения препарата для доставки. В данном варианте осуществления нет необходимости добавлять активный фармацевтический ингредиент непосредственно перед введением, и полученный препарат для доставки, содержащий активный фармацевтический ингредиент, может храниться стабильно, при этом повышая удобство использования препарата для доставки.

В других конкретных вариантах осуществления способ получения препарата для доставки по настоящему изобретению может включать следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, активного фармацевтического ингредиента, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности для получения препарата для доставки. В этом варианте осуществления нет необходимости заранее растворять и смешивать ингредиенты геля-носителя, поскольку их можно непосредственно смешивать с активным

фармацевтическим ингредиентом до гомогенности. В результате порядок растворения различных ингредиентов и сроки добавления активного фармацевтического ингредиента не обязательно учитываются, и при этом стабильность препаратов для доставки во время хранения не будет отрицательно влиять, что значительно улучшает удобство хранения, транспортировки и использования препарата для доставки.

Состав препарата для доставки согласно настоящему изобретению показана на фиг. 3. Чтобы более четко выразить техническое решение настоящего изобретения, оно будет дополнительно описано ниже со ссылкой на конкретные примеры, которые не могут быть использованы для ограничения объема настоящего изобретения, а служат только в качестве части примеров настоящего изобретения. Если не указано иное, все инструменты, реагенты, материалы, экспериментальные животные и т. д., используемые или задействованные в настоящем изобретении, являются коммерчески доступными с помощью обычных средств.

Пример 1

0,490 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,210 г PLGA (5050 DLG 4,5A) точно взвешивали и добавляли 1,060 г NMP и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 2

Точно взвешивали 0,490 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,210 г PLGA (5050 DLG 4,5A), добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 3

Точно взвешивали 0,490 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,210 г PLGA (5050 DLG 4,5A), добавляли 0,848 г NMP и 0,212 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 4

Точно взвешивали 0,490 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,210 г PLGA (5050 DLG 4,5A), добавляли 0,848 г NMP и 0,212 г глицерил трикаприлат и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к

полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 5

Точно взвешивали 0,490 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,210 г PLGA (5050 DLG 4,5A), добавляли 0,848 г NMP и 0,212 г глицерилтриацетата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 6

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 7

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и 0,088 г полоксамера 188 и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 8

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и 0,088 г поливинилпирролидона и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 9

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и 0,018 г карбомера и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением прозрачного чистого и гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 10

Точно взвешивали 0,525 г PLGA (5050 DLG 2E) и добавляли 0,555 г NMP и 0,240 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного

гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,090 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 11

Точно взвешивали 0,345 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и добавляли 0,555 г NMP и 0,240 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,090 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 12

Точно взвешивали 0,345 г PLGA (7525 DLG 5,5E) и добавляли 0,555 г NMP и 0,240 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,090 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 13

Точно взвешивали 0,525 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и добавляли 0,683 г NMP и 0,293 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,055 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 14

Точно взвешивали 0,525 г PLGA (7525 DLG 5,5E) и добавляли 0,683 г NMP и 0,293 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,055 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 15

Точно взвешивали 0,675 г PLGA (7525 DLG 2A) и добавляли 0,578 г NMP и 0,248 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,055 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 16

Точно взвешивали 0,675 г PLGA (100 DL 2A) и добавляли 0,578 г NMP и 0,248 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного гелевого раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,055 г ротиголина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 17

Точно взвешивали 0,245 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,105 г PLGA (5050 DLG 4,5A), добавляли 0,477 г NMP и 0,053 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с

получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,090 г прамипексола и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 18

Точно взвешивали 0,245 г PLGA (7525 DLG 2A) и 0,105 г PLGA (5050 DLG 4,5A), добавляли 0,477 г NMP и 0,053 г глицерилтриацетата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,090 г прамипексола и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 19

0,540 г PLGA (5050 DLG 2E) точно взвешивали и добавляли 0,810 г NMP и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,082 г прамипексола памоата (API:кислота=2:1) и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 20

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 2E) и 0,088 г полоксамера 188 и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,108 г прамипексола памоата (API:кислота=2:1) и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 21

0,540 г PLGA (5050 DLG 2E) точно взвешивали и добавляли 0,810 г NMP и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,120 г прамипексола памоата (API:кислота=1:1) и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 22

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 2E) и 0,088 г поливинилпирролидона и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,156 г прамипексола памоата (API:кислота=1:1) и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 23

0,540 г PLGA (5050 DLG 2E) точно взвешивали и добавляли 0,810 г NMP и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,096 г прамипексола пальмитата и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 24

Точно взвешивали 0,572 г PLGA (5050 DLG 2E) и 0,018 г карбомера и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,118 г прамипексола пальмитата и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 25

0,350 г PLGA (5050 DLG 4,5A) точно взвешивали и добавляли 0,477 г NMP и перемешивали до их растворения с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,220 г люматеперона и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 26

0,350 г PLGA (5050 DLG 4,5A) точно взвешивали и добавляли 0,477 г NMP и 0,053 г глицерилтриацетата и перемешивали до их растворения с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,220 г люматеперона и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 27

0,213 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и 0,491 г PLGA (7525 DLG 2A) точно взвешивали и добавляли 0,965 г NMP и 0,104 г глицерилтриацетата и перемешивали до их растворения с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,438 г люматеперона и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 28

0,210 г PLGA (5050 DLG 4,5A) и 0,490 г PLGA (7525 DLG 2A) точно взвешивали и добавляли 0,954 г NMP и 0,106 г глицерилтриацетата и перемешивали до их растворения с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,142 г люматеперона и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 29

0,675 г PLGA (7525 DLG 2A) точно взвешивали и добавляли 0,826 г NMP и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора.

Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,055 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 30

0,675 г PLGA (8515 DLG 2A) точно взвешивали и добавляли 0,578 г NMP и 0,248 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора. Непосредственно перед введением к полученному выше раствору добавляли 0,055 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 31

0,675 г PLGA (7525 DLG 2A) точно взвешивали, добавляли 0,578 г NMP и 0,248 г бензилбензоата и растворяли при перемешивании с получением чистого и прозрачного раствора, а затем добавляли 0,055 г ротиготина и перемешивали до гомогенности с получением продукта.

Пример 32

0,675 г PLGA (7525 DLG 2A), 0,578 г NMP, 0,248 г бензилбензоата и 0,055 г ротиготина точно взвешивали, перемешивали и растворяли при перемешивании до гомогенности с получением продукта.

Состав препаратов по приведенным выше примерам были перечислены в таблице 1 ниже.

Таблица 1 Список составов препаратов в примерах

Примеры	PLGA 1 Тип/Вес (г)	PLGA 2 Тип/Вес (г)	Гидрофобная добавка Тип/Вес (г)/Содержание ¹ (%)	Гидрофильная гелевая матрица Тип/Вес (г)/Содержание ² (%)	API Тип/Вес (г)	PLGA Содержание ³ (%)	Емкость загрузки лекарственного средства ⁴ (%)	NMP: гидрофобная добавка
1	7525 DLG 2A 0,49 г	5050 DLG 4,5A 0,21 г	0	0	Ротиготин 0,12 г	40%	6,4%	10:0
2	7525 DLG 2A 0,49 г	5050 DLG 4,5A 0,21 г	Бензилбензоат 0,106 г 6%	0	Ротиготин 0,12 г	40%	6,4%	9:1

3	7525 DLG 2A 0,49 г	5050 DLG 4,5A 0,21 г	Бензилбенз оат 0,212 г 12%	0	Ротигот ин 0,12 g	40%	6,4%	8:2
4	7525 DLG 2A 0,49 г	5050 DLG 4,5A 0,21 г	Глицерилт рикаприлат 0,212 г 12%	0	Ротигот ин 0,12 g	40%	6,4%	8:2
5	7525 DLG 2A 0,49 г	5050 DLG 4,5A 0,21 г	Глицерилт риацетат 0,212 г 12%	0	Ротигот ин 0,12 g	40%	6,4%	8:2
6	5050 DLG 4,5A 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	0	Ротигот ин 0,12 g	35%	6,8%	9:1
7	5050 DLG 4,5A 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	Полоксамер 188 0,088 г 5%	Ротигот ин 0,12 g	33%	6,5%	9:1
8	5050 DLG 4,5A 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	Поливинилп ирролидон 0,088 г 5%	Ротигот ин 0,12 g	33%	6,5%	9:1
9	5050 DLG 4,5A 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	Карбомер 0,018 г 1%	Ротигот ин 0,12 g	35%	6,8%	9:1
10	5050 DLG 2E 0,525 г	0	Бензилбенз оат 0,24 г 18%	0	Ротигот ин 0,09 г	40%	6,4%	7:3

11	5050 DLG 4,5A 0,345 г	0	Бензилбенз оат 0,24 г 21%	0	Ротигот ин 0,09 г	30%	7,3%	7:3
12	7525 DLG 5,5E 0,345 г	0	Бензилбенз оат 0,24 г 21%	0	Ротигот ин 0,09 г	30%	7,3%	7:3
13	5050 DLG 4,5A 0,525 г	0	Бензилбенз оат 0,293 г 20%	0	Ротигот ин 0,055 г	35%	3,5%	7:3
14	7525 DLG 5,5E 0,525 г	0	Бензилбенз оат 0,293 г 20%	0	Ротигот ин 0,055 г	35%	3,5%	7:3
15	7525 DLG 2A 0,675 г	0	Бензилбенз оат 0,248 г 17%	0	Ротигот ин 0,055 г	45%	3,5%	7:3
16	100 DL 2A 0,675 г	0	Бензилбенз оат 0,248 г 17%	0	Ротигот ин 0,055 г	45%	3,5%	7:3
17	7525 DLG 2A 0,245 г	5050 DLG 4,5A 0,105 г	Бензилбенз оат 0,053 г 6%	0	Прамипе ксол 0,09 г	40%	9,3%	9:1
18	7525 DLG 2A 0,245 г	5050 DLG 4,5A 0,105 г	Глицерилт риацетат 0,053 г 6%	0	Прамипе ксол 0,09 г	40%	9,3%	9:1

19	5050 DLG 2E 0,54 г	0	0	0	Прамипе ксола памоат (API:кис лота=2:1) 0,082 г	40%	3,0%	10:0
20	5050 DLG 2E 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	Полоксамер 188 0,088 г 5%	Прамипе ксола памоат (API:кис лота=2:1) 0,108 г	33%	3,0%	9:1
21	5050 DLG 2E 0,54 г	0	0	0	Прамипе ксола памоат (API:кис лота=1:1) 0,12 g	40%	3,0%	10:0
22	5050 DLG 2E 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	Поливинилп ирролидон 0,088 г 5%	Прамипе ксола памоат (API:кис лота=1:1) 0,156 г	33%	3,0%	9:1
23	5050 DLG 2E 0,54 г	0	0	0	Прамипе ксола пальмит ат 0,096 г	40%	3,0%	10:0

24	5050 DLG 2E 0,572 г	0	Бензилбенз оат 0,106 г 6%	Карбомер 0,018 г 1%	Прамипе ксола пальмит ат 0,118 г	35%	3,0%	9:1
25	5050 DLG 4,5A 0,35 г	0	0	0	Люмате перон 0,22 г	42%	20,0%	10:0
26	5050 DLG 4,5A 0,35 г	0	Глицерилт риацетат 0,053 г 6%	0	Люмате перон 0,22 г	40%	20,0%	9:1
27	5050 DLG 4,5A 0,213 г	7525 DLG 2A 0,491 г	Глицерилт риацетат 0,104 г 6%	0	Люмате перон 0,438 г	40%	20,0%	9:1
28	5050 DLG 4,5A 0,21 г	7525 DLG 2A 0,49 г	Глицерилт риацетат 0,106 г 6%	0	Люмате перон 0,142 г	40%	7,5%	9:1
29	7525 DLG 2A 0,675 г	0	0	0	Ротигот ин 0,055 г	45%	3,5%	10:0
30	8515 DLG 2A 0,675 г	0	Бензилбенз оат 0,248 г 17%	0	Ротигот ин 0,055 г	45%	3,5%	7:3
31	7525 DLG 2A 0,675 г	0	Бензилбенз оат 0,248 г 17%	0	Ротигот ин 0,055 г	45%	3,5%	7:3

32	7525 DLG 2A 0,675 г	0	Бензилбенз оат 0,248 г 17%	0	Ротигот ин 0,055 г	45%	3,5%	7:3
----	------------------------------	---	-------------------------------------	---	--------------------------	-----	------	-----

Примечания: ^{1,2,3} Содержание гидрофобной добавки, содержание гидрофильной гелевой матрицы и содержание PLGA были их массовыми соотношениями в геле-носителе (без API).

⁴ Емкость загрузки лекарственного средства представляла собой массовое соотношение API во всем препарате (содержащем API), где эти API в форме солей, таких как прамипексола памоат и прамипексола пальмитат, были преобразованы в форму свободных оснований для расчета.

Экспериментальный пример 1: Исследование вязкости препаратов *in situ* геля

Применялся подход 3 в Общих принципах 0633 Китайской фармакопеи (Том IV). Для определения использовали цифровой вискозиметр с конусным шпинделем. 500 мкл испытуемого раствора точно измеряли и испытывали при 25 °С с использованием ротора 40# или ротора 52#. Обороты были отрегулированы таким образом, чтобы крутящий момент находился в диапазоне от 25 до 75%. Каждый образец тестировали дважды параллельно. Измеренные значения вязкости были такими, как показано в таблице ниже.

Таблица 2 Результаты испытаний вязкости *in situ* геля ротиготина

	Концентрация PLGA (%)	Тип PLGA	Температура °С	Вязкость (сП)
Пример 10	40	5050 DLG 2E	25	1851
Пример 11	30	5050 DLG 4,5A	25	6349
Пример 12	30	7525 DLG 5,5E	25	7756
Пример 13	35	5050 DLG 4,5A	25	17865
Пример 14	35	7525 DLG 5,5E	25	19409
Пример 15	45	7525 DLG 2A	25	1988
Пример 29	45	7525 DLG 2A	25	1156

Результаты примеров 10-15 и 29 показали, что вязкость препарата была связана главным образом с молекулярной массой и концентрацией PLGA, а именно, чем выше молекулярная масса или концентрация PLGA, тем больше вязкость препарата. Кроме того, гидрофобная добавка также увеличивала вязкость препарата. Как можно понять из результатов высвобождения, при тех же обстоятельствах, чем больше вязкость препарата,

тем медленнее высвобождение лекарственного средства *in vitro*, что может быть главным образом связано с тем, что увеличение вязкости делает гель-носитель более плотным, повышая устойчивость носителя к лекарственному средству, так что для внешней среды трудно попасть в гелевую матрицу, и деградация PLGA замедляется, тем самым замедляя высвобождение. Когда препараты имеют одинаковую или аналогичную емкость загрузки лекарственного средства, как вязкость геля, так и соотношение лактид:гликолид в полимере будут влиять на эффект высвобождения лекарственного средства.

Экспериментальный пример 2: Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов

(1) Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов ротиготина

Шприц объемом 1 мл, соединенный с иглой 21G (внешний диаметр: 0,8 мм), использовали для аспирации 0,1 мл образцов и точно взвешивали. Образцы медленно вводили в среду высвобождения (0,01М фосфатный буферный раствор, содержащий 0,02% NaN_3 и 0,2% SDS (додецилсульфат натрия), доводя pH до 7,40). Объем среды высвобождения регулировали в соответствии с состоянием поглотителя. Шприц снова точно взвешивали. Количество введенных образцов рассчитывали декрементным методом. Флаконы с образцами помещали в осциллирующую водяную баню с постоянной температурой при $37 \pm 0,5$ °C и осциллировали при 50 об/мин. Для каждого образца подготавливали три экземпляра. 2 мл супернатанта собирали в заданные моменты времени, добавляя 2 мл высвобождающей среды при той же температуре. Вышеуказанный испытуемый раствор собирали и тестировали с помощью HPLC (Высокоэффективная жидкостная хроматография). Совокупное количество высвобождения рассчитывали по методу внешнего стандарта.

(2) Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов прамипексола

Шприц объемом 1 мл, соединенный с иглой 21G (внешний диаметр: 0,8 мм), использовали для аспирации 0,1 мл образцов и точно взвешивали. Образцы медленно вводили в среду высвобождения (0,01М фосфатный буферный раствор, содержащий 0,02% NaN_3 и 0,2% SDS (натрия додецилсульфат), доводя pH до 7,40). Объем среды высвобождения регулировали в соответствии с состоянием поглотителя. Шприц снова точно взвешивали. Количество введенных образцов рассчитывали декрементным методом. Флаконы с образцами помещали в осциллирующую водяную баню с постоянной температурой при $37 \pm 0,5$ °C и осциллировали при 50 об/мин. Для каждого образца подготавливали три экземпляра. 2 мл супернатанта собирали в заданные моменты времени,

добавляя 2 мл высвобождающей среды при той же температуре. Вышеуказанный испытуемый раствор собирали и тестировали с помощью HPLC (Высокоэффективная жидкостная хроматография). Совокупное количество высвобождения рассчитывали по методу внешнего стандарта.

(3) Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов люматеперона

Шприц объемом 1 мл, соединенный с иглой 21G (внешний диаметр: 0,8 мм), использовали для аспирации 0,04 мл образцов и точно взвешивали. Образцы медленно вводили в среду высвобождения (0,01М фосфатный буферный раствор, содержащий 0,02% NaN_3 и 0,2% SDS (натрия додецилсульфат), доводя pH до 7,40). Объем среды высвобождения регулировали в соответствии с состоянием поглотителя. Шприц снова точно взвешивали. Количество введенных образцов рассчитывали декрементным методом. Флаконы с образцами помещали в осциллирующую водяную баню с постоянной температурой при $37 \pm 0,5$ °C и осциллировали при 50 об/мин. Для каждого образца подготавливали три экземпляра. 2 мл супернатанта собирали в заданные моменты времени, добавляя 2 мл высвобождающей среды при той же температуре. Вышеуказанный испытуемый раствор собирали и тестировали с помощью HPLC (Высокоэффективная жидкостная хроматография). Совокупное количество высвобождения рассчитывали по методу внешнего стандарта.

Таблица 3 Экспериментальные результаты характеристик высвобождения *in vitro* препаратов в некоторых примерах

Примеры	Типы API	Характеристики высвобождения <i>in vitro</i> , %					
		1 час	24 часа	7 дней	14 дней	21 день	28 день
Пример 1	Ротиготин	1,4	10,4	36,7	57,2	/	/
Пример 2	Ротиготин	0,9	7,1	26,5	49,7	/	/
Пример 3	Ротиготин	0,7	10,9	22,5	39,1	/	/
Пример 4	Ротиготин	0,5	6,9	23,6	43,7	/	/
Пример 5	Ротиготин	1,2	8,8	26,2	54,3	60,5	68,5
Пример 6	Ротиготин	1,0	6,3	16,1	68,5	83,4	96,3
Пример 7	Ротиготин	0,7	6,2	15,9	57,5	74,9	89,0
Пример 8	Ротиготин	0,8	9,3	18,6	50,2	76,3	83,0
Пример 9	Ротиготин	0,6	8,7	20,5	47,5	70,2	95,2
Пример 10	Ротиготин	0,8	11,5	39,2	61,7	81,2	90,1

Пример 11	Ротиготин	1,0	6,5	27,0	47,1	70,7	85,6
Пример 12	Ротиготин	0,8	9,1	16,9	32,2	45,7	60,2
Пример 13	Ротиготин	2,4	13,7	/	/	/	/
Пример 14	Ротиготин	1,6	9,6	/	/	/	/
Пример 15	Ротиготин	1,7	10,0	29,4	55,5	72,5	81,6
Пример 16	Ротиготин	2,4	13,7	31,7	44,8	62,2	65,5
Пример 19	Прамипексола памоат (API: кислота =2:1)	11,8	36,7	76,6	82,1	/	/
Пример 20	Прамипексола памоат (API: кислота =2:1)	3,4	16,6	38,6	56,4	65,3	72,6
Пример 21	Прамипексола памоат (API: кислота =1:1)	28,5	34,8	86,7	/	/	/
Пример 22	Прамипексола памоат (API: кислота =1:1)	5,7	24,9	73,4	86,5	97,4	/
Пример 23	Прамипексола пальмитат	7,6	27,2	97,8	/	/	/
Пример 24	Прамипексола пальмитат	4,4	25,5	72,9	84,9	96,7	/
Пример 25	Люматеперон	8,1	48,6	74,9	76,8	/	/
Пример 26	Люматеперон	2,4	34,2	69,5	75,6	76,3	/
Пример 27	Люматеперон	2,1	25,4	52,3	72,9	79,7	/
Пример 28	Люматеперон	1,6	22,3	46,5	68,6	75,3	/
Пример 29	Ротиготин	2,4	14,7	/	/	/	/
Пример 30	Ротиготин	1,6	11,1	/	/	/	/

Среди примеров 1-5, "взрывные" высвобождения в течение 1 часа/24 часов препаратов в примерах 2-5 были значительно снижены после добавления определенной доли гидрофобной добавки, такой как бензилбензоат, глицерилтриацетат или глицерилтрикаприлат, по сравнению с примером 1. Среди примеров 6-9, "взрывные" высвобождения в течение 1 часа в примерах 7-9 были заметно уменьшены после добавления небольшого количества гидрофильной гелевой матрицы, по сравнению с примером 6. В

примерах 10-12 различные типы PLGA подвергали скринингу для изучения их влияния на характеристики высвобождения препаратов. "Взрывное" высвобождение в течение 24 часов препарата в группе 5050 DLG 4,5A было меньше. Период высвобождения был связан главным образом с молекулярной массой полимера, а именно, период высвобождения был значительно продлен с увеличением молекулярной массы. Периоды высвобождения препаратов в группе 5050 DLG 4,5A и группе 7525 DLG 5,5E были значительно длиннее, чем в группе 5050 2E, причем группа 7525 DLG 5,5E имела самый длинный период высвобождения. В примерах 13-16, 29 и 30 концентрация PLGA была увеличена при одновременном снижении емкости загрузки лекарственного средства по сравнению с примерами 10-12, чтобы дополнительно отсеивать оптимальные комбинации составов с различными PLGA, и результаты показали, что "взрывные" высвобождения препаратов в течение 1 часа/24 часов *in vitro* были увеличены по сравнению с примерами 10-12. Гидрофобная добавка может значительно уменьшить "взрывное" высвобождение, но различные типы PLGA оказывают различное влияние на "взрывное" высвобождение, и как молекулярная масса полимера, так и отношение лактида к гликолиду будут влиять на эффект "взрывного" высвобождения. Среди примеров 19-24, "взрывные" высвобождения в течение 1 часа/24 часов лекарственных средств в примерах 20, 22 и 24 были значительно снижены после добавления определенных пропорций гидрофобной добавки и гидрофильной гелевой матрицы по сравнению с соответствующими примерами 19, 21 и 23, и периоды высвобождения были продлены, и концентрация в плазме *in vivo* могла поддерживаться в безопасном и эффективном диапазоне в течение более чем одной недели. Среди Примеров 25-28, взрывные высвобождения в течение 1 часа/24 часов в Примерах 26-28 были уменьшены после добавления определенной доли гидрофобной добавки по сравнению с Примером 25.

Экспериментальный пример 3: Исследование характеристик высвобождения *in vivo* гелевых препаратов *in situ* у крыс

(1) Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов ротиголина у крыс

Для изучения нелинейного фармакокинетического (PK) поведения *in vivo* были отобраны самцы крыс SD (Спрег-Доули) (N=5). Дозировка составляла 10 мг/кг (в пересчете на ротиголин). Препараты некоторых из приведенных выше примеров вводили подкожно. Кровь брали из хвостовой вены в заранее определенные моменты времени. После обработки образцов плазмы методом твердофазной экстракции (SPE) концентрацию ротиголина определяли методом LC-MS/MS (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией). Кривые зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 504

ч) для образцов из примеров 5 и 10-12 у крыс были показаны на фиг. 4. Кривые зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 504 ч) для образцов из примеров 1, 3 и 5 показаны на фиг. 7. Кривые зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 504 ч) для образцов из примеров 10-12 показаны на фиг. 8.

Таблица 4 Концентрации *in situ* гелей ротиготина в плазме у крыс (примеры 1, 3, 5, 10-12)

Время (ч)	Концентрации в плазме (нг/мл)					
	Пример 1	Пример 3	Пример 5	Пример 10	Пример 11	Пример 12
0,000	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,5	48,8	22,6	14,5	16,14	10,11	9,50
1,0	20,9	20,2	20,7	20,79	13,68	13,53
2,0	9,94	21,2	15,4	19,04	15,02	14,38
3,0	7,50	11,0	13,1	19,56	17,03	12,96
4,0	12,3	17,0	10,9	19,82	19,75	12,66
6,0	4,57	7,85	6,92	17,32	17,65	11,57
8,0	3,12	7,65	5,89	16,40	15,19	12,06
24	1,22	2,29	1,93	8,07	9,10	6,93
48	1,61	1,29	1,23	3,16	3,53	5,14
72	0,58	0,46	1,00	2,09	2,26	3,14
144	0,24	0,29	1,12	1,46	1,55	1,87
168	0,21	0,29	1,40	1,43	1,53	1,48
192	0,21	0,30	1,64	1,26	1,42	1,19
216	0,25	0,41	1,90	1,13	1,55	0,96
240	0,21	0,36	2,10	1,33	1,52	0,98
264	/	/	2,00	1,35	1,78	0,97
360	0,27	0,65	1,13	1,06	1,01	0,81
408	/	/	0,55	0,84	0,80	0,64
456	0,32	0,56	0,27	0,70	0,65	0,56
504	0,31	0,50	0,13	0,45	0,35	0,48

(2) Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов ротиготина у крыс

Для изучения РК поведения *in vivo* были отобраны самцы крыс SD (N=5). Дозировка составляла 5 мг/кг (в пересчете на ротиготин). Препараты некоторых из приведенных выше примеров вводили подкожно. Кровь брали из хвостовой вены в заранее определенные моменты времени. После обработки образцов плазмы методом твердофазной экстракции (SPE) концентрацию ротиготина определяли методом LC-MS/MS (жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией). Кривые зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 720 ч) для образцов примеров 13 и 14 у крыс были показаны на фиг. 9. Кривые зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 720 ч) для образцов из примеров 15, 16, 29 и 30 показаны на фиг. 10. Кривые зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 240 ч) для образцов из примеров 13-15 были показаны на фиг. 5.

Таблица 5 Концентрации *in situ* гелей ротиготина в плазме у крыс (примеры 13-16, 29-30)

Время (ч)	Концентрации в плазме (нг/мл)					
	Пример 13	Пример 14	Пример 15	Пример 16	Пример 29	Пример 30
0	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
0,25	3,63	3,95	3,85	5,05	9,76	3,57
0,5	4,96	5,13	6,41	7,98	17,8	5,57
1	5,19	6,55	6,80	8,48	16,8	6,10
2	4,23	6,08	6,21	5,87	7,74	4,59
3	3,74	5,54	5,67	5,20	8,45	5,03
4	3,34	5,51	6,37	5,29	4,86	4,48
6	3,64	4,65	7,11	4,76	5,73	3,91
8	3,21	4,09	5,84	4,09	5,33	3,31
24	1,64	2,53	3,53	2,21	1,84	1,96
48	1,35	1,43	1,83	1,19	0,70	1,11
72	0,88	0,97	1,07	0,89	0,76	0,69
96	0,73	0,88	0,83	0,84	0,53	0,60
120	0,61	0,81	0,61	/	/	/
168	0,68	0,74	0,45	0,62	0,27	0,50
192	0,59	0,73	0,24	/	/	/
216	0,55	0,77	0,16	0,48	0,10	0,43
240	0,40	0,62	0,10	/	/	/

336	0,53	0,82	0,12	0,19	0,07	0,35
432	0,43	0,52	0,13	0,12	/	0,31
504	0,39	0,27	/	0,10	/	0,31
600	0,27	0,12	0,03	0,09	/	0,32
720	0,21	0,19	0,05	0,08	/	0,32

(3) Исследование характеристик высвобождения *in vitro in situ* гелевых препаратов люматеперона у крыс

Для изучения РК поведения *in vivo* были отобраны самцы крыс SD (N=5). Дозировка составляла 10,5 мг/кг (рассчитанная как люматеперон). Препараты некоторых из приведенных выше примеров вводили подкожно. Кровь брали из хвостовой вены в заранее определенные моменты времени. После обработки образцов плазмы методом твердофазной экстракции (SPE) концентрацию люматеперона определяли методом LC-MS/MS. Кривая зависимости концентрации в плазме от времени (в пределах 312 ч) для образца примера 28 у крыс показана на фиг. 6.

Таблица 6 Концентрации *in situ* геля люматеперона в плазме у крыс

Время (ч)	Концентрации в плазме (нг/мл)
	Пример 28
0	0,00
0,25	28,6
0,5	44,9
0,75	46,8
1	49,5
2	48,6
2	50,8
3	39,4
4	38,6
6	26,7
8	19,2
24	4,32
48	1,93
72	1,34

168	1,40
192	1,46
216	1,56
264	2,27
312	2,22

In situ гели (активные ингредиенты: ротиготин, прамипексол, люматеперон т. д.), полученные по обычной технологии Atrigel, демонстрировали более сильные "взрывные" высвобождения *in vitro* и не подходили для лекарственных средств с узкими безопасными или терапевтическими окнами, но они демонстрировали значительный эффект замедления "взрывных" высвобождений *in vivo* и *in vitro* после добавления некоторых гидрофобных добавок (таких как бензилбензоат, глицерилтриацетат, глицерилтрикаприлат и среднепочечный глицерилтриацетат и т. д.) и необязательно гидрофильных гелевых матриц (таких как полоксамер, карбоксиметилцеллюлоза натрия, карбомер, гидроксипропилметилцеллюлоза и поливинилпирролидон и т. д.), и концентрация в плазме *in vivo* могла поддерживаться в безопасном и эффективном диапазоне в течение более одной недели.

Экспериментальный пример 4: Исследование связанных с ротиготином веществ во время хранения

После размещения при температуре от 2 до 8 °C в темноте в течение определенного времени 180 мг образцов взвешивали и помещали в мерную колбу емкостью 2 мл, к которой добавляли 0,4 мл исходного раствора примеси в качестве эталонного вещества, растворяли с помощью разбавителя и разбавляли до шкалы. После встряхивания содержание родственных ротиготину веществ определяли с помощью HPLC. Результаты обнаружения содержания родственных примесей в образцах примера 15, примера 31 и примера 32 после хранения в течение 0 дней и 3 месяцев приведены в таблице 7.

Таблица 7 Содержание родственных примесей в *in situ* гелях ротиготина, полученных различными способами при хранении

№ примера		Пример 15	Пример 15	Пример 31	Пример 31	Пример 32	Пример 32
Время хранения		0 дней	3 месяца	0 дней	3 месяца	0 дней	3 месяца
Примесь В	Дестиенилэтил ротиготина	0,09%	0,08%	0,09%	0,10%	0,08%	0,08%

Примесь С	Деспропил ротиготина	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	0,17%	Не обнаружено	0,18%
Примесь D	Этил ротиготина	Не обнаружено					
Примесь E	N-оксид ротиготина	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	0,12%	Не обнаружено	0,11%
Примесь F	Ацетил ротиготина	Не обнаружено					
Примесь K	7,8-Дигидронафтол	Не обнаружено	Не обнаружено	Не обнаружено	0,12%	Не обнаружено	0,11%
Примесь G	N,N-Дитенилэтил ротиготина	Не обнаружено					
Примесь H	Простой метиловый эфир ротиготина	Не обнаружено					
Примесь I	П-толуолсульфонат ротиготина	Не обнаружено					
Примесь J	Простой тиенилэтиловый эфир ротиготина	0,15%	0,15%	0,16%	0,19%	0,16%	0,17%
Другие крупнейшие отдельные примеси		Не обнаружено					
Общее содержание		0,24%	0,23%	0,25%	0,70%	0,24%	0,65%

примесей						
Общее количество примесей	2	2	2	5	2	5

После того, как образец примера 15 хранили при температуре от 2 до 8 °C в течение 3 месяцев в темноте, типы и содержание родственных ротиготину веществ существенно не изменились. После хранения в течение 0 дней примеси в образцах из примеров 31 и 32 были аналогичны примерам из примера 15. После хранения при температуре от 2 до 8 °C в течение 3 месяцев содержание некоторых связанных с активным ингредиентом веществ (примеси С, Е и К) немного увеличилось в образцах Примера 31 и Примера 32, но они все еще соответствовали требованиям к качеству для препаратов для доставки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Препарат для доставки, содержащий активный фармацевтический ингредиент и гель-носитель, где гель-носитель содержит биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу.

2. Препарат для доставки по п. 1, где гидрофобная добавка представляет собой одну или более из группы, состоящей из этилацетата, среднецепочечного триглицерида, глицерилтриацетата, глицерилтрикаприлата, бензилбензоата и бензилового спирта; предпочтительно гидрофобная добавка представляет собой одну или более из группы, состоящей из бензилбензоата, глицерилтриацетата и глицерилтрикаприлата.

3. Препарат для доставки по п. 1 или 2, где гидрофобная добавка составляет от 1 до 50% от общей массы геля-носителя, предпочтительно от 5 до 30% от общей массы геля-носителя.

4. Препарат для доставки по любому из пп. 1-3, где гидрофильная гелевая матрица представляет собой одну или более из группы, состоящей из полоксамера, карбомера, поливинилпирролидона, гидроксипропилметилцеллюлозы и карбоксиметилцеллюлозы натрия; предпочтительно, гидрофильная гелевая матрица представляет собой одну или более из группы, состоящей из полоксамера 188, карбомера и поливинилпирролидона.

5. Препарат для доставки по любому из пп. 1-4, где гидрофильная гелевая матрица, если она присутствует, составляет от 0,5 до 15% от общей массы геля-носителя, предпочтительно от 1 до 5% от общей массы геля-носителя.

6. Препарат для доставки по любому из пп. 1-5, где биоразлагаемый полимер представляет собой сложный полиэфир или сополимер сложного полиэфира; предпочтительно, биоразлагаемый полимер представляет собой сополимер полилактида или лактида/гликолида; предпочтительно, биоразлагаемый полимер представляет собой сополимер лактида/гликолида; более предпочтительно, молярное отношение лактида к гликолиду в сополимере лактида/гликолида составляет от 50:50 до 95:5; и/или

биоразлагаемый полимер имеет молекулярную массу от 5000 до 70000 Да; и/или биоразлагаемый полимер составляет от 20 до 50% от общей массы геля-носителя.

7. Препарат для доставки по любому из пп. 1-6, где органический растворитель представляет собой N-метилпирролидон и/или диметилсульфоксид; и/или массовое отношение органического растворителя к гидрофобной добавке составляет от 1:1 до 9:1.

8. Препарат для доставки по любому из пп. 1-7, где активный фармацевтический ингредиент составляет от 0,5 до 30% от общей массы препарата для доставки;

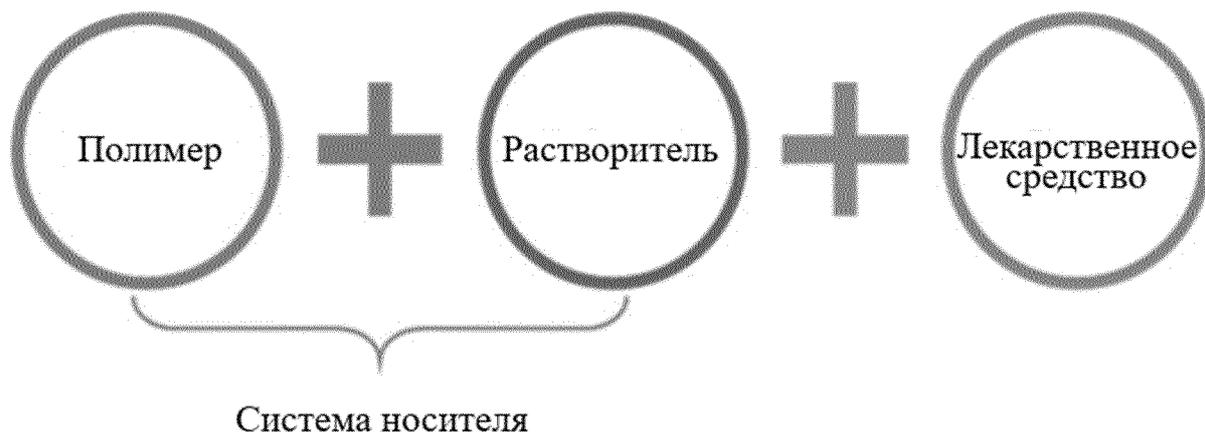
предпочтительно активный фармацевтический ингредиент составляет от 3 до 20% от общей массы препарата для доставки.

9. Способ получения препарата для доставки по любому из пп. 1-8, включающий следующие стадии: взвешивания предписанных доз биоразлагаемого полимера, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивания до гомогенности, добавления активного фармацевтического ингредиента и смешивания до гомогенности с получением препарата для доставки.

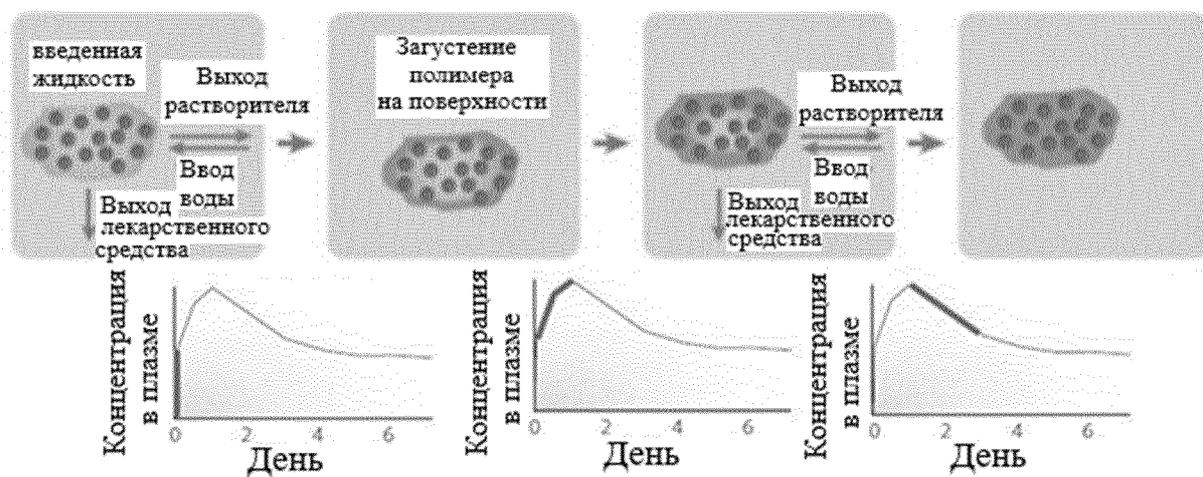
10. Способ получения по п. 9, где активный фармацевтический ингредиент добавляют непосредственно перед введением препарата для доставки.

11. Способ получения по п. 9, где активный фармацевтический ингредиент добавляют сразу после того, как биоразлагаемый полимер, органический растворитель, гидрофобную добавку и, необязательно, гидрофильную гелевую матрицу смешивают до гомогенности.

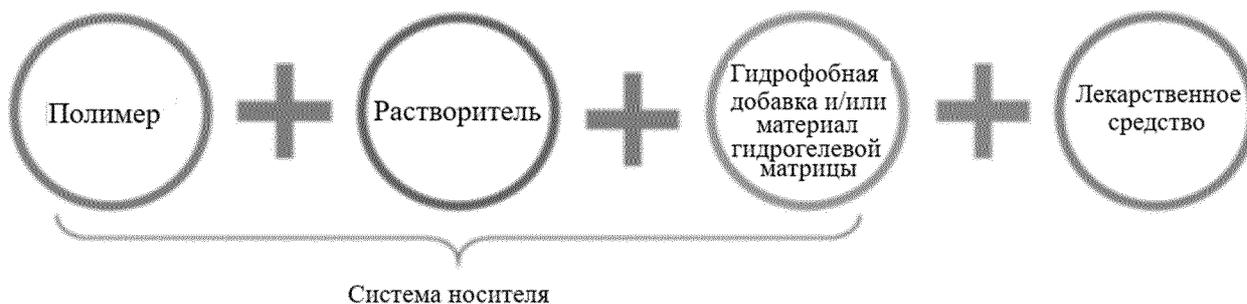
12. Способ получения препарата для доставки по любому из пп. 1-8, включающий следующие стадии: взвешивание предписанных доз биоразлагаемого полимера, активного фармацевтического ингредиента, органического растворителя, гидрофобной добавки и, необязательно, гидрофильной гелевой матрицы и смешивание до гомогенности для получения препарата для доставки.



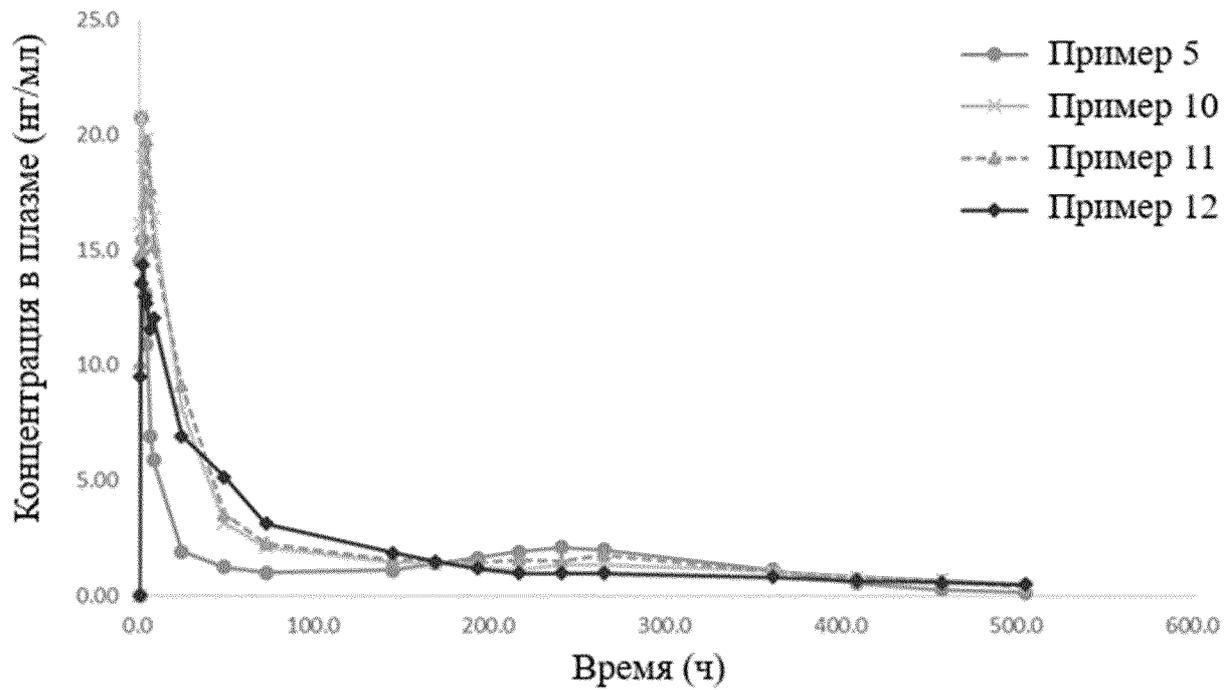
Фиг. 1



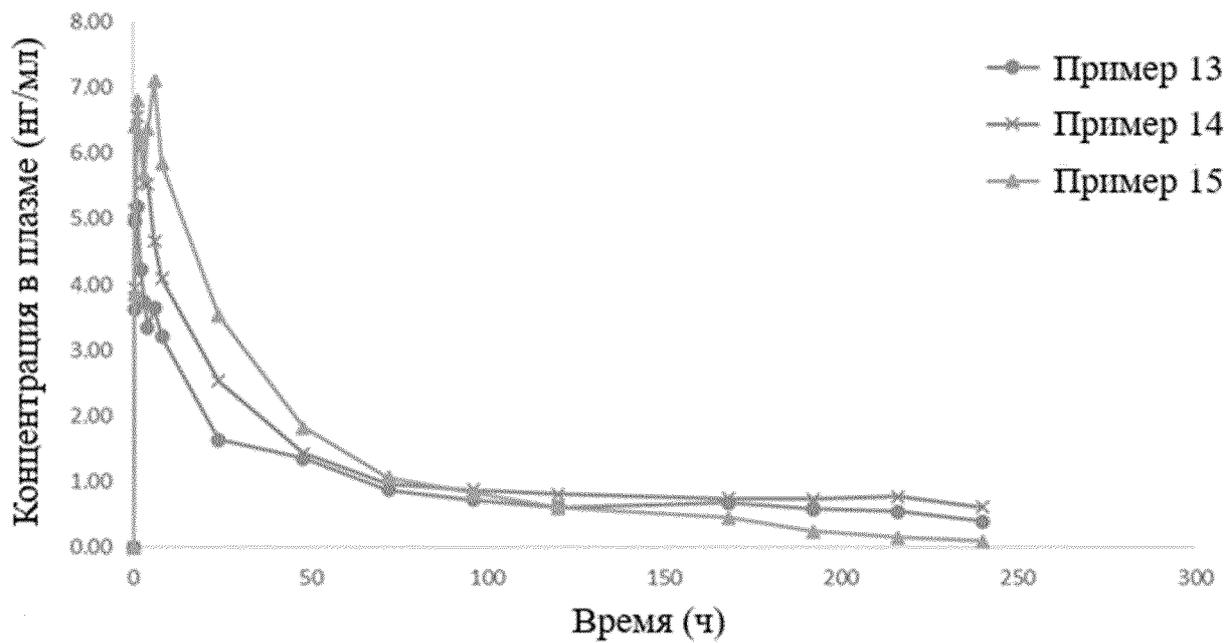
Фиг. 2



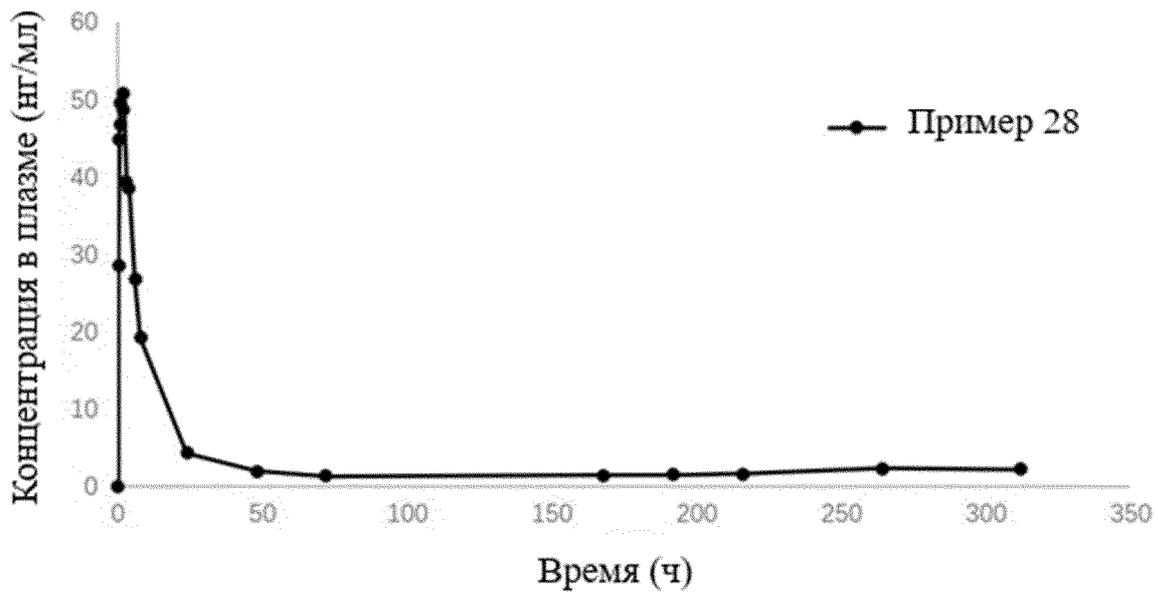
Фиг. 3



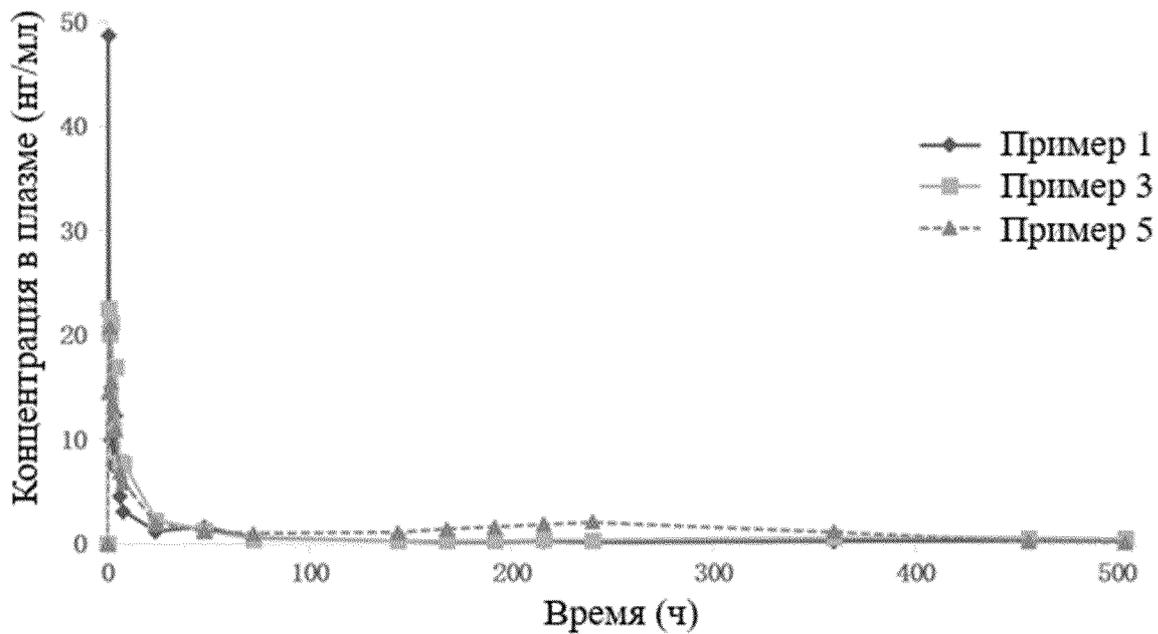
Фиг. 4



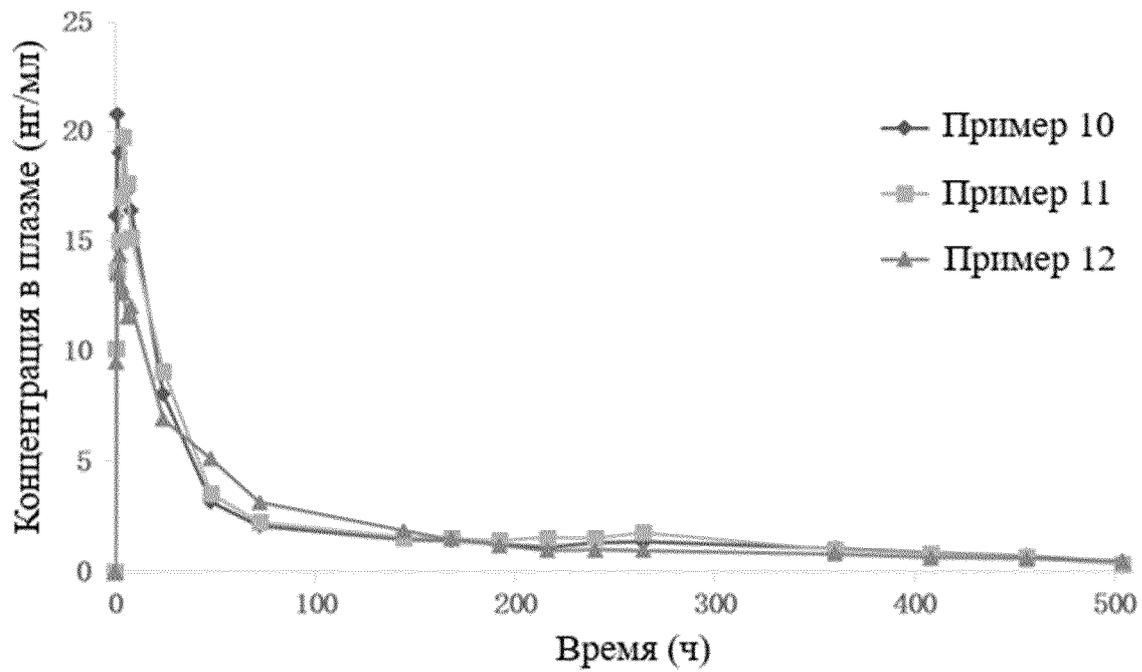
Фиг. 5



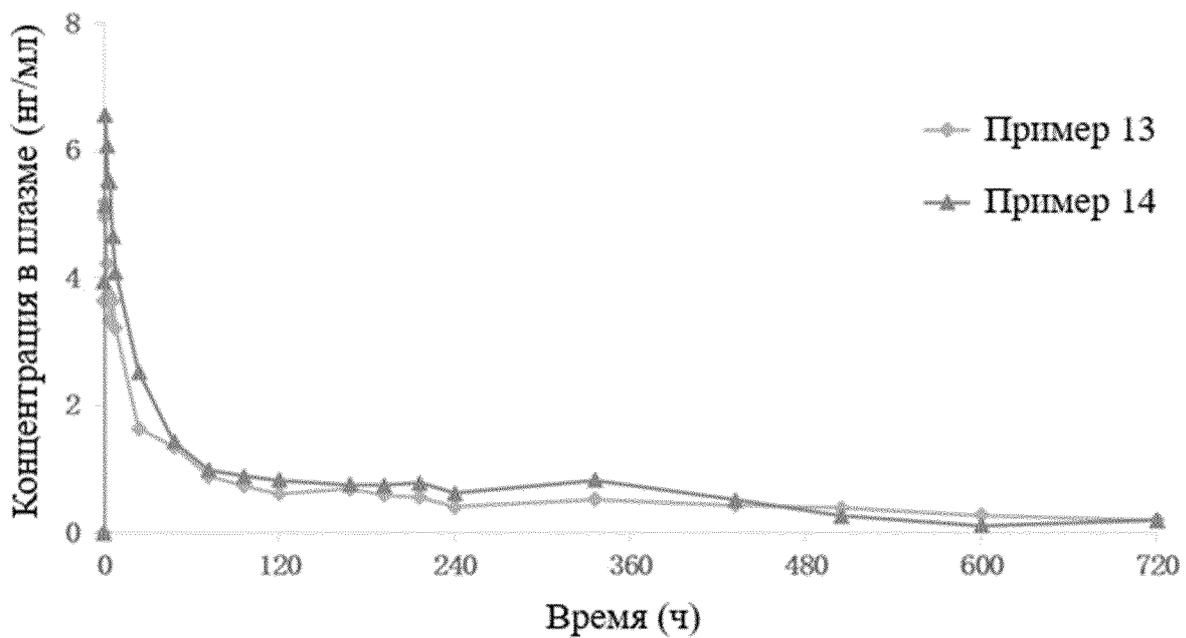
Фиг. 6



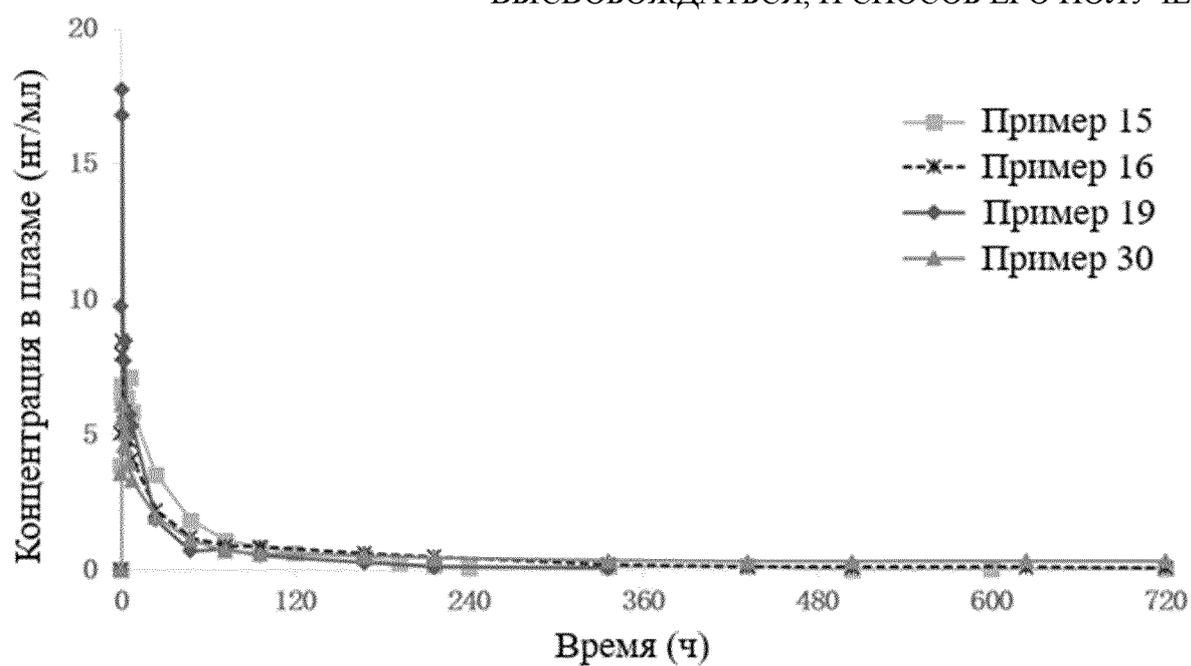
Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Фиг. 10