

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **045374**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента

2023.11.21(51) Int. Cl. **A61K 47/34** (2017.01)**A61K 9/00** (2006.01)**A61K 31/445** (2006.01)

(21) Номер заявки

202191603

(22) Дата подачи заявки

2020.01.08**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ**(31) **1900258.3**(32) **2019.01.08**(33) **GB**(43) **2021.10.20**(86) **PCT/EP2020/050333**(87) **WO 2020/144239 2020.07.16**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

МЕДИНСЕЛЛ С. А. (FR)

(72) Изобретатель:

**Роберже Кристоф, Лопес Норвега
Адольфо, Кро Жан-Мануэль, Серендо
Жюльетт, Остер Мюриэль, Лю Фан,
Молинье Шарлотта, Гризо Сильвестр,
Врличич Тяша, Ын Фэйфэй, Геган
Элиза, Каньон Мария-Эмерентиана
(FR)**

(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(56) YEO JIN JUN ET AL.: "In situ gel forming stereocomplex composed of four-arm PEG-PDLA and PEG-PLLA block copolymers", MACROMOLECULAR RESEARCH, vol. 16, no. 8, 1 December 2008 (2008-12-01), pages 704-710, XP055669669, KR ISSN: 1598-5032, DOI: 10.1007/BF03218584, the whole document, table 1

CN-A-108586775

WO-A2-2008066787

WO-A1-2017085561

US-A1-2012172454

(57) В изобретении предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент и биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, прикрепленных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, где указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется растворимостью в водном растворе менее 15 мг/мл при 37°C и получается путем взаимодействия многократно разветвленного простого полиэфира с D,L-лактидом, где указанный многократно разветвленный простой полиэфир получен из поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола. Также предложены применение указанной фармацевтической композиции для модуляции кинетики высвобождения фармацевтически активного ингредиента и способ контролируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента, включающий введение указанной композиции субъекту и обеспечение возможности образования in situ депо in vivo.

B1**045374****045374****B1**

Область техники

Настоящее изобретение относится к доставке лекарственных средств с контролируемым высвобождением или к фармацевтическим композициям, в частности к фармацевтическим композициям, подходящим для образования депо *in-situ*. В частности, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, прикрепленных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, при этом указанный многократно разветвленный сополимер по существу нерастворим в водном растворе, где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

Уровень техники

В WO 2012/090070 A описана технология получения образующихся *in situ* депо (ISFD) путем замены растворителя, включающая растворение смеси линейных сложных полиэфиров (м)ПЭГ в биосовместимом органическом растворителе. При инъекции растворитель диффундирует, а полимеры, нерастворимые в воде, осаждаются и образуют депо, которое может захватывать активный фармацевтический ингредиент (АФИ). Лекарственное вещество высвобождается из данного депо в течение длительного времени.

По-прежнему сохраняется потребность в разработке усовершенствованной технологии для обеспечения замедленного высвобождения. Применение разветвленных блок-сополимеров на основе сложного полиэфира ПЭГ было предложено в качестве потенциального способа улучшения используемых в настоящее время технологий, которым присущи такие недостатки как высокая вязкость, высокие значения показателя инъекционной способности и медленная кинетика разложения.

Звездообразные сополимеры на основе сложного полиэфира ПЭГ представляют собой разветвленные структуры, состоящие из нескольких (трех или более) линейных цепей, соединенных с центральным ядром. Звездообразные сополимеры можно разделить на две категории: звездообразные гомополимеры или звездообразные сополимеры.

Звездообразные гомополимеры состоят из симметричной структуры, содержащей лучеобразно расходящиеся плечи с одинаковым химическим составом и одинаковой молекулярной массой. Звездообразные сополимеры состоят из симметричной структуры, содержащей лучеобразно расходящиеся плечи с одинаковой молекулярной массой, но образованные по меньшей мере двумя разными мономерами.

Звездообразные сополимеры (также известные как с несколькими плечами или многократно разветвленные) описаны в Cameron et al., *Chemical Society Reviews*, 40, 1761, 2011 и в Burke et al., *Biomacromolecules*, 18, 728, 2017).

Niemstra et al., *Biomacromolecules*, 7, 2790, 2006; Buwalda et al., *Biomacromolecules*, 11, 224, 2010; Calucci et al., *Langmuir*, 26, 12890, 2010; Mayadunne et al., US 2016/0058698 A1, 2016, описывают водные системы, образующие гель при изменении температуры.

В заявке EP 1404294 B1 описано применение разветвленных (со)полимеров для получения образующихся *in situ* депо (ISFD) путем замены растворителя.

Соответственно, существует потребность в создании новых составов ISFD на основе звездообразных сополимеров, полученных путем замены растворителя, обладающих более низкой вязкостью, улучшенной способностью проходить через иглу при введении, улучшенными или отличными характеристиками высвобождения АФИ или кинетикой разложения депо.

Краткое описание изобретения

Согласно настоящему изобретению предложена фармацевтическая композиция, содержащая биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, прикрепленных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, и при этом многократно разветвленный сополимер по существу нерастворим в водном растворе, где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

Как правило, молекулярная масса простого полиэфира составляет 10 кДа или менее, предпочтительно 5 кДа или менее, 4 кДа или менее, 3 кДа или менее, или 2 кДа или менее, или 1 кДа или менее, или 0,5 кДа или менее.

Согласно настоящему изобретению также предложена фармацевтическая композиция, содержащая биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер на основе сложного полиэфира, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, присоединенных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, и при этом молекулярная масса указанного простого полиэфира составляет 10 кДа или менее, предпочтительно 5 кДа или менее, 4 кДа или менее, 3 кДа или менее, или 2 кДа или менее, или 1 кДа или менее, или 0,5 кДа или менее, где указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

Вышеуказанные композиции подходят для образования *in-situ* депо.

Авторы настоящего изобретения неожиданно обнаружили, что составы на основе многократно разветвленных или звездообразных сополимеров имеют более низкую вязкость и улучшенную способность проходить через иглу при введении, в то же время обеспечивая улучшенные или отличные профили высвобождения активного ингредиента по сравнению с составами, содержащими только аналоги линейных

сополимеров. Кроме того, депо, получаемые из составов на основе многократно разветвленных или звездообразных компонентов, разлагаются быстрее чем депо, получаемые из аналоговых линейных сополимеров.

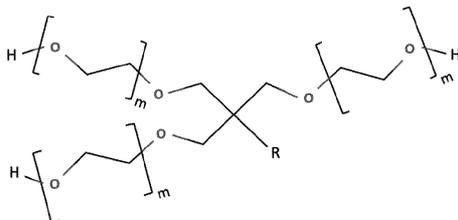
Как правило, многократно разветвленный сополимер по существу нерастворим в водном растворе.

Согласно предпочтительному варианту реализации многократно разветвленный сополимер характеризуется растворимостью в водном растворе менее 15 мг/мл, необязательно менее 10 мг/мл, менее 5 мг/мл, менее 2 мг/мл или менее 1 мг/мл. Как правило, растворимость измеряют при 37°C.

Как правило, многократно разветвленный сополимер представлен формулой $A(B)_n$, где А представляет собой центральное ядро, а В представляет собой сложнополиэфирные плечи, и n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 3. Согласно вариантам реализации настоящего изобретения n равно по меньшей мере 4, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 8; n может равняться 3, 4, 6 или 8. Предпочтительно n равно 4.

Согласно одному варианту реализации центральное ядро содержит многократно разветвленный простой полиэфир на основе поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола. Как правило, полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы. Полиол, как правило, представляет собой углеводород, функционализированный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами. Согласно некоторым вариантам реализации настоящего изобретения полиол дополнительно содержит одну или более простозэфирных групп. Предпочтительно полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит (ДПЭ), триметиллолпропан (ТМП), глицерин, гексаглицерин, эритрит, ксилит, ди(триметиллолпропан) (диТМП), сорбит или инозит.

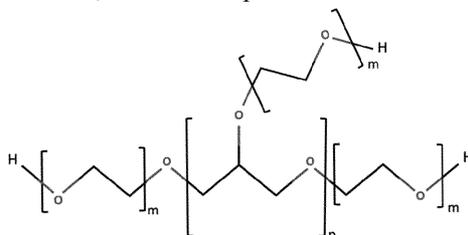
Согласно предпочтительным вариантам реализации многократно разветвленный простой полиэфир характеризуется формулой 1 или формулой 2, или формулой 3 или формулой 4



Формула 1

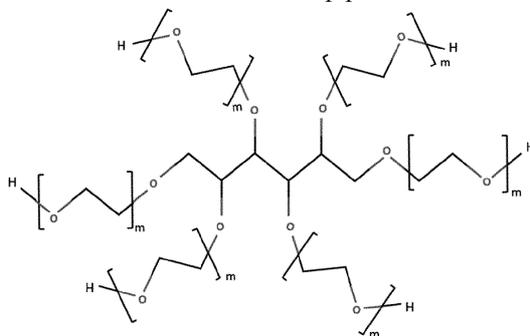
где m представляет собой целое число от 2 до 150.

R представляет собой H, или алкил, или ПЭГ. Предпочтительно R представляет собой ПЭГ.



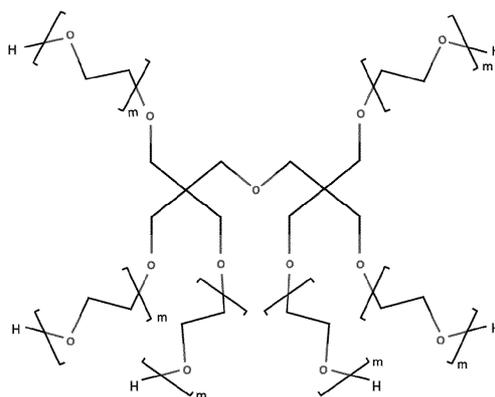
Формула 2

где m представляет собой целое число от 2 до 150 и p равно 6.



Формула 3

где m представляет собой целое число от 2 до 150.



Формула 4

где m представляет собой целое число от 2 до 150.

Как правило, сложный полиэфир представляет собой или образован по меньшей мере одним полимером или сополимером, выбранным из группы, включающей поли(молочную кислоту) (ПМК), поли(гликолевую кислоту) (ПГК), поли(эпсилон-капролактон) (ПКЛ), поли(этиленадипат) (ПЭА), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (ПМКГК) и поли(гидроксиалканат) (ПГА) или их смеси. Сложнополиэфирные плечи, как правило, образованы путем взаимодействия предшественника или мономера сложного полиэфира с полиэфирным ядром. Например, при образовании плеч на основе ПМК полиэфир вводят в реакцию с D,L-лактидом.

Согласно предпочтительным вариантам реализации каждая ветвь многократно разветвленного полиэфира содержит концевую реакционноспособную группу, способную вступать в реакцию со сложным полиэфиром или его мономером или предшественником. Как правило, концевая реакционноспособная группа представляет собой гидроксильную группу или аминогруппу, но предпочтительно гидроксильную группу.

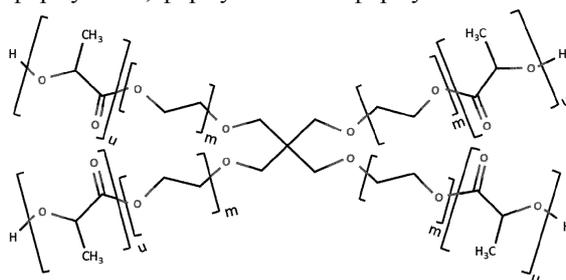
Согласно одному варианту реализации сложный полиэфир представляет собой гомополимер.

Согласно одному варианту реализации сложный полиэфир получен из более чем одного мономера. Когда сложный полиэфир получен из более чем одного мономера, сложный полиэфир может представлять собой статистический сополимер или блок-сополимер.

Согласно предпочтительному варианту реализации сложный полиэфир представляет собой или содержит ПМК.

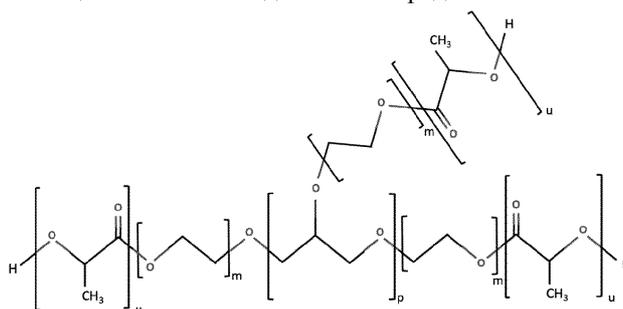
Согласно предпочтительному варианту реализации многократно разветвленный сополимер получен путем взаимодействия многократно разветвленного простого полиэфира, определенного выше, с D,L-лактидом. Многократно разветвленный сополимер может быть получен полимеризацией D,L-лактида с размыканием цикла, инициируемой указанным многократно разветвленным простым полиэфиром.

Согласно предпочтительному варианту реализации многократно разветвленный сополимер характеризуется формулой 5, или формулой 6, формулой 7 или формулой 8



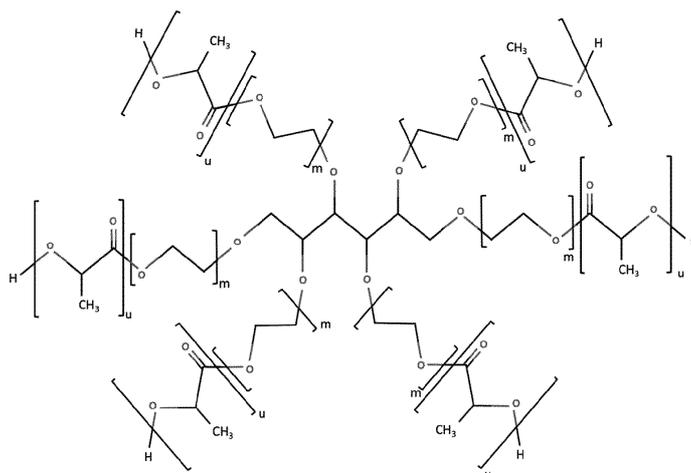
Формула 5

где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150.



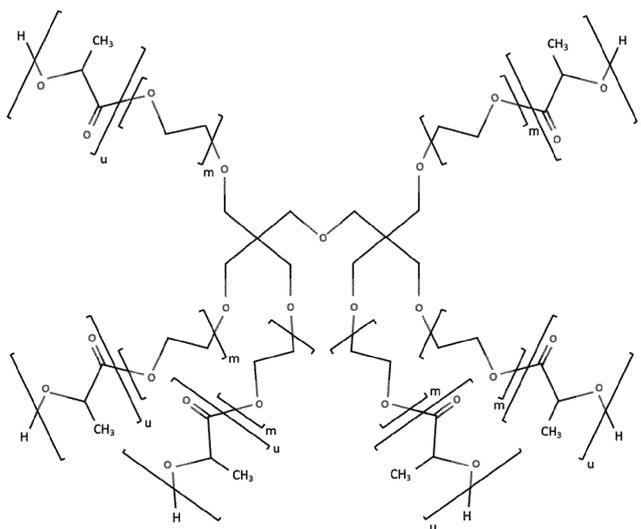
Формула 6

где u представляет собой целое число от 4 до 200, m представляет собой целое число от 2 до 150 и p равно 6.



Формула 7

где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150.



Формула 8

где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150.

Согласно предпочтительным вариантам реализации вышеуказанного многократно разветвленного сополимера формулы 5 полиэфирное ядро (т.е. соединение формулы 5 без плеч ПМК) имеет молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2, 3 или 6.

Согласно одному варианту реализации количество повторяющихся сложноэфирных звеньев в каждом плече независимо находится в диапазоне от 4 до 200.

Согласно предпочтительному варианту реализации молекулярная масса простого полиэфира составляет от 0,5 до 10 кДа, необязательно от 1 до 10 кДа, предпочтительно от 2 до 10 кДа, наиболее предпочтительно от 2 до 5 кДа. Согласно дополнительному варианту реализации молекулярная масса сложного полиэфира находится в диапазоне от 0,5 до 2 кДа.

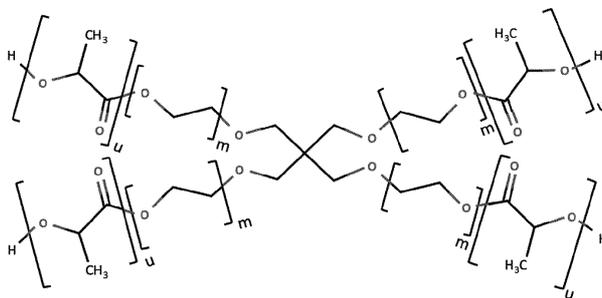
Согласно предпочтительным вариантам реализации молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду для многократно разветвленного сополимера в композиции составляет от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.

Согласно дополнительному варианту реализации композиция согласно настоящему изобретению может содержать один или более дополнительных биоразлагаемых многократно разветвленных сополимеров, как определено выше. Композиция, содержащая два или более многократно разветвленных сополимеров, обеспечивает дополнительное средство модуляции высвобождения фармацевтически активного агента. Также предложены разные комбинации многократно разветвленных сополимеров, и относительные количества двух или более многократно разветвленных сополимеров могут быть изменены. Это позволяет контролировать профиль высвобождения фармацевтически активного агента.

Согласно одному варианту реализации композиция содержит первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, определенный выше, и второй отличный биоразлагаемый многократно раз-

ветвленный сополимер, определенный выше, при этом необязательно содержание первого биоразлагаемого многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас., необязательно от 18 до 20% мас./мас., и содержание второго биоразлагаемого многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас., необязательно от 18 до 20% мас./мас., от общей массы композиции.

Согласно одному варианту реализации каждый из первого и второго биоразлагаемых многократно разветвленных сополимеров имеет структуру формулы 5



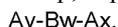
где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150;

и при этом первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2;

и при этом второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 6; или

первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 5 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2; и при этом второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 6.

Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения композиция дополнительно содержит биоразлагаемый триблок-сополимер, характеризующийся формулой



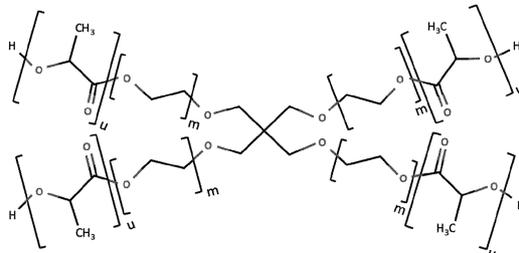
где A представляет собой сложный полиэфир, B представляет собой полиэтиленгликоль, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000 и w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$.

Комбинация многократно разветвленного сополимера с линейным триблок-сополимером приводит к дополнительному варианту модулирования высвобождения фармацевтически активного ингредиента.

Как правило, масса полиэтиленгликолевой цепи в триблок-сополимере находится в диапазоне от 180 Да до 12 кДа, или от 194 Да до 12 кДа, или от 200 Да до 12 кДа, или от 100 Да до 4 кДа, предпочтительно от 1 до 2 кДа.

Как правило, молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к повторяющемуся этиленоксидному звену в триблок-сополимере составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, предпочтительно от 0,5 до 3,5.

Согласно предпочтительному варианту реализации триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 1 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 4, и многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5



где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150; содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 3; или

при этом триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 2 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного

повторяющегося звена составляет 2, при этом многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5, содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при

этом молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 2; или

при этом триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 2 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 2, при этом многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5, содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 6;

при этом необязательно содержание многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас., необязательно от 18 до 20% мас./мас. от общей массы композиции, и содержание триблок-сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас., необязательно от 18 до 20% мас./мас. от общей массы композиции.

Согласно дополнительному альтернативному варианту реализации композиция также содержит биоразлагаемый диблок-сополимер, характеризующийся формулой



где А представляет собой сложный полиэфир и С представляет собой полиэтиленгликоль с концевой копирующей группой, и у и z представляют собой число повторяющихся звеньев, при этом у находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000.

Комбинация многократно разветвленного сополимера с линейным диблок-сополимером обеспечивает дополнительный вариант для модулирования высвобождения фармацевтически активного ингредиента.

Согласно одному варианту реализации молекулярная масса полиэтиленгликолевой цепи с концевой копирующей группой диблок-сополимера составляет от 100 Да до 10 кДа или от 164 Да до 2 кДа, предпочтительно от 1 до 2 кДа.

Согласно одному варианту реализации молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена в диблок-сополимере составляет от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10.

Как правило, сложный полиэфир А в триблок- или диблок-сополимере выбран из группы, включающей полимолочную кислоту (ПМК), полигликолевую кислоту, поликапролактон, полиэтиленадипат, полигидроксиалканоат, сополимер ϵ -капролактона и лактида (ПКМК), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (ПМКГК) и их смеси, и при этом необязательно полиэтиленгликоль с концевой копирующей группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль. Предпочтительно сложный полиэфир А представляет собой полимолочную кислоту.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, при этом необязательно фармацевтически приемлемый носитель представляет собой органический растворитель, при этом необязательно органический растворитель является биосовместимым органическим растворителем, при этом необязательно количество указанного носителя составляет по меньшей мере 25% или по меньшей мере 35 % мас./мас. от общей массы композиции. Предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы: бензиловый спирт, бензилбензоат, диметилизосорбид (ДМИ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, глицеролформаль, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP), пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин, глицофуrol и их смеси.

Согласно одному варианту реализации фармацевтически активный ингредиент является гидрофобным. Под этим подразумевается, что фармацевтический активный ингредиент характеризуется положительными значениями logP или logD и растворимостью в воде при физиологическом pH (pH от 7,0 до 7,4) ниже 1 мг/мл.

Согласно предпочтительному варианту реализации фармацевтически активный ингредиент представляет собой мелоксикам, бупивакаин, тамсулозин, октреотид, тадалафил, эмпаглифлозин, тенофовир, лиотиронин или их комбинации.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения содержание по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента составляет от 0,05 до 60% мас./мас., необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05 до 7%, необязательно от 0,05 до 2% от общей массы композиции.

Согласно предпочтительному варианту реализации композиция представляет собой жидкость для инъекций.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения содержание многократно разветвленного сополимера составляет от 2 до 80%, необязательно от 2 до 70%, необязательно от 2 до 60%, необязательно от 10 до 60%, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50% мас./мас. от общей массы композиции.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция является такой, как определено в табл. 1 или табл. 4.

Как правило, высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента

может модулироваться композицией.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция подходит для доставки субъекту фармацевтически активного ингредиента в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно в течение по меньшей мере 3 дней, необязательно в течение по меньшей мере 7 дней, необязательно в течение по меньшей мере 30 дней, необязательно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно в течение по меньшей мере 1 года.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение фармацевтической композиции, определенной выше, для модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ получения фармацевтической композиции, определенной выше, включающий растворение многократно разветвленного сополимера, определенного выше, в фармацевтически приемлемом носителе, таком как растворитель. Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения способ дополнительно включает добавление в композицию фармацевтически активного ингредиента.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено биорассасывающееся депо, которое получают *ex vivo* или *in situ* путем приведения композиции, определенной выше, в контакт с водной средой, водой или биологической жидкостью. Депо является биорассасывающимся в том смысле, что фрагмент ПМК разлагается *in vivo* и что ПЭГ ассимилируется организмом и выводится.

В заключительном аспекте предложен способ контролируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента, включающий введение композиции, определенной выше, и обеспечение возможности образования депо *in vivo* и *in situ* путем замены растворителя.

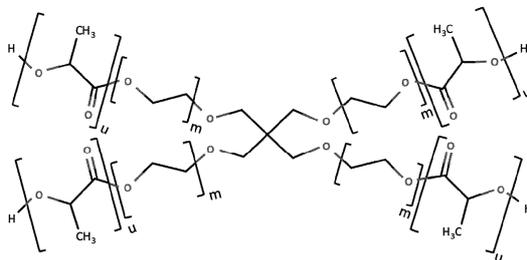
Подробное описание изобретения

Используемый в настоящем изобретении термин "биоразлагаемый" или "биорассасывающийся" означает, что блок-сополимеры подвергаются гидролизу *in vivo* с образованием их составляющих (м)ПЭГ и олигомеров, или мономеров, или повторяющихся звеньев, полученных из сложнополиэфирного блока. Например, ПМК подвергается гидролизу с образованием молочной кислоты. Результат процесса гидролиза приводит к прогрессирующей потере массы депо и, в конечном итоге, к его исчезновению.

Термин "многократно разветвленный сополимер" означает полимер по меньшей мере с тремя сложнополиэфирными плечами, прикрепленными к центральному ядру, которое содержит простой полиэфир. Сложнополиэфирные плечи могут называть "ветвями", "плечами" или "цепями". Термин "многократно разветвленный сополимер" имеет то же значение, что и термины "звездовидный полимер", или "звездообразный полимер", или "сополимер с несколькими плечами", причем эти термины используются взаимозаменяемо на по всей заявке.

Как правило, молекулярная масса простого полиэфира составляет 10 кДа или менее, предпочтительно 5 кДа или менее, 4 кДа или менее, 3 кДа или менее, или 2 кДа или менее, или 1 кДа или менее, или 0,5 кДа или менее. Предпочтительно полиэфир имеет молекулярную массу, составляющую по меньшей мере 0,2 кДа или по меньшей мере 0,5 кДа.

Как правило, многократно разветвленный сополимер представлен формулой A(B)_n, где A представляет собой центральное ядро, а B представляет собой сложнополиэфирные плечи, и n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 3. Согласно вариантам реализации настоящего изобретения n равно по меньшей мере 4, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 8. Предпочтительно n равно 4. Ниже представлен пример структуры многократно разветвленного блок-сополимера ПЭГ-ПМК с n = 4.



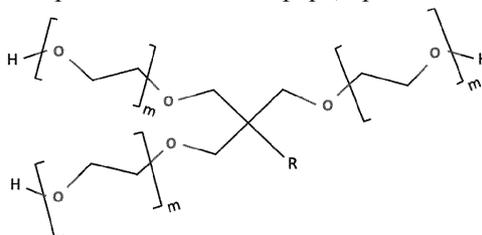
Формула 5

Буквы m и u соответствуют количеству повторяющихся этиленоксидных звеньев и звеньев молочной кислоты, составляющих каждый блок соответственно.

Полиол представляет собой органическое соединение, содержащее множество гидроксильных групп. Как правило, полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы. Как правило, полиол представляет собой углеводород, функционализированный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, например, 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами. Полиол может также содержать одну или более простозфирных групп. Как правило, полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит (ДПЭ), триметилпропан (ТМП), глицерин, гексаглицерин, эритрит, ксилит, ди(триметилпропан) (диТМП), сорбит или инозит.

Полиэфир представляет собой органическое соединение, содержащее множество простоэфирных групп.

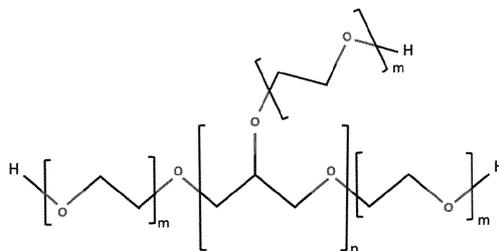
Согласно предпочтительному варианту реализации центральное ядро представляет собой многократно разветвленный простой полиэфир на основе поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола. Например, многократно разветвленный простой полиэфир может быть образован путем взаимодействия этиленоксида с полиолом. Многократно разветвленный простой полиэфир может называться звездообразным ПЭГ. Этиленоксид вступает в реакцию с гидроксильной группой полиола с образованием плеча на основе ПЭГ. Например, пентаэритрит может вступать в реакцию с этиленоксидом с образованием четырех- или трехплечего или четырех- или трехветочный полиэфира, приведенного ниже в формуле 1.



Формула 1

где m представляет собой целое число от 2 до 150. R представляет собой H, или алкил, или ПЭГ.

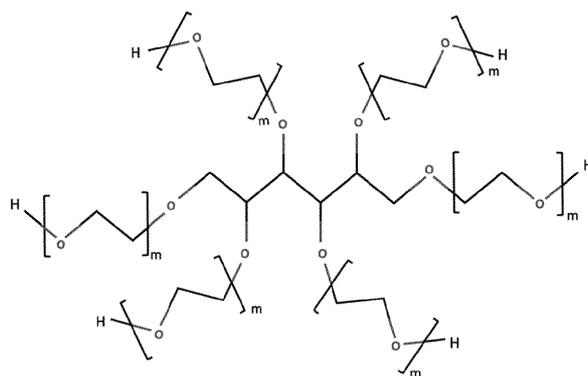
Согласно альтернативному варианту реализации многократно разветвленный простой полиэфир представляет собой восьмиплечий или восьмиветочный полиэфир ($p = 6$), приведенный ниже в формуле 2.



Формула 2

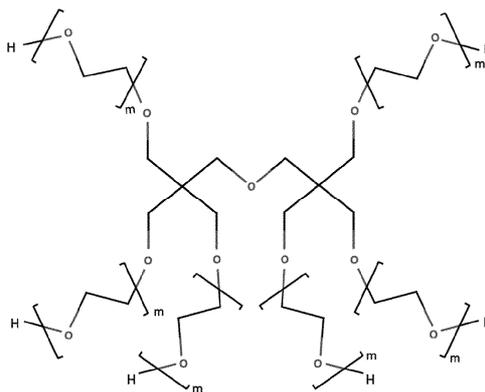
где m представляет собой целое число от 2 до 150 и p равно 6.

Согласно альтернативному варианту реализации многократно разветвленный простой полиэфир представляет собой шестиплечий или шестиветочный полиэфир, приведенного ниже в формуле 3 и формуле 4.



Формула 3

где m представляет собой целое число от 2 до 150.



Формула 4

где m представляет собой целое число от 2 до 150.

Как правило, каждая ветвь многократно разветвленного полиэфира содержит концевую гидроксильную группу, однако также могут быть предусмотрены другие концевые реакционноспособные группы, способные вступать в реакцию со сложными полиэфирами или их мономерами или предшественниками. Как правило, сложный полиэфир образован из по меньшей мере одного полимера или сополимера, выбранного из группы, включающей поли(молочную кислоту) (ПМК), поли(гликолевую кислоту) (ПГК), поли(эпсилон-капролактон) (ПКЛ), поли(этиленадипат) (ПЭА), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (ПМКГК) и поли(гидроксиалканат) (ПГА) или их смеси. Как правило, концевая гидроксильная группа каждой ветви многократно разветвленного полиэфира вступает в реакцию с мономером или предшественником сложного полиэфира с образованием сложнополиэфирного плеча. Например, D-L-лактид может вступать в реакцию с многократно разветвленным полиэфиром с образованием плеча на основе ПМК.

Согласно одному варианту реализации сложный полиэфир представляет собой гомополимер.

Согласно одному варианту реализации сложный полиэфир получен из более чем одного мономера. Когда сложный полиэфир получен из более чем одного мономера, сложный полиэфир может представлять собой статистический сополимер или блок-сополимер.

Согласно предпочтительному варианту реализации сложный полиэфир представляет собой или содержит ПМК.

Согласно одному варианту реализации количество повторяющихся сложноэфирных звеньев в каждом плече независимо находится в диапазоне от 4 до 200.

Термин "инъекция вещества замедленного всасывания" означает инъекцию текучей фармацевтической композиции, как правило, подкожно, внутривенно или внутримышечно, при которой лекарственное средство осаждается в виде локализованной, например, твердой, массы, называемой "депо". Депо, как определено в настоящем изобретении, получают *in situ* при инъекции. Таким образом, составы могут быть получены в виде растворов или суспензий и могут вводиться в организм путем инъекции.

"*In-situ* депо" представляет собой твердую локализованную массу, образованную в результате осаждения фармацевтической композиции после инъекции композиции субъекту. Фармацевтическая композиция содержит многократно разветвленный сополимер, который по существу нерастворим в водном растворе. Таким образом, когда фармацевтическую композицию приводят в контакт с водной средой человеческого или животного организма, происходит инверсия фаз, приводящая к изменению состояния композиции из жидкости в твердое вещество, т.е. происходит осаждение композиции, что приводит к образованию "*in-situ* депо".

"*In-situ* депо" можно четко отличить от гидрогелевых фармацевтических составов, описанных в предшествующем уровне техники.

Гидрогели могут быть образованы из звездообразных полимеров, содержащих простополиэфирное ядро и ветви на основе ПМК. Некоторые звездообразные полимеры, содержащие простополиэфирное ядро и ветви на основе ПМК, могут образовывать мицеллы в водном растворе. Гидрофобные внешние блоки ПМК ассоциируются с соседними мицеллами с образованием сети связанных мицелл или крупных агрегатов, что приводит к образованию гелей в определенных диапазонах температуры и концентрации. Гидрогели имеют трехмерные сети, которые способны поглощать большие количества воды. Полимеры, образующие гидрогели, являются растворимыми в водном растворе. Напротив, многократно разветвленные полимеры, используемые в настоящем изобретении, являются практически нерастворимыми в водном растворе. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению не содержат воды или по сути не содержат воды. Например, фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению содержат менее 0,5% мас./мас. воды.

Как правило, многократно разветвленный сополимер по существу нерастворим в водном растворе. Как правило, это означает, что многократно разветвленный сополимер характеризуется растворимостью в водном растворе менее 15 мг/мл, необязательно менее 10 мг/мл, менее 5 мг/мл, менее 2 мг/мл, обяза-

тельно менее 1 мг/мл. Как правило, растворимость измеряют при 37°C.

Согласно предпочтительному варианту реализации растворимость многократно разветвленного сополимера в воде определяли следующим образом: 500 мг сополимера помещали в пустой флакон вместимостью 20 мл. Добавляли 5 мл сверхчистой воды, флакон помещали при 37°C на непрерывную вихревую мешалку на 2 ч. Затем флакон центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Супернатант переносили в другой флакон известной массы, который помещали при -80°C на ночь перед лиофилизацией в течение 24 ч. Количество солюбилизованного сополимера определяли как разницу массы пустого флакона и лиофилизованного флакона.

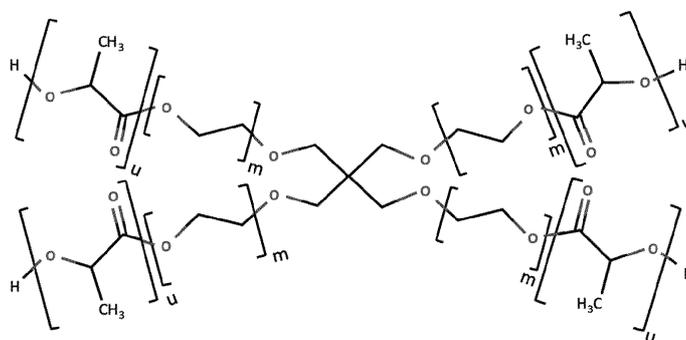
Чувствительные к температуре гидрогели или термогели, описанные в предшествующем уровне техники, как правило, являются твердыми в определенном узком диапазоне температур, например, 30-35°C, причем это отверждение является обратимым. В противоположность этому *in-situ* депо, образованное согласно настоящему изобретению, является твердым при введении в гораздо более широком диапазоне температур, например от 20 до 37°C.

Кроме того, было показано, что гидрогели на основе ПЭГ и ПМК функционируют в качестве составов с замедленным высвобождением в течение около 6 месяцев. В противоположность этому, депо из композиции согласно настоящему изобретению позволяет высвобождать АФИ в течение более длительного периода.

Согласно дополнительному варианту реализации композиция согласно настоящему изобретению может содержать один или более дополнительных биоразлагаемых многократно разветвленных сополимеров, как определено выше. Предоставление композиции, содержащей два или более многократно разветвленных сополимеров, обеспечивает дополнительное средство модуляции высвобождения фармацевтически активного агента. Могут быть предложены разные комбинации многократно разветвленных сополимеров, и относительные количества двух или более многократно разветвленных сополимеров могут быть изменены.

Согласно одному варианту реализации композиция содержит первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, определенный выше, и второй отличный биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, определенный выше. Первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер может присутствовать в количестве от 15 до 25% мас./мас., а второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер может присутствовать в количестве от 15 до 25% мас./мас. от общей массы композиции.

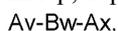
Согласно одному варианту реализации каждый из первого и второго биоразлагаемых многократно разветвленных сополимеров имеет структуру формулы 5



где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150;

и при этом первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2; и при этом второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 6; или первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 5 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2; и при этом второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 6.

Согласно альтернативному варианту реализации настоящего изобретения композиция дополнительно содержит биоразлагаемый триблок-сополимер, характеризующийся формулой



где A представляет собой сложный полиэфир, B представляет собой полиэтиленгликоль, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, а w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$.

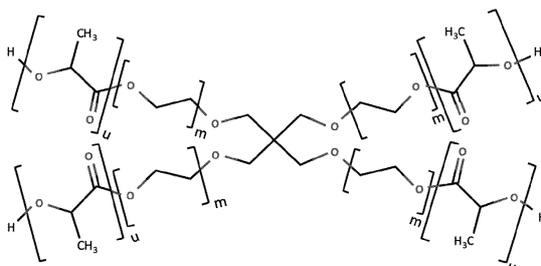
Комбинация многократно разветвленного сополимера с линейным триблок-сополимером приводит

к дополнительному варианту модулирования высвобождения фармацевтически активного ингредиента.

Как правило, масса полиэтиленгликолевой цепи в триблок-сополимере находится в диапазоне от 180 Да до 12 кДа, или от 194 Да до 12 кДа, или от 200 Да до 12 кДа, или от 100 Да до 4 кДа, предпочтительно от 1 до 2 кДа.

Как правило, молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к повторяющемуся этиленоксидному звену в триблок-сополимере составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, предпочтительно от 0,5 до 3,5.

Согласно предпочтительному варианту реализации триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 1 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 4, и многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5



где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150; содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 3; или

при этом триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 2 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 2, при этом многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5, содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 2; или

при этом триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 2 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 2, при этом многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5, содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена составляет 6;

при этом необязательно содержание многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас. от общей массы композиции, и содержание триблок-сополимер оставляет от 15 до 25% мас./мас. от общей массы композиции.

Согласно дополнительному альтернативному варианту реализации композиция также содержит биразлагаемый диблок-сополимер, характеризующийся формулой



где A представляет собой сложный полиэфир и C представляет собой полиэтиленгликоль с концевой эпирующей группой, и y и z представляют собой число повторяющихся звеньев, при этом y находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000.

Термин "полиэтиленгликоль с концевой эпирующей группой" относится к цПЭГ, у которого в реакцию вступает одна концевая гидроксильная группа, и включает в себя ПЭГ с концевой алкоксигруппой, ПЭГ с уретановой концевой группой, ПЭГ со сложноэфирной концевой группой и подобные соединения. Концевая группа представляет собой химическую группу, не содержащую химических функциональных групп, чувствительных к взаимодействию с циклическими сложными эфирами, такими как лактид, гликолактид, капролактон и тому подобное, или другими сложными эфирами и их смесями. В результате реакции полимера на основе ПЭГ с концевой эпирующей группой с лактидом образуется диблок-сополимер ПЭГ-ПМК.

Комбинация многократно разветвленного сополимера с линейным диблок-сополимером обеспечивает дополнительный вариант для модулирования высвобождения фармацевтически активного ингредиента.

Согласно одному варианту реализации молекулярная масса полиэтиленгликолевой цепи с концевой эпирующей группой диблок-сополимера составляет от 100 Да до 10 кДа или от 164 Да до 2 кДа, предпочтительно от 1 до 2 кДа.

Согласно одному варианту реализации молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксидного повторяющегося звена в диблок-сополимере составляет от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10.

Как правило, сложный полиэфир A в триблок- или диблок-сополимере выбран из группы, включающей полимолочную кислоту (ПМК), полигликолевую кислоту, поликапролактон, полиэтиленадипат,

полигидроксиалканоат, сополимер ϵ -капролактона и лактида (ПКМК), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (ПМКГК) и их смеси, и при этом необязательно полиэтиленгликоль с концевой кэпирующей группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль. Предпочтительно сложный полиэфир А представляет собой полимолочную кислоту.

Линейные триблок- и диблок-сополимеры, подходящие для применения в композициях согласно настоящему изобретению, описаны в заявках WO 2012/090070 A1, WO 2019016233 A1, WO 2019016234 A1 и WO 2019016236 A1, включенных в настоящую заявку посредством ссылки.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, при этом необязательно фармацевтически приемлемый носитель представляет собой органический растворитель. Растворитель, как правило, представляет собой биосовместимый растворитель. Предпочтительно фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы: бензиловый спирт, бензилбензоат, диметилизосорбид (ДМИ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, глицеролформаль, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP), пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин, гликофуrol и их смеси. Количество указанного носителя, как правило, составляет по меньшей мере 25% или по меньшей мере 35% мас./мас. от общей массы композиции.

Композиция содержит по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

Согласно одному варианту реализации фармацевтически активный ингредиент является гидрофобным.

Согласно предпочтительному варианту реализации фармацевтически активный ингредиент представляет собой мелоксикам, бупивакаин, тамсулозин, октреотид, тадалафил, эмпаглифлозин, тенофовир, лиотиронин или их комбинации.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения по содержанию меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента составляет от 0,05 до 60% мас./мас., необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05 до 7%, необязательно от 0,05 до 2% от общей массы композиции.

Согласно предпочтительному варианту реализации композиция представляет собой жидкость для инъекций.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения содержание многократно разветвленного сополимера составляет от 2 до 80%, необязательно от 2 до 70%, необязательно от 2 до 60%, необязательно от 10 до 60%, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50% мас./мас. от общей массы композиции. Это может соответствовать количеству одного многократно разветвленного сополимера, если присутствует только один многократно разветвленный сополимер, или общему количеству многократно разветвленных сополимеров, если присутствуют два или более многократно разветвленных сополимеров. Если присутствует диблок- или триблок-сополимер, количество многократно разветвленного сополимера предпочтительно изменяют таким образом, чтобы общее количество сополимера оставалось по сути постоянным.

Как правило, молярное отношение повторяющихся сложноэфирных звеньев и этиленоксида в композиции составляет от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.

Как правило, высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента может модулироваться композицией.

Согласно одному варианту реализации настоящего изобретения композиция подходит для доставки субъекту фармацевтически активного ингредиента в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно в течение по меньшей мере 3 дней, необязательно в течение по меньшей мере 7 дней, необязательно в течение по меньшей мере 30 дней, необязательно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно в течение по меньшей мере 1 года.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено применение фармацевтической композиции, определенной выше, для модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложен способ получения фармацевтической композиции, определенной выше, включающий растворение многократно разветвленного сополимера, определенного выше, в фармацевтически приемлемом носителе и последующее добавление фармацевтически активного ингредиента в композицию.

В дополнительном аспекте согласно настоящему изобретению предложено биорассасывающееся депо, которое получают *ex vivo* или *in situ* путем приведения композиции, определенной выше, в контакт с водной средой, водой или биологической жидкостью.

В заключительном аспекте предложен способ контролируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента, включающий введение субъекту композиции, определенной выше, и обеспечение возможности образования *in-situ* депо *in vivo*.

Фармацевтическая композиция предпочтительно подходит для парентерального введения. Термин "парентеральное введение" охватывает внутримышечное, интраперитонеальное, внутрибрюшинное, подкожное, внутривенное и внутриартериальное. Термин также охватывает внутрикожное, внутрикаверноз-

ное, интравитреальное, интрацеребральное, интратекальное, эпидуральное, внутрисуставное и внутрикостное введения.

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

Используемый в настоящем изобретении термин "растение" охватывает всех представителей царства Растения.

"Фармацевтически активный ингредиент" означает лекарственное средство или лекарственный препарат для лечения или предупреждения различных медицинских заболеваний. Для целей настоящей заявки на патент термин "активное начало" имеет то же значение, что и "активный ингредиент". Таким образом, термины "активный ингредиент", "активное начало", "лекарственное средство" или "лекарственный препарат" используются взаимозаменяемо. Также используется термин "активный фармацевтический ингредиент" или "АФИ". Используемые в настоящем изобретении термины "лекарственное средство" или "активный ингредиент" включают без какого-либо ограничения физиологически или фармакологически активные вещества, которые действуют в организме животного или растения локально или системно.

Используемый в настоящем изобретении термин "заболевание" означает любое расстройство у человека, животного или растения, вызванное инфекцией, диетой или неправильным протеканием какого-либо процесса.

Термин "объемный состав" охватывает любой состав, который может быть нанесен на тело животного или организм растения или введен внутрь них и необязательно подлежит введению с помощью шприца.

Используемый в настоящем изобретении термин "повторяющиеся звенья" относится к основополагающим повторяющимся звеньям полимера.

Используемый в настоящем изобретении термин "полиэтиленгликоль", сокращенно обозначаемый как ПЭГ по всей настоящей изобретении, иногда называют поли(этиленоксидом) или поли(оксипропиленом), и согласно настоящему изобретению эти термины используют взаимозаменяемо.

Аббревиатура "ПМК" соответствует поли(молочной кислоте).

Аббревиатура "ПМКГК" соответствует сополимеру молочной кислоты и гликолевой кислоты.

Аббревиатура "ПКМК" соответствует сополимеру ϵ -капролактона и лактида.

Аббревиатура "ПЭ" соответствует сложному полиэфиру.

Сополимеры были названы следующим образом:

Описанные в настоящем изобретении линейные триблок-сополимеры обозначали как P_xR_y , где x представляет собой молекулярную массу цепи ПЭГ, выраженную в кДа, и y представляет собой молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена и этиленоксида, например молярное отношение молочной кислоты и этиленоксида (МК/ЭО), что позволяет рассчитать длину цепи ПМК внутри сополимера.

Описанные в настоящем изобретении линейные диблок-сополимеры обозначали как dP_xR_y , где x представляет собой молекулярную массу цепи ПЭГ, выраженную в кДа, и y представляет собой молярное отношение сложноэфирного мономера и этиленоксида, например молярное отношение молочной кислоты и этиленоксида (МК/ЭО).

$sz-P_xR_y$ обозначает звездообразный сополимер ПЭГ-ПМК с z плечами, x и y предоставляют ту же информацию, что и в линейных сополимерах, а именно x представляет собой молекулярную массу простополиэфирного ядра, образованного в результате реакции полиола с ПЭГ (часто называемым "звездообразным ПЭГ"), и y представляет собой молярное отношение сложноэфирного мономера и этиленоксида.

В качестве примера $s4-P2R6$ представляет собой 4-плечий звездообразный сополимер с блоком 2 кДа на основе звездообразного ПЭГ с суммарным молярным соотношением МК/ЭО, составляющим 6.

Используемый в настоящем изобретении термин "способность проходить через иглу при введении" для состава определяется силой, выражаемой в ньютонах (Н), которая требуется для того, чтобы ввести состав с применением заранее определенных параметров. Эти параметры включают: скорость впрыска, объем впрыска, продолжительность впрыска, тип шприца или тип иглы и тому подобное. Эти параметры могут изменяться в зависимости от по меньшей мере одного применяемого фармацевтически активного ингредиента или требуемого способа введения, такого как подкожно, внутриглазно, внутрисуставно и так далее. Их можно скорректировать в зависимости от по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента, присутствующего в составах, чтобы можно было наблюдать различия и отклонения между составами. Способность проходить через иглу при введении должна быть настолько низкой, чтобы состав мог быть легко введен квалифицированным медицинским работником в приемлемом промежутке времени. Приемлемое значение способности проходить через иглу может составлять от 0,1 до 20 Н при способе измерения, описанном ниже, при этом наиболее предпочтительной может быть способность проходить через иглу, составляющая от 0,1 до 10 Н. Способность проходить через иглу при введении в неоптимальных условиях может составлять от более 20 до 30 Н. Составы вводятся с затруд-

нением при величине от 30 до 40 Н и не вводятся при более 40 Н. Способность проходить через иглу при введении можно измерить с помощью текстурометра, предпочтительно текстурометра Lloyd Instruments FT plus, с использованием следующих условий анализа: 500 мкл состава вводят через шприц вместимостью 1 мл и с иглой 1" калибра 23G Teguto со скоростью потока 1 мл/мин, как описано в примере 6.

"Вязкость" по определению и в том смысле, в котором используется в настоящем изобретении, является мерой сопротивления жидкости потоку и ступенчатой деформации под действием напряжения сдвига или прочности на разрыв. 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. Динамическая скорость может находиться в диапазоне от 1 мПа·с до 3000 мПа·с, или от 5 мПа·с до 2500 мПа·с, или от 10 мПа·с до 2000 мПа·с, или от 20 мПа·с до 1000 мПа·с. Динамическую вязкость определяют с применением вискозиметра Anton Paar, оснащенного системой конус-плоскость. Как правило, на измерительный плоский диск помещают 250 мкл исследуемого состава. Температуру контролируют на уровне +25°C. Используемая измерительная система представляет собой конус с плоским диском диаметром 25 мм и углом наклона конуса 1° (CP25-1). Рабочий диапазон составляет 10-1000 с⁻¹. После встряхивания в течение 10 с составы помещают в центр терморегулируемого измерительного плоского диска с помощью шпателя. Измерительную систему опускают вниз, оставляя между измерительной системой и измерительным плоским диском просвет 0,051 мм. Определяют 21 точку измерения вязкости в диапазоне скоростей сдвига 10-1000 с⁻¹. Приведенные значения соответствуют полученным при 100 с⁻¹.

Иллюстративные лекарственные средства и биологически активные агенты для применения согласно настоящему изобретению, включают без ограничения пептиды, белки, антитела, фрагменты антител, десенсибилизаторы, антигены, вакцины, вакцинные антигены, противоинфекционные средства, антидепрессанты, стимуляторы, опиаты, нейролептики, атипичные нейролептики, лекарственные препараты от глаукомы, анксиолитики, антиаритмические средства, антибактериальные средства, антикоагулянты, противосудорожные средства, антидепрессанты, противорвотные средства, противогрибковые средства, противоопухолевые средства, противовирусные средства, антибиотики, противомикробные средства, противоаллергические средства, противодиабетические средства, стероидные противовоспалительные агенты, противоотечные средства, миотические средства, антихолинергические средства, симпатомиметические средства, седативные средства, снотворные средства, тимолептические средства, транквилизаторы, гормоны, андрогенные стероиды, эстрогены, прогестагены, гуморальные агенты, простагландины, анальгетики, кортикостероиды, спазмолитики, противомаларийные средства, антигистаминные средства, кардиотонические агенты, нестероидные противовоспалительные агенты, антипаркинсонические агенты, гипотензивные агенты, блокаторы бета-адренергических рецепторов, питательные агенты, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона, инсектициды, противоглистные агенты или их комбинации.

Фармацевтически активный ингредиент может представлять собой мелоксикам, бупивакаин, тамсулозин, октреотид, тадалафил, эмпаглифлозин, тенофовир, лиотиронин или их комбинации.

Комбинации лекарственных средств можно применять в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению. Например, если необходимо лечение эритематозной волчанки (*Lupus erythematosus*), то согласно настоящему изобретению нестероидные противовоспалительные агенты и кортикостероиды можно вводить вместе.

Ветеринарные препараты, такие как препараты для лечения глистных инвазий или вакцины для животных, также являются частью настоящего изобретения.

Противовирусные средства для растений против вирусов, таких как вирусы семейств Potyviridae, Geminiviridae, вирус рода *Tospovirus* семейства Bunyaviridae и вирус полосатости банана, также охвачены настоящим изобретением. Также средства против вируса табачной мозаики, вируса морщинистости репы, вируса желтой карликовости ячменя, кольцевой пятнистости арбуза и вируса огуречной мозаики могут быть использованы в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению.

Специалисты в данной области могут использовать другие лекарственные средства или биологически активные агенты, которые могут высвободиться в водной среде в описанной системе доставки. Также можно использовать различные формы лекарственных средств или биологически активных агентов. Эти формы включают без ограничения формы, такие как незаряженные молекулы, молекулярные комплексы, соли, эфиры, сложные эфиры, амиды и т.п., которые биологически активируются при введении в организм животного или растения или используются в виде объемного состава так, что его можно наносить на поверхность тела животного или организма растения или вводить внутрь них в виде имплантата стержневого типа.

Фармацевтически эффективное количество активного ингредиента может изменяться в зависимости от активного ингредиента, степени состояния здоровья животного или растения и времени, необходимого для доставки активного ингредиента. Не существует критического верхнего предела для количества активного ингредиента, включенного в раствор полимера, поскольку раствор или суспензия характеризуются вязкостью, которая является приемлемой для введения через иглу шприца, а также поскольку они

могут обеспечить эффективное лечение медицинского состояния, не подвергая животное или растение передозировке. Нижний предел содержания активного ингредиента, включенного в систему доставки, зависит лишь от активности активного ингредиента и продолжительности периода времени, необходимого для лечения.

В биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства согласно настоящему изобретению фармацевтически эффективное количество может высвобождаться постепенно в течение продолжительного периода времени. Данное замедленное высвобождение может быть непрерывным или прерывистым, линейным или нелинейным и может изменяться в зависимости от состава многократно разветвленного сополимера.

Активный ингредиент может высвобождаться в течение периода времени от 1 дня до 1 года или дольше в зависимости от типа необходимого лечения и используемой биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. Согласно одному варианту реализации биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку активного ингредиента в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно по меньшей мере 3 дней, необязательно по меньшей мере 7 дней. В другом варианте осуществления биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку активного ингредиента в течение по меньшей мере 30 дней. Согласно одному варианту реализации биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку активного ингредиента в течение по меньшей мере 90 дней. Согласно еще одному варианту реализации биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может обеспечивать доставку активного ингредиента в течение 1 года или дольше.

Биоразлагаемая композиция для доставки лекарственного средства может представлять собой жидкость для инъекций, предпочтительно при комнатной температуре, и может вводиться через шприц без особых усилий. Эти биоразлагаемые композиции для доставки лекарственных средств также являются образующими *in-situ* депо и биоразлагаемыми, а также преобразовываются в твердые депо при введении животному или в растению.

Композиция может дополнительно содержать фармацевтически приемлемый носитель, адъювант или носитель.

Адъювант может быть составлен одновременно при смешивании лекарственного средства. Касательно этого, адъюванты, которые можно использовать, представляют собой квасцы, фосфат алюминия, фосфат кальция, MPL™, мотивы CpG, модифицированные токсины, сапонины, эндогенные стимулирующие адъюванты, такие как цитокины, полные и неполные адъюванты Фрейнда, адъюванты типа ISCOM, мурамилпептиды и тому подобное.

Носитель может представлять собой любой разбавитель, дополнительный растворитель, наполнитель или связующее вещество, которые при необходимости могут повлиять на доставку активного ингредиента в биоразлагаемой композиции для доставки лекарственного средства. Примеры включают небольшие количества триглицеридов, таких как триацетин или трипропионин.

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

Перечень сокращений

- ДБС - Диблок-сополимер (мПЭГ-ПМК)
- ДМСО - Диметилсульфоксид
- ЭО - Этиленоксид
- ГПХ - Гель проникающая хроматография
- УЭЖХ - Ультразрэффективная жидкостная хроматография
- KRT - Буферный раствор Кребса-Рингера-Трис
- МК - Молочная кислота
- мПЭГ - Метоксиполи(этиленгликоль)
- мПЭГ-ПМК Блок-сополимер метоксиполи(этиленгликоль)-поли(молочная кислота)
- PBS - Фосфатный буферный раствор
- ИП - Индекс полидисперсности
- ПЭГ - Поли(этиленгликоль)
- ПМК-ПЭГ-ПМК - Блок-сополимер поли(молочная кислота)-поли(этиленгликоль)-поли(молочная кислота)
- ПМК - Поли(молочная кислота)
- ТБС - Триблок-сополимер (ПМК-ПЭГ-ПМК)

Краткое описание графических материалов

На фиг. 1 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением

времени из двух различных составов: состав F396 (□), содержащий 40,00% триблок-сополимера P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F397 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой и идентичным общим содержанием сополимера. Действительно, состав F397 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F396.

На фиг. 2 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F396 и F397. Данные демонстрируют, что при одинаковой нагрузке сополимера и сопоставимой молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера характеризуется более низким значением показателя способности проходить через иглу при введении, чем состав на основе линейного сополимера. Таким образом, значения показателя способности проходить через иглу при введении для состава F397 ниже значений для F396. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 3 представлены значения вязкости для составов F396 и F397. Данные показывают, что при одинаковой нагрузке сополимера и сопоставимой молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера характеризуется более низкой вязкостью, чем состав на основе линейного сополимера. Таким образом, значения вязкости для F397 ниже значений вязкости для F396. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 4 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F511 (○), содержащий 38,00% диблок-сополимера dP2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 60,00% ДМСО, и состав F397 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой и аналогичным общим содержанием сополимера. Действительно, состав F397 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F511.

На фиг. 5 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для состава F397 и состава F511. Данные демонстрируют, что при аналогичной нагрузке сополимера и сопоставимой молекулярной массе оба состава характеризуются сопоставимыми значениями показателя способности проходить через иглу при введении. Таким образом, при аналогичной способности проходить через иглу при введении состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 6 представлены значения вязкости для составов F397 и F511. Данные показывают, что при аналогичной нагрузке сополимера и сопоставимой молекулярной массе как состав на основе звездообразного сополимера, так и состав на основе линейного сополимера характеризуются одинаковыми значениями вязкости. Таким образом, для аналогичных значений вязкости состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 7 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F510 (⊗), содержащий 61,00% диблок-сополимера dP2R1.5 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 37,00% ДМСО, и состав F397 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера с сопоставимой длиной сложнополиэфирной цепи на ветвь. Действительно, состав F397 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом F510.

На фиг. 8 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F397 и F510. Данные демонстрируют, что при аналогичной способности проходить через иглу при введении и аналогичной длине сложнополиэфирной цепи на ветвь состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 9 представлены значения вязкости для составов F397 и F510. Данные демонстрируют, что при аналогичной вязкости и аналогичной длине сложнополиэфирной цепи на ветвь состав на основе

звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 10 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F391 (○), содержащий 40,00% триблок-сополимера P2R3.5 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F451 (∇), содержащий 47,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 51,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения, чем состав на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Действительно, состав F451 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом F391.

На фиг. 11 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F391 и F451. Данные демонстрируют, что при аналогичной способности проходить через иглу при введении и аналогичной молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 12 представлены значения вязкости для F391 и F451. Данные демонстрируют, что при аналогичной вязкости и аналогичной молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав на основе линейного сополимера. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 13 представлено суммарное кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F449 (○), содержащий 45,00% диблок-сополимера dP2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 53,00% ДМСО, и состав F451 (∇), содержащий 47,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 51,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения, чем состав на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Действительно, состав F451 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F449.

На фиг. 14 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F449 и F451. Данные демонстрируют, что при более низком показателе способности проходить через иглу при введении и аналогичной молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав на основе линейных сополимеров. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 15 представлены значения вязкости для составов F449 и F451. Данные демонстрируют, что при более низких значениях вязкости и аналогичной молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения, чем состав на основе линейных сополимеров. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 16 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F509 (○), содержащий 68,00% диблок-сополимера dP2R0.8 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 30,00% ДМСО, и состав F451 (∇), содержащий 47,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 51,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения по сравнению с составом на основе линейных сополимеров с сопоставимой длиной сложнополиэфирной цепи на ветвь. Действительно, состав F451 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F509.

На фиг. 17 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F451 и F509. Данные демонстрируют, что при сопоставимых значениях показателя способности проходить через иглу при введении и аналогичной длине сложнополиэфирной цепи на плечо состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 18 представлены значения вязкости для составов F451 и F509. Данные демонстрируют, что при сопоставимой вязкости и аналогичной длине сложнополиэфирной цепи на плечо состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 19 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением

времени из двух различных составов: состав F388 (O), содержащий 40,00% триблок-сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F389 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Состав F389 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F388.

На фиг. 20 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F388 и F389. Данные демонстрируют, что при идентичном содержании сополимера и сопоставимой молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более низкую способность проходить через иглу при введении и более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом на основе линейного сополимера. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 21 представлены значения вязкости для составов F388 и F389. Данные демонстрируют, что при одинаковом содержании сополимера и сопоставимой молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более низкую вязкость и более медленную кинетику высвобождения, чем состав на основе линейного сополимера. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

На фиг. 22 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F483 (O), содержащий 44,00% триблок-сополимера P2R3.5 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 54,00% NMP; состав F484, содержащий 47,00% диблок-сополимера dP2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 51,00% NMP, и состав F489 (∇), содержащий 51,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 47,00% NMP. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразных сополимеров приводит к более медленной кинетике высвобождения, чем составы на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Действительно, состав F489 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F483 и F484.

На фиг. 23 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F483, F484 и F489. Данные демонстрируют, что при идентичном показателе способности проходить через иглу при введении и сопоставимой молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составами на основе линейного сополимера. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 24 представлены значения вязкости для F483, F484 и F489. Данные демонстрируют, что при аналогичной вязкости и сопоставимой молекулярной массе состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составами на основе линейного сополимера. В табл. 4 представлены подробные данные по вязкости.

Фиг. 25 представляет собой график, на котором представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F485 (O), содержащий 22,00% триблок-сополимера P2R3.5 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 76,00% триацетина; состав F486, содержащий 24,00% диблок-сополимера dP2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 74,00% триацетина, и состав F488 (∇), содержащий 26,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 72,00% триацетина. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения, чем составы на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Состав F488 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем F485 и F486.

На фиг. 26 представлено суммарное кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F389 (◇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО; состав F405 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F397 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00 % активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что увеличение длины цепи ПМК в пределах звездообразного сополимера

приводит к модуляции кинетики высвобождения в составах с одинаковым содержанием сополимера. Состав F397 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем F405 и F389. Аналогично состав F405 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем F389.

На фиг. 27 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F389 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F402 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P5R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что увеличение длины цепи ПЭГ в пределах звездообразного сополимера с фиксированным соотношением МК/ЭО приводит к увеличению скорости высвобождения для составов с одинаковым содержанием сополимера. Состав F389 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F402.

На фиг. 28 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F405 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F451 (∇), содержащий 47,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 51,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что увеличение содержания звездообразного сополимера приводит к снижению скорости высвобождения. Действительно, состав F451 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F405.

На фиг. 29 представлено кумулятивное высвобождение бупивакаина *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F413 (○), содержащий 40,00% триблок-сополимера P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F414 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что состав на основе звездообразного сополимера демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составами на основе линейного сополимера, имеющими сопоставимую молекулярную массу. Действительно, состав F414 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составом F413.

На фиг. 30 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама, бупивакаина и тамсулозина *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F414 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% бупивакаина и 58,00% ДМСО; состав F397 (○), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% мелоксикама и 58,00% ДМСО, и состав F460 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% тамсулозина и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что возможно достичь долгосрочного замедленного высвобождения различных АФИ с использованием составов на основе звездообразного сополимера, описанных в настоящем изобретении.

Фиг. 31 представляет собой график, на котором представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из F397. Состав F397 (○) содержит 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты демонстрируют, что состав на основе звездообразного сополимера приводит к замедленному высвобождению лекарственного средства в течение не менее по меньшей мере 6 месяцев.

На фиг. 32 представлено кумулятивное высвобождение тамсулозина *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F463 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6, 14,40% активного ингредиента (АФИ) и 45,60% ДМСО, и состав F460 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты показывают, что составы на основе звездообразного сополимера обеспечивают замедленное высвобождение с двумя различными нагрузками АФИ.

На фиг. 33 представлена скорость высвобождения мелоксикама в микрограммах в сутки с течением времени из четырех различных составов: состав F391 (○), содержащий 40,00% триблок-сополимера P2R3.5 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО; состав F449 (□), содержащий 45,00% диблок-сополимера dP2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 53,00% ДМСО; состав F451 (Δ), со-

держаний 47,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 51,00% ДМСО, и состав F397 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты указывают на то, что составы на основе звездообразного сополимера приводят к более медленной кинетике высвобождения, чем состав на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Действительно, составы F451 и F397 демонстрируют более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F391 и F449.

Можно видеть, что состав F397 на основе звездообразного сополимера приводит к самой низкой скорости высвобождения.

Фиг. 34 представляет собой график, на котором представлена суммарная концентрация активного фрагмента мелоксикама в плазме, выраженная в нанogramмах на миллилитр, с течением времени из четырех различных составов, представленных на фиг. 33. Испытания на высвобождение *in vivo* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 5, пример 7.

Результаты указывают на то, что согласно наблюдениям *in vitro* составы на основе звездообразного сополимера демонстрируют более медленную кинетику высвобождения *in vivo* по сравнению с составом на основе линейного сополимера с сопоставимой молекулярной массой. Действительно, составы F451 и F397 демонстрируют более медленную кинетику высвобождения по сравнению с F391 и F449.

Аналогично результатам *in vitro* наблюдали, что состав F397 на основе звездообразного сополимера приводит к самой низкой скорости высвобождения.

На фиг. 35 представлены значения показателя способности проходить через иглу при введении для составов F391, F449, F451 и F397. Данные демонстрируют, что при аналогичной способности проходить через иглу при введении (около 20 Н) составы на основе звездообразного сополимера демонстрируют более медленную кинетику высвобождения по сравнению с составами на основе линейного сополимера. В табл. 3 представлены подробные данные по способности проходить через иглу при введении.

На фиг. 36 представлено кумулятивное высвобождение молочной кислоты *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов в качестве меры степени разложения сополимера ПЭГ-ПМК. Состав F496 (○) содержит 40,00% триблок-сополимера P2R2 с 2,00% тамсулозина и 58,00% ДМСО, и состав F497 (□) содержит 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% тамсулозина и 58,00% ДМСО. Количественное определение молочной кислоты было проведено в соответствии с примером 4. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что состав F496 на основе линейного сополимера приводит к постоянному высвобождению молочной кислоты в течение определенного периода времени. Состав на основе звездообразного сополимера F497 приводит к более медленной кинетике высвобождения молочной кислоты, чем F496 в течение первых 50 дней, а затем высвобождение ускоряется до конца исследуемого периода.

Таким образом, неожиданно, состав на основе звездообразного сополимера приводит к ускоренному разложению депо по сравнению с составом на основе линейного сополимера.

Фиг. 37 представляет собой график, на котором представлено кумулятивное высвобождение молочной кислоты *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F498 (○), содержащий 40,00% диблок-сополимера dP2R3 с 2,00% тамсулозина и 58,00% ДМСО, и состав F499 (□), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 2,00% тамсулозина и 58,00% ДМСО. Количественное определение молочной кислоты было проведено в соответствии с примером 4. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что состав F498 на основе линейного сополимера приводит к медленному квазипостоянному высвобождению молочной кислоты в течение первых 90 дней, а затем высвобождение ускоряется до конца исследуемого периода. Состав F499 на основе звездообразного сополимера приводит к более медленной кинетике высвобождения молочной кислоты, чем F498 в течение первых 50 дней, а затем высвобождение ускоряется до конца исследуемого периода. Таким образом, депо из составов на основе звездообразного сополимера подвергаются ускоренному разложению по сравнению с депо, полученными из составов на основе линейных сополимеров.

На фиг. 38 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F389 (⊗), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, состав F401 (Δ), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 и 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F397 (◇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты демонстрируют, что смесь двух звездообразных сополимеров в композиции состава приводит к модулированному или улучшенному профилю высвобождения.

На фиг. 39 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F397 (○), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, состав F402 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P5R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F404 (□), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 и 20,00% звездообразного сополимера s4-P5R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты демонстрируют, что смесь двух звездообразных сополимеров в композиции состава приводит к модулированному профилю высвобождения.

На фиг. 40 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F388 (◇), содержащий 40,00% линейного сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, состав F389 (○), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F390 (□), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 и 20,00% линейного сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что смесь линейных и звездообразных сополимеров в композиции состава может приводить к модулированному профилю высвобождения. Неожиданно, смешанный состав на основе звездообразного и линейного сополимеров приводит к оптимизированному профилю высвобождения по сравнению с составом на основе звездообразного или линейного сополимера.

На фиг. 41 представлено кумулятивное высвобождение бупивакаина *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F407 (Δ), содержащий 40,00% линейного сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, состав F408 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F409 (⊗), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R2, 20,00% линейного сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что смесь линейных и звездообразных сополимеров в композиции состава может приводить к модулированному профилю высвобождения. Таким образом, неожиданно, смешанный состав на основе звездообразного и линейного сополимеров приводит к оптимизированному профилю высвобождения по сравнению с составом на основе звездообразного или линейного сополимера.

На фиг. 42 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F388 (◇), содержащий 40,00% линейного сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, состав F397 (○), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО, и состав F399 (□), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R6, 20,00% линейного сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что смесь линейных и звездообразных сополимеров в композиции состава может приводить к модулированному профилю высвобождения.

На фиг. 43 представлено кумулятивное высвобождение эмплаглифлозина *in vitro* в процентах с течением времени из трех различных составов: состав F135 (Δ), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 20,00% активного ингредиента (АФИ) и 60,00% ДМСО, состав F136 (≡), содержащий 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 20,00% активного ингредиента (АФИ) и 60,00% ДМСО, и состав F137 (∇), содержащий 30,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 20,00% активного ингредиента (АФИ) и 50,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 2 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Результаты показывают, что составы на основе звездообразного сополимера демонстрируют кинетику замедленного высвобождения эмплаглифлозина с течением времени. Данные демонстрируют, что изменение соотношения R вызывает модуляцию полученных профилей высвобождения. Действительно, состав F136 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F135. Данные показывают, что увеличение общего содержания сополимера приводит к модуляции профиля высвобождения. F137 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F136.

Фиг. 44 представляет собой график, на котором представлено кумулятивное высвобождение тадалафила *in vitro* в процентах с течением времени из F47 и F48. Состав F47 (Δ) содержит 25,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 20,00% активного ингредиента (АФИ) и 55,00% ДМСО. Состав F48 (∇)

содержит 25,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 20,00% активного ингредиента (АФИ) и 55,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 3 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что составы на основе звездообразного сополимера обеспечивают замедленное высвобождение тадалафила с течением времени. Данные демонстрируют, что изменение соотношения R вызывает модуляцию полученных профилей высвобождения. Действительно, состав F47 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F48.

Фиг. 45 представляет собой график, на котором представлено кумулятивное высвобождение стрептавидина *in vitro* в процентах с течением времени из F149. Состав F149 (Δ) содержит 28,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 1,50% активного ингредиента (АФИ) и 70,50% трипропионина. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 4 в табл. 2, пример 3. В табл. 1 ниже приведены конкретные составы на основе блок-сополимеров.

Данные показывают, что составы на основе звездообразного сополимера обеспечивают замедленное высвобождение стрептавидина с течением времени.

Фиг. 46 представляет собой график, на котором представлена суммарная концентрация активного фрагмента тадалафила в плазме, выраженная в нанogramмах на миллилитр, с течением времени для состава F48, при этом F48 (∇) содержит 25,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 20,00% активного ингредиента (АФИ) и 55,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vivo* были проведены в соответствии со схемой 2 в табл. 5, пример 7.

Результаты указывают на то, что в соответствии с наблюдениями *in vitro* состав обеспечивает замедленное высвобождение тадалафила с течением времени *in vivo*.

Фиг. 47 представляет собой график, на котором представлена суммарная концентрация активного фрагмента мелоксикама в плазме, выраженная в нанogramмах на миллилитр, с течением времени для состава F2. F2 (\circ) содержит 20,00% звездообразного сополимера s4-P2R3, 20,00% триблок-сополимера P2R2 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 58,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vivo* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 5, пример 7.

Результаты указывают на то, что комбинация звездообразного и линейного сополимеров в составе F2 приводит к профилю замедленного высвобождения мелоксикама с течением времени *in vivo*.

На фиг. 48 представлено кумулятивное высвобождение тенофовира *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F19 (Δ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 19,00% активного ингредиента (АФИ) и 41,00% ДМСО, и состав F20 (\equiv), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 19,00% активного ингредиента (АФИ) и 41,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 5 в табл. 2, пример 3.

Результаты демонстрируют, что составы на основе звездообразного сополимера обеспечивают замедленное высвобождение тенофовира с течением времени. Данные демонстрируют, что изменение соотношения R вызывает модуляцию полученных профилей высвобождения. Действительно, состав F20 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F19.

Фиг. 49 представляет собой график, на котором представлена суммарная концентрация активного фрагмента октреотида в плазме, выраженная в нанogramмах на миллилитр, с течением времени для состава F145. F145 (\circ) содержит 28,00% звездообразного сополимера s4-P2R3, 18,00% триблок-сополимера P1R4 с 0,70% активного ингредиента (АФИ) и 53,30% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vivo* были проведены в соответствии со схемой 3 в табл. 5, пример 7.

Результаты указывают на то, что комбинация звездообразного и линейного сополимеров в составе F145 приводит к профилю замедленного высвобождения октреотида с течением времени *in vivo*.

На фиг. 50 представлено кумулятивное высвобождение тенофовира *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F29 (∇), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R3 с 0,10% активного ингредиента (АФИ) и 59,90% ДМСО, и состав F30 (\circ), содержащий 40,00% звездообразного сополимера s4-P2R6 с 0,10% активного ингредиента (АФИ) и 59,90% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 6 в табл. 2, пример 3.

Результаты демонстрируют, что составы на основе звездообразного сополимера обеспечивают замедленное высвобождение лиотиронина с течением времени. Данные демонстрируют, что изменение соотношения R вызывает модуляцию полученных профилей высвобождения. Действительно, состав F29 демонстрирует более медленную кинетику высвобождения, чем состав F30.

На фиг. 51 представлено кумулятивное высвобождение мелоксикама *in vitro* в процентах с течением времени из двух различных составов: состав F521 (∇), содержащий 55,00% звездообразного сополимера S3-P0.45R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 43,00% ДМСО, и состав F522 (\square), содержащий 55,00% звездообразного сополимера S3-P1R3 с 2,00% активного ингредиента (АФИ) и 43,00% ДМСО. Испытания на высвобождение *in vitro* были проведены в соответствии со схемой 1 в табл. 2, пример 3.

Результаты демонстрируют, что увеличение длины цепи ПЭГ в пределах звездообразного сополимера с фиксированным соотношением МК/ЭО приводит к модулированной скорости высвобождения для составов с одинаковым содержанием сополимера. Действительно, состав F521 демонстрирует более мед-

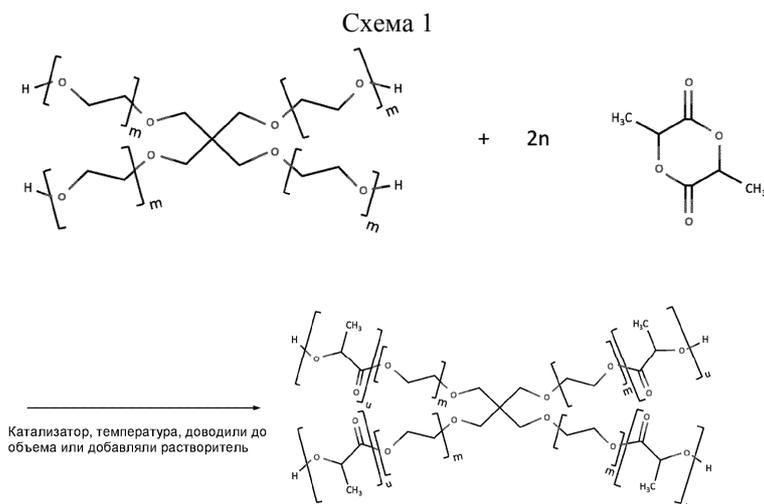
ленную кинетику высвобождения, чем состав F522.

Примеры

Пример 1. Материалы

Звездообразные блок-сополимеры

Ниже представлена общая схема реакций для получения многократно разветвленного ПЭГ-ПМК, применяемого в фармацевтической композиции согласно настоящему изобретению. Буквы *m* и *n* описывают количество повторяющихся звеньев в каждом блоке ПЭГ и ПМК соответственно. Учитывая путь синтеза и условия эксперимента, предполагается, что полимеры с несколькими плечами являются симметричными, и каждое плечо характеризуется одинаковой структурой и составом. Следует понимать, что несмотря на то, что на схеме 1 ниже используется 4-плечее производное ПЭГ; аналогичная схема реакции может быть использована с многократно разветвленным ПЭГ, имеющим отличное количество плеч на основе ПЭГ.



Многократно разветвленные блок-сополимеры синтезировали полимеризацией D,L-лактида с замыканием цикла, инициированной многократно разветвленными простыми полиэфирами, называемыми многократно разветвленными ПЭГ или звездообразными ПЭГ (S.J. Buwalda et al., Influence of amide versus ester linkages on the properties of eight-armed PEG-PLA star block copolymer hydrogels, *Biomacromolecules* 11 (2010) 224-232). Звездообразные ПЭГ являются коммерчески доступными, например, в результате работ по разработке ПЭГ, например, 4-плечий ПЭГ-ОН, представленный на схеме 1. В альтернативном варианте многократно разветвленный ПЭГ может быть образован путем взаимодействия этиленоксида с полиолом.

Затем добавляли катализатор (например, в соотношении мономер/катализатор моль/моль, составляющем 10000) к звездообразному ПЭГ при 80°C в реакционном сосуде и оставляли перемешиваться с макроинициатором перед добавлением соответствующего количества D,L-лактида (количество мономера определяют в зависимости от целевого соотношения R). Для удаления любой воды в системе смесь дополнительно высушивали с помощью нескольких последовательных циклов с воздействием вакуума и азота. Реакционную смесь затем нагревали и оставляли для протекания реакции в течение нескольких часов (до полного превращения мономера). В конце реакции полимеризации полимер извлекают из реакционного сосуда и оставляют остывать. Затем полимер дополнительно очищают для удаления чего-либо из непрореагировавшего мономера, катализатора и олигомеров. Для этого полимерную смесь растворяют в соответствующем растворителе, а именно ацетоне, и оставляют растворяться в течение ночи. Раствор полимера затем осаждают в осадителе блок-сополимера (т.е. этаноле). Данную стадию повторяют несколько раз, чтобы обеспечить извлечение исключительно целевого полимера. Собранный полимер оставляют высушиваться под вакуумом до тех пор, пока из образца не будут извлечены все растворители.

Поводили анализ звездообразных блок-сополимеров и устанавливали характеристики после синтеза и очистки, чтобы убедиться, что полученные полимеры характеризуются целевыми структурой и составом. Для этого проводили анализ методом ¹H ЯМР в CDCl₃ и методом ГПХ в хлороформе.

Анализ методом ¹H ЯМР был проведен сторонней компанией в соответствии с их стандартной процедурой на спектрометре Bruker advance с частотой 300 МГц. Для всех спектрограмм ¹H ЯМР использовали программное обеспечение MestReNova для интеграции пиков и их анализа. Химические сдвиги были представлены относительно значения δ=7,26 ppm для растворителя CDCl₃.

Измерения с использованием гелепроникающей хроматографии (ГПХ) проводили на приборе для гелепроникающей хроматографии с трехмодульным детектором на диодной матрице (ГПХ-TDA), поставляемом Malvern. Около 150-200 мг полимеров солибилизировали в 10 мл хлороформа (квалификации "для ВЭЖХ") в течение ночи перед помещением во флакон вместимостью 1,5 мл для анализа с закрытым колпачком. После определения значения dn/dc для каждого полимера в систему ГПХ в 3 повтор-

ностях вводили 100 мкл раствора полимера. Затем каждую повторность отдельно анализировали и интегрировали. Значения M_n и индекса полидисперсности (ИП), приведенные выше, соответствуют среднему значению, определенному с учетом всех введений.

Линейные блок-сополимеры

Линейные триблок-сополимеры по сравнению со звездообразными блок-сополимерами обычно характеризуются формулой



где А представляет собой сложный полиэфир, В представляет собой полиэтиленгликоль, v и x представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000, а w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$.

Линейные диблок-сополимеры по сравнению со звездообразными блок-сополимерами обычно характеризуются формулой



где А представляет собой сложный полиэфир, С представляет собой полиэтиленгликоль с концевой кэпирующей группой и у и z представляют собой число повторяющихся звеньев, при этом у находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000.

Как правило, линейные триблок-сополимеры по сравнению со звездообразными блок-сополимерами характеризуются формулой



где 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, при этом $v = x$ или $v \neq x$.

Как правило, линейные диблок-сополимеры по сравнению со звездообразными блок-сополимерами характеризуются формулой



где у и z представляют собой число повторяющихся звеньев, при этом у находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000.

Блок-сополимеры синтезировали в соответствии со способом, описанным в патенте США № 6350812, включенном в настоящую заявку посредством ссылки с незначительными изменениями. Как правило, необходимое количество ПЭГ (в триблок-сополимере) или метокси-ПЭГ (в диблок-сополимере) нагревали при 80°C и высушивали под вакуумом в течение 30 мин в реакционном сосуде. Добавляли D,L-лактид (в соответствии с целевым молярным соотношением МК/ЭО) и катализатор (1/1000 от количества лактида). Чтобы избежать какой-либо побочной реакции из-за присутствия воды, реакционную смесь подвергали двум коротким циклам воздействия вакуума/N₂. Реакционную смесь затем нагревали при 130°C в постоянном потоке азота (0,2 бар). После прекращения реакции блок-сополимер выгружали из сосуда и оставляли остывать. Полученный образец полимера затем солубилизировали в ацетоне перед осаждением в большом объеме осадителя (соотношение осадитель/растворитель = 6-10) для удаления чего-либо из непрореагировавшего мономера, катализатора или олигомеров, присутствующих в образце. Данный процесс очистки повторяли дважды. Собранный полимер затем оставляли высушиваться под вакуумом для удаления каких-либо следов растворителя и извлечения только целевого полимера.

Устанавливали характеристики полученного продукта посредством ¹H ЯМР в отношении остаточного содержания лактида в нем и для определения соотношения R.

Спектроскопию ¹H ЯМР проводили с использованием спектрометра Bruker advance с частотой 300 МГц. Для всех спектрограмм ¹H ЯМР использовали программное обеспечение MestReNova для интеграции пиков и их анализа. Химические сдвиги были представлены относительно значения $\delta=7,26$ ppm для растворителя CDCl₃.

Для определения соотношения R, которое описывает соотношение звеньев на основе молочной кислоты и звеньев на основе этиленоксида (МК/ЭО), интегрирование всех пиков проводили по отдельности. Интенсивность сигнала (результат интегрирования) прямо пропорциональна количеству атомов водорода, которые обуславливают сигнал. Следовательно, при этом 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 характеристический пик ПМК и один пик ПЭГ. Данная методика применима для расчета молекулярной массы ПЭГ свыше 1000 г/моль, когда сигналом, полученным для концевых групп в полимере, можно пренебречь.

Пример 2. Анализ растворимой фракции звездообразных сополимеров в воде

Проводили испытания на растворимость в воде для определения растворимой фракции звездообразного сополимера в воде.

Анализ растворимости в воде состоял из следующих стадий:

Взвешивали пустые флаконы вместимостью 20 мл (1). Отбирали навеску 500 мг сополимера и добавляли в соответствующий флакон. В каждый флакон добавляли 5 мл сверхчистой воды. Флаконы выдерживали в течение 2 ч при 37°C с вихревым перемешиванием. Проводили визуальные наблюдения и

получали изображения. Затем флаконы (1) центрифугировали в течение 10 мин при 3000 об/мин. Взвешивали стеклянный флакон (2) вместимостью 10 мл. Надосадочную жидкость из (1) переносили в (2) и регистрировали массы. Влажный сополимер в (1) взвешивали. (1) и (2) помещали при -80°C на ночь. (1) и (2) помещали в лиофилизатор на 22 ч. Флаконы (1) и (2) взвешивали. Растворимость в воде определяли после высушивания и взвешивания оставшегося высушенного сополимера. Количество растворенного сополимера определяли как разницу массы пустого флакона и лиофилизированного флакона. Анализ растворимости в воде проводили в виде анализа с одной повторностью.

Результаты демонстрируют значения растворимости в воде 2,7 мг/мл, 1,7 мг/мл и 1,7 мг/мл для s4-P2R2, s4-P2R6 и s4-P5R4 соответственно.

Пример 3. Испытания на высвобождение *in vitro*

Подробное описание проведения процедуры по схеме 1

50 мг содержащего мелоксикам состава прибавляли к 20 мл буферного раствора в колбе Эрленмейера. Используемый буферный раствор представляет собой фосфатно-солевой буферный раствор (PBS) с pH 7,4, который содержал 137 мМ хлорида натрия, 2,7 мМ хлорида калия, 10 мМ динатрия фосфата, 1,8 мМ монокалия фосфата и 0,1% азида натрия. При инъекции растворитель диффундирует из состава, а оставшийся полимер образует депо *in situ* в водной среде.

Закрытые колбы Эрленмейера выдерживали при постоянном встряхивании при 180 об/мин (прибор Unimax 1010, Heidolph) при 37°C . Через предварительно определенные промежутки времени отбирали 2 мл среды и анализировали посредством СВЭЖХ; остальную среду отбрасывали и добавляли 20 мл свежего буферного раствора в колбу Эрленмейера. Условия достаточного разбавления поддерживали в течение всего исследования. Количество мелоксикама, высвобождаемого из состава, рассчитывали по калибровочной кривой, где концентрация мелоксикама находится в диапазоне от 0 до 160 мкг/мл.

Мелоксикам, включенный в раствор полимера, инкапсулировался в полимерную матрицу по мере отверждения полимера.

Анализ высвобождения *in vitro* (IVR) проводили после выполнения последовательных стадий, описанных ниже:

Приготовление состава:

В пустой и тарированный стеклянный флакон вместимостью 3 мл отбирали необходимую навеску сополимера. Стеклянный флакон снова тарировали. С помощью пипетки Пастера добавляли точную массу ДМСО. Затем среды-носители (сополимер + растворитель) помещали на валковый смеситель при комнатной температуре (КТ) на 6-7 ч до полного растворения сополимера. Затем стеклянные флаконы тарировали и отбирали необходимую навеску АФИ. Затем составы помещали на ночь при комнатной температуре на валковый смеситель.

Начало оценки IVR:

Отбирали из соответствующего стеклянного флакона 50 мкл состава, предварительно перемешанного на вихревой мешалке, в шприц Codan вместимостью 0,5 мл. Шприц очищали, тарировали и состав непосредственно вводили из шприца без иглы в предварительно заполненный стеклянный флакон вместимостью 50 мл, содержащий 20 мл буферного раствора для оценки высвобождения (PBS 1X). После осаждения и образования депо вырезали депо из шприца с помощью ножниц. Шприц взвешивали для определения точной массы депо.

После образования всех депо стеклянные флаконы помещали на мешалку при 37°C .

Отбор образцов для оценки IVR и приготовление образцов для оценки IVR для количественного определения АФИ

В каждой необходимой временной точке из стеклянного флакона вместимостью 50 мл отбирали достаточное количество буферного раствора для анализа перед полным обновлением буферного раствора. 1 мл каждого образца фильтровали через гидрофильный фильтр с размером пор 0,2 мкм в стеклянный флакон для ВЭЖХ вместимостью 1 мл. Содержание АФИ в буферном растворе после высвобождения определяли с использованием СВЭЖХ.

Некоторые параметры, например, масса состава, тип буферного раствора или объем буферного раствора, могут быть адаптированы в зависимости от исследуемого АФИ, его растворимости в различных буферных растворах и его целевой дозы и продолжительности высвобождения. Схема с различными параметрами представлена в табл. 2 ниже.

Все исследуемые составы представлены в табл. 1 ниже.

Таблица 1

Состав	АФИ		Сополимер				Растворитель		
	Номер	Название	% (масса/масса)	Код	Структура	Масса цепи на основе ПЭГ (кДа)	Соотношение (МК/ЭО)	% (масса/масса)	Название
2	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	20,00	ДМСО	58,00
			P2R2	Линейная	2000	2	20,00		
19	Тенофовир	19,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	41,00
20	Тенофовир	19,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	41,00
29	Литирионин	0,10	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	59,90
30	Литирионин	0,10	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	59,90
47	Тадалафил	20,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	25,00	ДМСО	55,00
48	Тадалафил	20,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	25,00	ДМСО	55,00
135	Эмпаглифлозин	20,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	20,00	ДМСО	60,00
136	Эмпаглифлозин	20,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00	ДМСО	60,00
137	Эмпаглифлозин	20,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	30,00	ДМСО	50,00
145	Октреотид	0,70	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	28,00	ДМСО	53,30
			P1R4	Линейная	1000	4	18,00		
149	Стрептавидин	1,50	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	28	Трипропионин	70,50
388	Мелоксикам	2,00	P2R2	Линейная	2000	2	40,00		
389	Мелоксикам	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
390	Мелоксикам	2,00	P2R2	Линейная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	20,00		
391	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	2000	3,5	40,00	ДМСО	58,00
396	Мелоксикам	2,00	P2R6	Линейная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
397	Мелоксикам	2,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
399	Мелоксикам	2,00	P2R2	Линейная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00		
401	Мелоксикам	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00		
402	Мелоксикам	2,00	s4-P5R2	Разветвленная	5000	2	40,00	ДМСО	58,00
404	Мелоксикам	2,00	s4-P5R2	Разветвленная	5000	2	20,00	ДМСО	58,00
			s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00		
405	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	58,00
407	Бупивакаин	2,00	P2R2	Линейная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
408	Бупивакаин	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
409	Бупивакаин	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			P2R2	Линейная	2000	2	20,00		
413	Бупивакаин	2,00	P2R6	Линейная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
414	Бупивакаин	2,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
449	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	2000	3	45,00	ДМСО	53,00
451	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	47,00	ДМСО	51,00
460	Тамсулозин	2,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
463	Тамсулозин	14,40	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	45,60
483	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	2000	3,5	44,00	NMP	54,00
484	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	2000	3	47,00	NMP	51,00
485	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	2000	3,5	22,00	Триацетин	76,00
486	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	2000	3	24,00	Триацетин	74,00
488	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	26,00	Триацетин	72,00
489	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	51,00	NMP	47,00
496	Тамсулозин	2,00	P2R2	Линейная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
497	Тамсулозин	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
498	Тамсулозин	2,00	dP2R3	Линейная	2000	3	40,00	ДМСО	58,00
499	Тамсулозин	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	58,00
509	Мелоксикам	2,00	dP2R0.8	Линейная	2000	0,8	68,00	ДМСО	30,00
510	Мелоксикам	2,00	dP2R1.5	Линейная	2000	1,5	61,00	ДМСО	37,00
511	Мелоксикам	2,00	dP2R6	Линейная	2000	6	38,00	ДМСО	60,00

Таблица 2

Схема IVR	Образование депо				Буферный раствор	
	Номер	Процедура	Масса введенного вещества (мг)	Использование шприца	Использование иглы	Тип
1	Вводили средуноситель из шприца без иглы	60	Шприц Codan вместимостью 0,5 мл	Нет	PBS-1X	20
2	Вводили средуноситель из шприца с иглой	250	Вместимостью 1 мл с наконечником Люэра softject	19G * 1,1 x 50 мм	PBS-1X	100
3	Вводили средуноситель из шприца с иглой	150	Вместимостью 1 мл с наконечником Люэра softject	21G * 0,8 x 16 мм	PBS-1X + 1 % Твин 80	150
4	Вводили средуноситель из шприца без иглы	100	Шприц Codan вместимостью 0,5 мл	Нет	SEC-1X	20
5	Вводили средуноситель из шприца с иглой	250	Вместимостью 1 мл с наконечником Люэра softject	21G * 1,1 x 50 мм	KRT-1X + 2 % Твин 80	33
6	Вводили средуноситель из шприца с иглой	1000	Вместимостью 1 мл с наконечником Люэра softject	21 G 1,1 X 50 мм	PBS-1X + 1 % Тритон X100	20

Пример 4. Оценка разложения депо

Оценку разложения депо проводили путем количественного определения содержания молочной кислоты в буферном растворе, используемом для испытаний по оценке IVR в каждой временной точке отбора образцов. Количество молочной кислоты в среде связано с разложением цепей на основе ПМК.

Сначала образцы подвергали гидролизу. 500 мкл среды после высвобождения переносили в пробирку типа Эппендорф вместимостью 1,5 мл. Добавляли 250 мкл 5 М NaOH. Пробирку типа Эппендорф помещали на 1 ч при 40°C. Реакцию останавливали добавлением 250 мкл 5 М HCl.

Используемый материал представлял собой коммерческий набор под названием "Megazyme L-lactic acid kit®", коммерчески доступный от Libios, Поншара-Сюр-Тюрдин, Франция. Количественное определение молочной кислоты проводили с использованием стандартного протокола без каких-либо модификаций.

Пример 5. Способность проходить через иглу при введении

Целью данного эксперимента была оценка потенциального влияния применения звездообразных сополимеров на способность составов проходить через иглу при введении путем сравнения значений для указанных составов со значениями составов на основе аналогичных линейных сополимеров.

Анализ способности проходить через иглу при введении проводили с помощью текстурометра Lloyd Instruments FT plus в соответствии с процедурой, описанной ниже:

Составы (сополимер, растворенный в органическом растворителе) перемешивали на вихревой мешалке в течение 15 с. 500 мкл состава отбирали с помощью шприца Codan вместимостью 1 мл без иглы. Удаляли воздушные пузырьки во избежание каких-либо помех во время измерения способности проходить через иглу при введении. Затем на шприц устанавливали иглу Teguto 1" калибра 23G для средносителей или составов соответственно. Шприц помещали на текстурометр. Скорость потока фиксировали на уровне 1 мл/мин. Скорость была зафиксирована на уровне 56,3 мм/мин. Введение состава начинали с фиксированной скоростью. Инъекционное устройство (т.е. шприц + игла) меняли для каждой повторности.

Среднее значение силы в ньютонах (Н), необходимой для введения каждой повторности, рассчитывали с использованием программного обеспечения, прилагаемого к текстурометру. С использованием схемы, описанной выше, авторы настоящего изобретения определили 20Н в качестве максимального значения для состава, который может быть легко введен вручную.

Таблица 3

Состав	АФИ		Сополимер			Растворитель		Способность проходить через иглу при введении		
	Номер	Название	% (масса/масса)	Код	Структура	% (масса/масса)	Название	% (масса/масса)	Количество повторностей	Сила (Н)
388	Мелоксикам	2,00	P2R2	Линейная	40,00	ДМСО	58,00	6	6,3	1,1
389	Мелоксикам	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	40,00	ДМСО	58,00	6	4,2	0,6
391	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	40,00	ДМСО	58,00	6	15,7	1,0
396	Мелоксикам	2,00	P2R6	Линейная	40,00	ДМСО	58,00	6	57,1	3,9
397	Мелоксикам	2,00	s4-P2R6	Разветвленная	40,00	ДМСО	58,00	6	21,6	1,6
449	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	45,00	ДМСО	53,00	6	20,4	0,5
451	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	47,00	ДМСО	51,00	6	15,9	1,4
483	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	44,00	NMP	54,00	6	19,2	0,9
484	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	47,00	NMP	51,00	6	19,2	1,1
489	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	51,00	NMP	47,00	6	17,2	1,3
509	Мелоксикам	2,00	dP2R0.8	Линейная	68,00	ДМСО	30,00	6	19,0	1,1
510	Мелоксикам	2,00	dP2R1.5	Линейная	61,00	ДМСО	37,00	6	21,3	2,7
511	Мелоксикам	2,00	dP2R6	Линейная	38,00	ДМСО	60,00	6	20,6	0,5

Пример 6. Анализ динамической вязкости

Анализ динамической вязкости проводили с использованием вискозиметра Anton Paar, оснащенного системой конус-плоскость, со следующими условиями анализа:

Температура, контролируемая на уровне 25°C.

Количество среды-носителя: 0,25 мл

Измерительная система: конус с плоским диском диаметром 25 мм и углом наклона конуса 1° (CP25-1).

Рабочий диапазон: от 10 до 1000 мПа·с.

Состав перед анализом перемешивали на вихревой мешалке в течение 10 с. 250 мкл состава помещали в центр терморегулируемого измерительного плоского диска с использованием шпателя. Измерительную систему опускали вниз, оставляя между измерительной системой и измерительным плоским диском просвет 0,051 мм. Определяли двадцать одну точку измерения вязкости при скорости сдвига от 10 c^{-1} до 1000 c^{-1} (10 точек на десять повторностей). Данные по вязкости соответствуют данным, рассчитанным при скорости сдвига 100 c^{-1} , что соответствует среднему значению на плато кривой. Анализ динамической вязкости состава проводили в трех повторностях.

Таблица 4

Состав	АФИ		Сополимер			Растворитель		Вязкость		
	Номер	Название	% масс./масс.	Код	Структура	масс. %	Название	% (масса/масса)	Количество повторностей	Динамическая вязкость (мПа·с)
388	Мелоксикам	2,00	P2R2	Линейная	40,00	ДМСО	58,00	6	341,2	5,9
389	Мелоксикам	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	40,00	ДМСО	58,00	6	213,5	1,8
391	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	40,00	ДМСО	58,00	6	1001,7	3,3
396	Мелоксикам	2,00	P2R6	Линейная	40,00	ДМСО	58,00	6	4602,9	123,1
397	Мелоксикам	2,00	s4-P2R6	Разветвленная	40,00	ДМСО	58,00	6	1790,7	26,1
449	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	45,00	ДМСО	53,00	6	1427,0	28,2
451	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	47,00	ДМСО	51,00	6	1083,7	5,7
483	Мелоксикам	2,00	P2R3.5	Линейная	44,00	NMP	54,00	6	1286,4	20,7
484	Мелоксикам	2,00	dP2R3	Линейная	47,00	NMP	51,00	6	1376,3	6,6
489	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	51,00	NMP	47,00	6	1182,0	7,1
509	Мелоксикам	2,00	dP2R0.8	Линейная	68,00	ДМСО	30,00	6	1232,3	17,2
510	Мелоксикам	2,00	dP2R1.5	Линейная	61,00	ДМСО	37,00	6	1579,9	15,1
511	Мелоксикам	2,00	dP2R6	Линейная	38,00	ДМСО	60,00	6	1465,3	23,4

Пример 7. Фармакокинетическое исследование

Подробное описание схемы 1 in vivo

Проводили испытания нескольких составов на основе мелоксикама в фармакокинетическом исследовании на взрослых самцах крыс с массой тела от 300 до 350 г. Лекарственные препараты, содержащие 3,6 мг мелоксикама, вводили подкожно в межлопаточную область крыс с использованием шприцев вместимостью 1 мл Soft Ject® и игл калибра 23G (1" 0,6×25 мм) Terumo®. Объемы введенного состава фиксировали на уровне 160 мкл. Образцы крови собирали в пробирки с ЭДТА в разных временных точках: T0,5 ч, T1 ч, T3 ч, T8 ч, T24 ч (день 1), T48 ч (день 2), T96 ч (день 4), T168 ч (день 7), T240 ч (день 10), T336 ч (день 14). Образцы крови центрифугировали и оставляли плазму из каждой временной точки. Проводили анализ образцов плазмы методом ЖХ/МС/МС для количественного определения мелоксикама.

Некоторые параметры, например масса состава, животная модель или размер иглы, могут быть адаптированы в зависимости от исследуемого АФИ, его предполагаемого медицинского применения и его целевой дозы и продолжительности высвобождения. В табл. 5 ниже представлены схемы с различ-

ными параметрами.

Таблица 5

Схема in vivo	Процедура			Животное		
	Номер	Шприц	Игла	Объем введения (мкл)	Модель	Место инъекции
1	Вместимостью 1 мл с наконечником Люэра soft ject®	23G (1" 0,6 x 25 мм) Terumo®	160	Крыса	Между лопаток	Подкожно
2	Вместимостью 1,5 мл с наконечником Люэра Terumo	21G (1" 0,80 x 25 мм) Terumo®	1700	Карликовая свинья	Подмышечная впадина	Подкожно
3	Вместимостью 1 мл с наконечником Люэра soft ject®	23G (1" 0,6 x 30 мм) Terumo®	180	Крыса	Между лопаток	Подкожно

Варианты реализации настоящего изобретения изложены ниже со ссылкой на следующие пронумерованные пункты:

1. Фармацевтическая композиция, подходящая для образования in-situ депо, содержащая биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, прикрепленных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, и при этом указанный многократно разветвленный сополимер по существу нерастворим в водном растворе.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что молекулярная масса указанного простого полиэфира составляет 10 кДа или менее, предпочтительно 5 кДа или менее, 4 кДа или менее, 3 кДа или менее или 2 кДа или менее.

3. Фармацевтическая композиция, подходящая для образования in-situ депо, содержащая биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер на основе сложного полиэфира, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, присоединенных к центральному ядру, представляющему собой полиэфир, и при этом молекулярная масса указанного простого полиэфира составляет 10 кДа или менее, предпочтительно 5 кДа или менее, 4 кДа или менее, 3 кДа или менее, или 2 кДа или менее.

4. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер по существу нерастворим в водном растворе.

5. Композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется растворимостью в водном растворе менее 15 мг/мл, необязательно менее 10 мг/мл, менее 5 мг/мл, менее 5 г/мл, менее 2 мг/мл или менее 1 мг/мл.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что растворимость измерена при 37°C.

7. Композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер представлен формулой $A(B)_n$, где А представляет собой центральное ядро, а В представляет собой сложнополиэфирные плечи и n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 3.

8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что n равно по меньшей мере 4, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 8.

9. Композиция по любому из пп.1-8, отличающаяся тем, что центральное ядро представляет собой многократно разветвленный простой полиэфир на основе поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола.

10. Композиция по п.9, отличающаяся тем, что указанный полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы.

11. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что полиол представляет собой углеводород, замещенный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами.

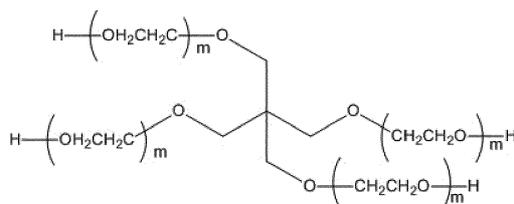
12. Композиция по любому из пп.9-11, отличающаяся тем, что указанный полиол дополнительно содержит одну или более эфирных групп.

13. Композиция по любому из пп.9-12, отличающаяся тем, что указанный полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит (ДПЭ), триметилпропан (ТМП), глицерин, гексаглицерин, эритрит, ксилит, ди(триметилпропан) (диТМП), сорбит или инозит.

14. Композиция по любому из пп.9-13, отличающаяся тем, что каждая ветвь указанного многократно разветвленного полиэфира содержит концевую реакционноспособную группу, способную вступать в реакцию со сложным полиэфиром или его мономером или предшественником.

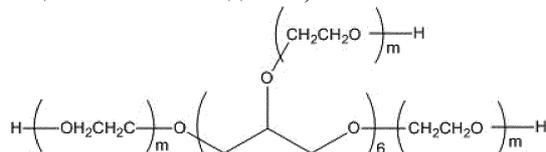
15. Композиция по п.14, отличающаяся тем, что указанная концевая реакционноспособная группа представляет собой гидроксильную группу.

16. Композиция по любому из пп.9-15, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный простой полиэфир характеризуется формулой 1а или формулой 2а:



Формула 1а

где m представляет собой целое число от 5 до 150;



Формула 2а

где m представляет собой целое число от 5 до 150;

17. Композиция по любому из пп.1-16, отличающаяся тем, что указанный сложный полиэфир представляет собой или образован по меньшей мере одним полимером или сополимером, выбранным из группы, включающей поли(молочную кислоту) (ПМК), поли(гликолевую кислоту), поли(эпсилон-капролактон), поли(этиленадипат), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (ПМКГК) и поли(гидроксиалканонат) или их смеси.

18. Композиция по любому из пп.1-17, отличающаяся тем, что указанный сложный полиэфир представляет собой гомополимер.

19. Композиция по любому из пп.1-17, отличающаяся тем, что указанный сложный полиэфир получен из более чем одного мономера.

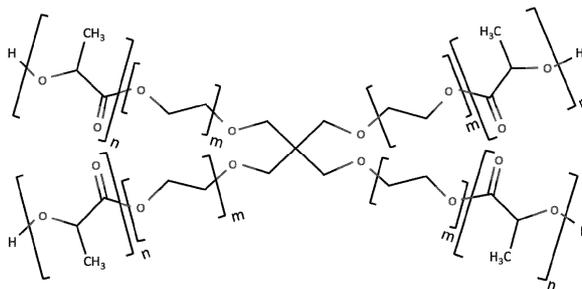
20. Композиция по п.19, отличающаяся тем, что указанный сложный полиэфир представляет собой статистический сополимер или блок-сополимер.

21. Композиция по любому из пп.1-20, отличающаяся тем, что указанный сложный полиэфир представляет собой ПМК или содержит ее.

22. Композиция по п.21, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер получен путем взаимодействия многократно разветвленного простого полиэфира, определенного в любом из пп.9-13, с D,L-лактидом.

23. Композиция по п.22, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер получен полимеризацией D,L-лактида с размыканием цикла, инициируемой указанным многократно разветвленным простым полиэфиром.

24. Композиция по п.23, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется формулой 5:



Формула 5

где n представляет собой целое число от 10 до 200, и m представляет собой целое число от 5 до 150.

25. Композиция по любому из пп.1-24, отличающаяся тем, что количество повторяющихся сложно-полиэфирных звеньев в каждом плече независимо находится в диапазоне от 10 до 200.

26. Композиция по любому из пп.1-25, отличающаяся тем, что масса полиэфира находится в диапазоне от 500 до 40 кг/моль, необязательно от 500 до 20 кг/моль, необязательно от 10 до 40 кг/моль, предпочтительно от 2 до 10 кг/мл.

27. Композиция по любому из пп.1-26, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель, при этом необязательно указанный фармацевтически приемлемый носитель представляет собой органический растворитель.

28. Композиция по п.27, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически приемлемый носитель выбран из группы, включающей бензиловый спирт, бензилбензоат, диметилизосорбид (ДМИ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этиллактат, глицеролформаль, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP), пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин, гликофурул и их смеси.

29. Композиция по любому из пп.1-28, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент.

30. Композиция по п.29, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически активный ингредиент является гидрофобным.

31. Композиция по п.29, отличающаяся тем, что указанный фармацевтически активный ингредиент представляет собой мелоксикам, бупивакаин, тамсулозин или их комбинации.

32. Композиция по любому из пп.29-31, где содержание по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента составляет от 0,05 до 60%, необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05% до 7%, необязательно от 0,05 до 2% мас./мас. от общей массы композиции.

33. Композиция по любому из пп.1-32, отличающаяся тем, что указанная композиция представляет собой жидкость для инъекций.

34. Композиция по любому из пп.1-33, отличающаяся тем, что содержание многократно разветвленного сополимера составляет от 2 до 80%, необязательно от 2 до 70%, необязательно от 2 до 60%, необязательно от 10 до 60%, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50% мас./мас. от общей массы композиции.

35. Композиция по любому из пп.1-34, отличающаяся тем, что молярное отношение повторяющегося сложнополиэфирного звена и этиленоксида в композиции составляет от 1 до 10.

36. Композиция по любому из пп.1-35, отличающаяся тем, что высвобождение по меньшей мере одного активного ингредиента может модулироваться.

37. Композиция по любому из пп.1-34, подходящая для доставки субъекту фармацевтически активного ингредиента в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно в течение по меньшей мере 3 дней, необязательно в течение по меньшей мере 7 дней, необязательно в течение по меньшей мере 30 дней, необязательно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно в течение по меньшей мере 1 года.

38. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-37 для модуляции кинетики высвобождения по меньшей мере одного активного ингредиента.

39. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-37, включающий растворение многократно разветвленного сополимера, определенного в любом из пп.1-35, в фармацевтически приемлемом носителе.

40. Способ по п.39, дополнительно включающий добавление фармацевтически активного ингредиента в указанную композицию.

41. Биоразлагаемое депо, полученное ex vivo или in situ посредством приведения композиции по любому из пп.1-37 в контакт с водной средой, водой или биологической жидкостью.

42. Способ контролируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента, включающий введение композиции по любому из пп.1-37 и обеспечение возможности образования in-situ депо in vivo.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция, содержащая

по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент и биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, прикрепленных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, где указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется растворимостью в водном растворе менее 15 мг/мл при 37°C и получается путем взаимодействия многократно разветвленного простого полиэфира с D,L-лактидом, где указанный многократно разветвленный простой полиэфир получен из поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что молекулярная масса указанного многократно разветвленного простого полиэфира составляет 10 кДа или менее, предпочтительно 5 кДа или менее, 4 кДа или менее, 3 кДа или менее, или 2 кДа или менее, или 1 кДа или менее, или 0,5 кДа или менее.

3. Фармацевтическая композиция, содержащая

по меньшей мере один фармацевтически активный ингредиент и биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, содержащий по меньшей мере три сложнополиэфирных плеча, присоединенных к центральному ядру, содержащему простой полиэфир, где указанный многократно разветвленный сополимер получается путем взаимодействия многократно разветвленного простого полиэфира с D,L-лактидом, и где указанный многократно разветвленный простой полиэфир получен из поли(этиленгликоля) (ПЭГ) и полиола, при этом молекулярная масса указанного многократно разветвленного простого полиэфира составляет 10 кДа или менее.

4. Композиция по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется растворимостью в водном растворе менее 15 мг/мл, необязательно менее 10 мг/мл, менее 5 мг/мл, менее 2 мг/мл или менее 1 мг/мл, при этом необязательно растворимость в водном растворе измерена при 37°C.

5. Композиция по любому из пп.1-4, подходящая для образования депо in-situ.

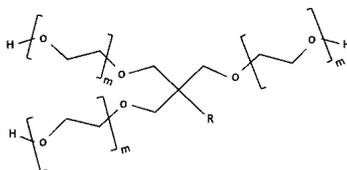
6. Композиция по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что многократно разветвленный сополимер представлен формулой $A(B)_n$, где А представляет собой центральное ядро, а В представляет собой сложнопольэфирные плечи и n представляет собой целое число, равное по меньшей мере 3, при этом необязательно n равно по меньшей мере 4, или по меньшей мере 6, или по меньшей мере 8, предпочтительно в которой n равно 4.

7. Композиция по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанный полиол содержит по меньшей мере три гидроксильные группы, где указанный полиол необязательно представляет собой углеводород, замещенный по меньшей мере тремя гидроксильными группами, необязательно 3, 4, 5, 6 или 8 гидроксильными группами, где указанный полиол необязательно дополнительно содержит одну или более простозфирных групп.

8. Композиция по любому из пп.1-7, где указанный полиол представляет собой пентаэритрит (ПЭ), дипентаэритрит (ДПЭ), триметилпропан (ТМП), глицерин, гексаглицерин, эритрит, ксилит, ди(триметилпропан) (диТМП), сорбит или инозит.

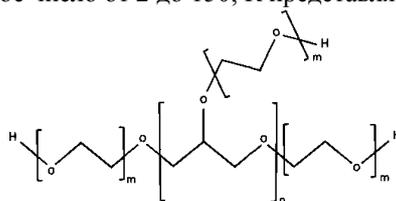
9. Композиция по любому из пп.1-8, где каждая ветвь указанного многократно разветвленного простого полиэфира содержит концевую реакционноспособную группу, способную вступать в реакцию со сложным полиэфиром или его мономером или предшественником, где указанная концевая реакционно-способная группа необязательно представляет собой гидроксильную группу.

10. Композиция по любому из пп.1-9, где указанный многократно разветвленный простой полиэфир характеризуется формулой 1, или формулой 2, или формулой 3, или формулой 4



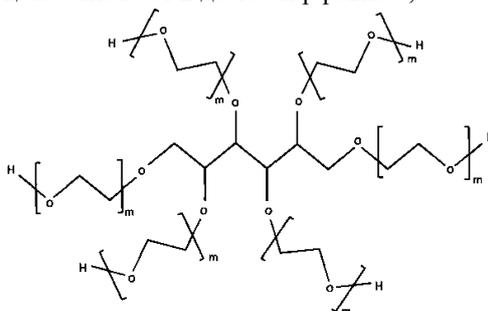
Формула 1

где m представляет собой целое число от 2 до 150, R представляет собой H, или алкил, или ПЭГ



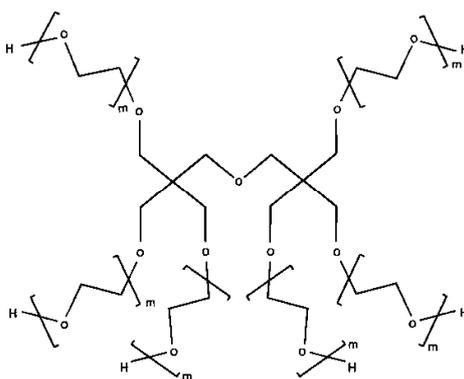
Формула 2

где m представляет собой целое число от 2 до 150 и p равно 6,



Формула 3

где m представляет собой целое число от 2 до 150

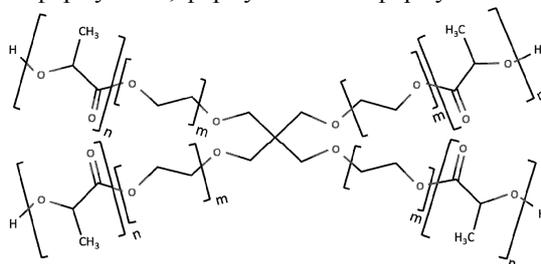


Формула 4

где m представляет собой целое число от 2 до 150.

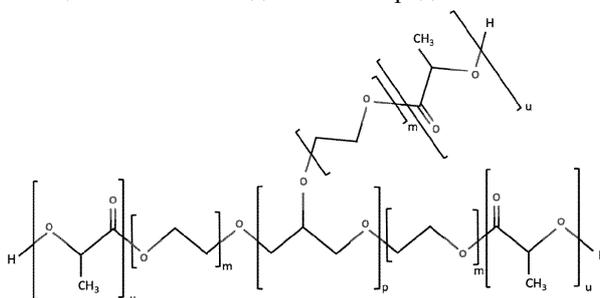
11. Композиция по любому из пп.1-10, где указанный многократно разветвленный сополимер получается полимеризацией D,L-лактида с размыканием цикла, инициируемой указанным многократно разветвленным простым полиэфиром.

12. Композиция по любому из пп.1-11, где указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется формулой 5 или формулой 6, формулой 7 или формулой 8



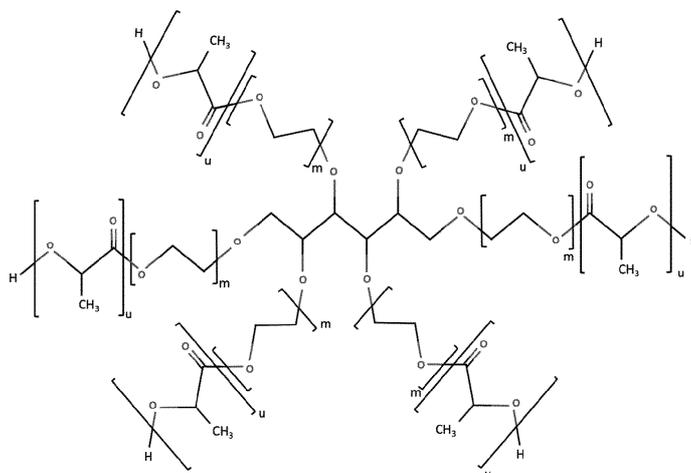
Формула 5

где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150



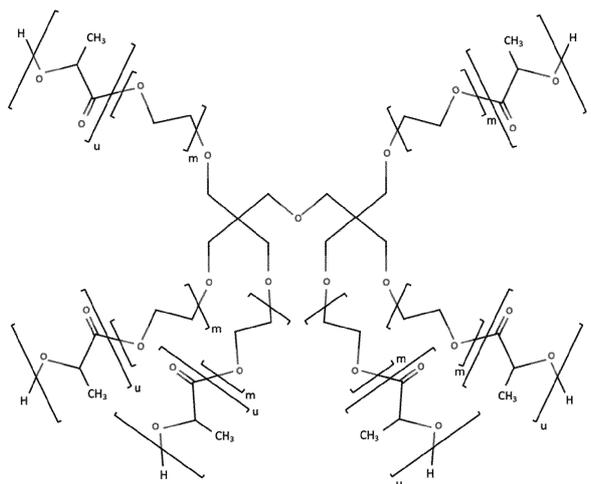
Формула 6

где u представляет собой целое число от 4 до 200, m представляет собой целое число от 2 до 150 и p равно 6,



Формула 7

где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150



Формула 8

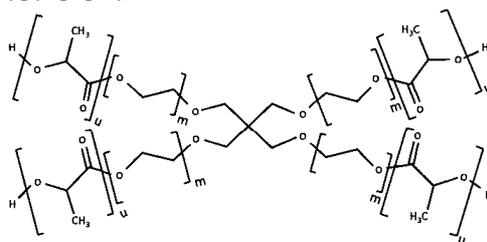
где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150.

13. Композиция по п.12, где указанный многократно разветвленный сополимер характеризуется формулой 5, при этом простополиэфирное ядро имеет молекулярную массу 2 кДа, а молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2, 3 или 6.

14. Композиция по любому из пп.1-13, где количество повторяющихся сложнополиэфирных звеньев в каждом плече независимо находится в диапазоне от 4 до 200, и/или где молекулярная масса простого полиэфира составляет от 0,5 до 10 кДа, необязательно от 1 до 10 кДа, предпочтительно от 2 до 10 кДа, или предпочтительно от 0,5 до 2 кДа, или наиболее предпочтительно от 2 до 5 кДа, и/или где молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду в многократно разветвленном сополимере в указанной композиции составляет от 1 до 10, предпочтительно от 2 до 6.

15. Композиция по любому из пп.1-14, содержащая один или более дополнительных биоразлагаемых многократно разветвленных сополимеров, определенных в любом из пп.1-14, необязательно содержащая первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, определенный в любом из пп.1-14, и второй, отличный от первого, биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер, определенный в любом из пп.1-14, где необязательно содержание первого биоразлагаемого многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас. и содержание второго биоразлагаемого многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас. от общей массы композиции.

16. Композиция по п.15, где каждый из первого и второго биоразлагаемых многократно разветвленных сополимеров имеет структуру формулы 5



где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150;

и при этом первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2;

и при этом второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 6; или

первый биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 5 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 2;

и при этом второй биоразлагаемый многократно разветвленный сополимер содержит простополиэфирное ядро с молекулярной массой 2 кДа, и молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 6.

17. Композиция по любому из пп.1-16, дополнительно содержащая биоразлагаемый триблок-сополимер, характеризующийся формулой



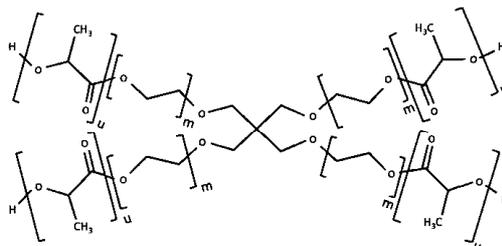
где A представляет собой сложный полиэфир, а B представляет собой полиэтиленгликоль, v и x

представляют собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 1 до 3000 и w представляет собой число повторяющихся звеньев в диапазоне от 3 до 300, при этом $v=x$ или $v \neq x$.

18. Композиция по п.17, где масса полиэтиленгликолевой цепи находится в диапазоне от 180 Да до 12 кДа, или от 194 Да до 12 кДа, или от 200 Да до 12 кДа, или от 100 Да до 4 кДа, предпочтительно от 1 до 2 кДа.

19. Композиция по п.17 или 18, где молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к повторяющемуся этиленоксидному звену в триблок-сополимере составляет от 0,5 до 22,3, необязательно от 0,5 до 10, предпочтительно от 0,5 до 3,5.

20. Композиция по п.19, где указанный триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 1 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену составляет 4, и многократно разветвленный сополимер имеет структуру формулы 5



где u представляет собой целое число от 4 до 200 и m представляет собой целое число от 2 до 150; содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к этиленоксиду составляет 3; или

при этом указанный триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 2 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену составляет 2, при этом указанные многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5, содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксиду составляет 2; или

при этом указанный триблок-сополимер содержит полиэтиленгликолевую цепь, имеющую массу 2 кДа, и молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксидному повторяющемуся звену составляет 2, при этом указанные многократно разветвленные сополимеры имеют структуру формулы 5, содержащую простополиэфирное ядро, имеющее молекулярную массу 2 кДа, при этом молярное отношение сложноэфирного повторяющегося звена к этиленоксиду составляет 6;

при этом необязательно содержание многократно разветвленного сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас. от общей массы композиции, и содержание триблок-сополимера составляет от 15 до 25% мас./мас. от общей массы композиции.

21. Композиция по любому из пп.1-20, дополнительно содержащая биоразлагаемый диблок-сополимер, характеризующийся формулой



где A представляет собой сложный полиэфир, C представляет собой полиэтиленгликоль с концевой кэпирующей группой и y и z представляют собой число повторяющихся звеньев, при этом y находится в диапазоне от 2 до 250 и z находится в диапазоне от 1 до 3000.

22. Композиция по п.21, где молекулярная масса полиэтиленгликолевой цепи с концевой кэпирующей группой находится в диапазоне от 100 Да до 10 кДа или от 164 Да до 2 кДа, предпочтительно от 1 до 2 кДа.

23. Композиция по п.21 или 22, где молярное отношение повторяющегося сложноэфирного звена к повторяющемуся этиленоксидному звену в диблок-сополимере составляет от 0,8 до 15, необязательно от 1 до 10.

24. Композиция по любому из пп.17-23, где указанный сложный полиэфир A в триблок- или диблок-сополимере выбран из группы, включающей полимолочную кислоту (ПМК), полигликолевую кислоту, поликапролактон, полиэтиленадипат, полигидроксиалканонат, сополимер ϵ -капролактона и лактида (ПКМК), сополимер молочной кислоты и гликолевой кислоты (ПКМКГК) и их смеси, и при этом необязательно полиэтиленгликоль с концевой кэпирующей группой представляет собой метоксиполиэтиленгликоль.

25. Композиция по любому из пп.1-24, дополнительно содержащая фармацевтически приемлемый носитель, при этом необязательно указанный фармацевтически приемлемый носитель представляет собой органический растворитель, причем необязательно указанный органический растворитель является биосовместимым органическим растворителем, при этом необязательно количество указанного носителя составляет по меньшей мере 25% или по меньшей мере 35% мас./мас. от общей массы композиции, где указанный фармацевтически приемлемый носитель необязательно выбран из группы: бензиловый спирт,

бензилбензоат, диметилизосорбид (ДМИ), диметилсульфоксид (ДМСО), этилацетат, этилбензоат, этил-лактат, глицеролформаль, метилэтилкетон, метилизобутилкетон, N-этил-2-пирролидон, N-метил-2-пирролидинон (NMP), пирролидон-2, тетрагликоль, триацетин, трибутирин, трипропионин, гликофуrol и их смеси.

26. Композиция по любому из пп.1-25, где указанный фармацевтически активный ингредиент является гидрофобным, где указанный фармацевтически активный ингредиент необязательно представляет собой мелоксикам, бупивакаин, тамсулозин, октреотид, тадалафил, эмпаглифлозин, тенофовир, лиотиронин или их комбинации.

27. Композиция по любому из пп.1-26, где содержание по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента составляет от 0,05 до 60%, необязательно от 0,05 до 40%, необязательно от 0,05 до 30%, необязательно от 0,05 до 10%, необязательно от 0,05 до 7%, необязательно от 0,05 до 2% мас./мас. от общей массы композиции и/или где указанная композиция представляет собой жидкость для инъекций, и/или где содержание указанного многократно разветвленного сополимера составляет от 2 до 80%, необязательно от 2 до 70%, необязательно от 2 до 60%, необязательно от 10 до 60%, необязательно от 10 до 50%, необязательно от 20 до 40%, необязательно от 20 до 35%, необязательно от 30 до 50% мас./мас. от общей массы композиции.

28. Композиция по любому из пп.1-27, представляющая собой композицию, определенную в таблице

Таблица

Состав	АФИ		Сополимер				Растворитель		
	Номер	Название	% (масса/масса)	Код	Структура	Масса цепи на основе ПЗГ (кДа)	Соотношение (МК/ЭО)	% (масса/масса)	Название
2	Мелоксикам	2,00	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	20,00	ДМСО	58,00
			P2R2	Линейная	2000	2	20,00		
19	Тенофовир	19,00	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	41,00
20	Тенофовир	19,00	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	41,00
29	Лиотиронин	0,10	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	59,90
30	Лиотиронин	0,10	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	59,90
47	Тадалафил	20,00	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	25,00	ДМСО	55,00
48	Тадалафил	20,00	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	25,00	ДМСО	55,00
135	Эмпаглифлозин	20,00	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	20,00	ДМСО	60,00
136	Эмпаглифлозин	20,00	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00	ДМСО	60,00
137	Эмпаглифлозин	20,00	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	30,00	ДМСО	50,00
145	Октреотид	0,70	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	28,00	ДМСО	53,30
			P1R4	Линейная	1000	4	18,00		
149	Стрептавидин	1,50	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	28	Трипропионин	70,50
389	Мелоксикам	2,00	S4-P2R2	Разветвленная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
			P2R2	Линейная	2000	2	20,00		
390	Мелоксикам	2,00	S4-P2R2	Разветвленная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
397	Мелоксикам	2,00	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
399	Мелоксикам	2,00	P2R2	Линейная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00		
401	Мелоксикам	2,00	S4-P2R2	Разветвленная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00		
402	Мелоксикам	2,00	S4-P5R2	Разветвленная	5000	2	40,00	ДМСО	58,00
404	Мелоксикам	2,00	S4-P5R2	Разветвленная	5000	2	20,00	ДМСО	58,00
			S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	20,00		
405	Мелоксикам	2,00	S4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	58,00
408	Бупивакаин	2,00	S4-P2R2	Разветвленная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
409	Бупивакаин	2,00	S4-P2R2	Разветвленная	2000	2	20,00	ДМСО	58,00
			P2R2	Линейная	2000	2	20,00		
414	Бупивакаин	2,00	S4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00

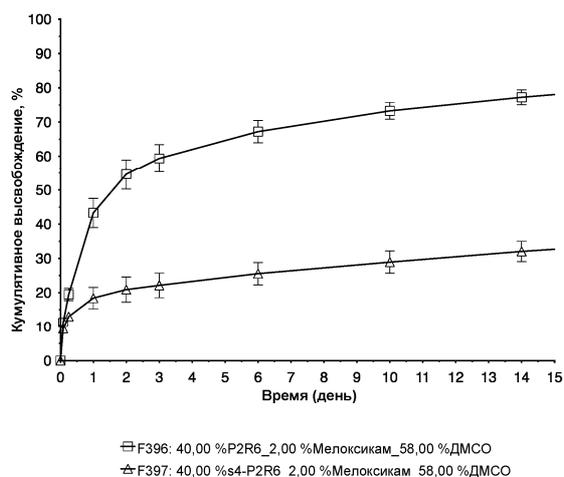
451	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	47,00	ДМСО	51,00
460	Тамсулозин	2,00	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	58,00
463	Тамсулозин	14,40	s4-P2R6	Разветвленная	2000	6	40,00	ДМСО	45,60
488	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	26,00	Триацетин	72,00
489	Мелоксикам	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	51,00	NMP	47,00
497	Тамсулозин	2,00	s4-P2R2	Разветвленная	2000	2	40,00	ДМСО	58,00
499	Тамсулозин	2,00	s4-P2R3	Разветвленная	2000	3	40,00	ДМСО	58,00
521	Мелоксикам	2,00	s3-P0.45R3	Разветвленная	450	3	55,00	ДМСО	43,00
522	Мелоксикам	2,00	s3-P1R3	Разветвленная	1000	3	55,00	ДМСО	43,00

29. Композиция по любому из пп.1-28, где высвобождение по меньшей мере одного фармацевтически активного ингредиента может модулироваться, необязательно подходящая для доставки субъекту фармацевтически активного ингредиента в течение по меньшей мере 1 дня, необязательно в течение по меньшей мере 3 дней, необязательно в течение по меньшей мере 7 дней, необязательно в течение по меньшей мере 30 дней, необязательно в течение по меньшей мере 90 дней, необязательно в течение по меньшей мере 1 года.

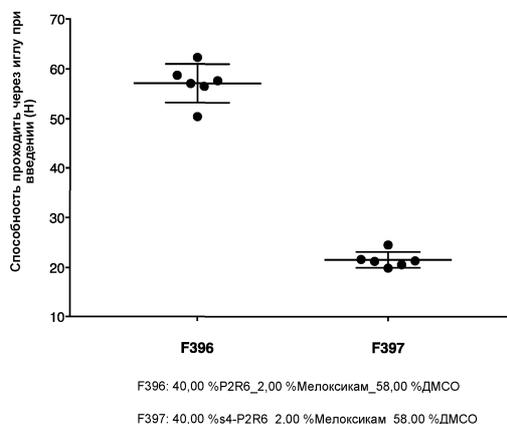
30. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-29 для модуляции кинетики высвобождения фармацевтически активного ингредиента.

31. Способ получения фармацевтической композиции по любому из пп.1-29, включающий растворение многократно разветвленного сополимера, определенного в любом из пп.1-29, в фармацевтически приемлемом носителе и последующее добавление фармацевтически активного ингредиента в указанную композицию.

32. Способ контролируемого высвобождения фармацевтически активного ингредиента, включающий введение композиции по любому из пп.1-29 субъекту и обеспечение возможности образования *in situ* депо *in vivo*.

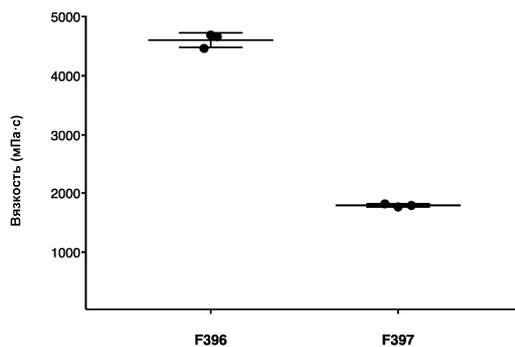


Фиг. 1



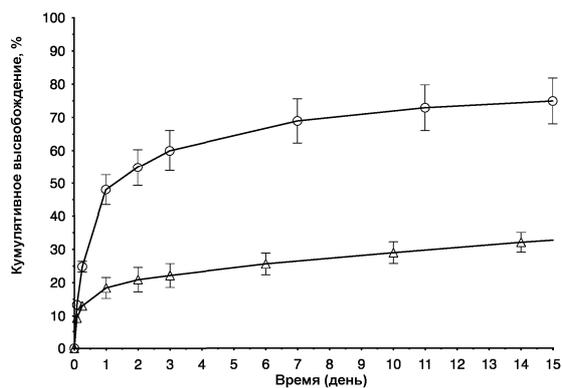
Фиг. 2

045374



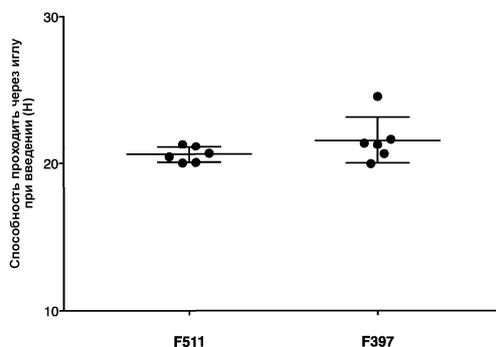
F396: 40,00 %P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 3



○ F511: 38,00 %dP2R6_2,00 %Мелоксикам_60,00 %ДМСО
△ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

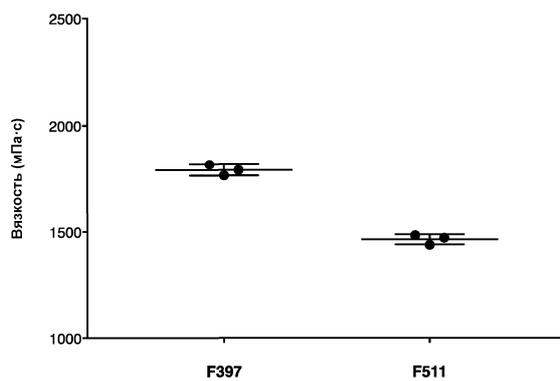
Фиг. 4



F511: 38,00 %dP2R6_2,00 %Мелоксикам_60,00 %ДМСО
F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

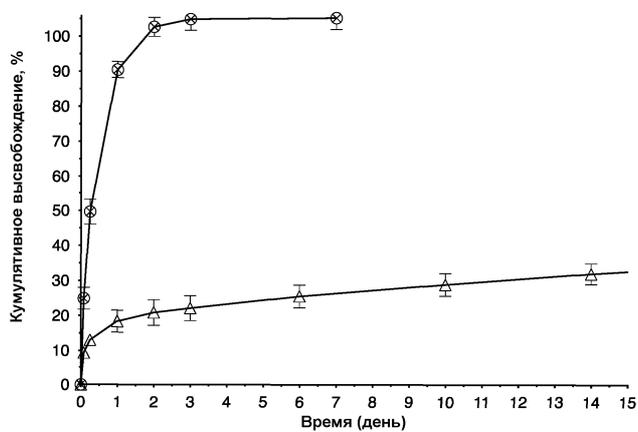
Фиг. 5

045374



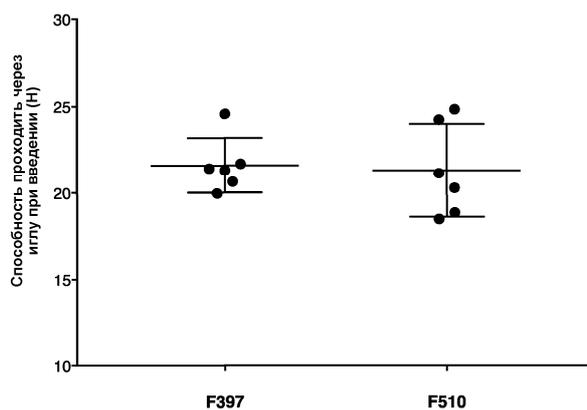
F511: 38,00 %dP2R6_2,00 %Мелоксикам_60,00 %ДМСО
F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 6



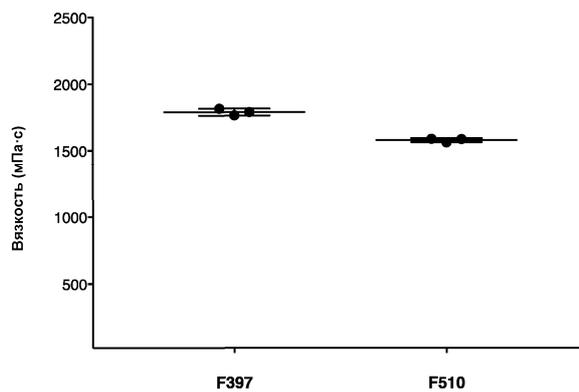
⊗ F510: 61,00 %dP2R1,5_2,00 %Мелоксикам_37,00 %ДМСО
△ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 7



F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
F510: 61,00 %dP2R1,5_2,00 %Мелоксикам_37,00 %ДМСО

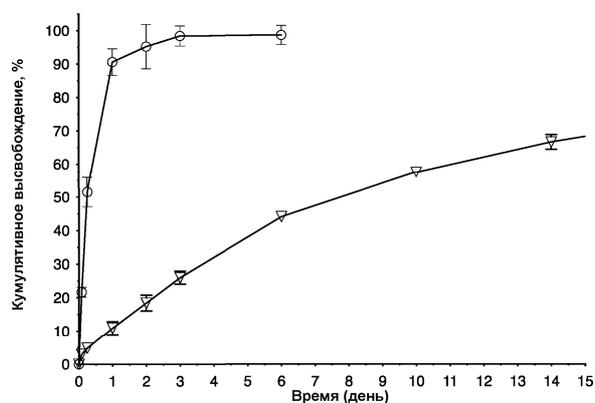
Фиг. 8



F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

F510: 61,00 %dP2R1,5_2,00 %Мелоксикам_37,00 %ДМСО

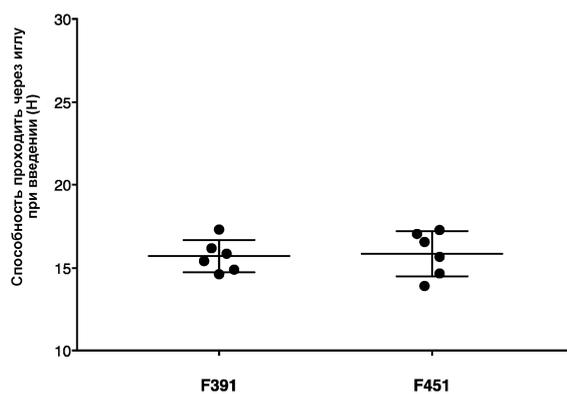
Фиг. 9



⊕ F391: 40,00 %P2R3,5_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

∇ F451: 47,00 %s4-P2R3_2,00 %Мелоксикам_52,00 %ДМСО

Фиг. 10

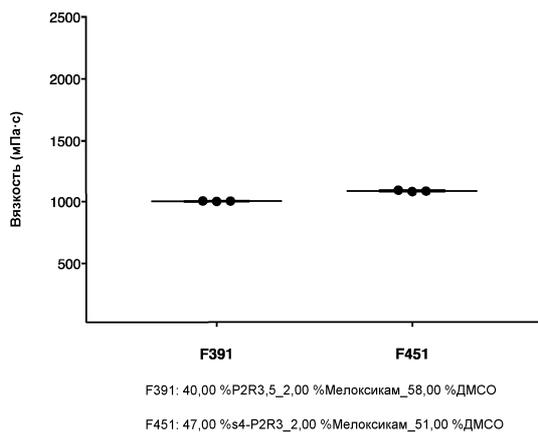


F391: 40,00 %P2R3,5_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

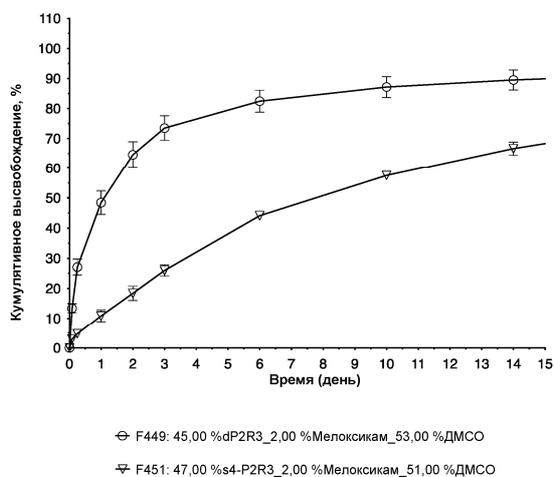
F451: 47,00 %s4-P2R3_2,00 %Мелоксикам_51,00 %ДМСО

Фиг. 11

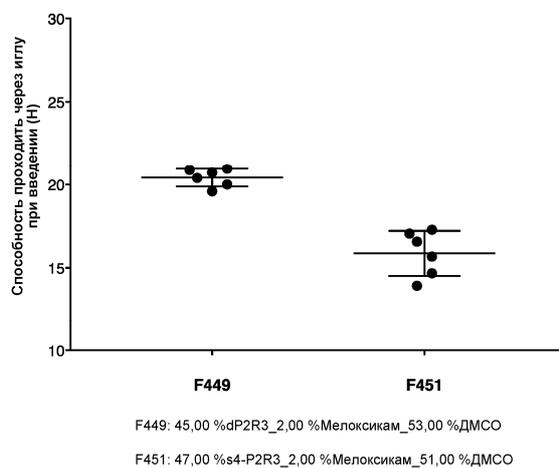
045374



Фиг. 12

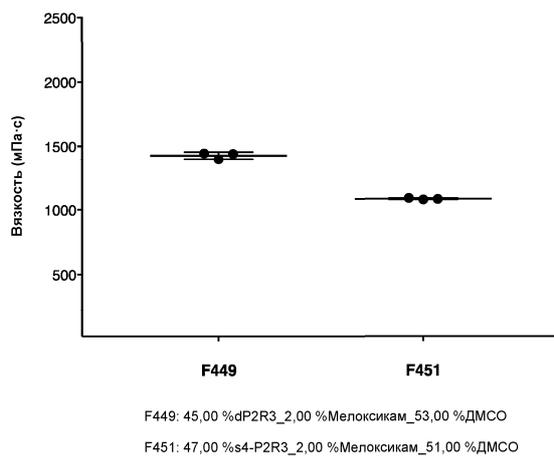


Фиг. 13

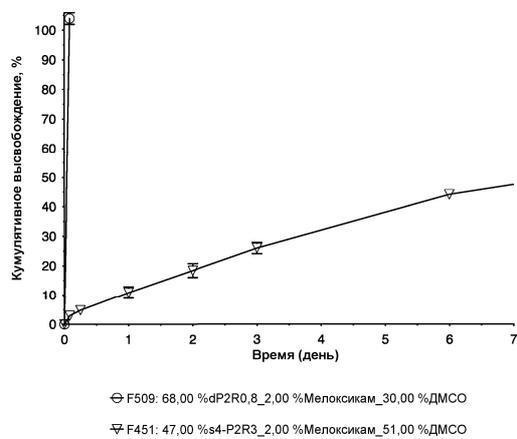


Фиг. 14

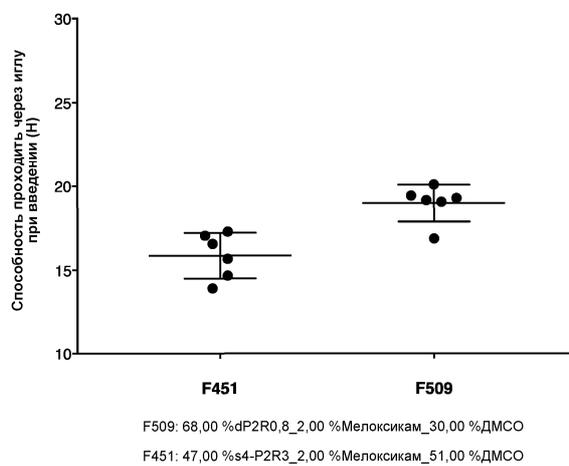
045374



Фиг. 15

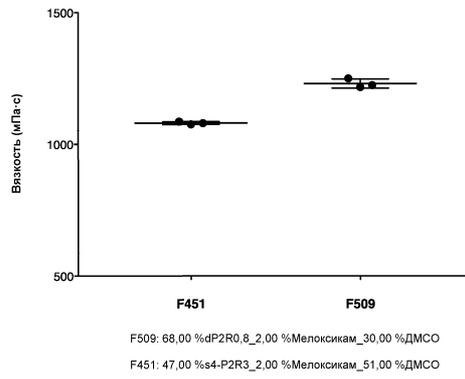


Фиг. 16

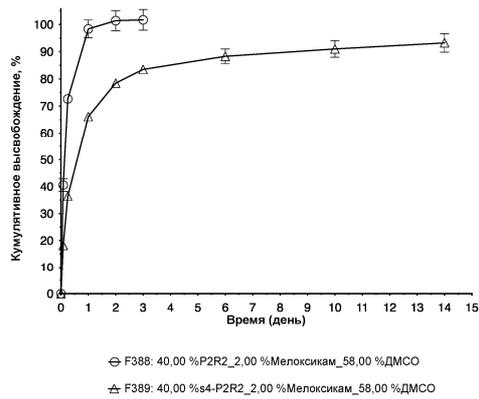


Фиг. 17

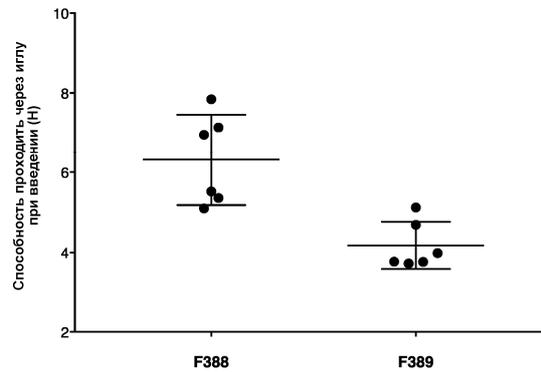
045374



Фиг. 18

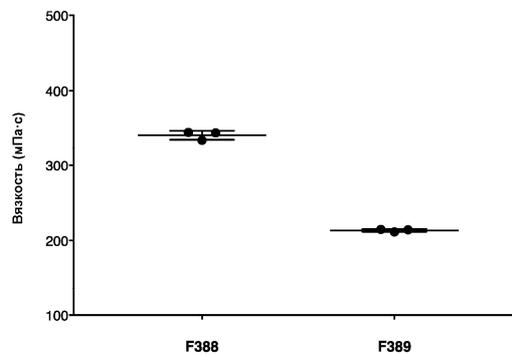


Фиг. 19



F388: 40,00 %P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
F389: 40,00 %s4-P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

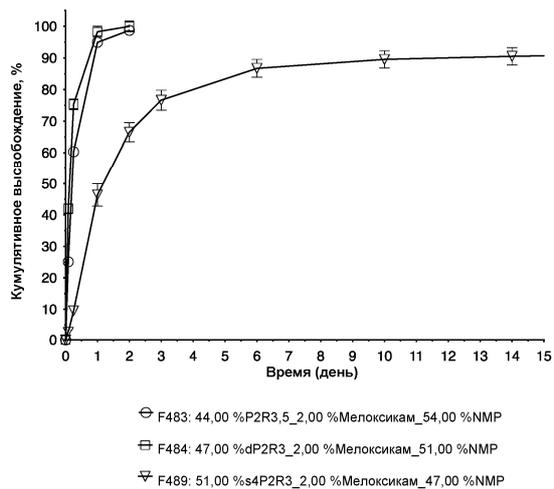
Фиг. 20



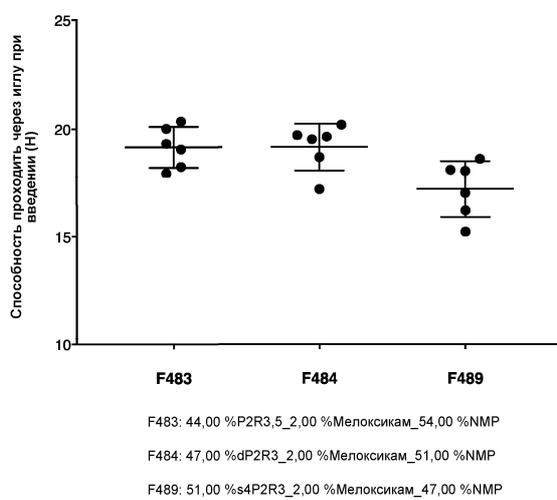
F388: 40,00 %P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
F389: 40,00 %s4-P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 21

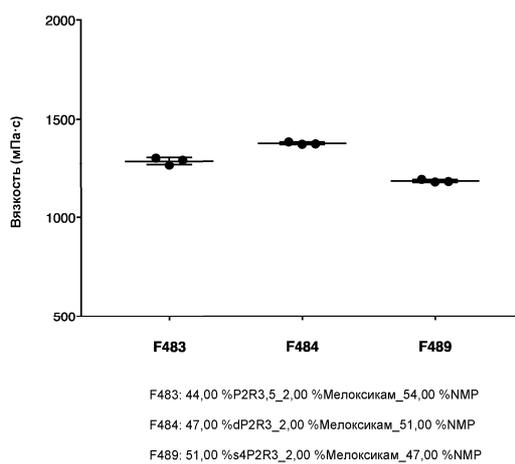
045374



Фиг. 22

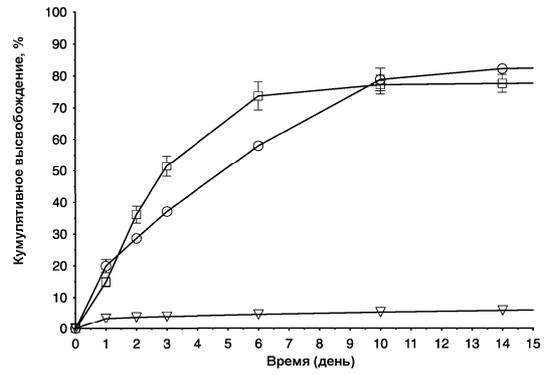


Фиг. 23



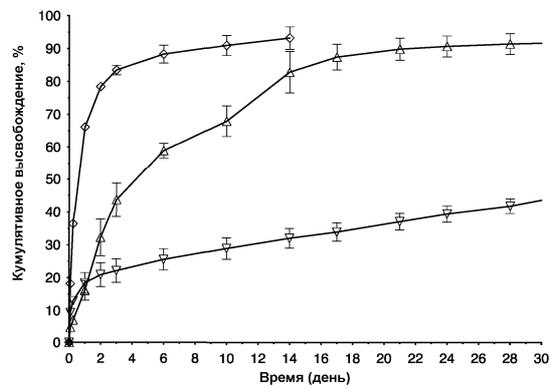
Фиг. 24

045374



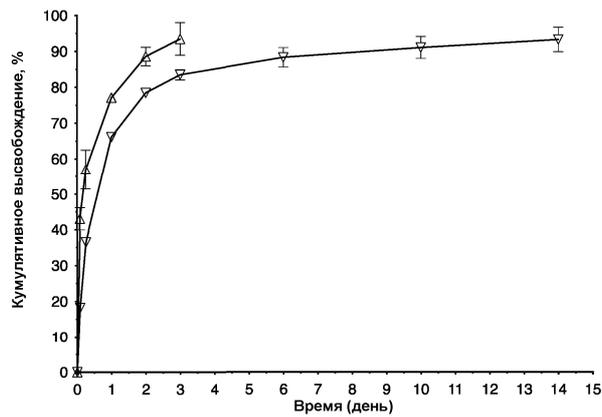
- F485: 22,00 %P2R3,5_2,00 %Мелоксикам_76,00 %Триацетин
- F486: 24,00 %dP2R3_2,00 %Мелоксикам_74,00 %Триацетин
- ▽ F488: 26,00 %s4-P2R3_2,00 %Мелоксикам_72,00 %Триацетин

Фиг. 25



- F389: 40,00 %s4-P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
- △ F405: 40,00 %s4-P2R3_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
- ▽ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

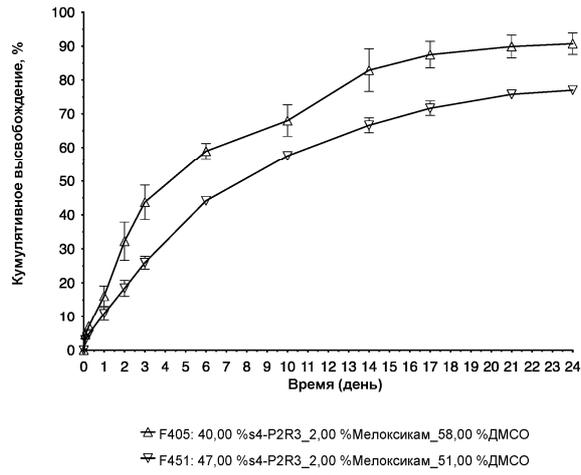
Фиг. 26



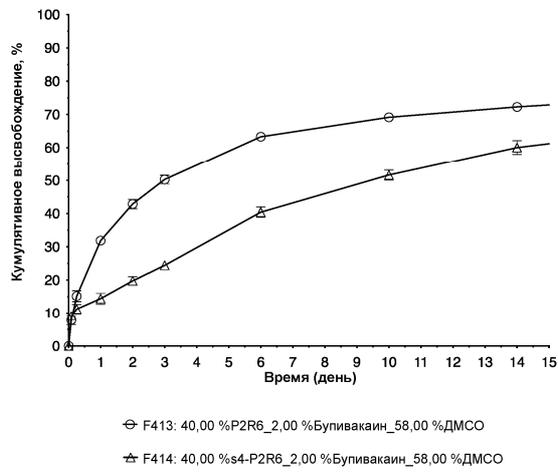
- ▽ F389: 40,00 %s4-P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
- △ F402: 40,00 %s4-P5R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 27

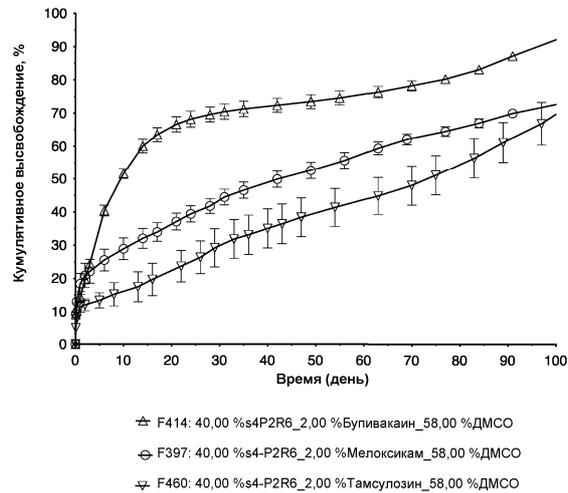
045374



Фиг. 28

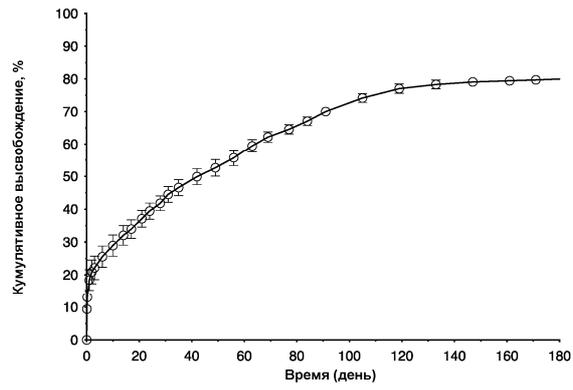


Фиг. 29



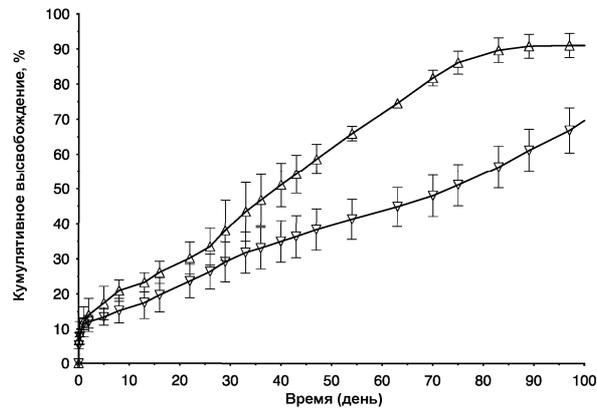
Фиг. 30

045374



⊕ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

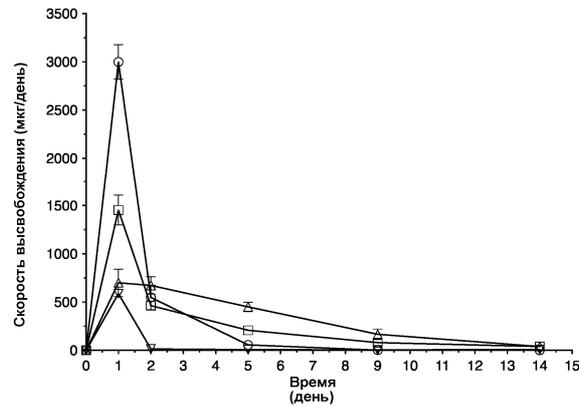
Фиг. 31



△ F463: 40,00 %s4-P2R6_14,40 %Тамсулозин_45,60 %ДМСО

▽ F460: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Тамсулозин_58,00 %ДМСО

Фиг. 32



⊕ F391: 40,00 %P2R3_5_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

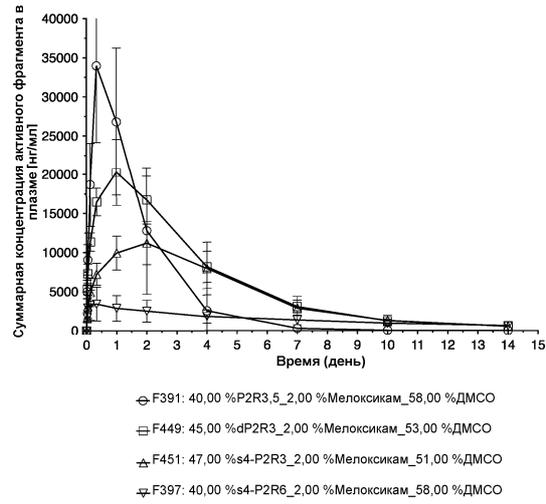
⊖ F449: 45,00 %dP2R3_2,00 %Мелоксикам_53,00 %ДМСО

△ F451: 47,00 %s4-P2R3_2,00 %Мелоксикам_51,00 %ДМСО

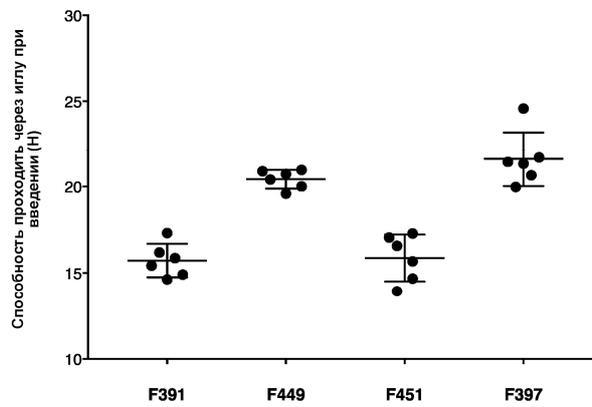
▽ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 33

045374

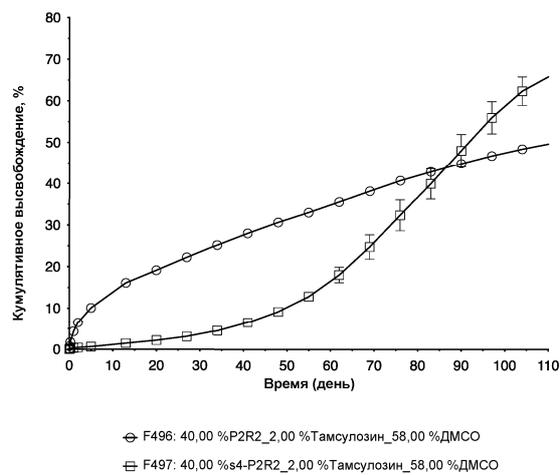


Фиг. 34



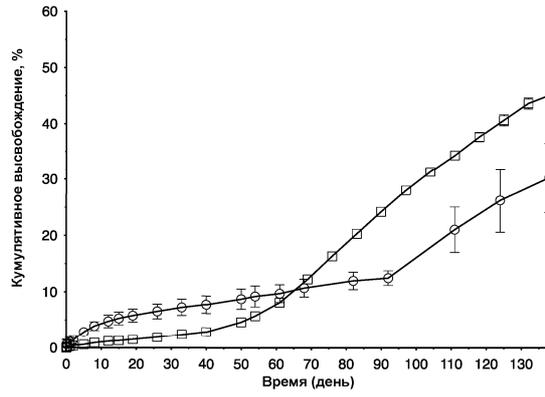
- F391: 40,00 %P2R3_5_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО
- F449: 45,00 %dP2R3_2,00 %Мелоксикам_53,00 %ДМСО
- F451: 47,00 %s4-P2R3_2,00 %Мелоксикам_51,00 %ДМСО
- F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 35



Фиг. 36

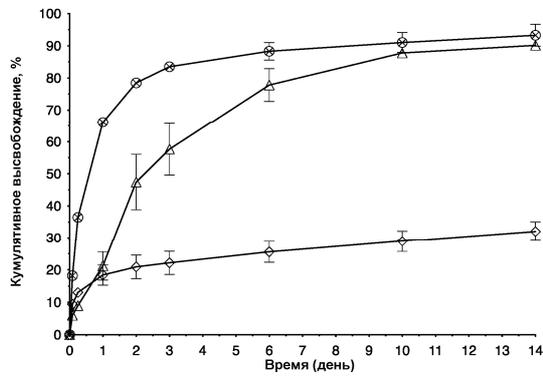
045374



□ F499: 40,00 %s4-P2R3_2,00 %Тамсулозин_58,00 %ДМСО

○ F498: 40,00 %dP2R3_2,00 %Тамсулозин_58,00 %ДМСО

Фиг. 37

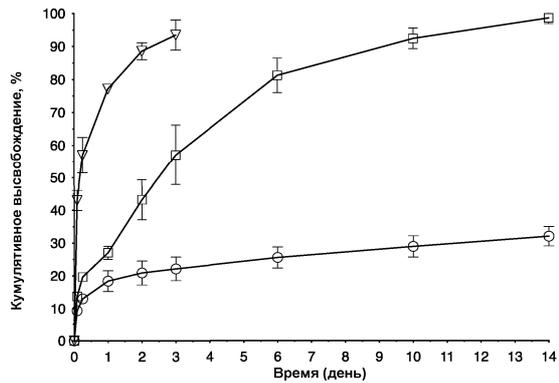


⊕ F389: 40,00 %s4-P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

△ F401: 20,00 %s4-P2R6_20,00 %s4-P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

◇ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 38



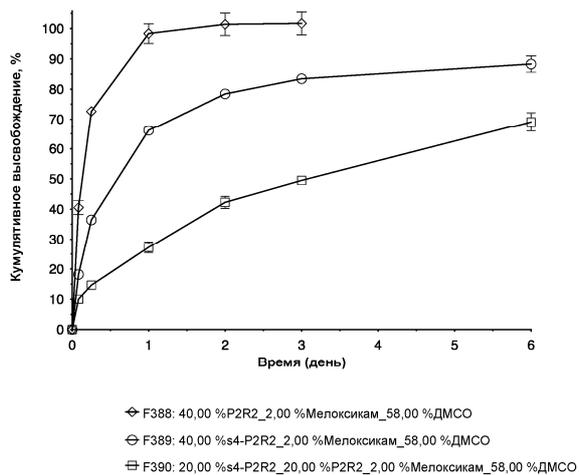
▽ F402: 40,00 %s4-P5R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

⊞ F404: 20,00 %s4-P5R2_20,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

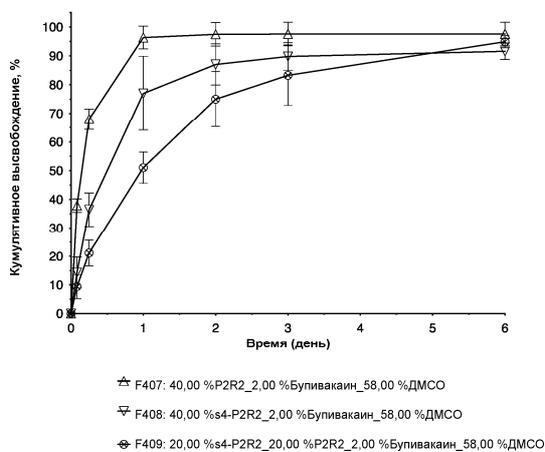
○ F397: 40,00 %s4-P2R6_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 39

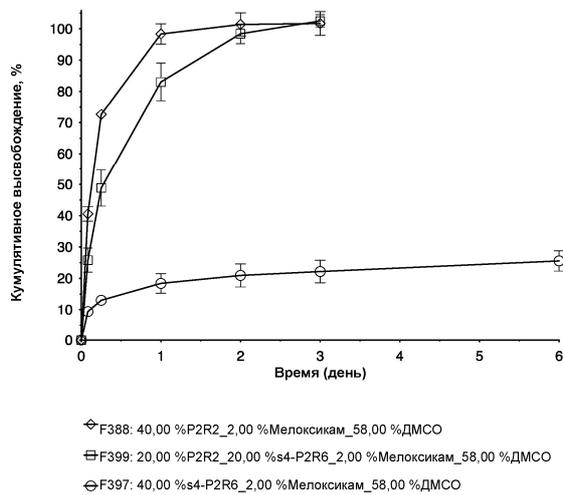
045374



Фиг. 40

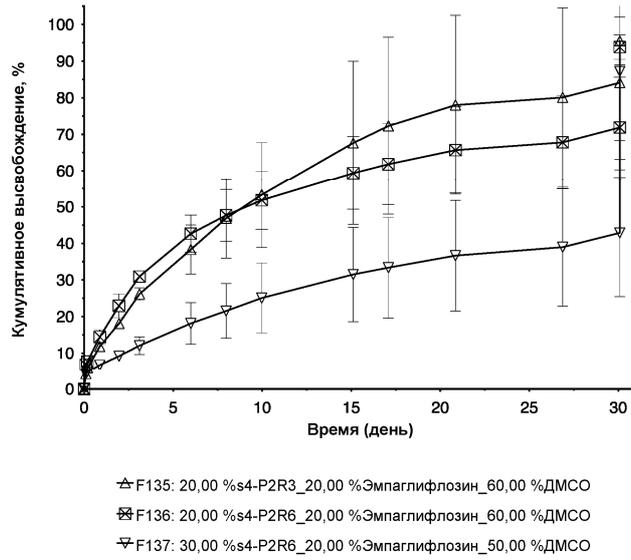


Фиг. 41

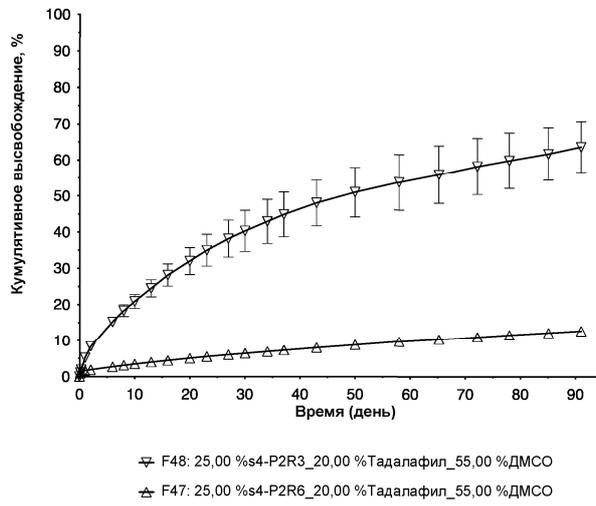


Фиг. 42

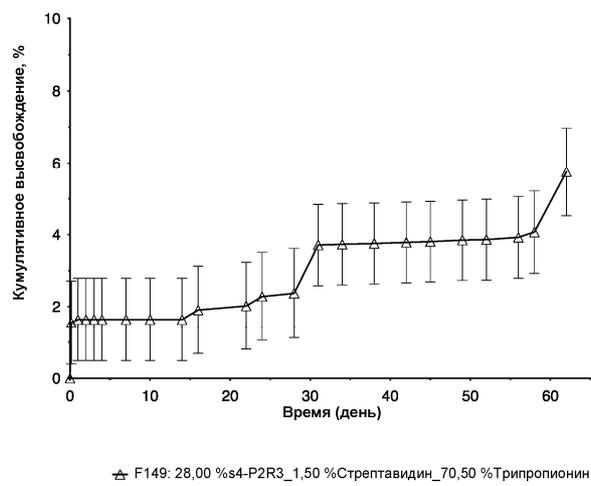
045374



Фиг. 43

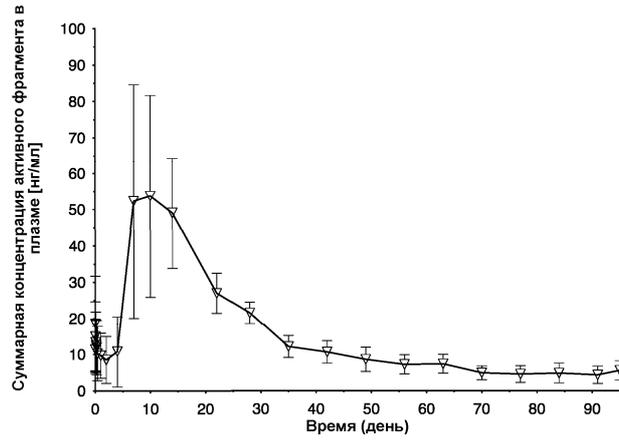


Фиг. 44



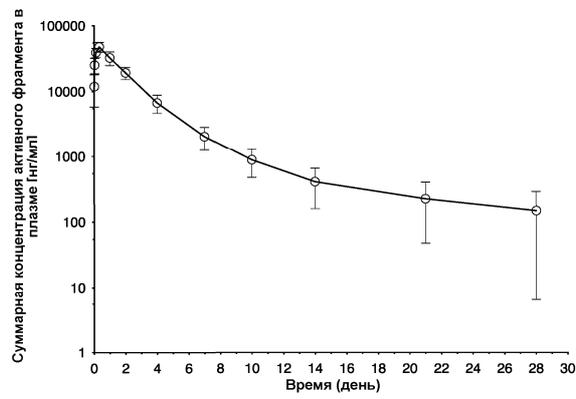
Фиг. 45

045374



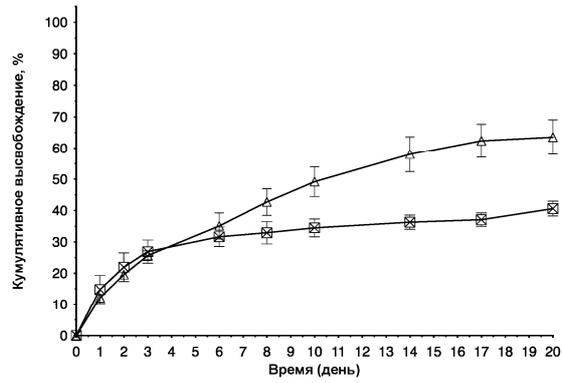
▽ F48: 25,00 %s4-P2R3_20,00 %Тадалафил_55,00 %ДМСО

Фиг. 46



○ F2: 20,00 %s4-P2R3_20,00 %P2R2_2,00 %Мелоксикам_58,00 %ДМСО

Фиг. 47

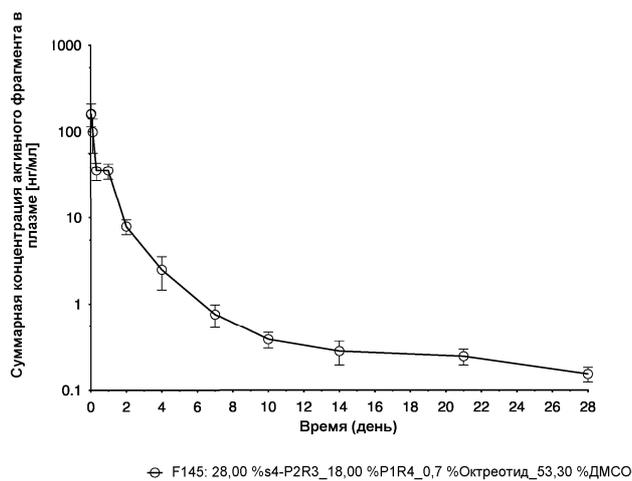


△ F19: 40,00 %s4-P2R3_19,00 %Тенофовир_41,00 %ДМСО

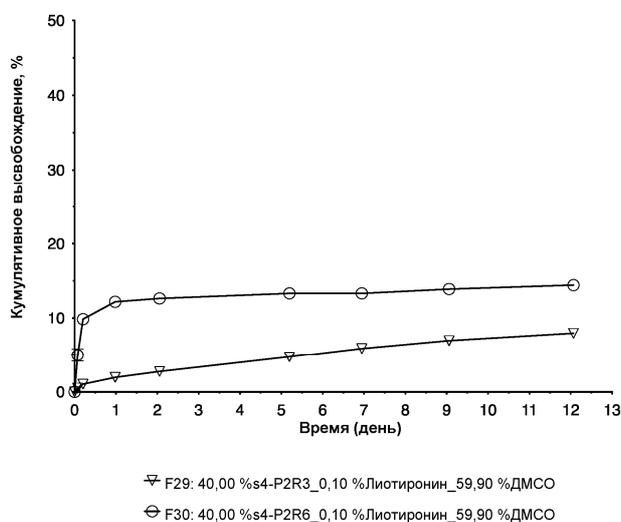
□ F20: 40,00 %s4-P2R6_19,00 %Тенофовир_41,00 %ДМСО

Фиг. 48

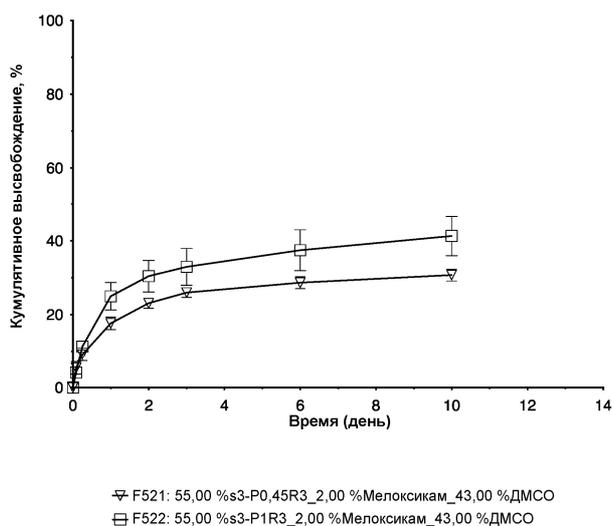
045374



Фиг. 49



Фиг. 50



Фиг. 51

