



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 113549

(13) C2

(51) МПК

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 38/13 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 13827</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Годріол Жорж (FR), Роберже Крістоф (FR)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>27.06.2013</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>МЕДІНСЕЛЛ, 1, avenue Charles Cros, F-34830 Jacou, France (FR)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>10.02.2017</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Кістерський Кирило Арсенійович, реєстр. №207</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>61/665,192</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2005112170 (A1) 26.05.2005 WO 9324154 (A1) 09.12.1993 WO 2009129509 (A2) 22.10.2009 WO9710849 (A1) 27.03.1997 US 6592899 (B2) 15.07.2003 WO 2007019439 (A2) 15.02.2007 US 4745160 (A) 17.05.1988 EP 2359860 (A2) 24.08.2011 WO 9300070 (A1) 07.01.1993 WO 2012090070 (A2) 05.07.2012 CN 101810560 (A) 25.08.2010 WO 0245689 (A1) 13.06.2002 CHEN SIBAO ET AL: "In vitro release of levonorgestrel from phase sensitive and thermosensitive smart polymer delivery systems", PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT AND TECHNOLOGY 2005, vol. 10, no. 2, 2005, pages 319-325 US 6350812 (B1) 26.02.2002
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>27.06.2012</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.05.2015, Бюл.№ 10</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>10.02.2017, Бюл.№ 3</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/IB2013/001547, 27.06.2013</b>		

**(54) БІОРОЗКЛАДЕНИЙ ЗАСІБ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ГІДРОФОБНИХ КОМПОЗИЦІЙ****(57) Реферат:**

Запропоновані біорозкладені композиції для доставки лікарських засобів, які містять триблок-співполімер, що містить складний полієфір і поліетиленгліколь, і диблок-співполімер, що містить складний полієфір і поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а також щонайменше один фармацевтично активний початок або гідрофобний активний початок, такий як медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

UA 113549 C2



## Область техніки

Даний винахід відноситься до біорозкладених композицій для доставки лікарських засобів, які містять триблок-співполімер, що містить складний полієфір і поліетиленгліколь, і диблок-співполімер, що містить складний полієфір і поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а також гідрофобний фармацевтично активний початок, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн. Відношення триблок-співполімеру до диблок-співполімеру в даному складі становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1. Також запропоновані способи одержання зазначених біорозкладених композицій лікарських засобів із застосуванням органічних розчинників.

## Рівень техніки

Системи доставки лікарських засобів, такі як диблок- і триблок-співполімери, використовують для доставки різних лікарських засобів, і зазвичай їх вводять до складу для доставки певних лікарських засобів незалежно від того, чи є дані лікарські засоби гідрофобними або гідрофільними. Залежно від розчинності лікарського засобу, такі складні лікарських засобів відрізняються концентраціями полімеру, типами використовуваних полімерів, молекулярною масою полімерів і розчинниками, які використовують в зазначених складах.

Крім того, важливим фактором, що враховується при готуванні системи доставки лікарського засобу, є тип середовища, в якому лікарський засіб доставляється. Таким чином, існують композиції для доставки лікарських засобів, які одержують, використовуючи термочутливі полімери, фазочутливі полімери, полімери, чутливі до pH, і фоточутливі полімери. Див., наприклад, K. Al-Tahami, J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide i Proteins," Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: pages: 65-71, Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

У патенті США № 6592899 описаний олігомер полімолочної кислоти (PLA)/співполімеру молочної та гліколевої кислот (PLGA), об'єднаний з блок-співполімером, для підвищення розчинності гідрофобного лікарського засобу в гідрофільному середовищі. Більш конкретно, дана полімерна композиція містить олігомер складного полієфіру, що має молекулярну масу від 400 до 10000 дальтон, і біорозкладений блок-співполімер типу АВ, типу АВА або типу ВАВ. Гідрофобна частина А являє собою складний полієфір, а гідрофільна частина В являє собою поліетиленгліколь, що має молекулярну масу від 2400 до 4999 дальтон. Дана полімерна композиція розчинна у водному середовищі.

У патенті США 6541033 описана фармацевтична композиція вповільненого вивільнення на основі термочутливих біорозкладених гідрогелів, що складається з блок-співполімеру PLA або PLGA і поліетиленгліколю (PEG), для вповільненої доставки біологічно активних агентів, таких як лептин. Уповільнене вивільнення відбувається протягом періоду, що становить тиждень або більше, переважно аж до одного місяця.

Гідрогелі, що містять триблок-співполімери, описані у патенті США 6350812. Дані гідрогелі втримують масу води, щонайменше рівну масі води у співполімері, і являють собою м'які гідрогелі.

У патенті США 7875677 запропоновані міцелуютьовуючі композиції, що містять гідрофобний лікарський засіб, біосумісний блок-співполімер, який містить гідрофільну частину, що містить поліетиленоксид, і гідрофобну частину, що містить складний полієфір, і біосумісний водорозчинний полімер, де зазначений водорозчинний полімер присутній у кількості, достатній для того, щоб забезпечити можливість введення зазначеної міцелуютьовуючої композиції за допомогою ін'єкції.

У даній області техніки добре відомо, що низька розчинність у воді та гідрофобність лікарських засобів зазвичай призводять до повільного всмоктування лікарських засобів, що у свою чергу призводить до недостатньої та варіабельної біодоступності та токсичності відносно слизоватої оболонки шлунково-кишкового тракту. Отже, приготування складів гідрофобних лікарських засобів являє собою складне завдання, що існує в даній області.

У жодному з патентів або літературних джерел, зазначених вище, не описані композиції для доставки лікарських засобів, які можуть бути введені за допомогою ін'єкції, утворюються *in situ*, є біорозкладеними, при ін'єкції в організм перетворюються у тверді імпланти та забезпечують доставку гідрофобного фармацевтично активного початку. Зазначені біорозкладені композиції лікарських засобів згідно з даним винаходом містять триблок-співполімери та диблок-співполімери, приготовлені таким чином, що зазначений диблок-співполімер служить резервуаром, а зазначений триблок-співполімер виконує роль каркаса у зазначених складах і збільшує час дії зазначеного диблок-співполімеру.

Крім того, біорозкладені композиції лікарських засобів згідно з даним винаходом можуть являти собою склади тривалої дії, для яких первинний викид лікарського засобу є більш низьким, і швидкість вивільнення лікарського засобу або гідрофобного лікарського засобу регулюється в часі. Дане явище проілюстроване положим характером кривих вивільнення лікарських засобів.

Короткий опис винаходу

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19; і (c) щонайменше один фармацевтично активний початок.

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

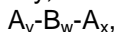


де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (c) щонайменше один фармацевтично активний початок.

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



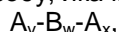
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.



У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



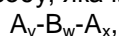
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ;

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19; і (с) щонайменше один фармацевтично активний початок.

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



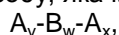
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ;

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (с) щонайменше один фармацевтично активний початок.

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



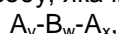
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ;

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



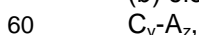
де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

У даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ;

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а z являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення

біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеної біорозкладеної композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

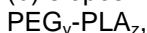
Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ;

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

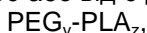


де у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру в зазначеної біорозкладеної композиції лікарського засобу (b) становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, і при цьому PEG у диблочі містить блоковану кінцеву групу; і (с) щонайменше один фармацевтично активний початок.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

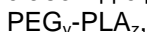


де у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеної біорозкладеної композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у диблочі містить блоковану кінцеву групу; і (с) щонайменше один фармацевтично активний початок.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

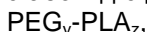


де у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеної біорозкладеної композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у диблочі містить блоковану кінцеву групу; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

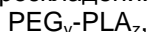


де у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеної біорозкладеної композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у диблочі містить блоковану кінцеву групу; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

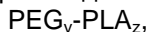


де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, і при цьому PEG у диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один фармацевтично активний початок.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

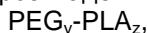


де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, і при цьому PEG у диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один фармацевтично активний початок.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

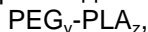


де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

Запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що присутній у кількості, яка становить від 3 % до 45 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PLA_v-PEG_w-PLA_x$ ,

де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що присутній у кількості, яка становить від 8,0 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PEG_y-PLA_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, і при цьому PEG у диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один фармацевтично активний початок, що присутній в кількості, яка становить від 1 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, або зазначений щонайменше один фармацевтично активний початок, що присутній в кількості, яка становить від 1 до 200 мг/мл.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що присутній в кількості, яка становить від 3 % до 45 % (мас. %/мас. %) або від 2 % до 45 % (мас. %/мас. %) або від 1,2 % до 30 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PLA_v-PEG_w-PLA_x$ ,

де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090, або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що присутній в кількості, яка становить від 8,0 % до 50 % (мас. %/мас. %) або від 1 % до 28 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PEG_y-PLA_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у зазначеному диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один фармацевтично активний початок, що присутній в кількості, яка становить від 1 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, або зазначений щонайменше один фармацевтично активний початок присутній в кількості, яка становить від 1 до 200 мг/мл.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що присутній в кількості, яка становить від 3,0 % до 45 % (мас. %/мас. %), або від 2 % до 45 % (мас. %/мас. %), або від 1,2 % до 30 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PLA_v-PEG_w-PLA_x$ ,

де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що присутній в кількості, яка становить від 8,0 % до 50 % (мас. %/мас. %) або від 1 % до 28 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PEG_y-PLA_z$ ,

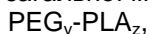
де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, і при цьому PEG у диблоці містить блоковану кінцеву групу; і (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок присутній в кількості, яка становить від 1 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, або зазначений щонайменше один фармацевтично активний початок присутній в кількості, яка становить від 1 до 200 мг/мл.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (a) біорозкладений триблок-співполімер, що присутній в кількості, яка становить від 3,0 % до 45 % (мас. %/мас. %), або від 2,0 % до 45 % (мас. %/мас. %), або від 1,2 % до 30 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

$PLA_v-PEG_w-PLA_x$ ,

де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що присутній у

кількості, яка становить від 8,0 % до 50 % (мас. %/мас. %), або від 1 % до 28 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:



де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 3:2 до 1:19, або від 1:1 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, і при цьому PEG у зазначеному диблочі містить блокову кінцеву групу, і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, що присутній в кількості, яка становить від 10 % до 40 % (мас. %/мас. %) або від 1 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, або зазначений щонайменше один фармацевтично активний початок присутній в кількості, яка становить від 1 до 200 мг/мл або від 0,1 до 200 мг/мл.

У біорозкладених композиціях для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду може становити від 0,5 до 3,5, або від 0,5 до 2,5, або від 0,5 до 22,3 для триблок-співполімеру та від 2 до 6 або від 0,8 до 13 для диблок-співполімеру.

В іншому аспекті даного винаходу в біорозкладених композиціях для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду може становити від 0,5 до 22,3 для триблок-співполімеру та від 0,8 до 13 для диблок-співполімеру.

У ще одному аспекті у біорозкладених композиціях для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду може становити від 0,5 до 2,5 для триблок-співполімеру та від 3 до 5 для диблок-співполімеру.

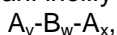
В одному з аспектів біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу являє собою ін'єктовану рідину, яка при введенні в організм тварини або рослини перетворюється в затверділий імплантат.

У ще одному аспекті біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може бути застосована в якості розповсюджувача складу, який може бути нанесений на або введений всередину тіла тварини або рослини. Наприклад, він може бути розподілений у процесі хірургічної операції для лікування ран або розподілений всередині рослини для лікування вірусу.

В іншому аспекті даного винаходу зазначена біорозкладена композиція лікарського засобу приготовлена у вигляді твердих частинок малого розміру, які поміщають безпосередньо на ушкоджену ділянку тіла тварини або рослини.

В іншому аспекті даного винаходу зазначена біорозкладена композиція лікарського засобу представлена у формі стрижневого імплантата.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



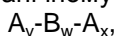
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; і

(ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; і

5 (ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

10  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$C_y-A_z,$

15 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; і

20 (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

Іншим аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

25  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$C_y-A_z,$

30 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; і

35 (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

40  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1060, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

45  $C_y-A_z,$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

55  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1060, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

60  $C_y-A_z,$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

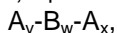


де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1060, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому v і x являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а w являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а z являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

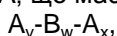


де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

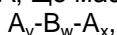


де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090 або від 4 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один з яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

У вищевказаних способах органічний розчинник може бути присутнім у кількості, що становить від 40 % до 74 % (мас. %/мас. %), або від 30 % до 70 % (мас. %/мас. %), або від 26 % до 90 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. Також можуть бути використані суміші розчинників.

Інші аспекти та варіанти реалізації даного винаходу представлені далі та можуть бути легко отримані з наступного опису переважних варіантів реалізації даного винаходу.

Короткий опис графічних матеріалів



Фіг. 1 являє собою графіки, на яких наведена швидкість вивільнення лікарського засобу *in vitro* зі складів на основі 40 % P6R1(TB):dp2R4(DB) при їхніх відношеннях, що становлять 1:0 (-○-), 1:2 (-△-), 1:4 (-●-), 1:6 (-▼-) і 1:9 (-\*-), залежно від часу (у добі). На даних графіках показано, що склади на основі TB:DB характеризуються вповільненим вивільненням протягом більше ніж 30 діб.

Фіг. 2 являє собою графіки, на яких наведені криві залежності сумарного вивільнення *in vitro* у відсотках для окремих складів, наведених на фігурі 1, від часу (доба). На даних графіках показано, що первинний викид зменшується, і крива вивільнення лікарського засобу є більш пологою у випадку композицій на основі комбінації триблок-співполімеру та диблок-співполімеру в порівнянні з композицією, в яку входить тільки триблок-співполімер. Слід зазначити, що крива для 1:9 і крива для 1:4 накладені одна на одну.

Фіг. 3 являє собою графіки, на яких показана можливість введення шляхом ін'єкцій складів на основі 40 % P6R1 (TB);dp2R4(DB) при різних відношеннях триблок-співполімеру до диблок-співполімеру, що перебувають у діапазоні від 1:0 до 0:1. На даних графіках показано, що всі склади можуть бути введені шляхом ін'єкції із застосуванням традиційного обладнання для ін'єкцій.

Фіг. 4 являє собою графіки, на яких наведені криві залежності сумарного вивільнення *in vitro* у відсотках від часу (доба) для окремих складів, що містять різні композиції згідно з даним винаходом. Композиції, наведені під номерами 177, 246, 224, 225 і 250, описані в таблиці 1.

Фіг. 5 являє собою графіки, на яких наведена швидкість вивільнення *in vitro* з окремих складів у мікрограмах на годину на грам складу (мкг/год./г складу). Композиції, наведені під номерами 177, 246, 224, 225 і 250, описані в таблиці 1.

Фіг. 6 являє собою графіки, на яких наведені концентрації M53 у плазмі в нанограмах на мілілітр (нг/мл) залежно від часу в добі. Нульова доба являла собою добу, коли композицію вводили підшкірно. Композиції, позначені номерами 177, 246, 224, 225 і 250, описані в таблиці 1.

Фіг. 7 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.2R5 (4 етиленоксидні ланки та 24 ланки молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 8 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.2R14 (4 етиленоксидні ланки та 58 ланок молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 9 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.2R22 (4 етиленоксидні ланки та 89 ланок молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 10 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.4R4 (9 етиленоксидних ланок і 41 ланка молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 11 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.4R7 (9 етиленоксидних ланок і 67 ланок молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 12 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.6R1 (13 етиленоксидних ланок і 26 ланок молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 13 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.6R3 (13 етиленоксидних ланок і 40 ланок молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 14 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P0.6R4 (13 етиленоксидних ланок і 55 ланок молочної кислоти), змішаного з різними диблок-співполімерами (подробити див. у таблиці 2).

Фіг. 15 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення ацетамінофену *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-співполімеру P1R2 (22



dp0.2R13 (3 етиленоксидні ланки та 39 ланок молочної кислоти) у різних співвідношеннях (подробиці див. у таблиці 2).

Фіг. 30 являє собою графіки, на яких наведена швидкість вивільнення бупренорфіну *in vitro* залежно від часу (доба) зі складів n°33 (10 %BN/ 8 %P2R2/32 %dp0.4R10), n°47 (10 %BN/ 8 %P2R2/32 %dp1R3) і n°58 (10 %BN/ 10 %P0.4R8/40 %dp1R2).

Фіг. 31 являє собою графіки, на яких наведена концентрація бупренорфіну в плазмі залежно від часу (доба) у пацюків, яким шляхом ін'єкцій вводили склади n°33 (10 %BN/ 8 %P2R2/32 %dp0.4R10), n°47 (10 %BN/ 8 %P2R2/32 %dp1R3) і n°58 (10 %BN/ 10 %P0.4R8/40 %dp1R2).

Фіг. 32 являє собою графіки, на яких наведена швидкість вивільнення рисперидону *in vitro* залежно від часу (доба) зі складів на основі триблок-полімеру P2R5 (45 етиленоксидних ланок і 216 ланок молочної кислоти), змішаного з диблок-полімером dp0.2R13 (3 етиленоксидні ланки та 39 ланок молочної кислоти) у різних співвідношеннях (подробиці див. у таблиці 2).

Фіг. 33 являє собою графіки, на яких наведена концентрація рисперидону та 9-ОН-рисперидону в плазмі залежно від часу (доба) у пацюків, яким шляхом ін'єкцій вводили склади n°10 (5 %RSP/ 16 %P2R2/24 %dp2R2/ ДМCO), n°29 (10 %RSP/ 24 %P1R4/16 %dp0.4R5/ ДМCO) і n°31 (10 %RSP/ 18 %P2R4/12 %dp0.4R5/ ДМCO).

Фіг. 34 являє собою графіки, на яких наведена концентрація івермектину в плазмі залежно від часу (доба) у собак, яким за допомогою ін'єкцій вводили склади n°7 (5 %IVM/ 15 %P3R3/25 %dp0.4R5/ ДМCO), n°9 (5 %IVM/ 15 %P2R4/25 %dp2R3/ ДМCO) і n°10 (5 %IVM/ 15 %P2R5/25 %dp2R2/ ДМCO).

Фіг. 35 являє собою графік, на якому наведена швидкість вивільнення *in vitro* медроксипрогестерону ацетату (MPA) з окремих складів у міліграмах на грам складу в день (мг МРА/г складу/день). Склади, наведені під номерами 33, 34 і 49, описані в таблиці 6. Результати вивільнення *in vitro*, отримані для Depo-SubQ Provera, наведені в якості контролю.

Фіг. 36 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення медроксипрогестерону ацетату *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 33, 34 і 49, описаних у таблиці 6. Результати вивільнення *in vitro*, отримані для Depo-SubQ Provera, наведені в якості контролю.

Фіг. 37 являє собою графіки, на яких наведена швидкість вивільнення медроксипрогестерону ацетату *in vitro* з окремих складів у міліграмах на грам складу в день (мг/г складу/добу). Склади, наведені під номерами 12, 32 і 36, описані в таблиці 6. Результати вивільнення *in vitro*, отримані для Depo-SubQ Provera, наведені в якості контролю.

Фіг. 38 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення медроксипрогестерону ацетату *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 12, 32 і 36, описаних у таблиці 6. Результати вивільнення *in vitro*, отримані для Depo-SubQ Provera, наведені в якості контролю.

Фіг. 39 являє собою графік, на якому наведена концентрація медроксипрогестерону ацетату (MPA) у плазмі у самок собак залежно від часу (доба), введеного в складах 33, 34 і 49, описаних у таблиці 6. Кожна собака одержувала одноразову дозу МРА 3 мг/кг.

Фіг. 40 являє собою графік, на якому наведена концентрація медроксипрогестерону ацетату (MPA) у собак залежно від часу (доба), введеного шляхом ін'єкції в складах 12, 32 і 36, описаних у таблиці 6. У групах, що одержували склад 32 і 36, і в контрольній групі (що одержувала Depo-SubQ Provera), кожна собака одержувала одноразову дозу МРА 3 мг/кг. Для групи, що одержувала склад 12, доза МРА становила 6 мг/кг.

Фіг. 41 являє собою графік, на якому наведене сумарне вивільнення медроксипрогестерону ацетату (MPA) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 7, 10 і 13, описаних у таблиці 6.

Фіг. 42 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення медроксипрогестерону ацетату (MPA) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 32 і 33, описаних у таблиці 6.

Фіг. 43 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення медроксипрогестерону ацетату (MPA) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 25, 27 і 30, описаних у таблиці 6.

Фіг. 44 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення прогестерону (Pro) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 11, 13 і 7, описаних у таблиці 7.

Фіг. 45 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення прогестерону (Pro) у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 10, 12 і 5, описаних у таблиці 7.

Фіг. 46 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення левоноргестрелу (Levo) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 7, 8 і 9, описаних у таблиці 8.

Фіг. 47 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення левоноргестрелу (Levo) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 4, 5 і 6, описаних у таблиці 8.

Фіг. 48 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення циклоспорину (CSP) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів 19, 20, 21, 22, 23 і 24, описаних у таблиці 9.

Фіг. 49 являє собою графіки, на яких наведене сумарне вивільнення основи бупівакаїну (Bupi) *in vitro* у відсотках залежно від часу (доба) зі складів на основі складів 42, 47, 37, 35 і 34, описаних у таблиці 10.

Опис кращих варіантів реалізації винаходу

У даному описі термін "біорозкладений" означає, що зазначені триблок- і диблок-співполімери розкладають або розпадаються *in vivo* з утворенням менших за розміром нетоксичних компонентів.

Термін "парентеральне введення" включає внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне, внутрішньочеревне, підшкірне, внутрішньовенне та внутрішньоартеріальне введення. Даний термін також включає внутрішньошкірне, інтракавернозне, інтравітреальне, внутрішньомозкове, інтратекальне, епідуральне та внутрішньокісткове введення.

Термін "тварини" включає всіх представників царства Тварини.

У даному описі "рослина" включає всіх представників царства Рослини.

Термін "активний початок" означає лікарський засіб або медикамент для лікування різних медичних захворювань. Таким чином, терміни "активні початки", "лікарські засоби" і "медикаменти" використовуються взаємозамінно. Термін "лікарський засіб" або "активний початок" у даному описі включає, без обмеження, фізіологічно або фармакологічно активні речовини, які діють місцево або системно в організмі тварини або рослини. У біорозкладеній композиції лікарського засобу згідно з даним винаходом присутній щонайменше один активний початок.

У даному описі термін "захворювання" означає будь-який розлад у людини, тварини або рослини, викликаний інфекцією, харчуванням або неправильним здійсненням якого-небудь процесу.

Термін "імплантат" означає, що композиції для доставки лікарських засобів є ін'єктованими, утворюються *in situ*, є біорозкладеними та перетворюються у тверді імплантати при введенні в організм за допомогою ін'єкції. Таким чином, одержувані склади являють собою такі рідини, які можуть бути легко введені за допомогою ін'єкцій за допомогою шприца без надмірних зусиль.

Термін "розповсюджувані склади" включає будь-які склади, які можуть бути нанесені на або введені в організм тварини або рослини та необов'язково повинні бути введені за допомогою шприца.

У даному описі "повторювані ланки" являють собою базові повторювані ланки полімеру.

Термін "поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою" (end-capped polyethylene glycol, *срег*) означає поліетиленгліколі (PEG), в яких одна термінальна гідроксильна група є прореагуваною, і даний термін включає PEG з кінцевою алкоксигрупою, PEG з кінцевою уретановою групою, PEG з кінцевою складноефірною групою та подібні сполуки. Така кінцева група являє собою хімічну групу, яка не містить хімічну функціональну групу, здатну взаємодіяти з циклічними складними ефірами, такими як лактид, гліколактид, капролактон і т.п. або іншими складними ефірами та їх сумішами. У результаті реакції PEG-полімеру з блокованою кінцевою групою з лактидом одержують диблок-співполімер cPEG-PLA.

У даному описі термін "поліетиленгліколь", який використовується у всій заявці у вигляді аббревіатури PEG, іноді називають полі(етиленоксидом) або полі(оксіетиленом), і дані терміни використовуються взаємозамінно в даному винаході.

Абревіатура "PLA" означає полі(молочну кислоту).

Абревіатура "PLGA" означає співполімер молочної та гліколевої кислот.

Абревіатура "Т" або "ТВ" означає триблок-співполімер(и), а абревіатура "D" або "DB" означає диблок-співполімер(и).

Термін "диблок" у даному описі означає, наприклад, співполімер PEG-складний поліефір. "mPEG" означає метоксиполіетиленгліколь.

Термін "триблок" означає, наприклад, співполімер складний поліефір-PEG-складний поліефір.

У даному описі термін "часткова суспензія" означає, що фармацевтично активний початок перебуває частково в розчинній та частково у твердій формі.

У даному винаході термін "гідрофобний" у відношенні фармацевтично активних початків означає лікарські засоби, які мають низьку розчинність у водяних розчинах. Міжнародний союз

теоретичної та прикладної хімії (IUPAC) визначає розчинність як "аналітичний склад насиченого розчину, виражений у вигляді частки зазначеної розчиненої речовини в зазначеному розчиннику". Речовина вважається розчинною, якщо більше 0,1 г даної речовини розчиняється в 100 мл дистильованої води при 250 °С. Якщо в 100 мл дистильованої води при 250 °С розчиняється менше 0,1 г, речовина є малорозчинною або нерозчинною при конкретній температурі.

Відношення LA/EO означає мольне відношення ланок молочної кислоти до етиленоксидних ланок, яке характерно для біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу. Воно визначається експериментально за допомогою ЯМР. Мольне відношення LA/EO для об'єднаного триблок-співполімеру може варіюватися від 0,5 до 3,5. В іншому аспекті даного винаходу в описаній у даному документі біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу зазначене мольне відношення LA/EO у зазначеному триблочі може перебувати в діапазоні від 0,5 до 2,5. У ще одному аспекті зазначене відношення LA/EO у триблочі може перебувати в діапазоні від 0,5 до 22,3.

Відношення LA/EO у диблочі може перебувати в діапазоні від 2 до 6. В іншому аспекті даного винаходу в біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу зазначене відношення LA/EO у диблочі може перебувати в діапазоні від 3 до 5. В іншому аспекті даного винаходу зазначене LA/EO відношення у диблочі може перебувати в діапазоні від 0,8 до 13.

Ступінь полімеризації, або СП, являє собою число повторюваних ланок у середньому полімерному ланцюзі за час  $t$  реакції полімеризації. Наприклад, ступінь полімеризації PEG становить приблизно від 45 до 170, або він може становити від 4 до 273, або від 3 до 45, або від 0,55 до 68, при цьому для PLA він може перебувати в діапазоні від приблизно 84 до 327, або він може становити від 24 до 682, або від 7 до 327, або від 39,9 до 170.

Відповідно, даний винахід відноситься до біорозкладеної композиції лікарського засобу, що містить триблок-співполімер і диблок-співполімер. Біорозкладений триблок-співполімер має формулу:  $A_v-B_w-A_x$ , де  $A$  являє собою складний полієфір,  $B$  являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні, наприклад, від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ .  $w$  являє собою ступінь полімеризації (число повторюваних ланок) для PEG. Ступінь полімеризації PEG (СП PEG) розраховують шляхом розподілу молекулярної маси PEG на молекулярну масу етиленоксидної (EO) ланки (44 Да).  $v+x$  дорівнює ступені полімеризації (числу повторюваних ланок) PLA. СП PLA розраховують шляхом множення СП PEG на відношення LA/EO.

Проте, число повторюваних ланок  $v$ ,  $w$  і  $x$  у складі триблока може бути різним залежно від заданого часу вивільнення активного початку та типу самого активного початку. Відповідно, число повторюваних ланок у триблочі  $v$ ,  $w$  і  $x$  може перебувати в діапазоні від 4 до 1090, або від 6 до 1090, або від 8 до 1090, від 10 до 850, від 20 до 700, від 30 до 650, і  $v=x$  або  $v \neq x$ . Наприклад,  $w$  може являти собою 273, причому  $x+y$  може становити 682, і  $v=x$  або  $v \neq x$ , або  $w$  може становити 136, і  $x+y$  може становити 273, і  $v=x$  або  $v \neq x$ , або  $w$  може становити 45,5, і  $x+y$  може становити 546, або  $w$  може становити 273, і  $x+y$  може становити 136.

Розмір PEG у триблочі може перебувати в діапазоні від 194 Да до 12000 Да.

Складний полієфір у триблочі може являти собою полімолочну кислоту (PLA), полікапролактон (PCL), полігліколеву кислоту (PGA) або полігідроксіалканоат (PHA). В одному з варіантів реалізації даного винаходу використовуваний складний полієфір являє собою полімолочну кислоту.

Триблок-співполімер далі поєднують з біорозкладеним диблок-співполімером, що має формулу:  $C_y-A_z$ , де  $A$  являє собою складний полієфір,  $C$  являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371, або від 3 до 327, або від 3 до 237. У даній комбінації відношення триблок-співполімеру до диблок-співполімеру перебуває в діапазоні від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1.

Приклади поліетиленгліколей з блокованою кінцевою групою включають PEG з кінцевою алкоксигрупою, такі як метокси-PEG або етокси-PEG, PEG з кінцевою уретановою групою, PEG з кінцевою складноефірною групою, PEG з кінцевою аміногрупою та PEG з кінцевою амідною групою. Даний перелік PEG з блокованою кінцевою групою не є вичерпним, і фахівець зможе розпізнати додаткові PEG з блокованою кінцевою групою, які не були перераховані.

Проте, число повторюваних ланок (ступінь полімеризації (СП))  $y$  і  $z$  у складі диблока також може бути різним. Відповідно,  $y$  може, наприклад, перебувати в діапазоні від 7 до 43, або від 3 до 45, або від 0,55 до 68, а  $z$  може перебувати в діапазоні від 32 до 123, або від 7 до 327, або від 39,9 до 170. Наприклад,  $y$  може становити 25, а  $z$  може становити 123,  $y$  може становити 34,5, а  $z$  може становити 123, або  $y$  може становити 45, а  $z$  може становити 32. Ступінь

полімеризації СП PEG розраховують шляхом розподілу молекулярної маси PEG у PEG з блокованою кінцевою групою на молекулярну масу EO-ланки (44 Да). СП PLA розраховують шляхом множення СП PEG на відношення LA/EO.

Складний полієфір у диблоці може являти собою полімолочну кислоту (PLA), полікапролактон (PCL), полігліколеву кислоту (PGA), співполімер молочної та гліколевої кислот (PLGA) або полігідроксіалканоат (PHA). В одному з варіантів реалізації даного винаходу використовуваний складний полієфір являє собою полімолочну кислоту. В іншому варіанті реалізації даного винаходу складний полієфір являє собою співполімер молочної та гліколевої кислот.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

$$A_v-B_w-A_x,$$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

$$C_y-A_z,$$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19; і (с) щонайменше один фармацевтично активний початок.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

$$A_v-B_w-A_x,$$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

$$C_y-A_z,$$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

$$A_v-B_w-A_x,$$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

$$C_y-A_z,$$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до

1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:  $PLA_v-PEG_w-PLA_x$ , де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:  $mPEG_y-PLA_z$ , де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 327, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру до біорозкладеного диблок-співполімеру в зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить 1:6 і щонайменше один фармацевтично активний початок.

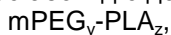
Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:  $PLA_v-PEG_w-PLA_x$ , де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:  $mPEG_y-PLA_z$ , де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 327, при цьому відношення зазначеного біорозкладеного триблок-співполімеру до зазначеного біорозкладеного диблок-співполімеру в зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить 1:6, і щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:  $PLA_v-PEG_w-PLA_x$ , де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:  $mPEG_y-PLA_z$ , де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 327, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру до біорозкладеного диблок-співполімеру в зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить 1:6, або 2:3, або 3:2, або 4:1, або від 2:3 до 4:1; і щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить 1:4; і (с) щонайменше один фармацевтично активний початок.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

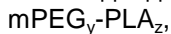


де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить 1:4; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

Згідно з іншим аспектом, у даному винаході запропонована біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить: (а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:



де  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; (b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:



де у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить 1:4, або 2:3, або 3:2, або 4:1 або від 2:3 до 4:1; і (с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

Відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19. В одному з варіантів реалізації даного винаходу відношення біорозкладеного триблок-співполімеру до біорозкладеного диблок-співполімеру СА вибрано з групи: 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 і 1:8 або 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 і 1:19. Воно також може становити 3:2, або 2:3, або 4:1. В іншому аспекті даного винаходу зазначене відношення триблока до диблока становить 1:6.

Довжина ланцюга складного полієфіру визначається мольним відношенням складного полієфіру до етиленоксиду, яке становить від 0,5 до 3,5, або від 0,5 до 2,5, або від 0,5 до 22,3 для триблок-співполімеру та від 3 до 5, або від 2 до 6, або від 0,8 до 13 для диблок-співполімеру. Відповідно, наприклад, якщо використовують полімолочну кислоту, довжина ланцюга визначається мольним відношенням молочна кислота/етиленоксид. Аналогічним чином, якщо використовують полігліколеву кислоту, довжина ланцюга визначається мольним відношенням полігліколева кислота/етиленоксид, або мольним відношенням полікапролактон/етиленоксид, або мольним відношенням полігідроксіалканоат/етиленоксид. Якщо використовують співполімер молочної та гліколевої кислот, довжина ланцюга визначається відношенням (LA+G)/EO.

Маса поліетиленгліколя з блокованою кінцевою групою може перебувати в діапазоні від 164 Да до 2000 Да або від 100 Да до 2 кДа. Вона також може перебувати в нижньому діапазоні від 100 до 300 Да або в діапазоні від 1 кДа до 2 кДа.

Розмір ланцюга поліетиленгліколя у біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу перебуває в діапазоні від 200 Да до 12 кДа, або він може перебувати в діапазоні від 400 Да до 12 кДа або від 194 Да до 12 кДа.

Полімери присутні в кількості, що становить від 20 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу зазначена загальна маса полімерів, які присутні у біорозкладеній композиції лікарського засобу, становить від 30 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті полімери присутні у біорозкладеній композиції лікарського засобу в кількості, що становить від 40 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу полімери присутні в кількості, що становить від 5 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції або від 5 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті полімери присутні у біорозкладеній композиції лікарського засобу в кількості, що становить від 2,5 % до 40 % (мас. %/мас. %) або від 2,5 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

Відповідно, триблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 3,0 % до 45 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу триблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 6 % до 10 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті триблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 20 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті триблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 1,2 % до 30 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції або від 1,2 % до 45 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

В іншому варіанті реалізації даного винаходу триблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 3,3 % до 4,0 % (мас. %/мас. %), або 3,5 % (мас. %), або 4,0 % (мас. %), або від 1,9 % до 4,0 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

Аналогічним чином, диблок-співполімер може бути присутнім у біорозкладеній композиції лікарського засобу в кількості, що становить від 8 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу диблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 10 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті диблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 20 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті диблок-співполімер присутній у кількості, що становить від 1 % до 28 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції або від 1 % до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.



У ще одному варіанті реалізації даного винаходу диблок є присутнім у кількості, що становить від 2,48 % до 5,02 % (мас. %/мас. %), або від 2,3 % до 5,4 % (мас. %/мас. %), або від 2,5 % до 5,1 % (мас. %/мас. %), або 2,3 % (мас. %), або від 2,3 % до 5,8 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

В утримуючу триблок:диблок біорозкладену композицію для доставки лікарського засобу включений щонайменше один фармацевтично активний початок. Наведені в якості прикладів лікарські засоби та біологічно активні речовини, передбачувані до використання в даному винаході, включають, без обмеження, пептидні лікарські засоби, білкові лікарські засоби, десенсибілізуючі агенти, антигени, вакцини, антигени вакцин, протиінфекційні агенти, антибіотики, протимікробні агенти, протиалергійні агенти, антидіабетичні агенти, стероїдні протизапальні агенти, протинабрякові агенти, міотики, антихолінергічні агенти, симпатоміметики, седативні агенти, снотворні, антидепресанти, транквілізатори, андрогенні стероїди, естрогени, гестагенні агенти, медроксипрогестерону ацетат, гуморальні агенти, простагландини, анальгетики, кортикостероїди, спазмолітики, протималарійні агенти, антигістамінні агенти, кардіоактивні агенти, нестероїдні протизапальні агенти, агенти проти хвороби Паркінсона, антигіпертензивні агенти, бета-адренергічні блокатори, живильні агенти, агоністи гонадотропін- вивільняючих гормонів, інсектициди, антигельмінтні агенти та бензофенантридинові алкалоїди.

Відповідно, у біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом можна також використовувати комбінації лікарських засобів. Наприклад, якщо потрібно лікувати червону вовчанку, у даному винаході нестероїдні протизапальні агенти та кортикостероїди можуть бути введені спільно.

В одному з варіантів реалізації даного винаходу фармацевтично активний початок являє собою гідрофобний лікарський засіб, що має низьку розчинність або не розчинний у водяних розчинах. Гідрофобні лікарські засоби описані в даному документі та включають, наприклад, амфотерицин, антралін, беклометазон, бетаметазон, камптотецин, куркумін, дексаметазон, геністеїн, індометацин, лідокаїн, таксол, тетрациклін, третиноїн, терапевтичні білки, які нерозчинні у воді, і таке інше. В одному з варіантів реалізації даного винаходу фармацевтично активний початок являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн.

Ветеринарні лікарські засоби, такі як лікарські засоби для лікування хробаків або вакцини для тварин, також є частиною даного винаходу. Гідрофобні ветеринарні лікарські засоби також можуть бути введені до складу біорозкладених композицій лікарських засобів, описаних у даному документі.

Противірусні ліки для рослин, спрямовані проти таких вірусів, як Potyviridae, Geminiviridae, рід *Tospovirus* сімейства *Bunyaviridae* і вірус *Banana streak*, також включені в даний винахід. Крім того, у біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом можуть бути використані ліки проти вірусу тютюнової мозаїки, вірусу зморшкуватості турнепсу (*Turnip crinkle virus*), вірусу жовтої карликовості ячменя, вірусу кільцевої плямистості кавуна та вірусу огіркової мозаїки. Гідрофобні противірусні лікарські засоби для рослин також можуть бути введені до складу біорозкладених композицій лікарських засобів, описаних у даному документі.

Фахівцям у даній області техніки слід розуміти, що в описаній системі доставки можуть бути використані інші лікарські засоби або біологічно активні агенти, які можуть вивільнятися у водному середовищі. Крім того, можуть бути використані різні форми даних лікарських засобів або біологічно активних агентів. Вони включають, без обмеження, такі форми, як незаряджені молекули, молекулярні комплекси, солі, прості ефіри, складні ефіри, аміди і т.п., які є біологічно активними при введенні в організм тварини або рослини або використовуються в якості розповсюдженого складу таким чином, що він може бути застосований на або всередині тіла тварини або рослини або у вигляді стрижневого імплантату.

Фармацевтично ефективна кількість активного початку або гідрофобного активного початку може варіюватися залежно від активного початку, ступені медичного стану тварин або рослин і часу, необхідного для доставки активного початку або гідрофобного активного початку. Критичної верхньої межі кількості активного початку або гідрофобного активного початку, включеного в розчин полімерів, не існує, за винятком обмеження за прийнятною в'язкістю розчину або дисперсії для введення за допомогою ін'єкції через голку шприца й обмеження по можливості ефективного лікування медичного стану без передозування для тварини або людини. Нижня межа кількості активного початку або гідрофобного активного початку, включеного в систему доставки, залежить тільки від активності активного початку або гідрофобного активного початку та тривалості періоду часу, необхідного для лікування.

Наприклад, деякі активні початки або гідрофобні активні початки можуть бути присутніми у біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу в кількості від 10 до 200 мг/мл. В іншому аспекті даного винаходу зазначені лікарські засоби повинні бути присутніми у кількості від 10 до 40 мг/мл. В іншому аспекті даного винаходу зазначені лікарські засоби повинні бути присутніми у кількості від 10 до 500 мг/мл. У випадку малих молекул, наприклад, активний початок може бути введений у композицію в кількості аж до 100-200 мг/мл.

Як правило, фармацевтично активний початок присутній в кількості, що становить від 1 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу зазначений активний початок присутній в кількості, що становить від 1 % до 4 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу зазначений активний початок присутній в кількості, що становить від 2 % до 4 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті активний початок, що являє собою малу молекулу, є присутнім у кількості, що становить від 10 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу зазначений активний початок присутній в кількості, що становить від 10 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому варіанті реалізації даного винаходу фармацевтично активний гідрофобний активний початок присутній в кількості, що становить від 1 % до 40 % (мас. %/мас. %).

В якості прикладів, медроксипрогестерону ацетат може бути присутнім у кількості, що становить від 10 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси біорозкладених композицій для доставки лікарських засобів; прогестерон може бути присутнім у кількості, що становить від 20 % до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси біорозкладених композицій для доставки лікарських засобів; циклоспорин може бути присутнім у кількості, що становить від 5 % до 21,1 % (мас. %/мас. %) від загальної маси біорозкладених композицій для доставки лікарських засобів; левоноргестрел може бути присутнім у кількості, що становить від 10 % до 20 % (мас. %/мас. %) від загальної маси біорозкладених композицій для доставки лікарських засобів; і бупівакаїн може бути присутнім у кількості, що становить від 1 % до 15 % (мас. %/мас. %) від загальної маси біорозкладених композицій для доставки лікарських засобів.

У біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом фармацевтично ефективна кількість може вивільнятися поступово протягом тривалого періоду часу. Це повільне вивільнення може бути безперервним або переривчастим, лінійним або нелінійним і може змінюватися залежно від складу триблок-співполімеру та диблок-співполімеру. Відповідно, чим вище вміст молочної кислоти в триблок- і диблок-співполімерах у порівнянні зі вмістом поліетиленгліколя, а також чим вище кількість триблок- і диблок-співполімерів, які присутні у біорозкладеній композиції лікарського засобу, тим довше відбувається вивільнення активного початку, або гідрофобного активного початку, або лікарського засобу. Інакше кажучи, чим вище мольне відношення LA/EO і більше процентний вміст триблок- і диблок-співполімерів за масою, тим більший час буде вимагатися для вивільнення активного початку або гідрофобного активного початку з композиції лікарського засобу.

Активний початок або гідрофобний активний початок може вивільнятися протягом періоду від 7 днів до 1 року або довше залежно від необхідного типу лікування та застосовуваної біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу. В одному з аспектів даного винаходу біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може забезпечувати доставку активного початку або гідрофобного активного початку протягом щонайменше 7 днів. В іншому аспекті біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може забезпечувати доставку активного початку або гідрофобного активного початку протягом щонайменше 30 днів. В одному з аспектів біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може забезпечувати доставку активного початку або гідрофобного активного початку протягом щонайменше 90 днів. У ще одному аспекті біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може забезпечувати доставку активного початку або гідрофобного активного початку протягом 1 року або довше.

Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може являти собою ін'єктовану рідину або часткову суспензію при кімнатній температурі та може бути введена за допомогою ін'єкції через шприц без надмірних зусиль. Однак зазначені біорозкладені композиції для доставки ліків також утворюються *in situ*, є біорозкладеними та перетворюються у тверді імпланти при введенні за допомогою ін'єкції всередину тварину або рослини. В якості альтернативи, біорозкладену композицію лікарського засобу одержують у вигляді твердої речовини, приготовленої у вигляді частинок малого розміру, і застосовують в якості порошку, який насилають на ушкоджену ділянку. В іншому аспекті даного винаходу композиція для доставки лікарського засобу являє собою стрижневий імплантат, який може бути імплантований

під шкіру або в іншу ділянку тіла. В іншому аспекті композиція для доставки лікарських засобів може бути підготовлена та нанесена у вигляді плівки. У ще одному аспекті біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може бути застосована в якості розповсюджувача складу таким чином, що він може бути нанесений на або всередину тіла тварини або рослини.

5 Він може бути застосований на будь-якій ділянці тіла, включаючи очі. В іншому аспекті біорозкладена композиція лікарського засобу може бути отримана у вигляді часткової суспензії, в якій лікарський засіб перебуває в стані, проміжному між частково розчинним і частково твердим.

10 Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу може додатково містити фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище, що переносить (vehicle). Прийнятний носій може являти собою сольовий розчин, забуферений сольовий розчин і таке інше. Він може бути доданий у біорозкладену композицію для доставки лікарського засобу після його об'єднання з лікарським засобом і диблок-співполімером і триблок-співполімером.

15 Ад'ювант може бути введений до складу відразу ж, при змішуванні з лікарським засобом. У зв'язку з цим ад'юванти, які можуть бути використані, являють собою галуни (alum), фосфат алюмінію, фосфат кальцію, MPL™, CpG-мотиви, модифіковані токсини, сапоніни, ендogenous стимулюючі ад'юванти, такі як цитокіни, повні та неповні ад'юванти Фрейнда, ад'юванти типу імуностимулюючих комплексів (ISCOM), мурамілпептиди та таке інше.

20 Середовище, що переносить, може являти собою будь-який розріджувач, додатковий розчинник, наповнювач або сполучне, які якщо буде потреба можуть змінити доставку активного початку в біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу. Приклади включають невеликі кількості тригліцеридів, таких як триацетин або трипропіонін. Кількість, яка може бути використана у біорозкладених композиціях для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом може варіюватися від 12 % до 20 % (мас. %/мас. %). В одному з аспектів даного винаходу триацетин може бути доданий до складу в кількості, що становить 17,0 %

25 (мас. %/мас. %). В іншому аспекті трипропіонін (скорочений як Tripro) може бути доданий у кількості, що становить 16 % (мас. %/мас. %). У ще одному аспекті бензиловий спирт може бути доданий у кількості, що становить від 15 % до 35 % (мас. %/мас. %).

30 Даний винахід також включає спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом. Даний спосіб включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:  $A_v-B_w-A_x$ , де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і

35 (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:  $C_y-A_z$ , де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні триблока до диблока, що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; і додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

40 Даний винахід також включає спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом. Даний спосіб включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:  $A_v-B_w-A_x$ , де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і

45 (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:  $C_y-A_z$ , де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237 при відношенні триблока до диблока, що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, з одержанням суміші полімерів; і додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

50 Даний винахід також включає спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом. Даний спосіб включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:  $A_v-B_w-A_x$ ,

55 де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

60  $C_y-A_z$ , де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні

від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні триблока до диблока, що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; і додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; і

(ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b) від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; і

(ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів.

Ще одним аспектом даного винаходу є спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, причому  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а  $z$  являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; і

(ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів.

Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

5  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$C_y-A_z,$

10 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 137, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

15 Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

20  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$C_y-A_z,$

25 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 137, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

30 Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

35  $A_v-B_w-A_x,$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$C_y-A_z,$

40 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 137, при відношенні (а):(b), що становить від 1:3 до 1:8, або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

45 Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

50  $A_v-B_w-A_x,$

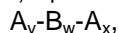
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090, причому v і x являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а w являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$C_y-A_z,$

55 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних

ланок, а z являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить 1:4, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше один фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

- 5 Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

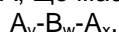


- 10 де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090, причому v і x являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а w являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



- 15 де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а z являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить 1:4, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

- 20 Згідно з ще одним аспектом, у даному винаході запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

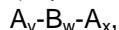


- 25 де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 6 до 1090, причому v і x являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а w являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



- 30 де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому у являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, а z являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при відношенні (a):(b), що становить 1:4, або 2:3, або 3:2 або 4:1, з одержанням суміші полімерів; (ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів; і (iii) випарювання зазначеного розчинника.

- 40 Згідно з іншим варіантом реалізації даного винаходу, запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:



- 45 де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, а v, w і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:



- 50 де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а у і z являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні триблока до диблока, що становить 1:6, з одержанням суміші полімерів; додавання щонайменше одного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і випарювання зазначеного розчинника. В іншому аспекті у зазначеної біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу не є присутнім розчинник.

- 55 Згідно з іншим варіантом реалізації даного винаходу, запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

$$A_v-B_w-A_x,$$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

5  $C_y-A_z,$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні триблока до диблока, що становить 1:6, з одержанням суміші полімерів; додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів; і випарювання зазначеного розчинника. У даному аспекті даного винаходу в біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу не є присутнім розчинник.

10 Згідно з іншим варіантом реалізації даного винаходу, запропонований спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

$$A_v-B_w-A_x,$$

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v$ ,  $w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

20  $C_y-A_z,$

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, при відношенні триблока до диблока, що становить 1:6, або 2:3, або 3:2, або 4:1, або від 2:3 до 4:1, з одержанням суміші полімерів; додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку, один із яких являє собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або бупівакаїн, до зазначеної суміші полімерів; і випарювання зазначеного розчинника. У даному аспекті даного винаходу в біорозкладеній композиції для доставки лікарського засобу не є присутнім розчинник.

30 Органічний розчинник, який може бути використаний у способі, описаному в даному документі, вибраний з групи, що складається з: бензилового спирту, бензилбензоату, диметилового простого ефіру діетиленгліколя (дигліму), моноетилового простого ефіру діетиленгліколя (DEGMEE), диметилізосорбїду (DMI), диметилсульфоксиду (ДМСО), етилацетату, етилбензоату, етиллактату, ацетату моноетилового простого ефіру етиленгліколя, гліцеринформалю, метилетилкетону, метилізобутилкетону, N-етил-2-піролідону, N-метил-2-піролідону (NMP), піролідону-2, тетрагліколя, триацетину, трибутирину, трипропіоніну (tripro), або диметилового простого ефіру триетиленгліколя (тригліму) та їх сумішей.

40 Органічний розчинник присутній у кількості, що становить від 40 % до 74 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому аспекті даного винаходу органічний розчинник, який використовують для приготування біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу, є присутнім у кількості, що становить від 50 % до 60 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті розчинник, який використовують для приготування біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу, є присутнім у кількості, що становить від 60 % до 70 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. У ще одному аспекті розчинник, який використовують для приготування біорозкладеної системи доставки лікарського засобу, є присутнім у кількості, що становить від 30 % до 70 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції. В іншому варіанті реалізації даного винаходу органічний розчинник присутній у кількості, що становить від 30 % до 90 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

50 В якості прикладів, якщо активний початок являє собою медроксипрогестерону ацетат, використовують від 30 % до 70 % розчинника (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; якщо активний початок являє собою прогестерон, використовують від 40 % до 80 % розчинника (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; якщо активний початок являє собою циклоспорин, використовують від 55 % до 72,9 % розчинника (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; якщо активний початок являє собою левоноргестрел, використовують від 70 % до 90 % розчинника (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; а якщо активний початок являє собою основу бупівакаїну, використовується від 62,5 % до 80 % розчинника (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

60 Деякі mPEG-OH забруднені малою кількістю OH-PEG-OH. При реалізації способів згідно з даним винаходом і використанні забрудненого mPEG-OH кінцевий продукт буде являти собою

mPEG-PLA, забруднений малою кількістю PLA-PEG-PLA, що входить в обсяг даного винаходу. Дане забруднення становить менше 2 %.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування диблок- і триблок-співполімерів для одержання біорозкладеної композиції лікарського засобу. У цьому випадку біорозкладений триблок-співполімер має формулу:  $A_v-B_w-A_x$ , де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v, w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ . Складний полієфір може являти собою полімолочну кислоту (PLA), полікапролактон (PCL), полігліколеву кислоту (PGA) або полігідроксіалканоат (PHA). В одному з варіантів реалізації даного винаходу використовуваний складний полієфір являє собою полі(молочну) кислоту.

Далі триблок-співполімер поєднують з біорозкладеним диблок-співполімером, що має формулу:  $C_y-A_z$ , де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237. Зазначений складний полієфір може являти собою полімолочну кислоту (PLA), полікапролактон (PCL), полігліколеву кислоту (PGA), співполімер молочної та гліколевої кислот (PLGA) або полігідроксіалканоат (PHA). В одному з варіантів реалізації даного винаходу використовуваний складний полієфір являє собою полі(молочну) кислоту.

Далі зі зазначеними триблоком і диблоком поєднують фармацевтично активний початок.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування диблок- і триблок-співполімерів для одержання біорозкладеної композиції лікарського засобу. У цьому випадку біорозкладений триблок-співполімер має формулу:  $A_v-B_w-A_x$ , де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, а  $v, w$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, і  $v=x$  або  $v \neq x$ . Складний полієфір може являти собою полімолочну кислоту (PLA), полікапролактон (PCL), полігліколеву кислоту (PGA) або полігідроксіалканоат (PHA). В одному з варіантів реалізації даного винаходу використовуваний складний полієфір являє собою полі(молочну) кислоту.

Далі триблок-співполімер поєднують з біорозкладеним диблок-співполімером, що має формулу:  $C_y-A_z$ , де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь з блокованою кінцевою групою, а  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237. Зазначений складний полієфір може являти собою полімолочну кислоту (PLA), полікапролактон (PCL), полігліколеву кислоту (PGA), співполімер молочної та гліколевої кислот (PLGA) або полігідроксіалканоат (PHA). В одному з варіантів реалізації даного винаходу використовуваний складний полієфір являє собою полі(молочну) кислоту.

Далі зі зазначеними триблоком і диблоком поєднують гідрофобний фармацевтично активний початок, який може являти собою медроксипрогестерону ацетат, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон або основу бупівакаїну.

Відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеної композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8. В одному з варіантів реалізації даного винаходу відношення біорозкладеного триблок-співполімеру до біорозкладеного диблок-співполімеру СА вибрано з групи: 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7 і 1:8 або 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:11, 1:12, 1:13, 1:14, 1:15, 1:16, 1:17, 1:18 і 1:19. В іншому аспекті даного винаходу зазначене відношення триблока до диблока становить 1:6. Також воно може становити 3:2, або 2:3, або 4:1, або від 2:3 до 4:1.

Довжина ланцюга складного полієфіру визначається мольним відношенням складного полієфіру до етиленоксиду, яке становить від 0,5 до 3,5, або від 0,5 до 2,5, або від 0,5 до 22,3 для триблока та від 3 до 5, або від 2 до 6, або від 0,8 до 13 для диблока.

Маса поліетиленгліколя з блокованою кінцевою групою може перебувати в діапазоні від 100 Да до 2 кДа або від 164 Да до 2 кДа. Вона може перебувати в діапазоні від 100 до 300 Да або в діапазоні від 1 кДа до 2 кДа.

Розмір ланцюга поліетиленгліколя у біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу перебуває в діапазоні від 200 Да до 12 кДа, або він може перебувати в діапазоні від 400 Да до 12 кДа або від 194 Да до 12 кДа.

Був описаний ряд варіантів реалізації й/або аспектів даного винаходу. Проте, слід розуміти, що можуть бути зроблені різні модифікації даного винаходу без відступу від його сутності й обсягу.

Приклади



## Приклад 1- Синтез полімерів

Співполімери синтезували згідно зі способом, описаним у патенті США № 6350812, зміст якого включено в даний опис за допомогою посилання, з невеликими модифікаціями. Як правило, необхідну кількість PEG (для одержання триблок-співполімеру) або метокси-PEG (для одержання диблок-співполімеру) нагрівали при 65 °C і сушили під вакуумом протягом 2 годин у реакційній посудині. Додавали DL-лактид (відповідно до цільового мольного відношення LA/EO) і лактат цинку (1/1000 від кількості лактиду). Спочатку реакційну суміш дегідрували шляхом здійснення трьох циклів вакуум/N<sub>2</sub>. Реакційну суміш нагрівали при 140 °C і швидко дегазували під вакуумом. Реакцію проводили протягом чотирьох днів при 140 °C при постійному потоці азоту (0,2 бар (20 кПа)). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і її вміст розчиняли в ацетоні та далі піддавали осадженню етанолом. Потім отриманий продукт сушили при зниженому тиску. В отриманому продукті визначали вміст лактату за допомогою <sup>1</sup>H ЯМР. Описані в даному прикладі триблок-співполімери PLA-PEG-PLA були промарковані як P<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, де x являє собою розмір ланцюга PEG у кДа, а у являє собою мольне відношення LA/EO. Описані в даному прикладі диблок-полімери mPEG-PLA були промарковані як dP<sub>x</sub>R<sub>y</sub>, де x являє собою розмір ланцюга PEG у кДа, а у являє собою мольне відношення LA/EO.

## Приклад 2 – Одержання складу, специфічне для пептиду M53

Склади, описані в даному прикладі, були приготовлені на основі розчину полімерів в органічному розчиннику, що містить в якості лікарського засобу пептид M53, аналог глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Як правило, 0,4 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,57 грама біологічно сумісного розчинника при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Зазначений розчинник являв собою або єдиний розчинник, або комбінацію розчинників. Наступного дня до отриманого розчину полімерів додавали 20 мг лікарського засобу та проводили перемішування до повного розчинення. Якщо лікарський засіб був нерозчинний у даному розчиннику, одержували суспензію лікарського засобу в розчині полімерів. В якості альтернативи, лікарський засіб розчиняли або суспендували у біологічно сумісному розчиннику та потім додавали полімер(и). Склади перед застосуванням поміщали в шприци.

## Приклад 3 – Склади, які були приготовлені

У наступних прикладах 1 і 2 були приготовлені різні склади, які наведено в таблиці 1 для пептиду M53.

Таблиця 1

		M53	Триблок-співполімер (ТВ)						Диблок-співполімер (DB)						Розчинник 1		Розчинник 2	
N°	Відношення DB/ТВ	% (мас. / мас.)	% (мас./ мас.)	Маркування	Розмір PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% (мас./ мас.)	Маркування	Розмір PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Назва	% (мас./мас.)	Назва	% (мас./мас.)
10	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DEG MEE	46,0 %		
12	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DEG MEE	46,0 %		
21	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
23	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
34	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0 %		
45	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	DMI	46,0 %		
66	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
68	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		

Продовження таблиці 1

76	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДМС О	46,0 %		
78	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДМС О	46,0 %		
80	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Етил лакта т	46,0 %		
82	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Етил-лак-тат	46,0 %		
105	4,0	4,0	8,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R4	2	4,4	45	200	Диглі м	56,0 %		
116	4,0	4,0	8,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R4	2	4,4	45	200	Диглі м	56,0 %		
123	4,0	4,0	8,0 %	P3R 1	3	1,0	68	68	32,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМС О	56,0 %		
124	4,0	4,0	8,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМС О	56,0 %		
153	4,0	4,0	7,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	28,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМС О	61,0 %		
159	4,0	4,0	7,0 %	P12 R0.5	12	0,5	273	136	28,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМС О	44,0 %	Триацетин	17,0 %
169	5,7	2,0	6,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМС О	58,0 %		
177	5,7	2,0	7,5 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	42,5 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМС О	48,0 %		
198	9,0	4,0	4,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	36,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглі м	37,0 %	Tripco	19,0 %
200	9,0	2,0	5,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R3	2	3	45	136	ДМС О	48,0 %		
203	4,0	2,0	10,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	40,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	ДМС О	48,0 %		
207	5,7	4,0	6,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглі м	40,0 %	Tripco	16,0 %
209	4,0	2,0	9,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	36,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	ДМС О	53,0 %		
210	4,0	2,0	8,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	32,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	ДМС О	58,0 %		
221	9,0	4,0	5,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглі м	33,0 %	Tripco	13,0 %
224	5,7	2,0	6,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглі м	41,4 %	Tripco	16,6 %
225	9,0	2,0	5,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглі м	34,0 %	Tripco	13,6 %
230	5,7	2,0	7,5 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	42,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМС О	48,0 %		
234	5,7	2,0	6,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	34,0 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	Диглі м	41,4 %	Tripco	16,6 %
241	5,9	2,0	6,5 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	38,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМС О	53,0 %		
245	5,9	2,0	6,5 %	P2R 2	2	2	45	91	38,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМС О	53 %		
246	5,7	2,0	7,5 %	P2R 2	2	2	45	91	42,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМС О	48,0 %		
247	9,0	2,0	5,0 %	P2R 2	2	2	45	91	45,0 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМС О	48,0 %		
250	9,0	4,0	5,0 %	P6R 0.9	6	0,9	136	123	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглі м	33,2 %	Tripco	12,8 %

# Приклад 4 – Одержання складів ацетамінофену

В основі складів, описаних у даному прикладі, перебуває розчин полімерів, отриманих згідно з прикладом 1, в органічному розчиннику, що містить в якості лікарського засобу ацетамінофен.

- 5 Як правило, 0,4 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,55 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки.
- 10 Наступного дня до отриманого розчину полімерів додавали 50 мг ацетамінофену та проводили перемішування до повного розчинення. Склади перед застосуванням поміщали в шприци.

Компонентний склад різних складів наведений нижче в таблиці 2, при цьому використовуваний розчинник являє собою ДМСО.

На фігурах 7-26 представлені результати для даних складів, які демонструють усі можливі комбінації 15-и триблок-співполімерів з 20-ма диблок-співполімерами.

Таблиця 2

№ експ.	Відношення DB/ТВ	Триблок-співполімер (ТВ)						Диблок-співполімер (DB)						Розчинник	
		% (мас./мас.)	Маркування	PE G (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PE G	СП PLA	% (мас./мас.)	Маркування	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Назва	% (мас./мас.)
1	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
2	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
3	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
4	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
5	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
6	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
7	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
8	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
9	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
10	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
11	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
12	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
13	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
14	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
15	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
16	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
17	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
18	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
19	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
20	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
21	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
22	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
23	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
24	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
25	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
26	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
27	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
28	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
29	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
30	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
31	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
32	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
33	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
34	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
35	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
36	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
37	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %

Продовження таблиці 2

38	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
39	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
40	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
41	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
42	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
43	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
44	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
45	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
46	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
47	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
48	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
49	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
50	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
51	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
52	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
53	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
54	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
55	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
56	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
57	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
58	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
59	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
60	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
61	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
62	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
63	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
64	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
65	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
66	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
67	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
68	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
69	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
70	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
71	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
72	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
73	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
74	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
75	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
76	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
77	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
78	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
79	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
80	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
81	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
82	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
83	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
84	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
85	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
86	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
87	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
88	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
89	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
90	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
91	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
92	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
93	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %

Продовження таблиці 2

94	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
95	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
96	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
97	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
98	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
99	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
100	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
101	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
102	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
103	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
104	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
105	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
106	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
107	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
108	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
109	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
110	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
111	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
112	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
113	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
114	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
115	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
116	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
117	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
118	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
119	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
120	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
121	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
122	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
123	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
124	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
125	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
126	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
127	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
128	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
129	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
130	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
131	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
132	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
133	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
134	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
135	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
136	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
137	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
138	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
139	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
140	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
141	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
142	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
143	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
144	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
145	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
146	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
147	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
148	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
149	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %

Продовження таблиці 2

150	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
151	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
152	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
153	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
154	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
155	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
156	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
157	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
158	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
159	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
160	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
161	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
162	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
163	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
164	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
165	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
166	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
167	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
168	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
169	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
170	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
171	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
172	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
173	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
174	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
175	4,0	8 %	P0.2R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
176	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
177	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
178	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
179	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
180	4,0	8 %	P0.2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
181	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
182	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
183	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
184	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
185	4,0	8 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
186	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
187	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
188	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
189	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
190	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
191	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
192	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
193	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
194	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
195	4,0	8 %	P0.6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
196	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
197	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
198	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
199	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
200	4,0	8 %	P0.6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
201	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
202	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
203	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
204	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
205	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %

Продовження таблиці 2

206	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
207	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
208	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
209	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
210	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
211	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
212	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
213	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
214	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
215	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
216	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
217	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
218	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
219	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
220	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
221	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
222	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
223	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
224	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
225	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
226	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
227	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
228	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
229	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
230	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
231	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
232	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
233	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
234	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
235	4,0	8 %	P6R0.9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
236	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.2R6	0,2	5,8	3	17	ДМСО	55 %
237	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
238	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
239	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
240	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
241	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
242	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
243	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
244	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
245	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
246	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
247	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
248	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
249	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
250	4,0	8 %	P0.2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
251	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
252	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
253	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
254	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
255	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
256	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
257	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
258	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
259	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
260	4,0	8 %	P0.6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
261	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %

Продовження таблиці 2

262	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
263	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
264	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
265	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
266	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
267	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
268	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
269	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
270	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
271	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
272	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
273	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
274	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
275	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
276	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
277	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
278	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
279	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
280	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
281	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
282	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
283	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
284	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
285	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
286	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
287	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
288	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
289	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
290	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
291	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
292	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
293	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
294	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
295	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
296	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
297	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
298	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
299	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
300	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2R5	2,0	5,3	45	237	ДМСО	55 %
301	0,0	40 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	0 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
302	0,05	38 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	2 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
303	0,11	36 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	4 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
304	0,25	32 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	8 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
305	1,00	20 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	20 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
306	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
307	9,0	4 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	36 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
308	19,0	2 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	38 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
309	∞	0 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	40 %	dP0.4R6	0,4	5,8	7	42	ДМСО	55 %
310	0,0	40 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	0 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
311	0,05	38 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	2 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
312	0,11	36 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	4 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
313	0,25	32 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	8 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
314	1,00	20 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	20 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
315	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
316	9,0	4 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	36 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
317	19,0	2 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	38 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %



Продовження таблиці 2

318	∞	0 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	40 %	dP0.6R5	0,6	4,6	12	54	ДМСО	55 %
319	0,0	40 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	0 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
320	0,05	38 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	2 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
321	0,11	36 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	4 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
322	0,25	32 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	8 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
323	1,00	20 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	20 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
324	4,0	8 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
325	9,0	4 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	36 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
326	19,0	2 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	38 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
327	∞	0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	67	40 %	dP0.4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
328	0,0	40 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	0 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
329	0,05	38 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	2 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
330	0,11	36 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	4 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
331	0,25	32 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	8 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
332	1,00	20 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	20 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
333	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
334	9,0	4 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	36 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
335	19,0	2 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	38 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
336	∞	0 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	40 %	dP0.6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
337	0,0	40 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	0 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
338	0,05	38 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	2 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
339	0,11	36 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	4 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
340	0,25	32 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	8 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
341	1,00	20 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	20 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
342	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
343	9,0	4 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	36 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
344	19,0	2 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	38 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
345	∞	0 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	40 %	dP0.2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %

## Приклад 5 – Одержання складів бупренорфіну

- В основі складів, описаних у даному прикладі, перебуває розчин полімерів, отриманих згідно з прикладом 1, в органічному розчиннику, що містить в якості лікарського засобу бупренорфін. Як правило, 0,4 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,5 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня до отриманого розчину полімерів додавали 100 мг бупренорфіну та проводили перемішування до повного розчинення. Склади перед застосуванням поміщали в шприци.

- Для експериментів in vivo були вибрані три різних склади. Компонентний склад даних складів наведений нижче в таблиці 3. Склади вводили за допомогою підшкірної ін'єкції в міжлопатковий простір самців пацюків (200-250 г) при кінцевій дозі бупренорфіну 100 мг/кг. Періодично відбирали зразки крові й аналізували їх на предмет концентрації бупренорфіну за допомогою РХ/МС/МС.

Склади наведені нижче в таблиці 3.

Таблиця 3

№ експ.	Відношення DB/ТВ	Триблок-співполімер (ТВ)						Диблок-співполімер (DB)						Розчинник	
		% (мас./мас.)	Маркування	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% (мас./мас.)	Маркування	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Назва	% (мас./мас.)
1	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
2	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
3	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
4	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
5	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	40,0 %

Продовження таблиці 3

6	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	40,0 %
7	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	40,0 %
8	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	40,0 %
9	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	ДМСО	40,0 %
10	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	ДМСО	40,0 %
11	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	ДМСО	40,0 %
12	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R5	1	5,4	23	123	ДМСО	40,0 %
13	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
14	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
15	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
16	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
17	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
18	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
19	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
20	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
21	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
22	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
23	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
24	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
26	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	45,0 %
27	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	45,0 %
28	4,0	9,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	36,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	45,0 %
29	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	45,0 %
30	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	45,0 %
31	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	ДМСО	45,0 %
32	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	50,0 %
33	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	50,0 %
34	4,0	8,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	32,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	50,0 %
35	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	50,0 %
36	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	50,0 %
37	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP2R3	2	2,7	45	120	ДМСО	50,0 %
38	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
39	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
40	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
41	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
42	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	45,0 %
43	4,0	9,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	45,0 %
44	4,0	9,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	45,0 %
45	4,0	9,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	36,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	45,0 %
46	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
47	4,0	8,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
48	4,0	8,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
49	4,0	8,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
51	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	ДМСО	40,0 %
52	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	40,0 %
53	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	40,0 %
54	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R0.8	2	0,8	45	34	ДМСО	40,0 %
55	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2R2	2	1,5	45	68	ДМСО	40,0 %
56	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R8	0,35	7,9	8	63	ДМСО	40,0 %
57	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	40,0 %
58	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	40,0 %
59	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R0.8	2	0,8	45	34	ДМСО	40,0 %
60	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R2	2	1,5	45	68	ДМСО	40,0 %
61	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGM EE	40,0 %

Продовження таблиці 3

62	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	DEGM EE	40,0 %
63	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGM EE	40,0 %
64	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	DEGM EE	40,0 %
65	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGM EE	40,0 %
66	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGM EE	40,0 %
67	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Ди-глім	40,0 %
68	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0.4R10	0,35	9,8	8	78	Ди-глім	40,0 %
69	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	Ди-глім	40,0 %
70	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	Ди-глім	40,0 %
71	4,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	Ди-глім	40,0 %
72	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	Ди-глім	40,0 %
73	4,0	9,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	45,0 %
74	4,0	8,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
75	3,0	10,0 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	30,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
76	6,0	5,7 %	P0.4R8	0,4	7,7	9	70	34,3 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
77	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
78	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
79	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
80	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
81	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
82	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61	ДМСО	50,0 %
83	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	50,0 %
84	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	50,0 %
85	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	50,0 %
86	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	DEGM EE	40,0 %
87	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGM EE	50,0 %
88	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGM EE	50,0 %
89	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	DEGM EE	50,0 %
90	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	Ди-глім	40,0 %
91	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Ди-глім	50,0 %
92	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Ди-глім	50,0 %
93	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	Ди-глім	50,0 %
95	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
96	4,0	8,0 %	P0.4R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
97	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
98	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %

Результати для даних складів представлені на фігурах 30 і 31.

## Приклад 6 – Одержання складів респеридону

В основі складів, описаних у даному прикладі, перебуває розчин полімерів, отриманих згідно з прикладом 1, в органічному розчиннику, що містить в якості лікарського засобу респеридон. Як правило, 0,4 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,5 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня до отриманого розчину полімерів додавали 100 мг респеридону та проводили перемішування. Склади перед застосуванням поміщали в шприци.

Для експериментів *in vivo* були вибрані три різних склади. Компонентний склад даних складів наведений нижче в таблиці 4. Склади вводили за допомогою підшкірної ін'єкції в міжлопатковий простір самців пацюків (300 г) при кінцевій дозі респеридону 21 мг/кг. Періодично відбирали зразки крові й аналізували їх на предмет концентрації респеридону та 9-ОН-респеридону за допомогою РХ/МС/МС.

Склади наведені нижче в таблиці 4.

Таблиця 4

№ експ.	Відношення DB/TB	Рисп.	Триблок-співполімер (TB)						Диблок-співполімер (DB)						Розчинник	
		% (мас./мас.)	% (мас./мас.)	Маркування	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% (мас./мас.)	Маркування	PE G (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Назва	% (мас./мас.)
5	1,5	2,5 %	16,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	57,5 %
6	1,5	2,5 %	16,0 %	P2R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61,4	ДМСО	57,5 %
10	1,5	5,0 %	16,0 %	P2R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
11	1,5	5,0 %	16,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
12	1,5	5,0 %	16,0 %	P2R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP1R3	1	2,7	23	61,4	ДМСО	55,0 %
16	0,7	5,0 %	24,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	16,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	55,0 %
17	1,5	5,0 %	16,0 %	P3R2	3	2,3	68	156,8	24,0 %	dP2R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	55,0 %
19	1,5	5,0 %	16,0 %	P3R3	3	3,2	68	218,2	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
20	1,5	5,0 %	16,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	55,0 %
21	0,7	5,0 %	24,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	55,0 %
22	1,5	10,0 %	16,0 %	P2R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	50,0 %
23	1,5	10,0 %	16,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	50,0 %
25	0,7	10,0 %	24,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	16,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	50,0 %
26	1,5	10,0 %	16,0 %	P3R3	3	3,2	68	218,2	24,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	50,0 %
27	1,5	10,0 %	16,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	50,0 %
28	0,7	5,0 %	18,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	65,0 %
29	0,7	10,0 %	24,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	60,0 %
30	0,7	10,0 %	18,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	60,0 %
31	0,7	10,0 %	18,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	12,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	60,0 %
32	1,5	10,0 %	12,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	18,0 %	dP2R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	60,0 %
33	1,5	10,0 %	12,0 %	P3R3	3	3,2	68	218,2	18,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60,0 %
34	0,7	15,0 %	18,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	12,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	55,0 %
35	1,5	15,0 %	12,0 %	P2R2	2	2,3	45	104,5	18,0 %	dP2R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
36	0,7	15,0 %	18,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	12,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39,0	ДМСО	55,0 %
40	0,7	10,0 %	24,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60,0 %
41	0,7	10,0 %	18,0 %	P2R3	2	3,5	45	158,6	12,0 %	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60,0 %
42	0,7	10,0 %	24,0 %	P1R4	1	4,0	23	89,8	16,0 %	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60,0 %
43	0,7	10,0 %	24,0 %	P1R4	1	3,8	23	86,4	16,0 %	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60,0 %
44	0,7	10,0 %	24,0 %	P1R4	1	4,0	23	89,8	16,0 %	dP0.4R5	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60,0 %

Результати для даних складів представлені на фігурах 32 і 33.

## Приклад 7 – Одержання складів івермектину

В основі складів, описаних у даному прикладі, перебуває розчин полімерів, отриманих згідно з прикладом 1, в органічному розчиннику, що містить в якості лікарського засобу івермектин. Як правило, 0,4 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,55 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня до отриманого розчину полімерів додавали 100 мг івермектину та проводили перемішування. Склади перед застосуванням поміщали в шприци.

температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня до отриманого розчину полімерів додавали 50 мг івермектину та проводили перемішування до повного розчинення. Для експериментів *in vivo* були вибрані три різних склади. Компонентний склад даних складів наведений нижче в таблиці 5. Склади вводили за допомогою підшкірної ін'єкції в міжлопатковий простір самців собак (від 10 до 17 кг) при кінцевій дозі івермектину 0,6 мг/кг. Періодично відбирали зразки крові й аналізували їх на предмет концентрації івермектину за допомогою РХ/МС/МС.

Склади наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

		IVM	Триблок-співполімер (TB)							Диблок-співполімер (DB)					Розчинник	
№ експ.	Відношення DB/TB	% (мас./мас.)	% (мас./мас.)	Маркування	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% (мас./мас.)	Маркування	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Назва	% (мас./мас.)
9	1,7	5,0 %	15,0 %	P3R3	3	3,2	68	218	25,0 %	dP0.4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	55,0 %
10	1,7	5,0 %	15,0 %	P2R3	2	3,5	45	159	25,0 %	dP2R3	2	2,9	45	132	ДМСО	55,0 %
11	1,7	5,0 %	15,0 %	P2R5	2	5,3	45	241	25,0 %	dP2R2	2	2,3	45	105	ДМСО	55,0 %

#### Приклад 8 – Одержання складів медроксипрогестерону ацетату

В основі складів, описаних у даному прикладі, перебувають розчини полімерів, описаних у прикладі 1, в органічному розчиннику, що містять в якості лікарського засобу медроксипрогестерону ацетат. Як правило, 0,4 грама полімерів, що відповідають суміші диблок-і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,3 грама ДМСО або комбінації ДМСО та бензилового спирту при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня розчин полімерів фільтрували через фільтр 0,22 мкм, до профільтрованого розчину полімерів додавали 0,3 грама медроксипрогестерону ацетату та проводили перемішування до одержання гомогенної суспензії лікарського засобу. Склади перед застосуванням поміщали в шприци. Компонентний склад наведений нижче в таблиці 6. Склади вводили за допомогою підшкірної ін'єкції в міжлопатковий простір самок собак (від 11,4 до 14,1 кг). Періодично відбирали зразки крові й аналізували їх на предмет концентрації медроксипрогестерону ацетату за допомогою РХ/МС/МС із нижньою межею визначення 0,25 нг/мл. Результати наведені на фігурі 35.

Склади наведені в таблиці 6.

Таблиця 6

№ експ *	Маркування експ	Тип експеримента	Період (доба)	Тип лікарсько-го засобу	Вміст лік засобу %мас /мас )	Полімер % (мас /мас )	% полімеру 1 (ТРИБЛОК)		Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% полімеру 2 (ДИБЛОК)	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Розчинник 1	% розчинника 1 (мас /мас )	Розчинник 2	% розчинника 2 (мас /мас )	Час розчинення органічної фази
1	AR01 01	Кіна введення	9	Медросипрогестерон																	
2	AR02 01	Розчинність в розчиннику	28	Медросипрогестерон																	
3	AR03 01	Розчинність у буфері	4	Медросипрогестерон																	
4	AR04 01	Розчинність у буфері	15	Медросипрогестерон																	
5	AR05 01	Вивільнення in vitro	195	Медросипрогестерон	10%	35%	14%	1	3 95	23	89 8	21%	0 35	5 02	8	39 9	ДМСО	55%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
6	AR06 01	Вивільнення in vitro	195	Медросипрогестерон	20%	35%	14%	1	3 95	23	89 8	21%	0 35	5 02	8	39 9	ДМСО	45%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
7	AR07 01	Вивільнення in vitro	195	Медросипрогестерон	30%	35%	14%	1	3 95	23	89 8	21%	0 35	5 02	8	39 9	ДМСО	35%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
8	AR08 01	Вивільнення in vitro	195	Медросипрогестерон	10%	40%	16%	1	3 95	23	89 8	24%	0 35	5 02	8	39 9	ДМСО	50%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
9	AR09 01	Вивільнення in vitro	195	Медросипрогестерон	20%	40%	16%	1	3 95	23	89 8	24%	0 35	5 02	8	39 9	ДМСО	40%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
10	AR10 01	Вивільнення in vitro	195	Медросипрогестерон	30%	40%	16%	1	3 95	23	89 8	24%	0 35	5 02	8	39 9	ДМСО	30%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
11	AR01 01	Вивільнення in vitro	342	Медросипрогестерон	10%	40%	16%	2	3 49	45	156 6	24%	2	2 7	45	122 7	ДМСО	50%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
12	AR02 01	Вивільнення in vitro	342	Медросипрогестерон	20%	40%	16%	2	3 49	45	156 6	24%	2	2 7	45	122 7	ДМСО	40%			Перемішування протягом ночі

Продовження таблиці 6

13	B.03.01	Вивільнення in vitro	342	Медросипрогестерон	30%	40%	16%	2	3.49	45	158.6	24%	2	2.7	45	122.7	ДМСО	30%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
14	AR11.01	Вивільнення in vitro	146	Depot SMO Provera															
15	AR12.01	Вивільнення in vitro	189	Медросипрогестерон	20%	30%	12%	1	3.95	23	89.8	18%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	50%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
16	AR13.01	Вивільнення in vitro	189	Медросипрогестерон	20%	30%	18%	1	3.95	23	89.8	12%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	50%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
17	AR14.01	Вивільнення in vitro	189	Медросипрогестерон	20%	35%	21%	1	3.95	23	89.8	14%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	45%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
18	AR15.01	Вивільнення in vitro	189	Медросипрогестерон	20%	40%	24%	1	3.95	23	89.8	16%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	40%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
19	AR16.01	Вивільнення in vitro	189	Медросипрогестерон	20%	30%	18%	2	3.49	45	158.6	12%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	50%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
20	B.04.01	Вивільнення in vitro	336	Медросипрогестерон	20%	40%	24%	2	3.49	45	158.6	16%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	40%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
21	B.05.01	Вивільнення in vitro	336	Медросипрогестерон	20%	30%	12%	2	3.49	45	158.6	18%	2	2.7	45	122.7	ДМСО	50%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
22	B.06.01	Вивільнення in vitro	336	Медросипрогестерон	20%	35%	14%	2	3.49	45	158.6	21%	2	2.7	45	122.7	ДМСО	45%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
23	AR17.01	Вивільнення in vitro	182	Медросипрогестерон	20%	20%	8%	1	3.95	23	89.8	12%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	60%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
24	AR18.01	Вивільнення in vitro	182	Медросипрогестерон	20%	20%	12%	1	3.95	23	89.8	8%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	60%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
5	AR19.01	Вивільнення in vitro	182	Медросипрогестерон	20%	20%	16%	1	3.95	23	89.8	4%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	60%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі
26	AR20.01	Вивільнення	182	Медросипрогестерон	20%	20%	12%	2	3.49	45	158.6	8%	0.35	5.02	8	39.9	ДМСО	60%	Перемішування протом'юч при кімнатній температурі

Продовження таблиці 6

27	AR21 01	Вивільнення m vitro	182	Медроксипрогестерон	20%	20%	16%	2	3,49	45	158,6	4%	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
28	AR22 01	Вивільнення m vitro	182	Медроксипрогестерон	20%	20%	8%	2	3,49	45	158,6	12%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
29	ВJ07 01	Вивільнення m vitro	329	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
30	ВJ08 01	Вивільнення m vitro	329	Медроксипрогестерон	20%	20%	16%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
31	ВJ09 01	Вивільнення m vitro	329	Медроксипрогестерон	20%	30%	30%	2	3,49	45	158,6						ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
32	ВJ10 01	Вивільнення m vitro	55	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
33	ВJ11 01	Вивільнення m vitro	55	Медроксипрогестерон	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55%	прогестомноч при кліматичній температурі
34	ВJ12 01	Вивільнення m vitro	55	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	30%	прогестомноч при кліматичній температурі
35	ВJ13 01	Вивільнення m vitro	55	Медроксипрогестерон	30%	10%		2	2,7	45		10%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%	прогестомноч при кліматичній температурі
36	ВJ14 01	Вивільнення m vitro	309	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	30%	прогестомноч при кліматичній температурі
37	ВJ15 01	Вивільнення m vitro	309	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	45%	прогестомноч при кліматичній температурі
38	AR23 01	Вивільнення m vitro	191	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	30%	прогестомноч при кліматичній температурі
39	AR24 01	Вивільнення m vitro	191	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	45%	прогестомноч при кліматичній температурі



Продовження таблиці 6

40	AR25.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	191	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,3	45	150,0	8%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	30%	Бензиловий спирт	30%	при кімнатній температурі
41	VL16.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	49	Медроксипрогестерон	42%												ДМСО	58%			Перемішування протягом ночі при кімнатній температурі
42	VL17.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	267	Медроксипрогестерон	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55%			
43	AR26.01	Дослідження <i>in vivo</i>	165	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%			
44	AR27.01	Дослідження <i>in vivo</i>	165	Медроксипрогестерон	40%	5%	3%	2	3,49	45	158,6	2%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55%			
45	AR28.01	Дослідження <i>in vivo</i>	165	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	30%	Бензиловий спирт	30%	
46	AR29.01	Дослідження <i>in vivo</i>		Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,49	45	158,6	4%	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60%			
47	AR30.01	Дослідження <i>in vivo</i>	143	Медроксипрогестерон	20%	20%	12%	2	3,49	45	158,6	8%	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	30%	Бензиловий спирт	30%	
48	AR31.01	Дослідження <i>in vivo</i>	190	Медроксипрогестерон	20%	40%	16%	2	3,74	45	170,0	24%	2	2,34	45	106,4	ДМСО	40%			
49	AR32.01	Дослідження <i>in vivo</i>	115	Медроксипрогестерон	20%	10%	6%	2	3,74	45	170,0	4%	2	2,34	45	106,4	ДМСО	35%	Бензиловий спирт	35%	
50	AR33.01	Розчинність в розчиннику	2	Медроксипрогестерон																	
51	AR34.01	Крива введення	2	Медроксипрогестерон																	
52	AR35.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	111	Медроксипрогестерон	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	54,5%			
53	AR36.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	111	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	###	Бензиловий спирт	###	
54	AR37.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	111	Медроксипрогестерон	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	###	Бензиловий спирт	###	
55	AR38.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	111	Depot SubQ Provera																	
56	AR39.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	64	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	30,0%	Бензиловий спирт	30,0%	
57	AR40.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	64	Медроксипрогестерон	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	35,0%	Бензиловий спирт	35,0%	
58	AR41.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	96	Медроксипрогестерон	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	54,5%			
59	AR42.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	96	Медроксипрогестерон	40%	5%	3%	2	3,6	45	163,6	2%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	26,0%			
60	AR43.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	96	Медроксипрогестерон	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	###	Бензиловий спирт	###	
61	AR44.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	96	Медроксипрогестерон	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	20,5%	Бензиловий спирт	20,5%	
62	AR45.01	Розчинність в розчиннику	1	Медроксипрогестерон													ДМСО				
63	AR46.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	50	Медроксипрогестерон	30%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	30,0%	Бензиловий спирт	30,0%	
64	AR47.01	Вивільнення <i>in vitro</i>	50	Медроксипрогестерон	20%	10%	6%	2	3,6	45	163,6	4%	2	2,48	45	112,7	ДМСО	35,0%	Бензиловий спирт	35,0%	

## ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ: МЕДРОКСИПРОГЕСТЕРОН (МРА)

№ експ.°	Вміст лікарського засобу % (мас./мас.)	Полімер % (мас./мас.)	Відношення Pol1/Pol2	% Полімер 1	Маркування полімеру 1	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% Полімер 2	Маркування полімеру 2	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Розчинник 1	% Розчинник 1 (мас./мас.)	Розчинник 2	% Розчинник 2 (мас./мас.)
5	10%	35%	0,7	14%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	55,0%		
6	20%	35%	0,7	14%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	45,0%		
7	30%	35%	0,7	14%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	21%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	35,0%		
8	10%	40%	0,7	16%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	50,0%		
9	20%	40%	0,7	16%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	40,0%		
10	30%	40%	0,7	16%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	24%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	30,0%		
11	10%	40%	0,7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	50,0%		
12	20%	40%	0,7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	40,0%		
13	30%	40%	0,7	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	30,0%		
15	20%	30%	0,7	12%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	18%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	50,0%		
16	20%	30%	1,5	18%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	12%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	50,0%		

17	20%	35%	1,5	21%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	14%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	45,0%		
18	20%	40%	1,5	24%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	16%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	40,0%		
19	20%	30%	1,5	18%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	12%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	50,0%		
20	20%	40%	1,5	24%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	16%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	40,0%		
21	20%	30%	0,7	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	18%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	50,0%		
22	20%	35%	0,7	14%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	21%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	45,0%		
23	20%	20%	0,7	8%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	12%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	60,0%		
24	20%	20%	1,5	12%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	8%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	60,0%		
25	20%	20%	4,0	16%	P1R4	MIC180-C	1	4,0	23	90	4%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	60,0%		
26	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	60,0%		
27	20%	20%	4,0	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	60,0%		
28	20%	20%	0,7	8%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	12%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	60,0%		
29	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	60,0%		
30	20%	20%	4,0	16%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	60,0%		
32	30%	10%	1,5	6%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	60,0%		
33	40%	5%	1,5	3%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	2%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	55,0%		
34	30%	10%	1,5	6%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	4%	DP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	30,0%	Бензиловий спирт	30,0%
36	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	DP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	30,0%	Бензиловий спирт	30,0%

37	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP0.35R5	MIC173-C1	0,35	5,0	8	40	ДМСО	45,0%	Бензиловий спирт	15,0%
38	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	30,0%	Бензиловий спирт	30,0%
39	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	45,0%	Бензиловий спирт	15,0%
40	20%	20%	1,5	12%	P2R3	MIC205	2	3,3	45	150	8%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	30,0%	Бензиловий спирт	30,0%
41	42%																	ДМСО	58,0%		
42	40%	5%	1,5	3%	P2R3	MIC166-C	2	3,5	45	159	2%	dP2R3	MIC138-A	2	2,7	45	123	ДМСО	55,0%		
58	40%	5%	1,5	3%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	2%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	ДМСО	54,5%		
59	40%	5%	1,5	3%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	2%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	ДМСО	26,0%		
60	20%	10%	1,5	6%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	4%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	ДМСО	34,8%	Бензиловий спирт	34,8%
61	20%	10%	1,5	6%	P2R4	MIC227	2	3,6	45	164	4%	dP2R2	MIC226	2	2,5	45	113	ДМСО	20,5%	Бензиловий спирт	20,5%

#### Приклад 9 – Одержання складів прогестерону

В основі складів, описаних у даному прикладі, перебувають розчини полімерів, описаних у прикладі 1, в органічному розчиннику, що містять в якості лікарського засобу прогестерон. Як правило, 0,1 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному

- масовому співвідношенні, розчиняли в 0,6 грама ДМСО при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня розчин полімерів фільтрували через фільтр 0,22 мкм, до профільтованого розчину полімерів додавали 0,3 грама прогестерону та проводили перемішування до одержання гомогенної суспензії лікарського засобу. Склади перед застосуванням поміщали в шприци. Компонентний склад наведений нижче в таблиці 7.
- 5

Таблиця 7

№ експ.°	Вміст лікарського засобу % (мас./мас.)	Полімер % (мас./мас.)	Відношення Pol1/Pol2	% полімеру 1 – триблока	Маркування полімеру 1	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% полімеру 2 - диблока	Маркування полімеру 2	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Розчинник 1	% Розчинник 1 (мас./мас.)
2	20%	40%	0,7	16%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	24%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	40,0%
3	30%	10%	1,5	6%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	60,0%
4	20%	20%	1,5	12%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	8%	dP0,35R5	MIC251-C	0,35	5,4	8	43	ДМСО	60,0%
5	40%	5%	1,5	3,0%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	2,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	55,0%
6	30%	10%	1,5	6%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	4%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	60,0%
7	20%	10%	1,5	6,0%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	4,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	70,0%
10	40%	0%																ДМСО	60,0%
11	20%	0%																ДМСО	80,0%
12	40%	2,5%	1,5	1,5%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	159	1,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	57,5%
13	20%	5%	1,5	3,0%	P1R3	MIC239-C	2	3,5	45	158	2,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	75,0%

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ: ПРОГЕСТЕРОН

## Приклад 10 – Одержання складів левоноргестрелу

В основі складів, описаних у даному Прикладі, перебувають розчини полімерів, описаних у прикладі 1, в органічному розчиннику, що містять в якості лікарського засобу левоноргестрел. Як правило, 0,1 грам полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,7 грамах ДМСО при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня розчин полімерів фільтрували через фільтр 0,22 мкм, до профільтованого розчину полімеру додавали 0,2 грама левоноргестрелу та проводили перемішування до одержання гомогенної суспензії лікарського засобу. Склади перед застосуванням поміщали в шприци. Компонентний склад наведений нижче в таблиці 8.

Таблиця 8

9	8	7	6	5	4	№ експ.°
10%	10%	10%	20%	20%	20%	Вміст лікарського засобу % (мас./мас.)
10%	5%	0%	10%	5%	0%	Полімер % (мас./мас.)
1,5	1,5	-	1,5	1,5	-	Відношення Pol1/Pol2
6%	3%		6%	3%		% полімеру 1 - триблока
P2R3	P2R3		P2R3	P2R3		Маркування полімеру 1
MIC239-C	MIC239-C		MIC239-C	MIC239-C		Номер партії
2	2		2	2		PEG (кДа)
3,5	3,5		3,5	3,5		Відношення (LA/EO)
45	45		45	45		СП PEG
159	159		158	158		СП PLA
4%	2%		4%	2%		% полімеру 2 - диблока
dP2R2	dP2R2		dP2R2	dP2R2		Маркування полімеру 2
MIC238	MIC238		MIC238	MIC238		Номер партії
2	2		2	2		PEG (кДа)
2,3	2,3		2,3	2,3		Відношення (LA/EO)
45	45		45	45		СП PEG
106	106		106	106		СП PLA
ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО	ДМСО	Розчинник 1
85%	87,5%	90%	70%	75%	80%	% Розчинник 1 (мас./мас.)

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ: ЛЕВОНОРГЕСТРЕЛ

В основі складів, описаних у даному Прикладі, перебувають розчини полімерів, описаних у прикладі 1, в органічному розчиннику, що містять в якості лікарського засобу циклоспорин. Як правило, 0,15 грам полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,65 грамах ДМСО при кімнатній температурі протягом

ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня розчин полімерів фільтрували через фільтр 0,22 мкм, до профільтованого розчину полімеру додавали 0,2 грама циклоспорину та проводили перемішування до одержання гомогенної суспензії лікарського засобу. Склади перед застосуванням поміщали в шприци. Компонентний склад наведений нижче в таблиці 9.

Таблиця 9

№ експ.°	Вміст лікарського засобу % (мас./мас.)	Полімер % (мас./мас.)	Відношення Pol2/Pol1	% полімеру 1 - триблока	Маркування полімеру 1	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% полімеру 2 - диблока	Маркування полімеру 2	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Розчинник 1	% Розчинник 1 (мас./мас.)
12	5,0%	35,0%	4,0	7,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	60,0%
13	5,0%	35,0%	4,0	7,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	DR2R2	MIC245-C	2,0	2,5	45	111	ДМСО	60,0%
14	5,0%	35,0%	4,0	7,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	DR0,6R5	MIC187-C	0,55	5,1	12	60	ДМСО	60,0%
16	10,0%	35,0%	4,0	7,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	28,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	55,0%
17	12,8%	25,7%	4,0	5,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	20,7%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	61,5%
18	15,9%	20,1%	4,0	4,1%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	16,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	64,0%
19	17,7%	14,2%	4,0	2,9%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	11,3%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	68,1%
20	18,8%	9,4%	4,0	1,9%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	7,5%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	71,8%
21	21,1%	6,0%	4,0	1,2%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	4,8%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	72,9%
22	20,0%	10,0%	4,0	2,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	8,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	70,0%
23	20,0%	12,5%	4,0	2,5%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	10,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	67,5%
24	20,0%	15,0%	4,0	3,0%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	12,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	65,0%
25	20,0%	17,5%	4,0	3,5%	P1R4	MIC243-C	1,0	4,0	22	89	14,0%	DR1R4	MIC225-C	1,0	3,9	22	85	ДМСО	62,5%

ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ: ЦИКЛОСПОРИН



## Приклад 11 – Одержання складів бупівакаїну

В основі складів, описаних у даному Прикладі, перебувають розчини полімерів, описаних у прикладі 1, в органічному розчиннику, що містять в якості лікарського засобу основу бупівакаїну. Як правило, 0,1 грама полімерів, що відповідають суміші диблок- і триблок-співполімерів у певному масовому співвідношенні, розчиняли в 0,75 грама ДМСО при кімнатній температурі протягом ночі при постійному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня розчин полімерів фільтрували через фільтр 0,22 мкм, до профільтованого розчину полімерів додавали 0,15 грама основи бупівакаїну та проводили перемішування до одержання гомогенної суспензії лікарського засобу. Склади перед застосуванням поміщали в шприци. Компонентний склад наведений нижче в таблиці 10.

Таблиця 10

№ експ.°	Вміст лікарського засобу % (мас./мас.)	Полімер % (мас./мас.)	Відношення Pol1/Pol2	% Полімер 1	Полімер 1 - Триблок маркування	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	% полімеру 2 - диблока	Маркування полімеру 2	Номер партії	PEG (кДа)	Відношення (LA/EO)	СП PEG	СП PLA	Розчинник 1	% Розчинник 1 (мас./мас.)
2	1%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MC243-C	1	4,0	23	91	10%	RP0,35R6	MC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	69,0%
3	1%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MC243-C	1	4,0	23	91	10%	RP2R2	MC238	2	2,3	45	106	ДМСО	69,0%
4	1%	30,0%	2,0	20%	P2R3	MC239-C	2	3,5	45	158	10%	RP0,35R6	MC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	69,0%
5	1%	30,0%	2,0	20%	P2R3	MC239-C	2	3,5	45	158	10%	RP2R2	MC238	2	2,3	45	106	ДМСО	69,0%
6	1%	30,0%	2,0	20%	P3R2	MC195-C	3	1,9	68	128	10%	RP0,35R6	MC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	69,0%
7	1%	30,0%	2,0	20%	P3R2	MC195-C	3	1,9	68	128	10%	RP2R2	MC238	2	2,3	45	106	ДМСО	69,0%
9	5,0%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MC243-C	1	4,0	23	91	10%	RP0,35R6	MC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	65,0%
10	1,3%	30,0%	1,0	15%	P1R4	MC243-C	1	4,0	23	91	15%	RP0,35R6	MC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	68,7%
11	1,3%	30,0%	2,0	20%	P1R4	MC243-C	1	4,0	23	91	10%	RP1R4	MC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	68,7%
12	1,3%	30,0%	1,0	15%	P1R4	MC243-C	1	4,0	23	91	15%	RP1R4	MC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	68,7%

СКЛАДИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ - БУПІВАКАІНУ (ВУРІ)



Продовження таблиці 10

13	1,3%	30,0%	2,0	20%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	10%	dp0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	68,7%
14	1,3%	30,0%	1,0	15%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	15%	dp0.35R6	MIC207-C	0,35	5,8	8	46	ДМСО	68,7%
15	1,3%	30,0%	2,0	20%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	10%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	68,7%
16	1,3%	30,0%	1,0	15%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	15%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	68,7%
30	5,0%	30,0%	2,0	20,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10,0%	dp0.35R5	MIC251-C	0,35	5,4	8	43	ДМСО	65,0%
31	1,0%	30,0%	2,0	20,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	69,0%
32	1,0%	30,0%	2,0	20,0%	P2R2	MIC230	2	2,4	45	110	10,0%	dp0.35R5	MIC251-C	0,35	5,4	8	43	ДМСО	69,0%
33	5,0%	30,0%	1,0	15,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	15,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	65,0%
34	10,0%	30,0%	1,0	15,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	15,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	60,0%
35	10,0%	25,0%	1,0	12,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	12,5%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	65,0%
36	12,5%	25,0%	1,0	12,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	12,5%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	62,5%
37	10,0%	20,0%	1,0	10,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	70,0%
38	12,5%	20,0%	1,0	10,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	67,5%
39	15,0%	20,0%	1,0	10,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	10,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	65,0%
40	15,0%	20,0%	2,0	13,3%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	6,7%	dp2R3	MIC252-C	2	3,0	45	135	ДМСО	65,0%
41	12,5%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	72,5%
42	10,0%	10,0%	1,0	5,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	80,0%
43	12,5%	10,0%	1,0	5,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5,0%	dp1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	77,5%

Продовження таблиці 10

44	15,0%	10,0%	1,0	5,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5,0%	dP1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	75,0%
45	12,5%	15,0%	2,0	10,0%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	5,0%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	72,5%
46	15,0%	10,0%	2,0	6,7%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	3,3%	dP2R2	MIC238	2	2,3	45	106	ДМСО	75,0%
47	10,0%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dP1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	75,0%
48	11,0%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dP1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	74,0%
49	12,0%	15,0%	1,0	7,5%	P1R4	MIC243-C	1	4,0	23	91	7,5%	dP1R4	MIC225-C	1	3,9	23	88	ДМСО	73,0%

Приклад 12 – Можливість введення різних композицій за допомогою ін'єкції

Для різних складів визначали можливість їх введення за допомогою ін'єкції, використовуючи склади з різними відношеннями триблока (TB) до диблока (DB). Готовили різні розчини в ДМСО на основі суміші триблок-співполімеру P6R1(TB) і диблок-співполімеру dP2R4(DB).

У даних експериментах з визначення в'язкості використовували відношення полімер/маса складу, що становить 50 % (мас. %/мас. %). Відношення мас. %/мас. % триблока до диблока, які використані в даному експерименті, були наступними: 50 мас. %:0 мас. %, 45 мас. %:5 мас. %, 20 мас. %:5 мас. %, 35 мас. %:15 мас. %, 15 мас. %:10 мас. %, 25 мас. %:25 мас. %, 10 мас. %:15 мас. %, 15 мас. %:35 мас. %, 5 мас. %:20 мас. %, 5 мас. %:45 мас. % і 0 мас. %:50 мас. %.

Результати з дослідження можливості введення за допомогою ін'єкції наведені на фігурі 3.

Приклад 13 – Дослідження відносно вивільнення *in vitro*

100-500 мг складу додавали до 20-50 мл фізіологічного буфера. Використовуваний фізіологічний буфер являв собою буфер KRT, що містить 50 мл розчину Кребса-Рінгера/ трис (KRT) з pH 7,4, який являє собою 143 мМ хлорид натрію, 5,1 мМ хлорид калію, 2,7 мМ хлорид кальцію, 1,34 мМ сульфат магнію, 25 мМ трис-Cl з pH 7,4 і 0,1 % азид натрію. Після введення розчинник дифундував зі складу, а полімер, що залишився, у водному середовищі утворював твердий біорозкладений імплантат.

Щоб підтримувати умови достатнього розведення (для вивільнення лікарського засобу) середовище для вивільнення підтримували при постійному струшуванні зі швидкістю 180 об/хв (апарат Unimax 1010, Heidolph) при 37 °C. У задані інтервали часу середовище відбирали й аналізували за допомогою ВЕРХ. Кількість вивільненого зі складу аналога ГПП-1, пептиду M53, розраховували за каліброваною кривою. Концентрація M53 перебувала в діапазоні від 0 до 5 мг/мл або в діапазоні від 0 до 200 мкг/мл.

Результати наведені на фігурі 4 і фігурі 5. На фігурі 5 представлена швидкість вивільнення для складів 177, 224, 225, 246 і 250, наведених у таблиці 1, а на фігурі 4 наведене сумарне вивільнення лікарського засобу зі зазначених складів.

Якщо зазначений аналог ГПП-1 був включений у розчин полімеру, при затвердінні він виявлявся інкапсульованим у полімерну матрицю. Таким чином, лікарський засіб далі вивільнявся або шляхом дифузії всередині матриці, або шляхом біологічного розкладання матриці.

Приклад 14 – Дослідження фармакокінетики

Було проведено дослідження декількох складів у фармакокінетичному дослідженні на пацюках. Композиції, які містять 1 мг лікарського засобу на тварину, що відповідають складам 177, 224, 225, 246 і 250, представленим у таблиці 1, підшкірно вводили пацюкам. Зразки крові відбирали у пробірки з ЕДТА в різні моменти часу, центрифугували та відбирали плазму для кожного моменту часу. Зразки плазми аналізували за допомогою РХ/МС/МС і визначали вміст лікарського засобу. Результати представлені в нг/мл плазми залежно від часу.

Результати одного фармакокінетичного дослідження наведені на фігурі 6. Як показано на даній фігурі, у трьох з п'яти складів концентрація лікарського засобу в плазмі зберігається вище 0,1 нг/мл протягом більше ніж 28 днів, і при цьому відбувається помірний первинний викид лікарського засобу на рівні нижче 30 нг/мл.

Приклад 15 – Рівні глюкози в крові

Рівні глюкози в крові у пацієнтів, що страждають діабетом 2го типу, вимірювали перед лікуванням. У даному дослідженні використовували контрольну групу, яку не піддавали лікуванню. Пацієнтів будь-якої статі включали в дане дослідження за умови того, що вони мають діабет 2го типу, і їх вік становить від 35 до 60 років.

Аналог ГПП-1 вводили в склади згідно з прикладами 1 і 2, і склад мав хімічні характеристики, що відповідають складу номер 230 у таблиці 1. Далі отриману ін'єктовану рідину вводили декільком пацієнтам у дозі 8 мг/мл. Контрольна група одержувала фосфатно-буферний сольовий розчин (PBS).

Кількісні рівні цукру та фруктозаміну в крові вимірювали протягом періоду, що становить 30 днів, два рази на тиждень, до їжі та через 2 години після їжі. Вимірювали кількість глюкози в крові після лікування, і результати усереднювали. Значення наведені в таблиці 11:

Таблиця 11

Номер тижня	Номер пацієнта	Рівень глюкози в крові до їжі в ммоль/л	Рівень глюкози в крові після їжі в ммоль/л	Фруктозамін, мкмоль
До лікування	1	150	190	300
	2	130	175	320
	3	200	230	330
	4	220	240	360
1	1	90	150	280
	2	98	110	290
	3	120	160	330
	4	215	240	365
2	1	92	120	275
	2	95	100	287
	3	118	158	300
	4	210	230	370
3	1	92	110	270
	2	98	101	275
	3	115	155	280
	4	211	222	385
4	1	93	110	260
	2	85	100	260
	3	110	150	265
	4	223	244	365

Результати для рівнів глюкози до їжі в нормі перебувають у діапазоні від 80 до 120 ммоль/л. Результати для рівнів глюкози після їжі в нормі повинні становити 160 ммоль/л або менше. Рівні фруктозаміну в нормі становлять менше 265. Значення від 265 до 280 означає відмінне регулювання глюкози в крові; від 280 до 500 означає гарне регулювання глюкози в крові; від 320 до 340 означає задовільне регулювання глюкози в крові; і більше 350 означає погане регулювання глюкози в крові.

Пацієнту 4 вводили плацебо.

Дані результати показують, що при введенні біорозкладені композиції для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом є ефективними відносно лікування діабету 2го типу.

Незважаючи на те, що даний винахід був описаний у відношенні різних кращих варіантів його реалізації, фахівцю в даній області техніки очевидно, що без виходу за рамки обсягу даного винаходу можуть бути зроблені різні модифікації, заміни, пропуски та зміни. Відповідно, передбачається, що обсяг даного винаходу обмежений обсягом формули винаходу, включаючи еквіваленти пунктів формули винаходу.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

$(\text{полімолочна кислота})_v - (\text{поліетиленгліколь})_w - (\text{полімолочна кислота})_x$ ,

де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а  $w$  являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і

(б) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

$(\text{метоксиполіетиленгліколь})_y - (\text{полімолочна кислота})_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, де  $y$  перебуває в діапазоні від 3 до 45, а  $z$  перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (б) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 3:2 до 1:19; і

(с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, при цьому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок присутній у кількості, що становить від 21,1 до 40 % (мас. %/мас. %).

2. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу за п. 1, в якій вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок являє собою одне з наступних: рисперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, основу бупівакаїну або медроксипрогестерону ацетат.

5 3. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(a) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетиленгліколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і v=x або v≠x;

10 при цьому v і x являють собою число повторюваних ланок лактилу або лактоїлу, а w являє собою число повторюваних ланок етиленгліколя, і v=x або v≠x; і

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетиленгліколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

15 де у і z являють собою число повторюваних ланок, де у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, причому у являє собою число повторюваних ланок етиленгліколя, а z являє собою число повторюваних ланок лактилу або лактоїлу, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру СА (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 3:2 до 1:19; і

20 (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, при цьому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок присутній у кількості, що становить від 21,1 до 40 % (мас. %/мас. %).

4. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу за п. 3, в якій вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок являє собою одне з наступних: рисперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, основу бупівакаїну або медроксипрогестерону ацетат.

25 5. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(a) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетиленгліколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

30 де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і v=x або v≠x; і

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетиленгліколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

35 де у і z являють собою число повторюваних ланок, причому у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 3:2 до 1:19; і

(c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, при цьому вказаний щонайменше один гідрофобний активний початок являє собою часткову суспензію.

40 6. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу за п. 5, в якій вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок являє собою одне з наступних: рисперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, бупівакаїн або медроксипрогестерону ацетат.

7. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

45 (a) біорозкладений триблок-співполімер, що присутній у кількості, яка становить від 3,0 до 45 % (мас. %/мас. %) або від 2 до 45 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетиленгліколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273; і

50 (b) біорозкладений диблок-співполімер, що присутній у кількості, яка становить від 8,0 до 50 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, що має формулу:

(метоксиполіетиленгліколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

55 де у і z являють собою число повторюваних ланок, причому у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (a) до біорозкладеного диблок-співполімеру (b) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 3:2 до 1:19; і

(c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, що присутній у кількості від 21,1 до 40 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції, і органічний розчинник.

60 8. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу за п. 7, в якій вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок являє собою одне з

наступних: ризперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, бупівакаїн або медроксипрогестерону ацетат.

9. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу за п. 1 або п. 7, де мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду в зазначеній композиції становить від 0,5 до 3,5, або від 0,5 до 2,5, або від 0,5 до 22,3 для триблок-співполімеру, і від 2 до 6, або від 0,8 до 13, або від 3 до 5 для диблок-співполімеру.

10. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу за п. 1 або п. 7, де зазначена композиція являє собою ін'єктовану рідину, яка при введенні в організм тварини або рослини перетворюється в затверділий імплантат.

11. Спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

$(\text{полімолочна кислота})_v\text{-(поліетиленгліколь)}_w\text{-(полімолочна кислота)}_x$ ,

де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а  $w$  являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$(\text{метоксиполіетиленгліколь})_y\text{-(полімолочна кислота)}_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, де  $y$  перебуває в діапазоні від 3 до 45, а  $z$  перебуває в діапазоні від 7 до 327, при співвідношенні від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів; і

(ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів, при цьому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок присутній у кількості, що становить від 21,1 до 40 % (мас. %/мас. %).

12. Спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу за п. 11, у якому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок, що додається до зазначеної суміші полімерів, являє собою одне з наступних: ризперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, бупівакаїн або медроксипрогестерону ацетат.

13. Спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

$(\text{полімолочна кислота})_v\text{-(поліетиленгліколь)}_w\text{-(полімолочна кислота)}_x$ ,

де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а  $w$  являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, при цьому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$(\text{метоксиполіетиленгліколь})_y\text{-(полімолочна кислота)}_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, де  $y$  перебуває в діапазоні від 3 до 45, а  $z$  перебуває в діапазоні від 7 до 327, при співвідношенні від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів;

(ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів, при цьому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок присутній у кількості, що становить від 21,1 % до 40 % (мас. %/мас. %); і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

14. Спосіб за п. 13, у якому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок являє собою одне з наступних: ризперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, бупівакаїн або медроксипрогестерону ацетат.

15. Спосіб одержання біорозкладеної композиції для доставки лікарського засобу, який включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладеного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:

$(\text{полімолочна кислота})_v\text{-(поліетиленгліколь)}_w\text{-(полімолочна кислота)}_x$ ,

де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а  $w$  являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних складноефірних ланок, а  $w$  являє собою число повторюваних етиленоксидних ланок, причому  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і (b) біорозкладеного диблок-співполімеру, що має формулу:

$(\text{метоксиполіетиленгліколь})_y\text{-(полімолочна кислота)}_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, де  $y$  перебуває в діапазоні від 3 до 45, а  $z$  перебуває в діапазоні від 7 до 327, причому  $y$  являє собою число повторюваних етиленоксидних

ланок, а z являє собою число повторюваних складноефірних ланок, при співвідношенні від 3:2 до 1:19, з одержанням суміші полімерів;

(ii) додавання щонайменше одного гідрофобного фармацевтично активного початку до зазначеної суміші полімерів, при цьому вказаний щонайменше один гідрофобний активний початок являє собою часткову суспензію; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

16. Спосіб за п. 15, у якому вказаний щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок являє собою одне з наступних: рисперидон, івермектин, левоноргестрел, циклоспорин, прогестерон, бупівакаїн або медроксипрогестерону ацетат.

17. Спосіб за будь-яким із пп. 11-16, у якому органічний розчинник присутній у кількості, що становить від 40 до 74 % (мас. %/мас. %), або від 30 до 70 % (мас. %/мас. %), або від 26 до 90 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції.

18. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетилєнглїколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і v=x або v≠x; і

(б) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетилєнглїколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

де у і z являють собою число повторюваних ланок, де у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому відношення біорозкладеного триблок-співполімеру (а) до біорозкладеного диблок-співполімеру (б) у зазначеній біорозкладеній композиції лікарського засобу становить від 2,0 до 4,0; і

(с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

19. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетилєнглїколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і v=x або v≠x; і

(б) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетилєнглїколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

де у і z являють собою число повторюваних ланок, де у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, причому зазначені співполімери присутні у кількості від 2,5 до 17,5 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; і

(с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

20. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетилєнглїколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і v=x або v≠x; і

(б) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетилєнглїколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

де у і z являють собою число повторюваних ланок, причому у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому зазначений триблок-співполімер присутній у кількості від 1,2 до 2,9 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; і

(с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

21. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетилєнглїколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де v і x являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а w являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і v=x або v≠x; і

(б) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетилєнглїколь)<sub>y</sub>-(полімолочна кислота)<sub>z</sub>,

де у і z являють собою число повторюваних ланок, причому у перебуває в діапазоні від 3 до 45, а z перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому зазначений диблок-співполімер присутній у кількості від 1,0 до 7,5 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; і

(с) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

22. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

(а) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота)<sub>v</sub>-(поліетилєнглїколь)<sub>w</sub>-(полімолочна кислота)<sub>x</sub>,

де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а  $w$  являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і  
(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

(метоксиполіетиленгліколь) $_y$ -(полімолочна кислота) $_z$ ,

5 де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, причому  $y$  перебуває в діапазоні від 3 до 45, а  $z$  перебуває в діапазоні від 7 до 327, додатково містить органічний розчинник, який присутній у кількості від 75 до 87,5 % (мас. %/мас. %) від загальної маси композиції; і

(c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.

23. Біорозкладена композиція для доставки лікарського засобу, яка містить:

10 (a) біорозкладений триблок-співполімер, що має формулу:

(полімолочна кислота) $_v$ -(поліетиленгліколь) $_w$ -(полімолочна кислота) $_x$ ,

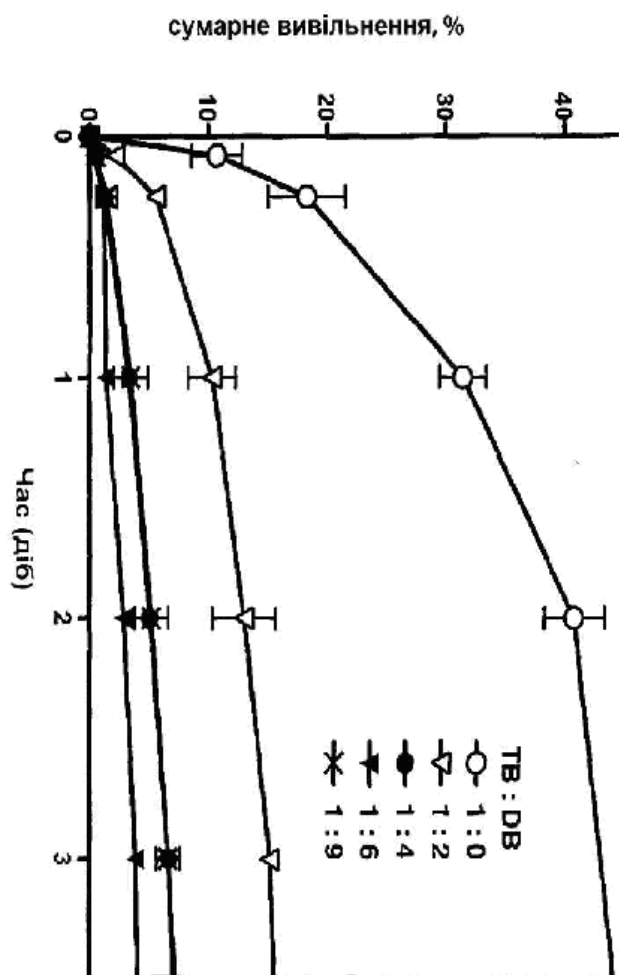
де  $v$  і  $x$  являють собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 24 до 682, а  $w$  являє собою число повторюваних ланок, що перебуває в діапазоні від 4 до 273, і  $v=x$  або  $v \neq x$ ; і

(b) біорозкладений диблок-співполімер, що має формулу:

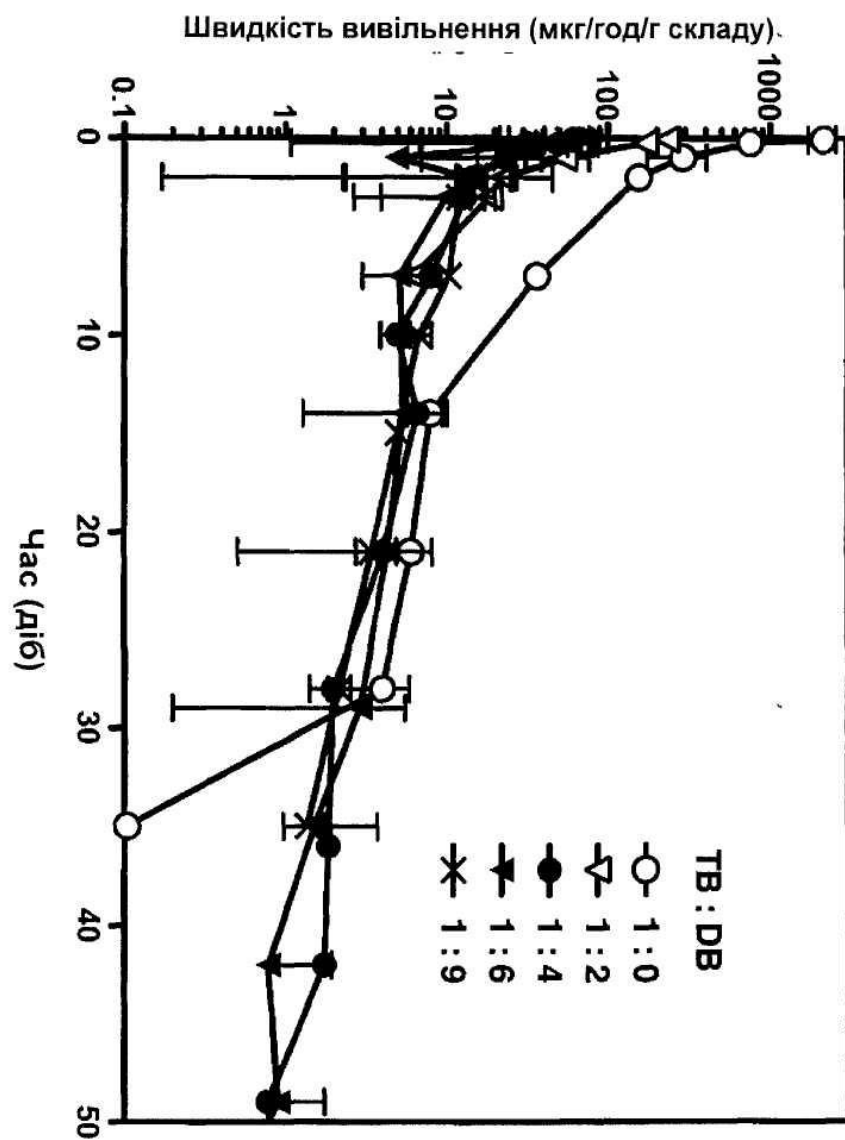
15 (метоксиполіетиленгліколь) $_y$ -(полімолочна кислота) $_z$ ,

де  $y$  і  $z$  являють собою число повторюваних ланок, причому  $y$  перебуває в діапазоні від 3 до 45, а  $z$  перебуває в діапазоні від 7 до 327, при цьому мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду в зазначеній композиції становить від 3,5 до 4,0 для триблок-співполімеру і від 2,3 до 5,0 для диблок-співполімеру; і

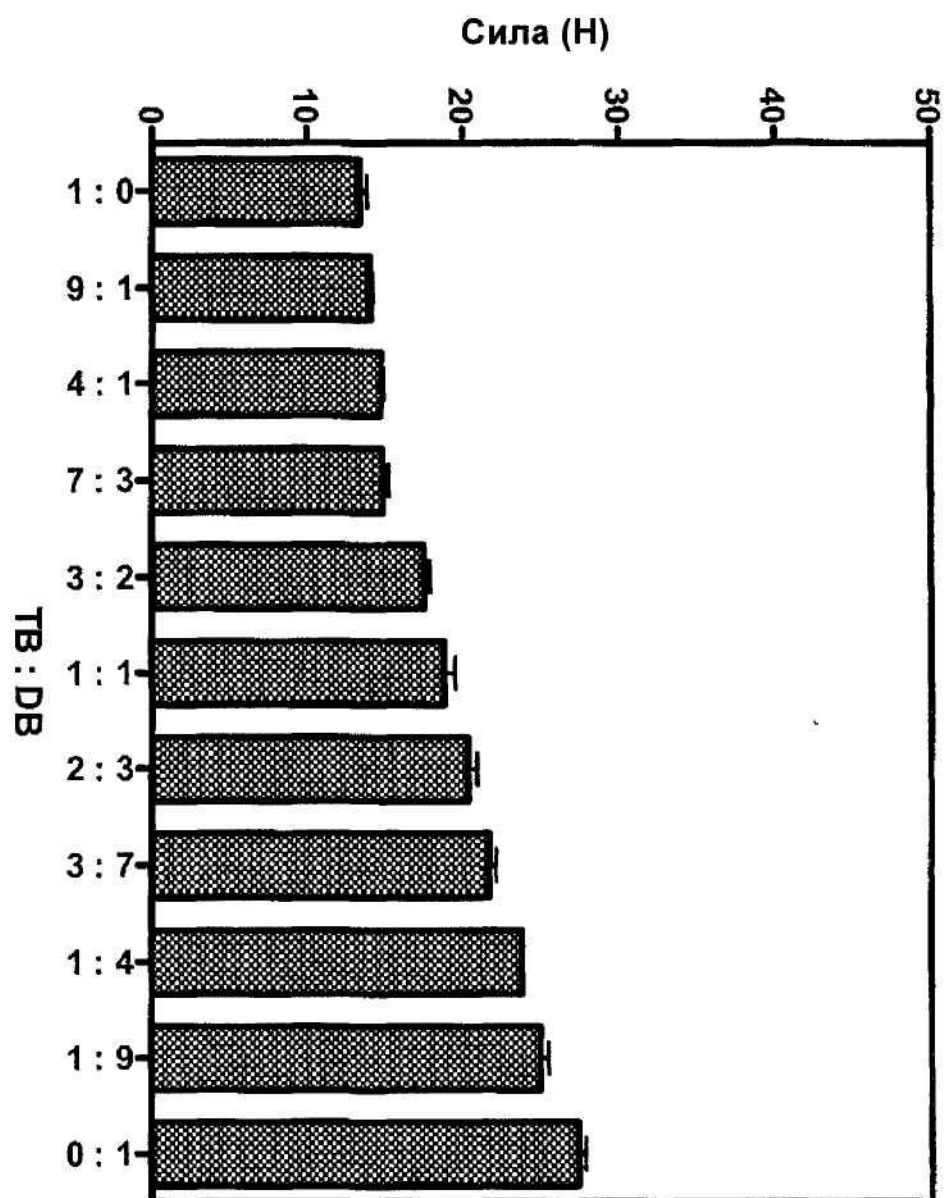
20 (c) щонайменше один гідрофобний фармацевтично активний початок.



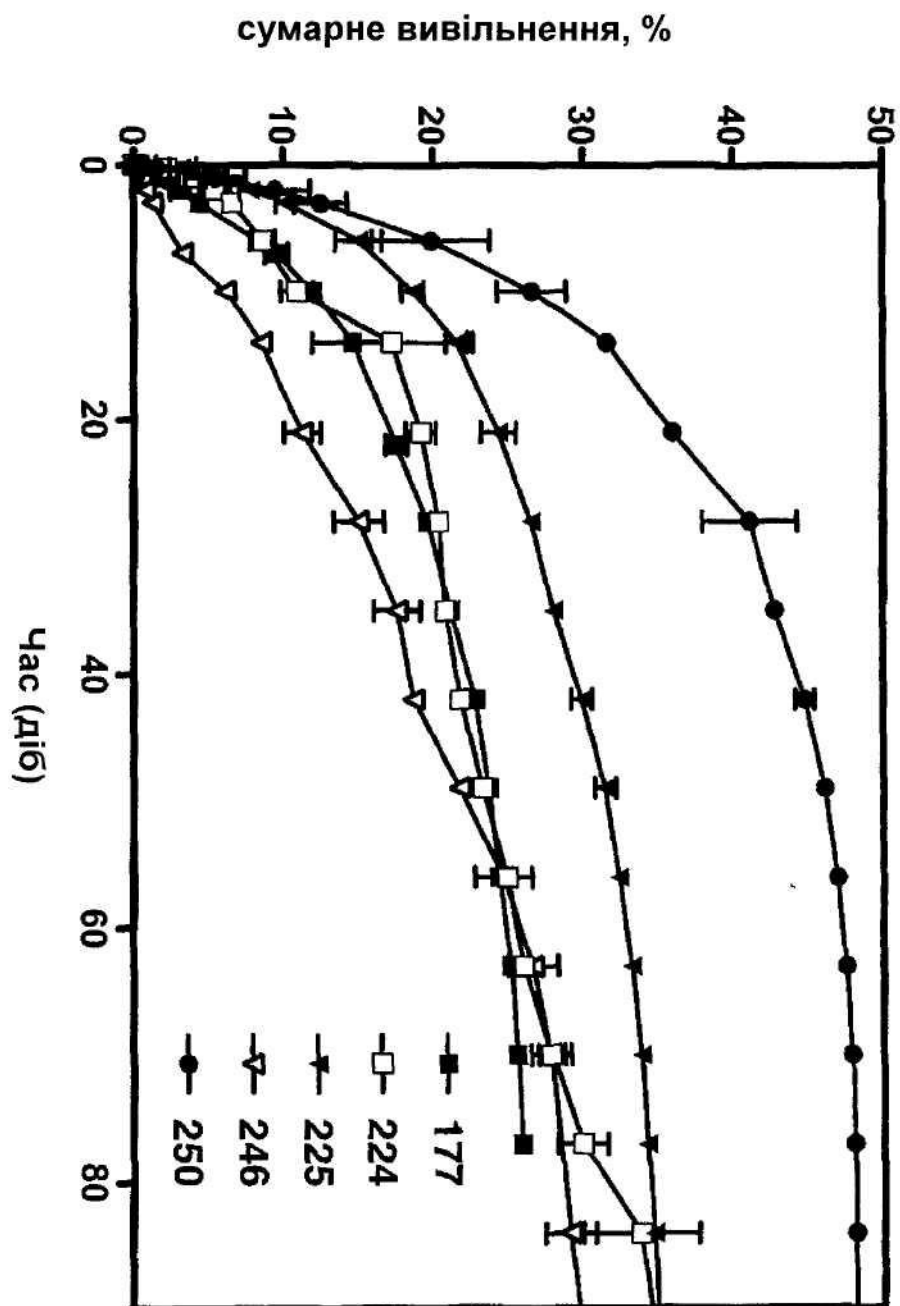




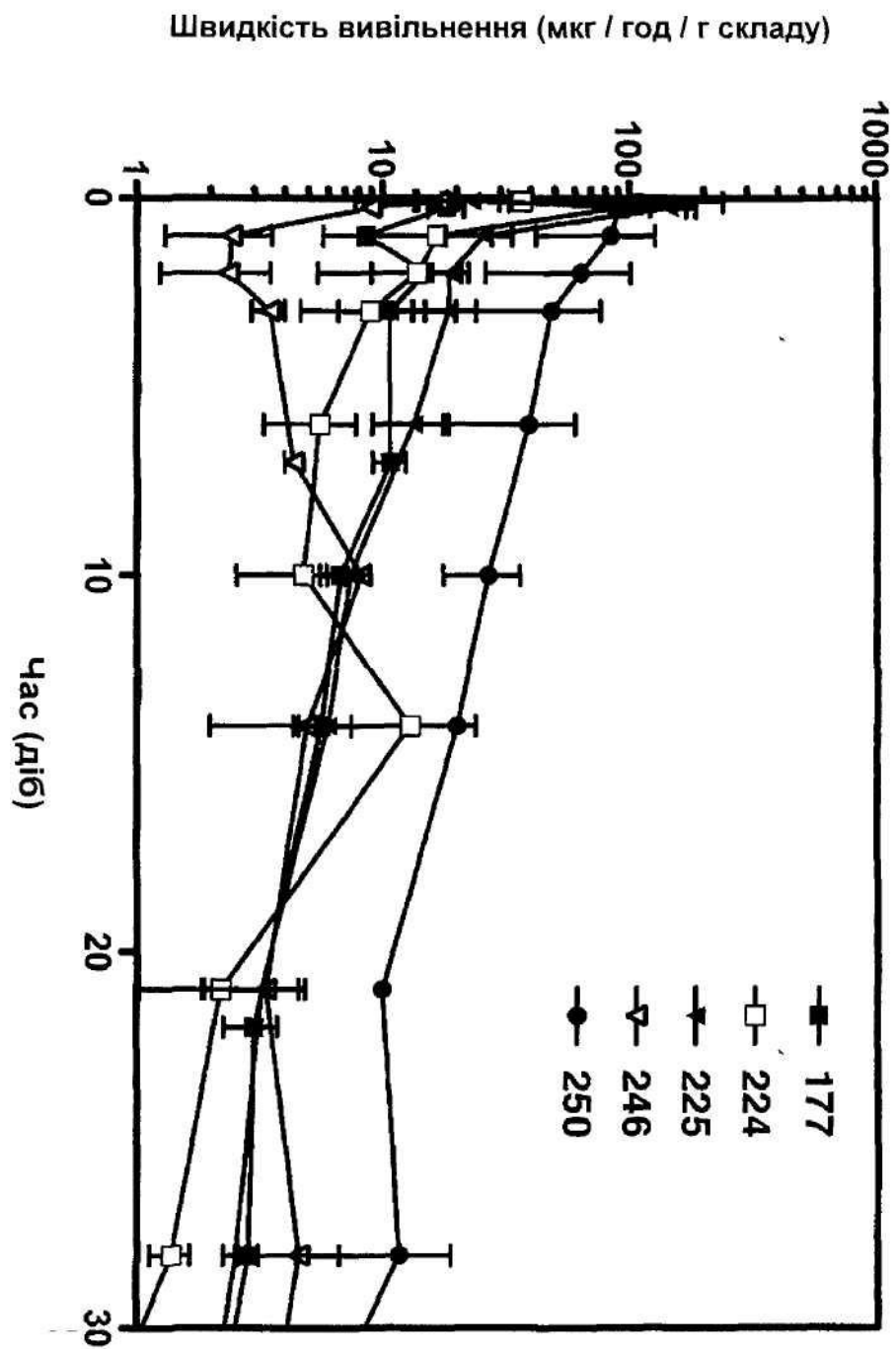
ФІГУРА 2



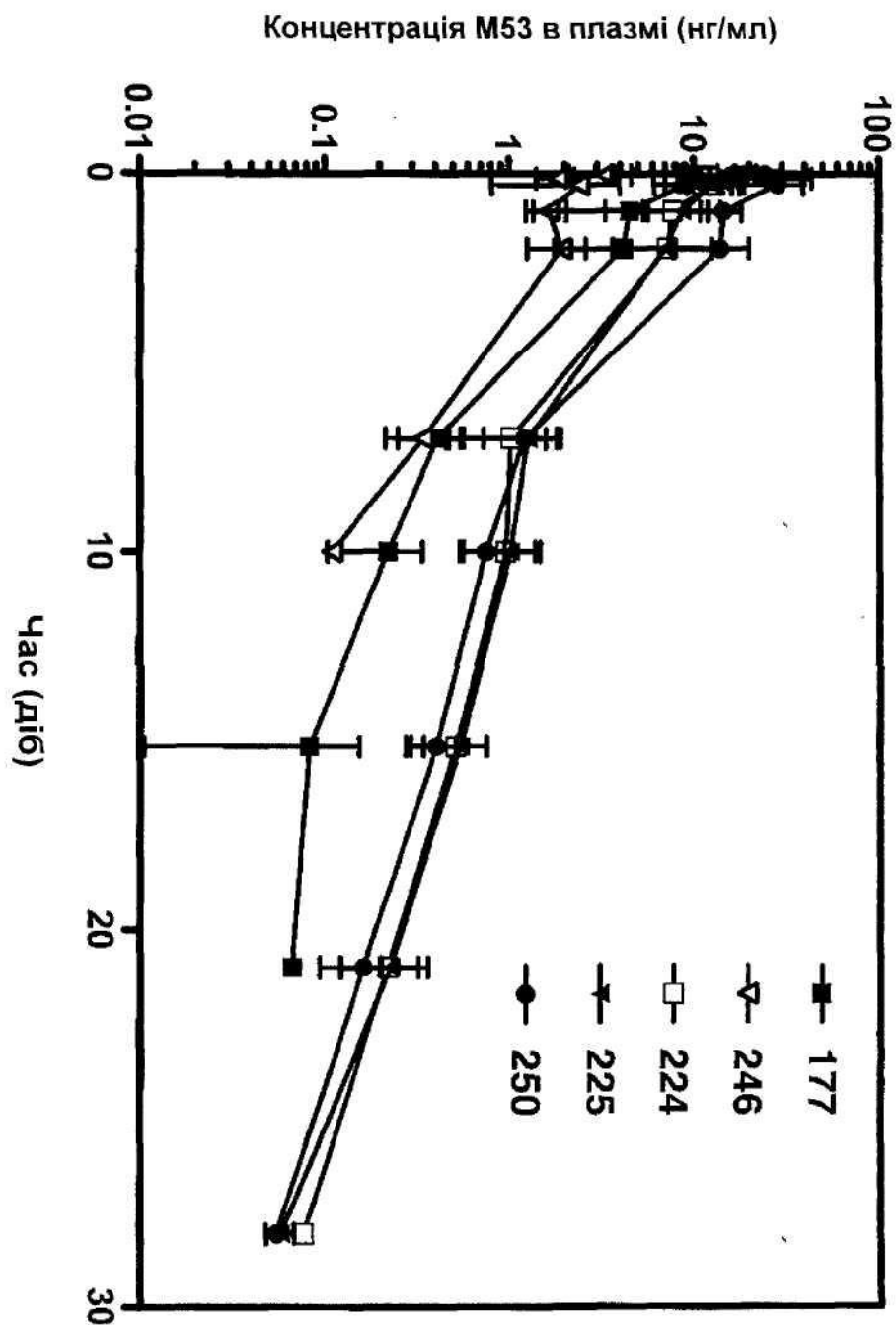
**ФІГУРА 3**



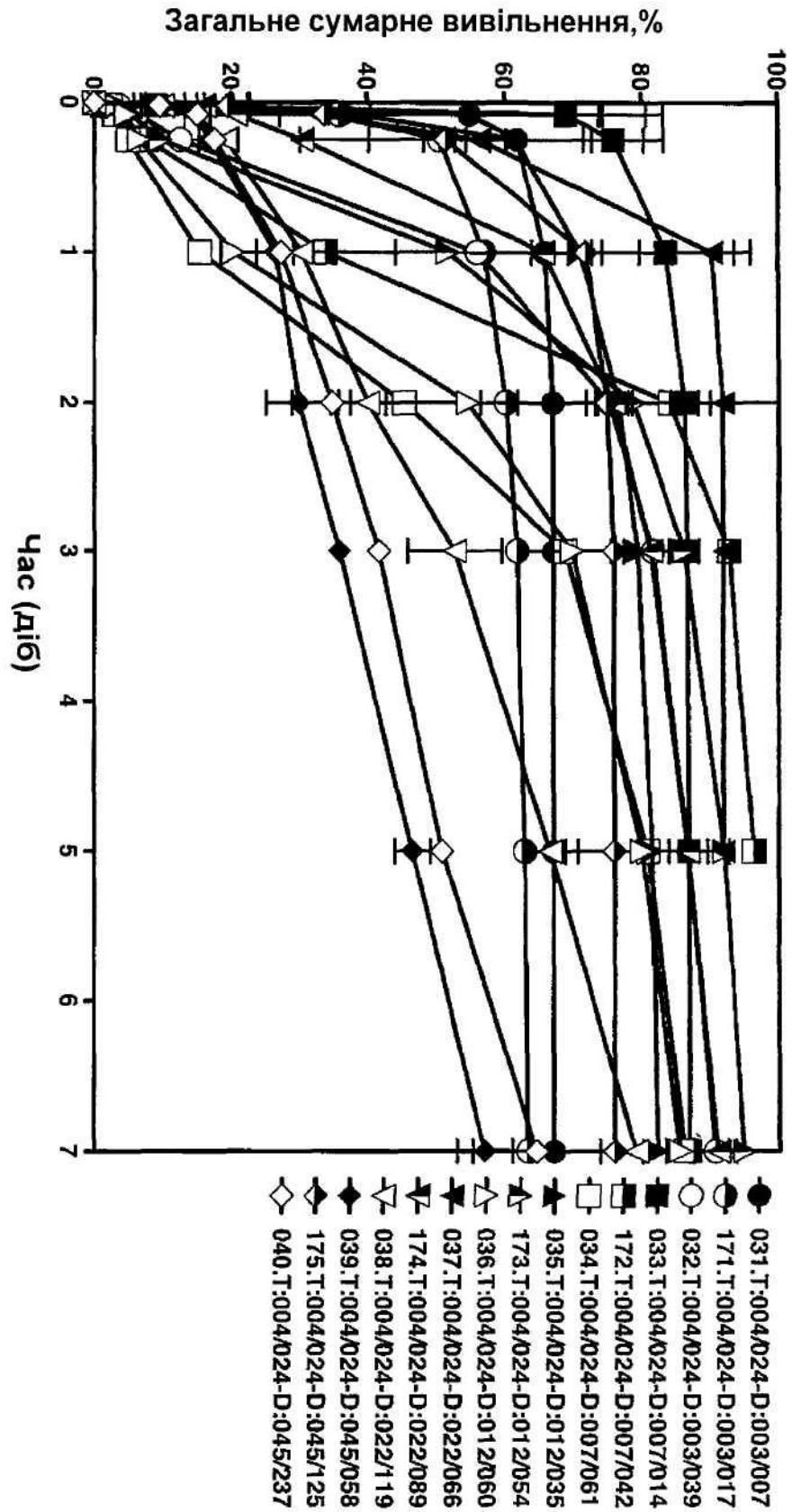
ФІГУРА 4



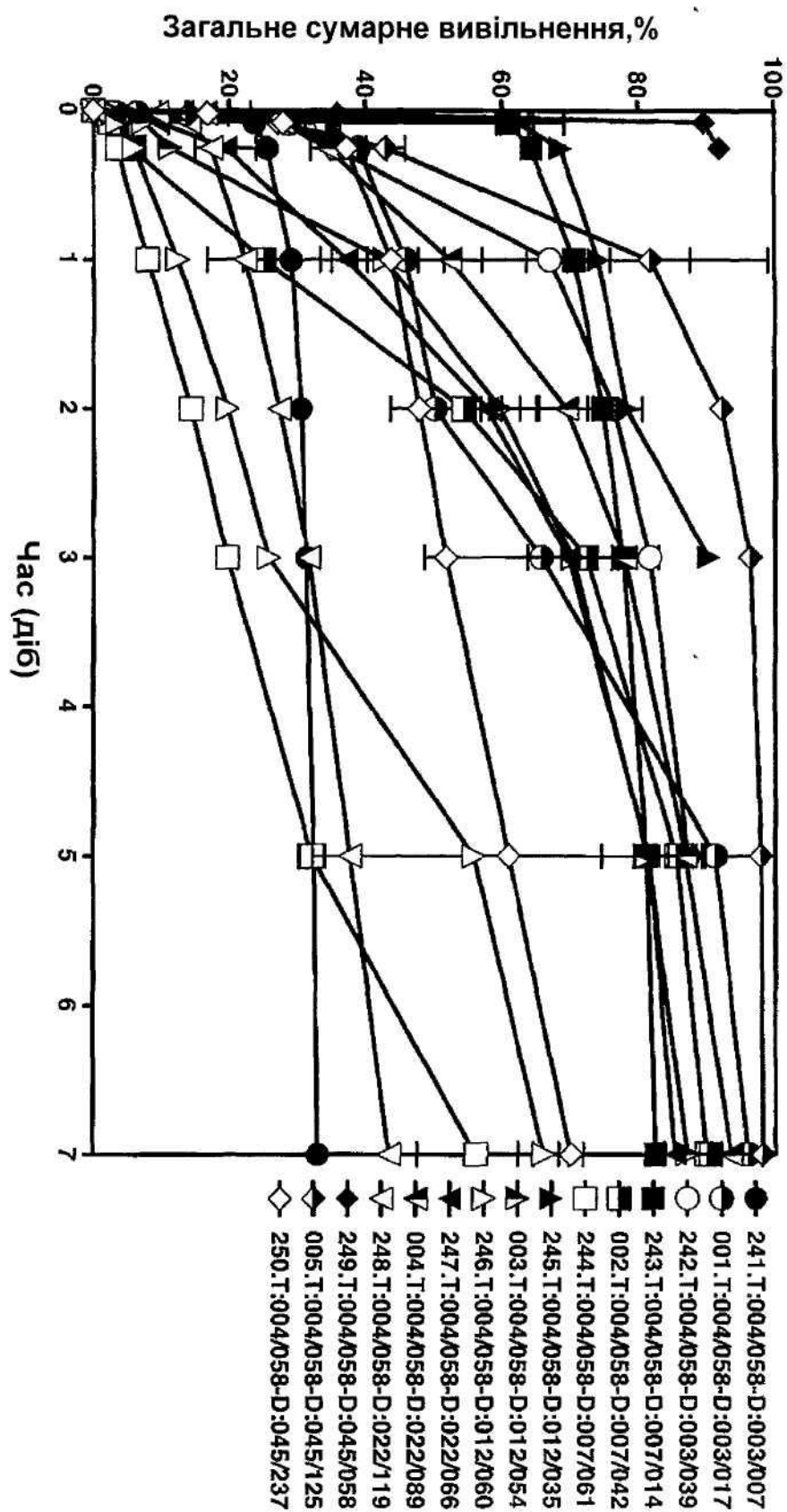
ФІГУРА 5



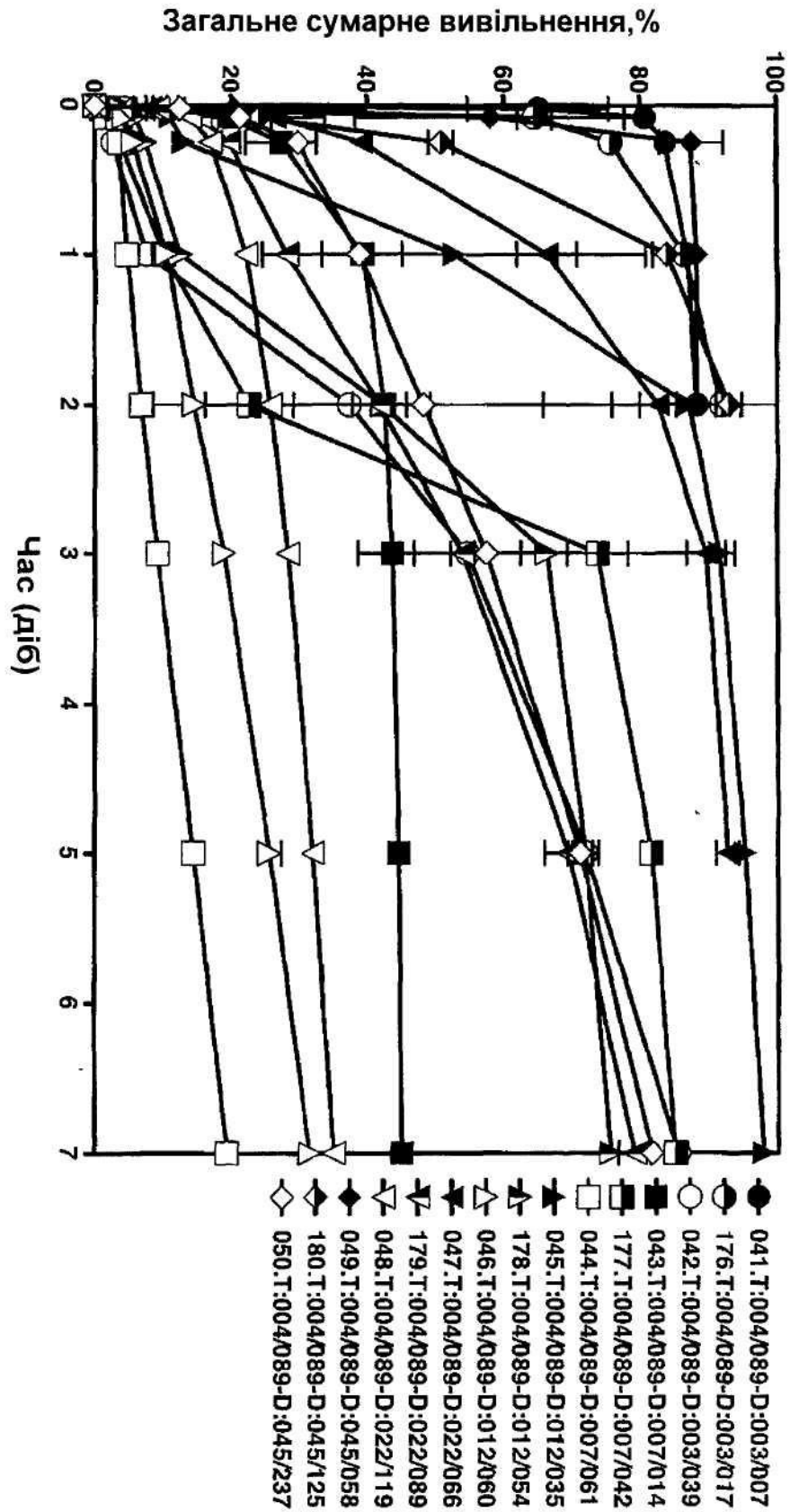
ФІГУРА 6



**ФІГУРА 7**

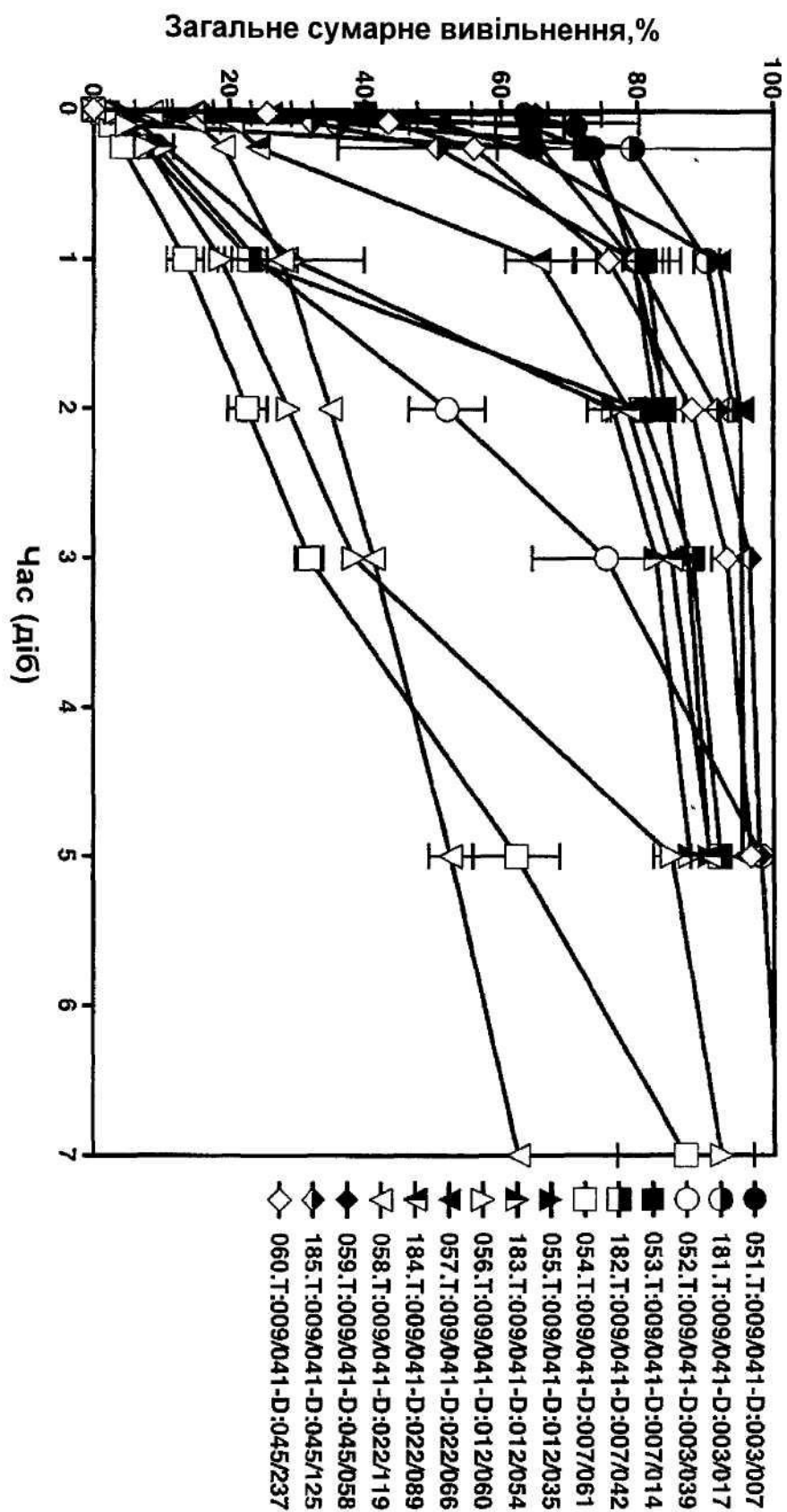


ФІГУРА 8

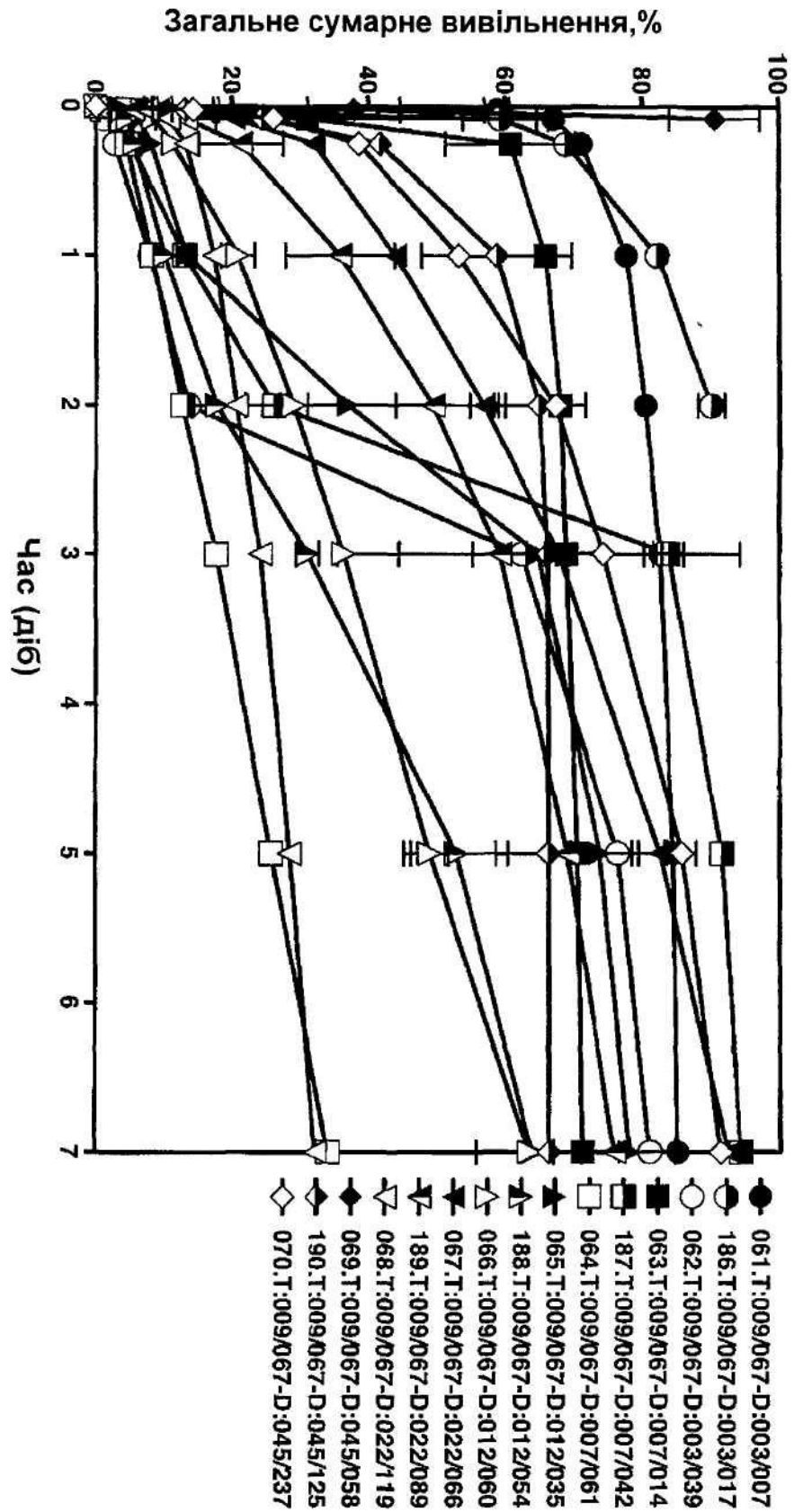


**ФІГУРА 9**

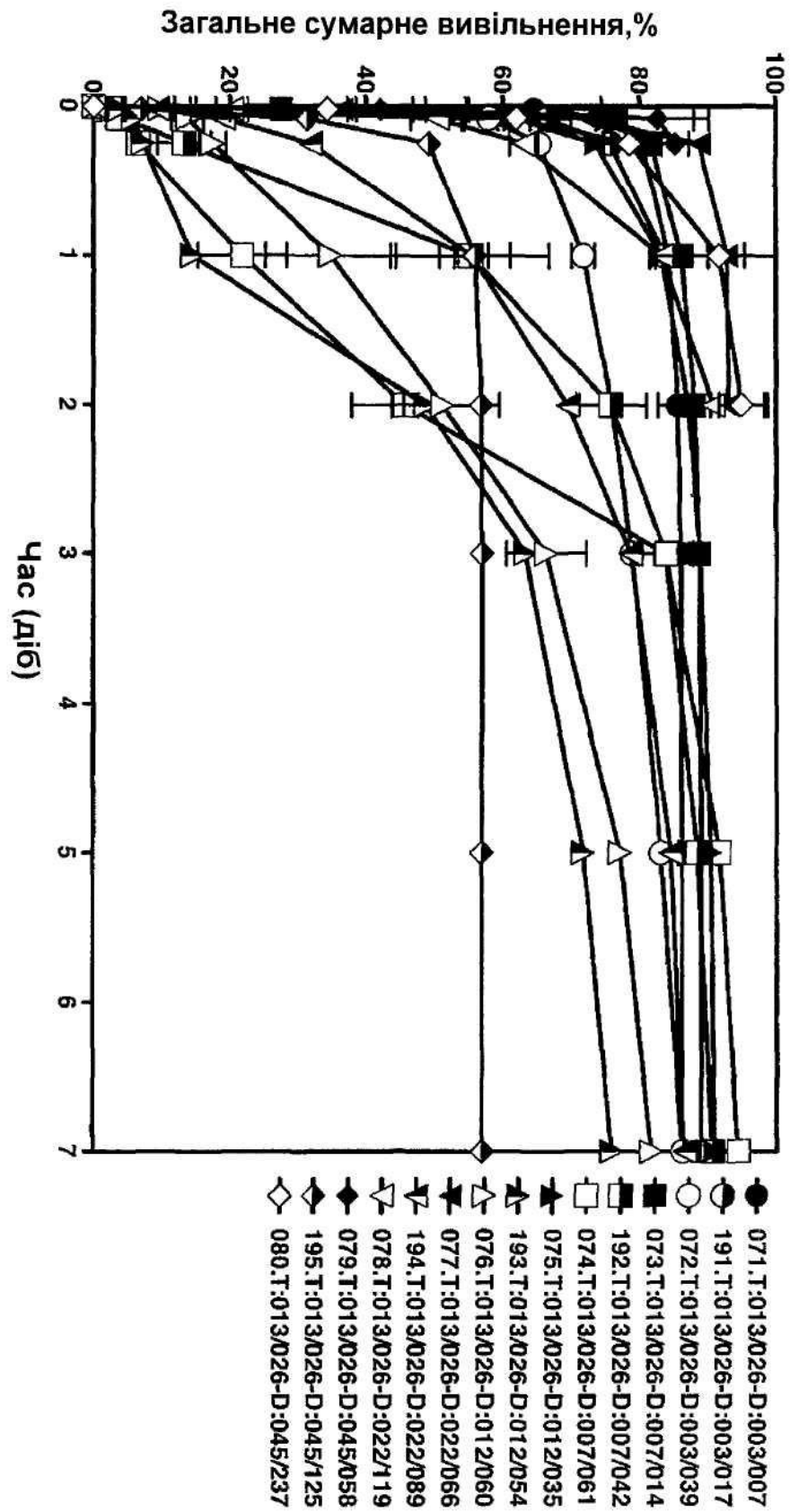




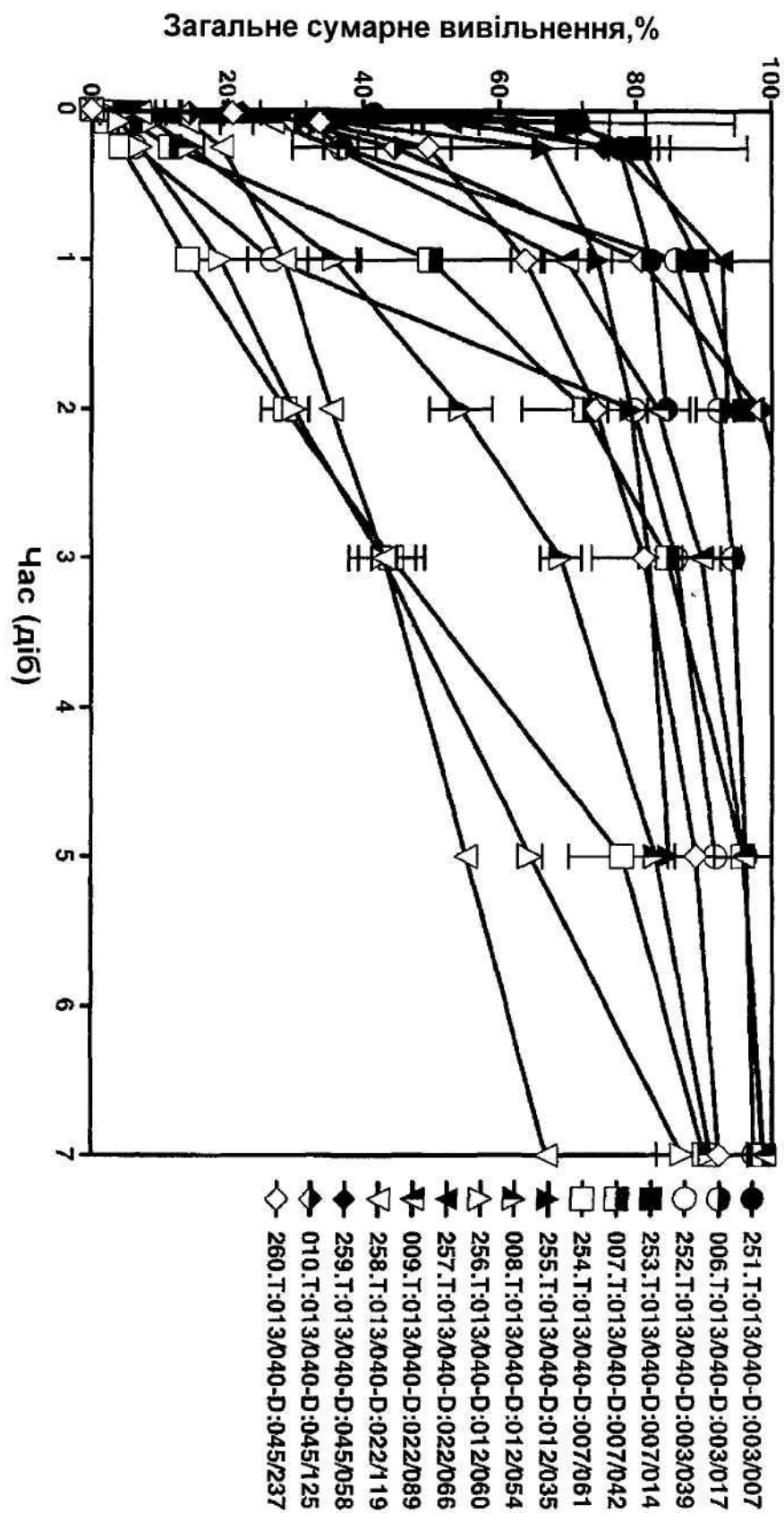
ФІГУРА 10



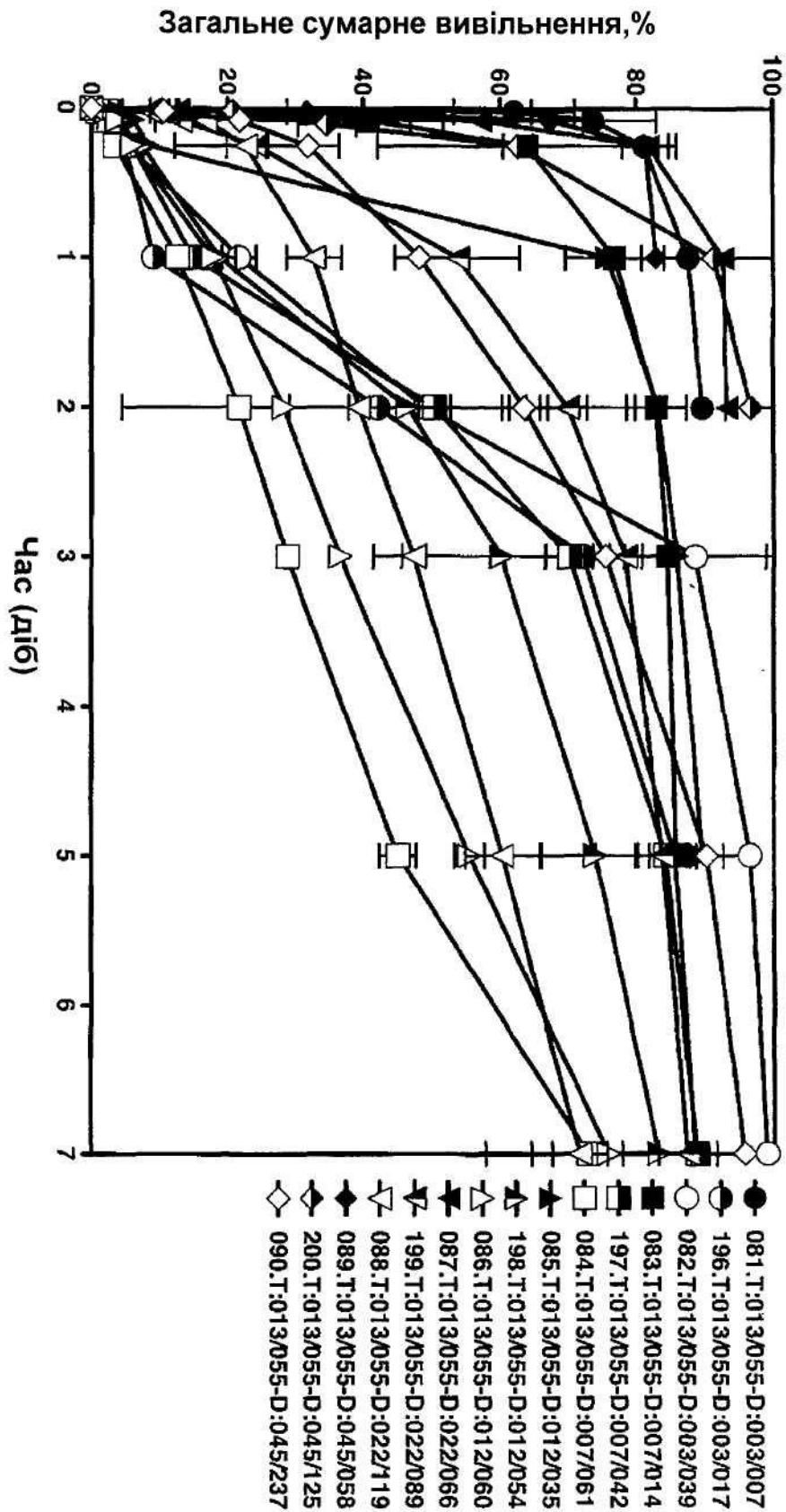
**ФІГУРА 11**



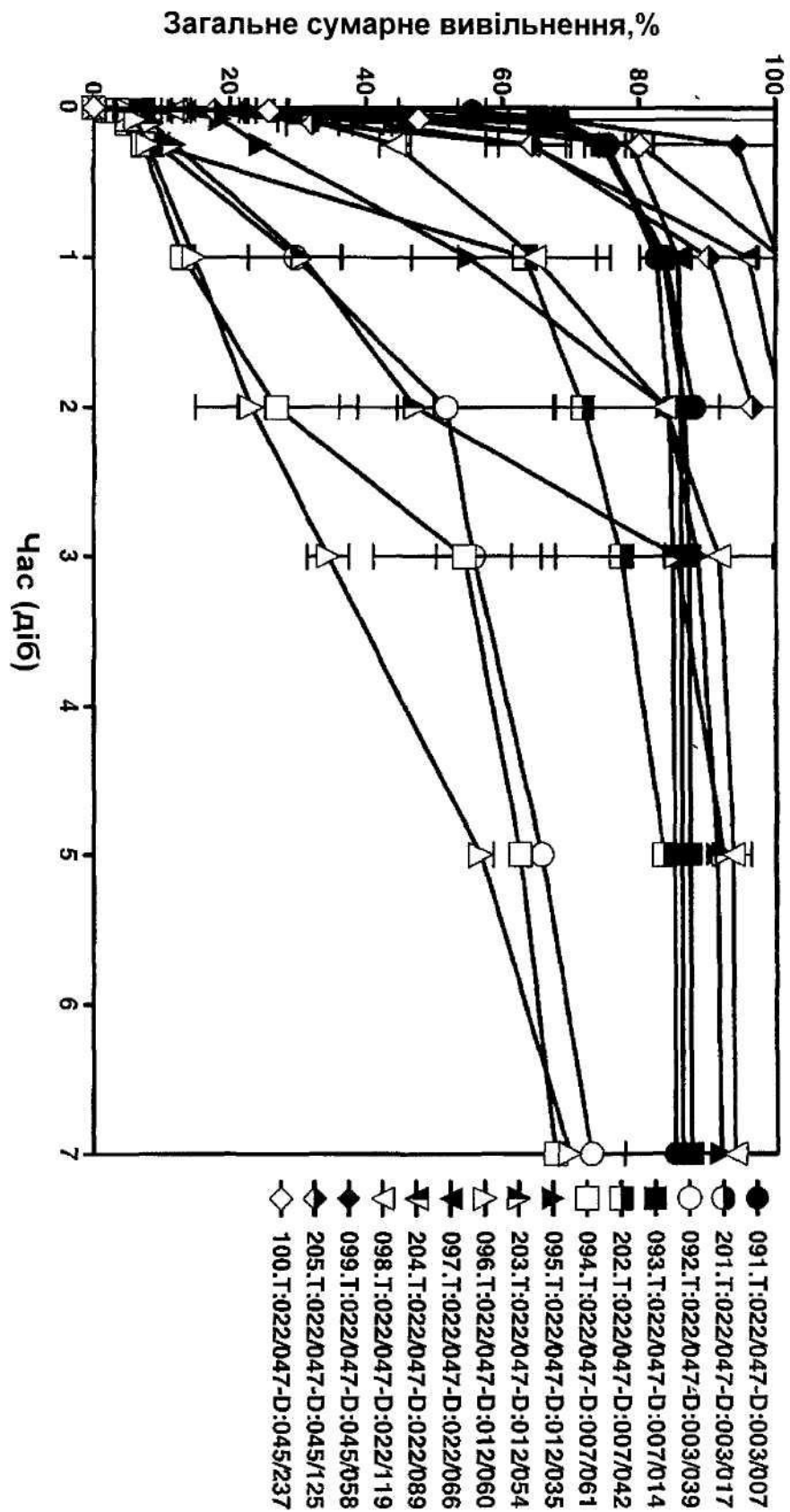
ФІГУРА 12



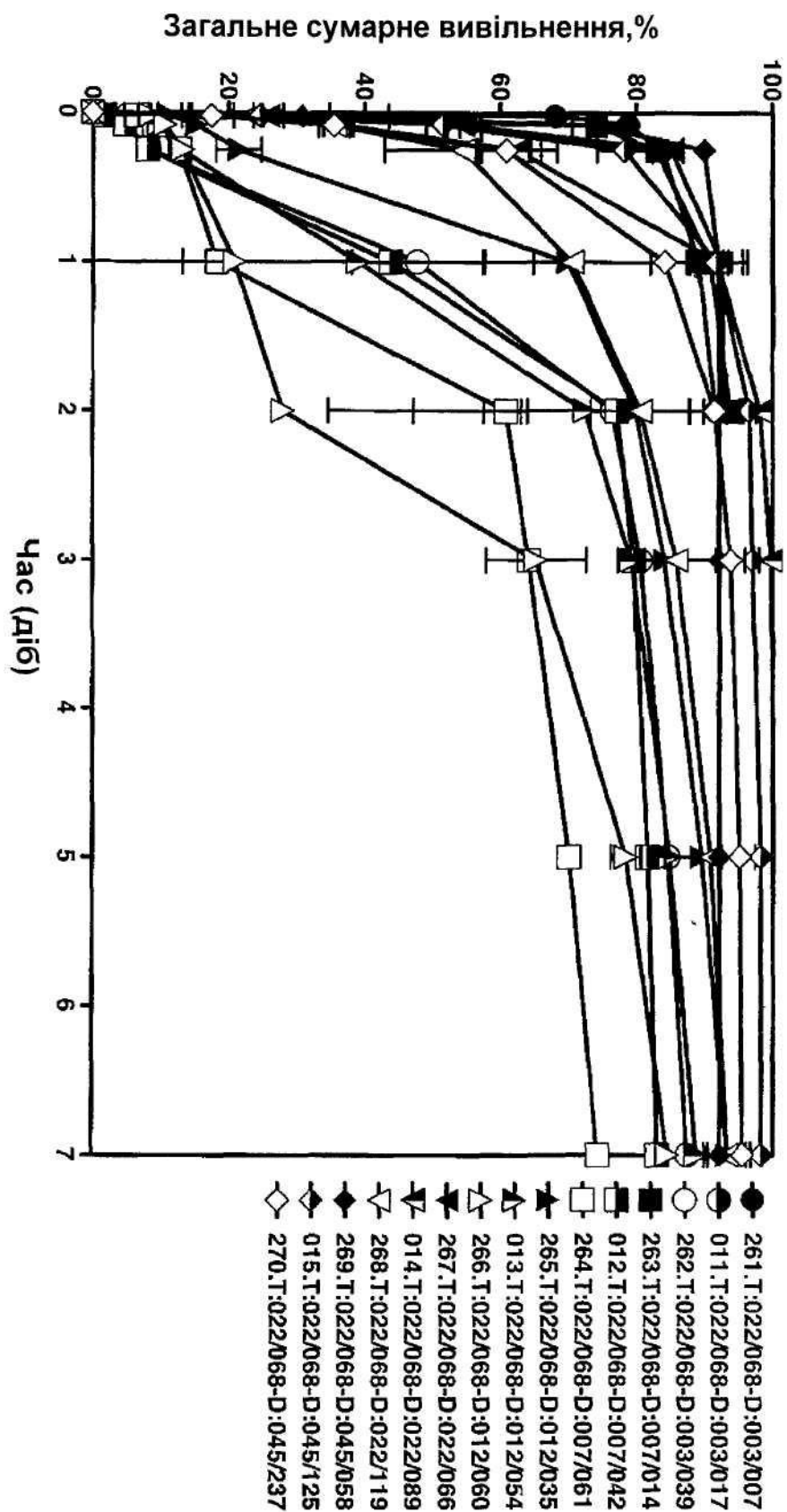
**ФІГУРА 13**



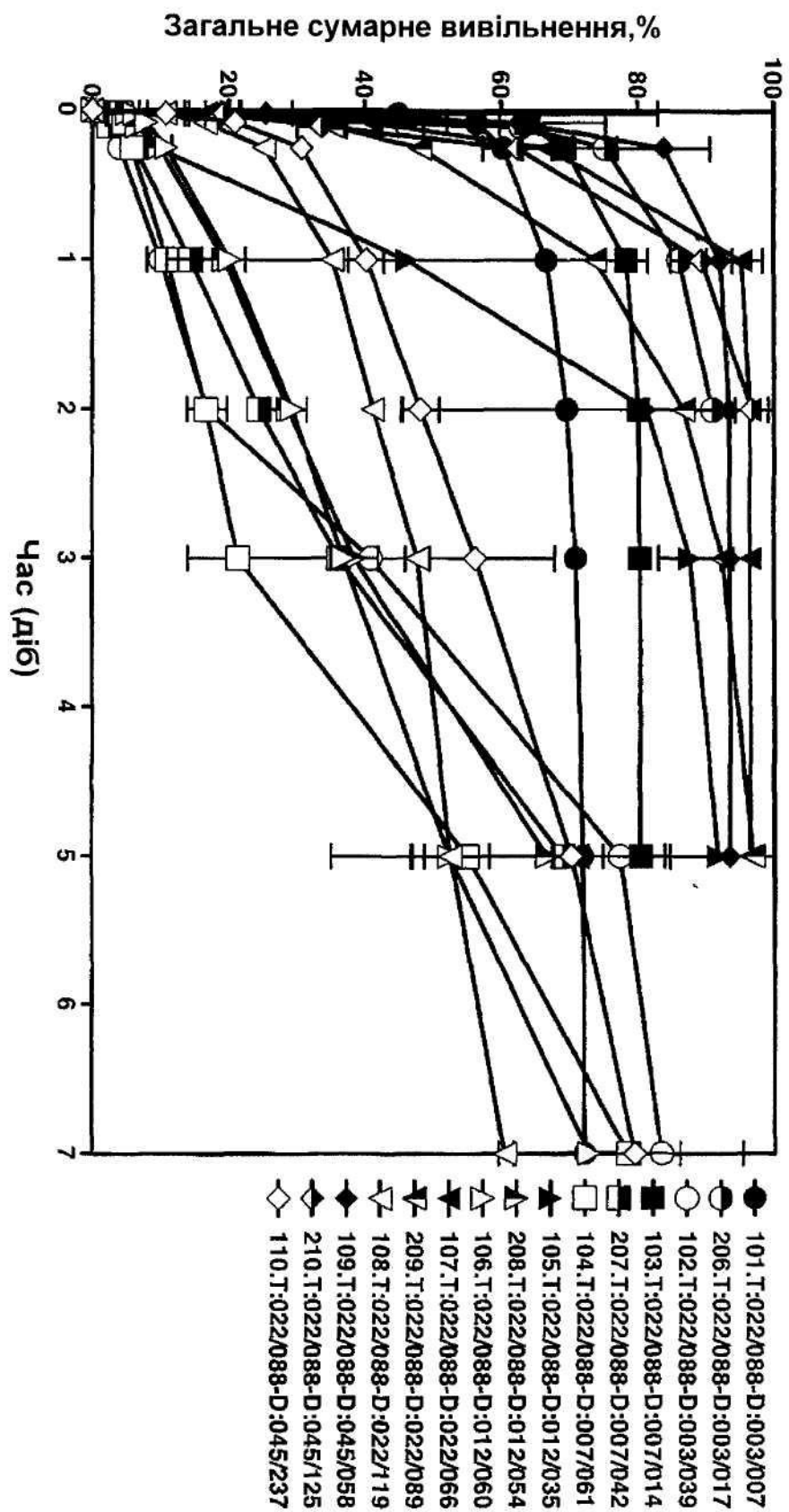
**ФІГУРА 14**



**ФІГУРА 15**

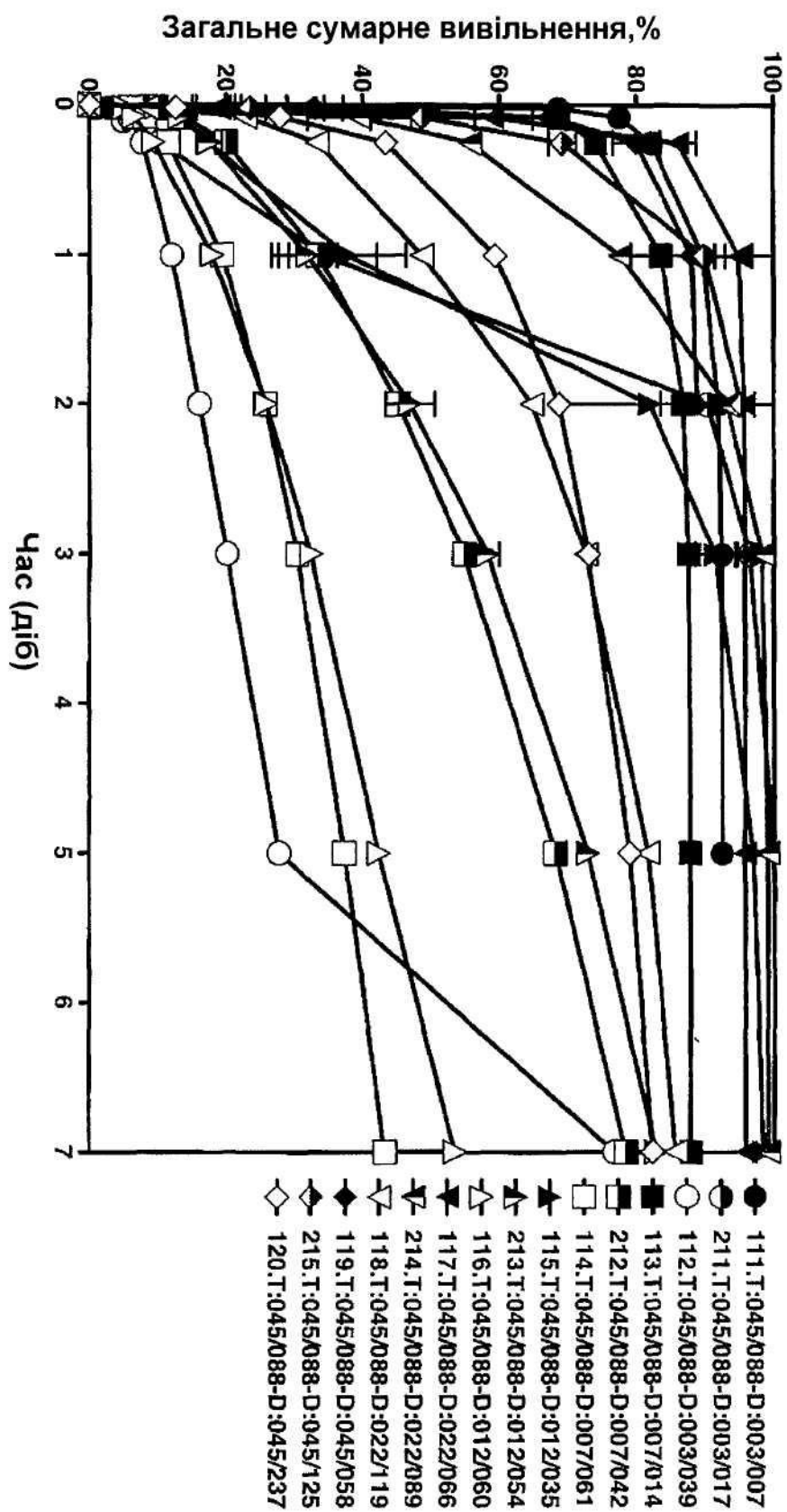


**ФІГУРА 16**

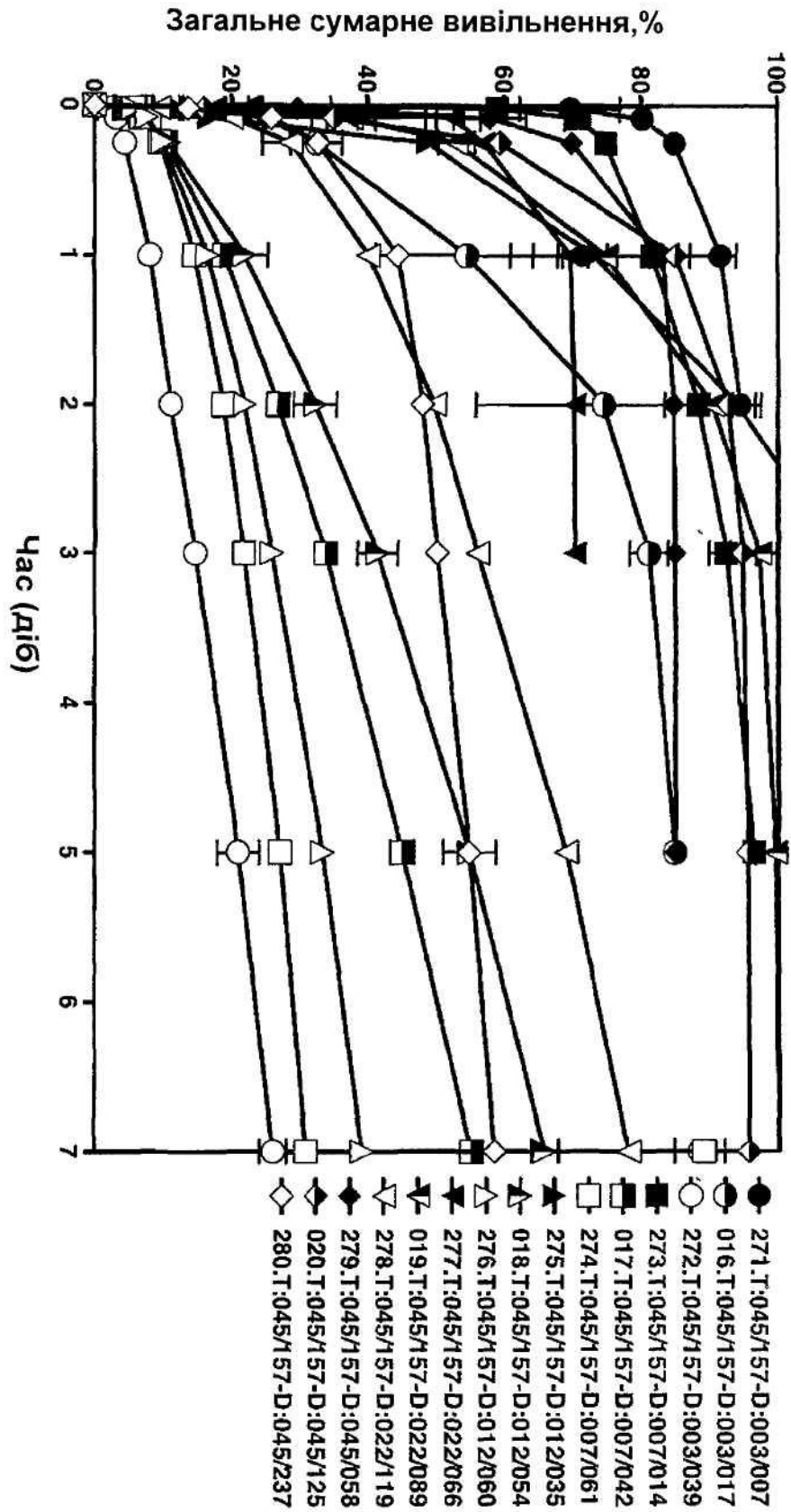


ФІГУРА 17

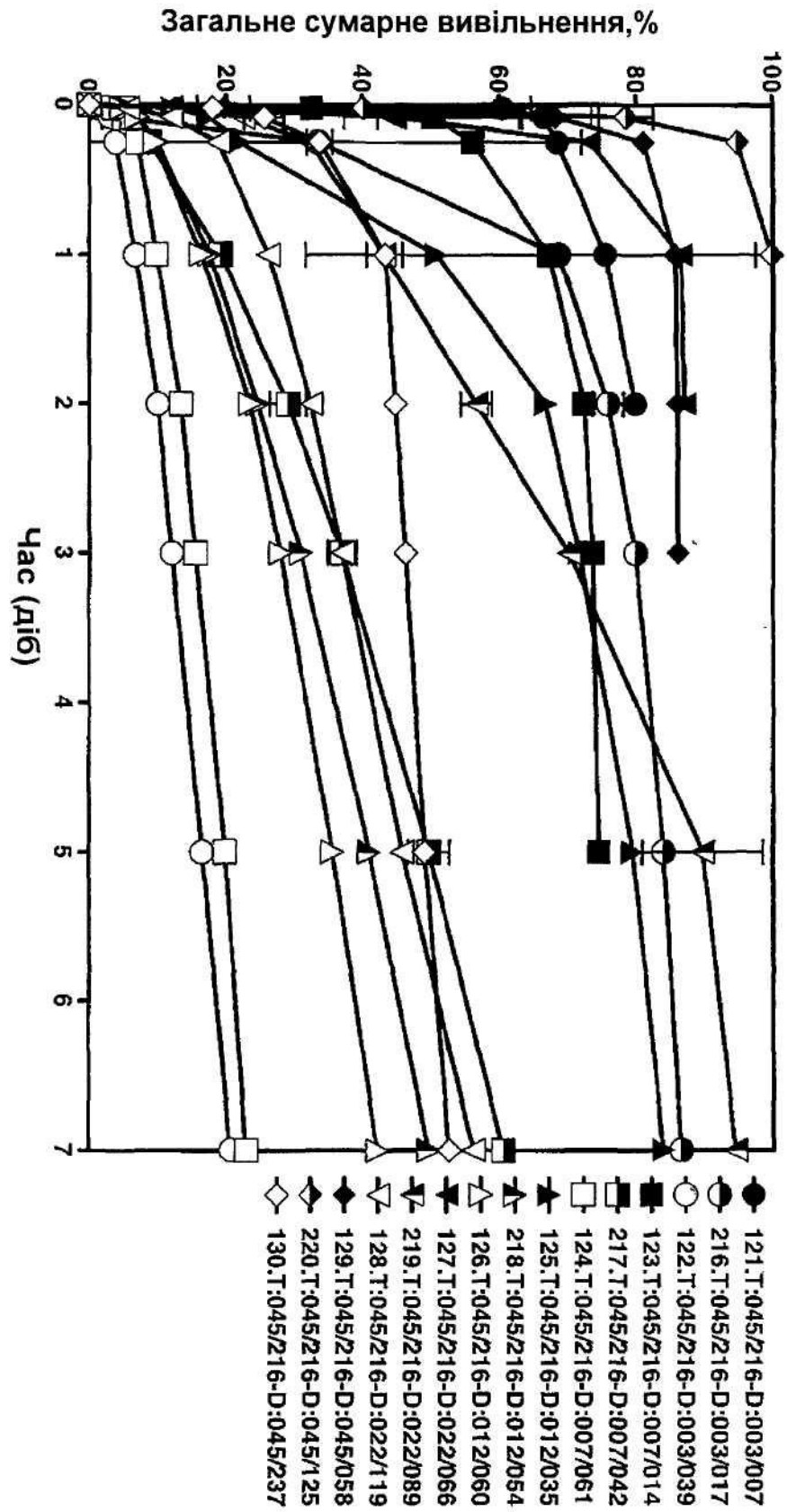




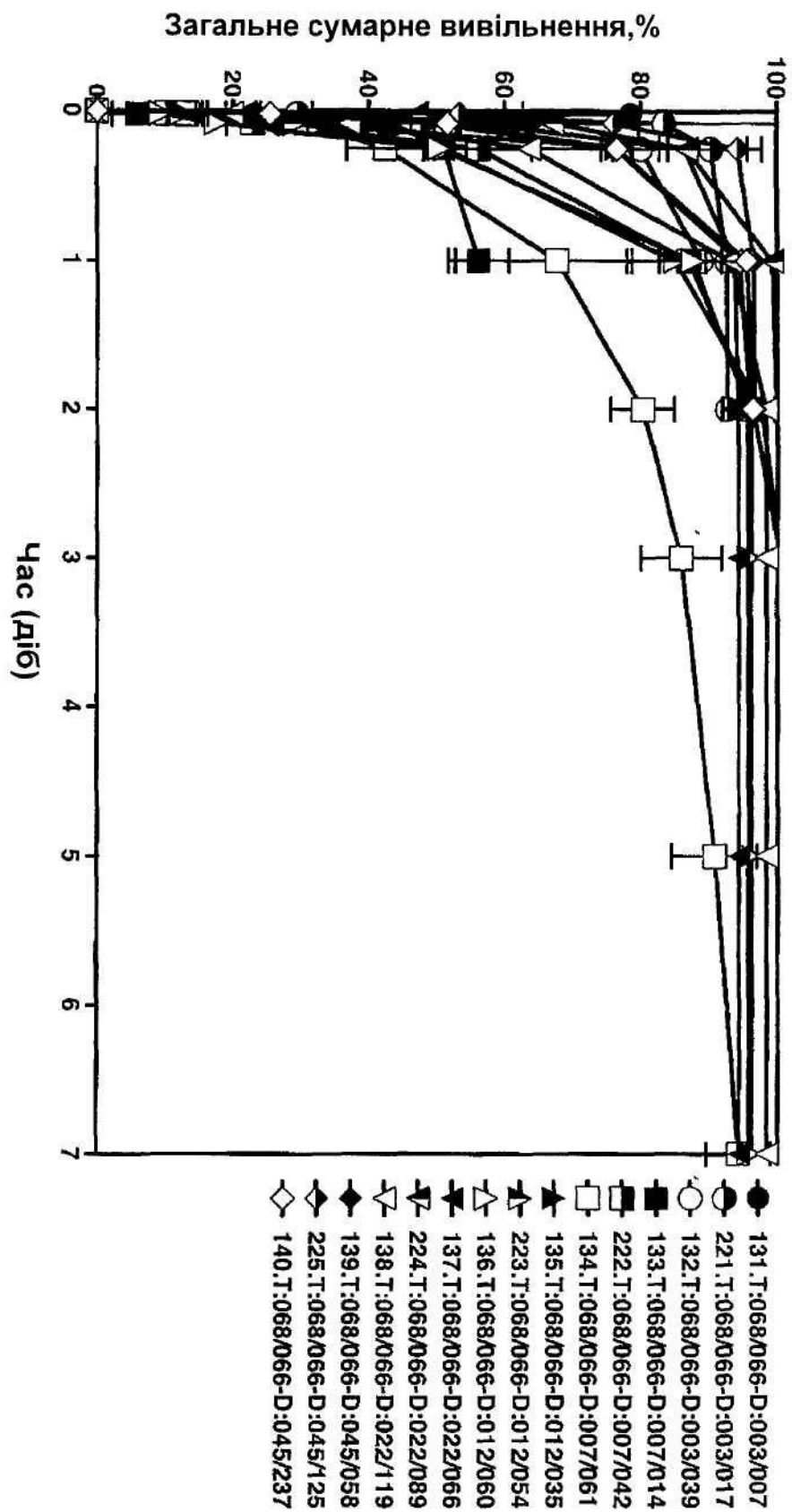
ФІГУРА 1 8



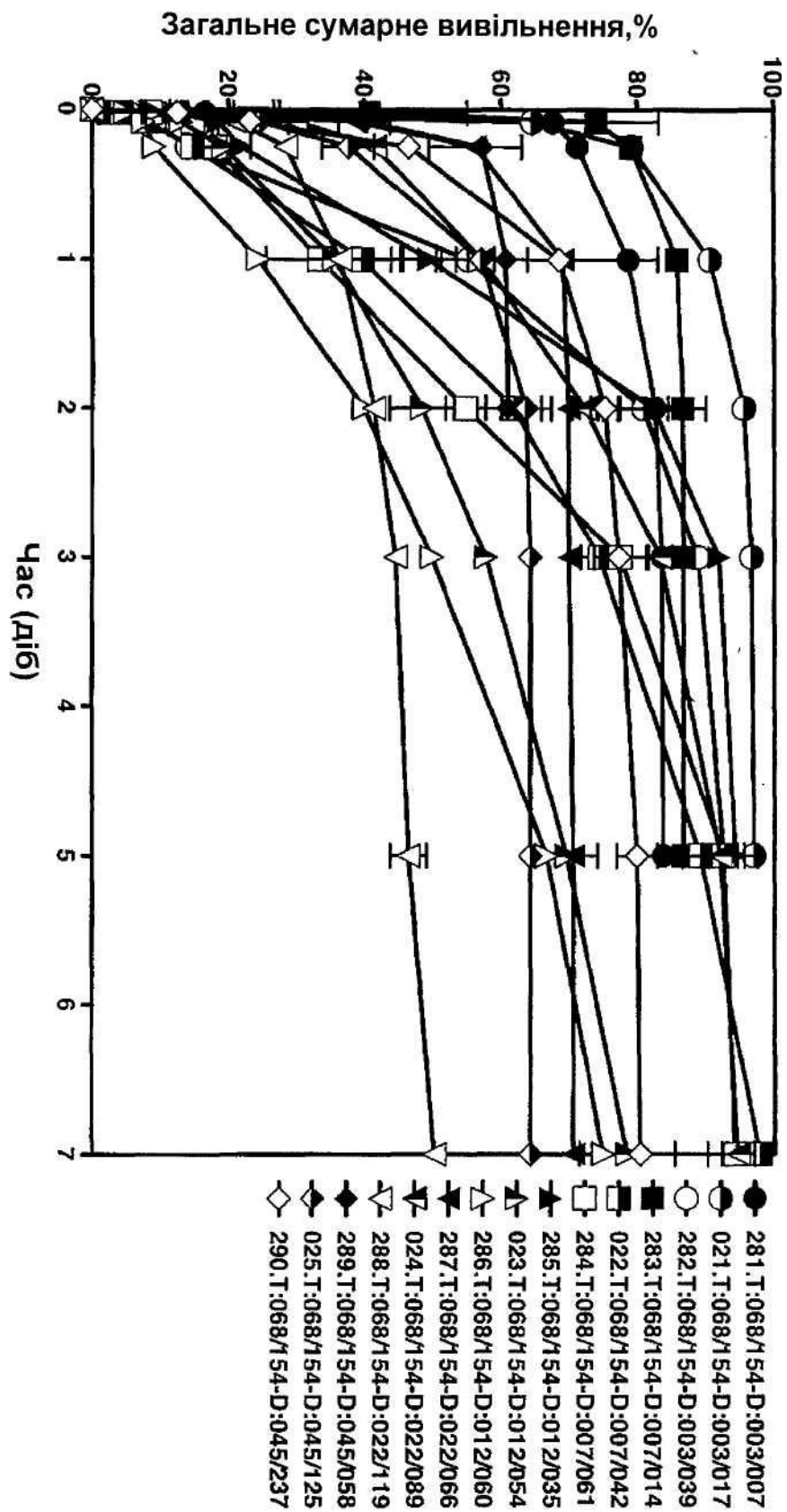
ФІГУРА 19



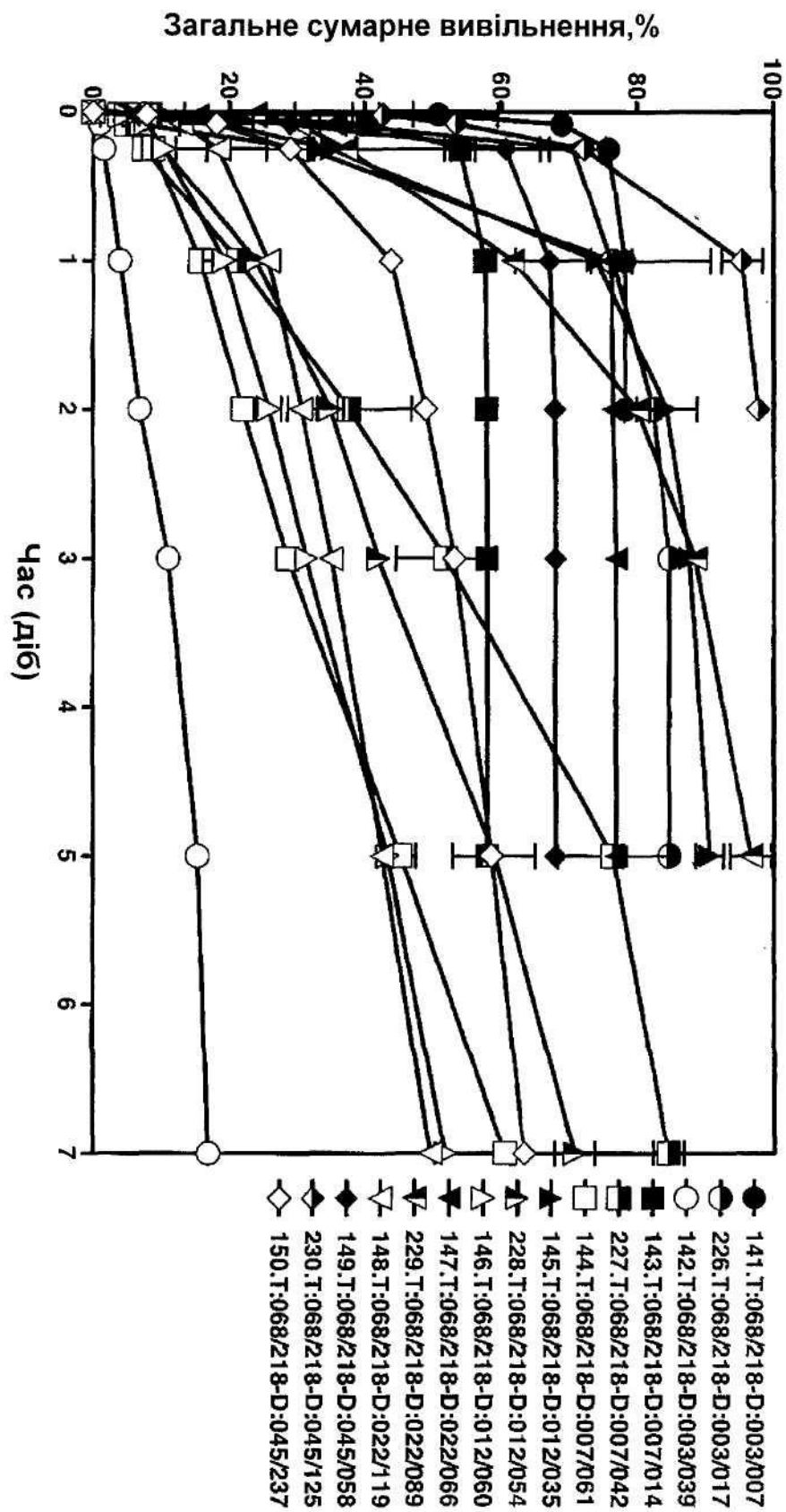
ФІГУРА 20



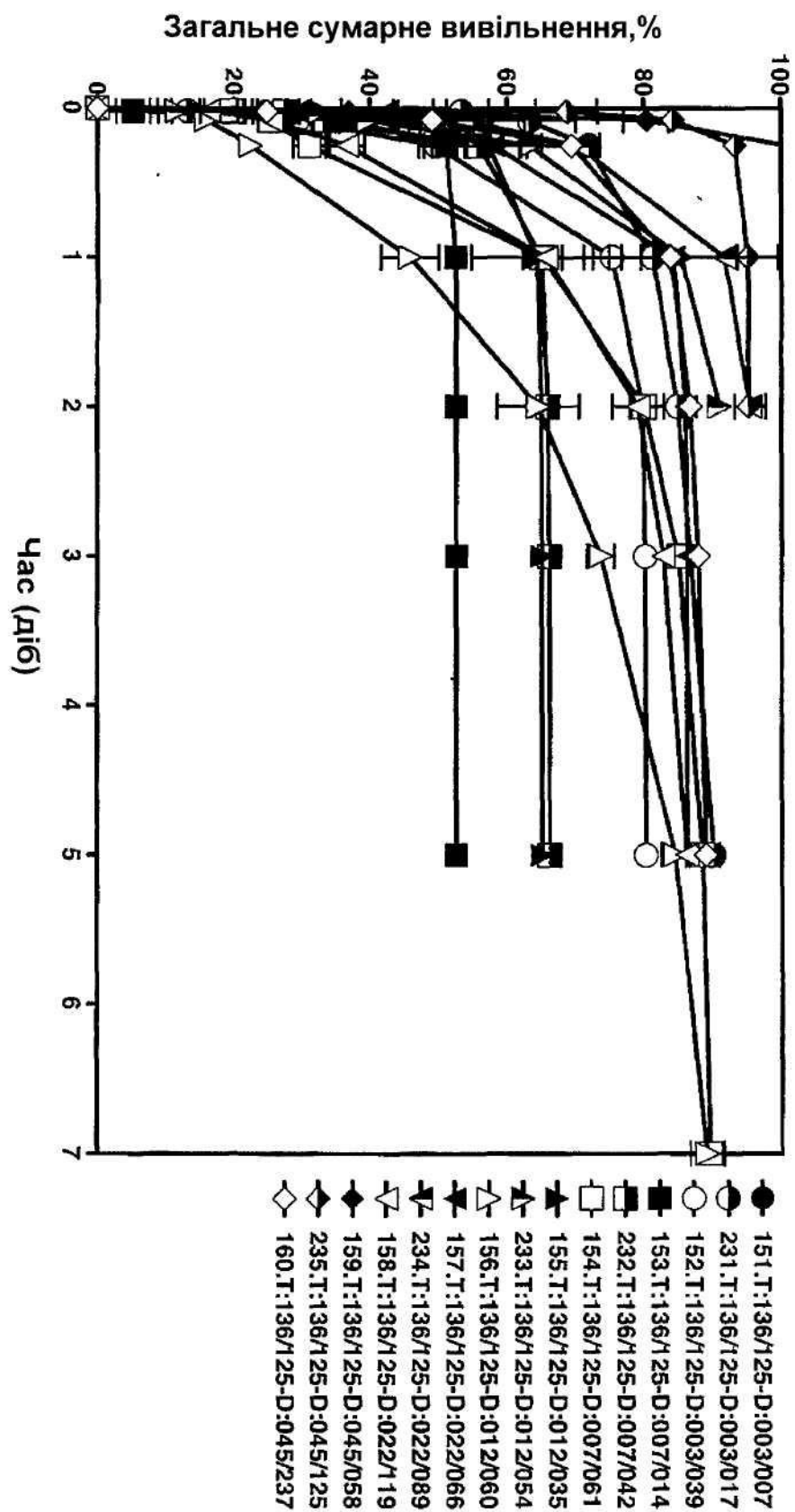
**ФІГУРА 21**



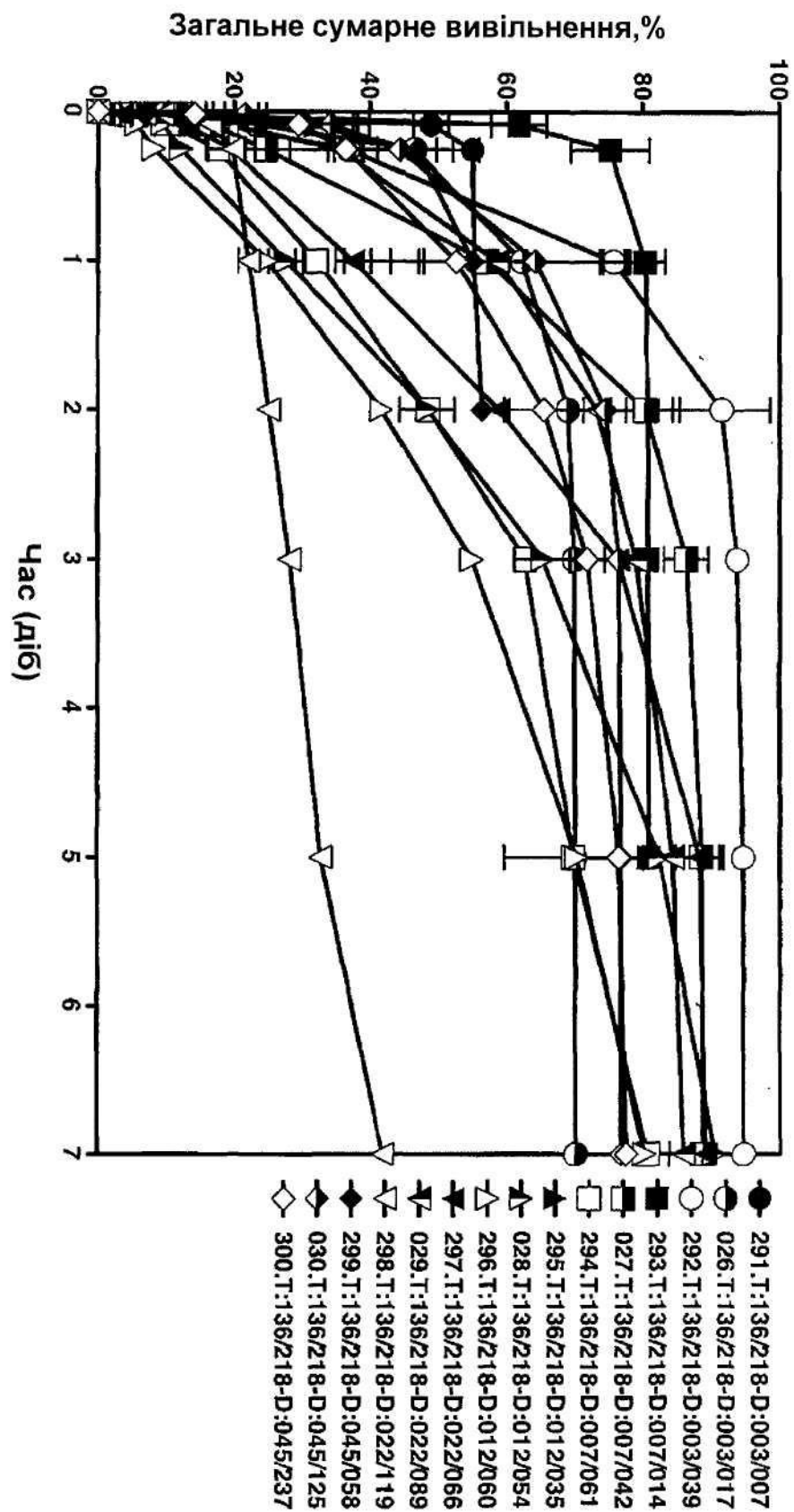
**ФІГУРА 22**



**ФІГУРА 23**

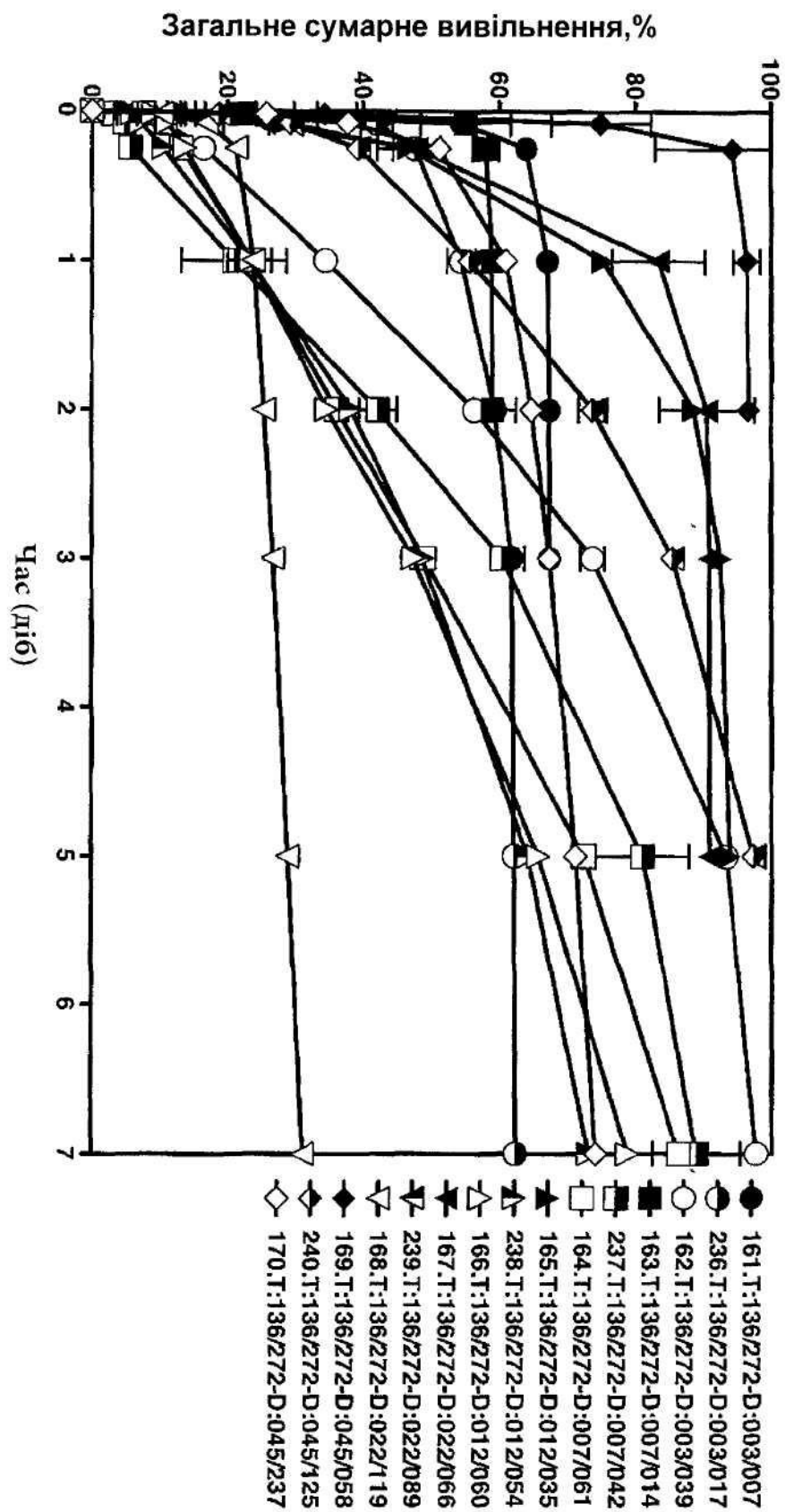


ФІГУРА 24

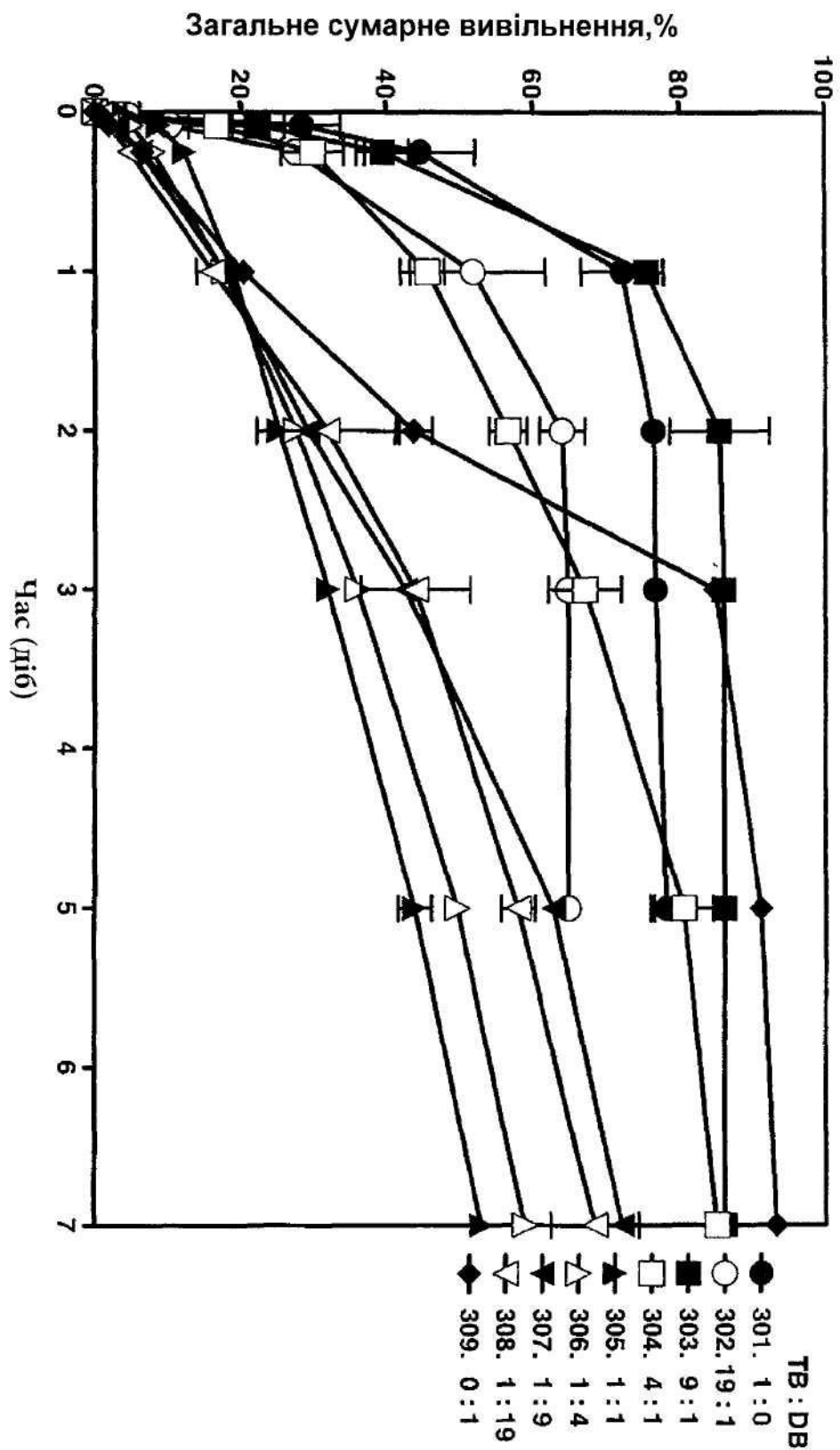


**ФІГУРА 25**

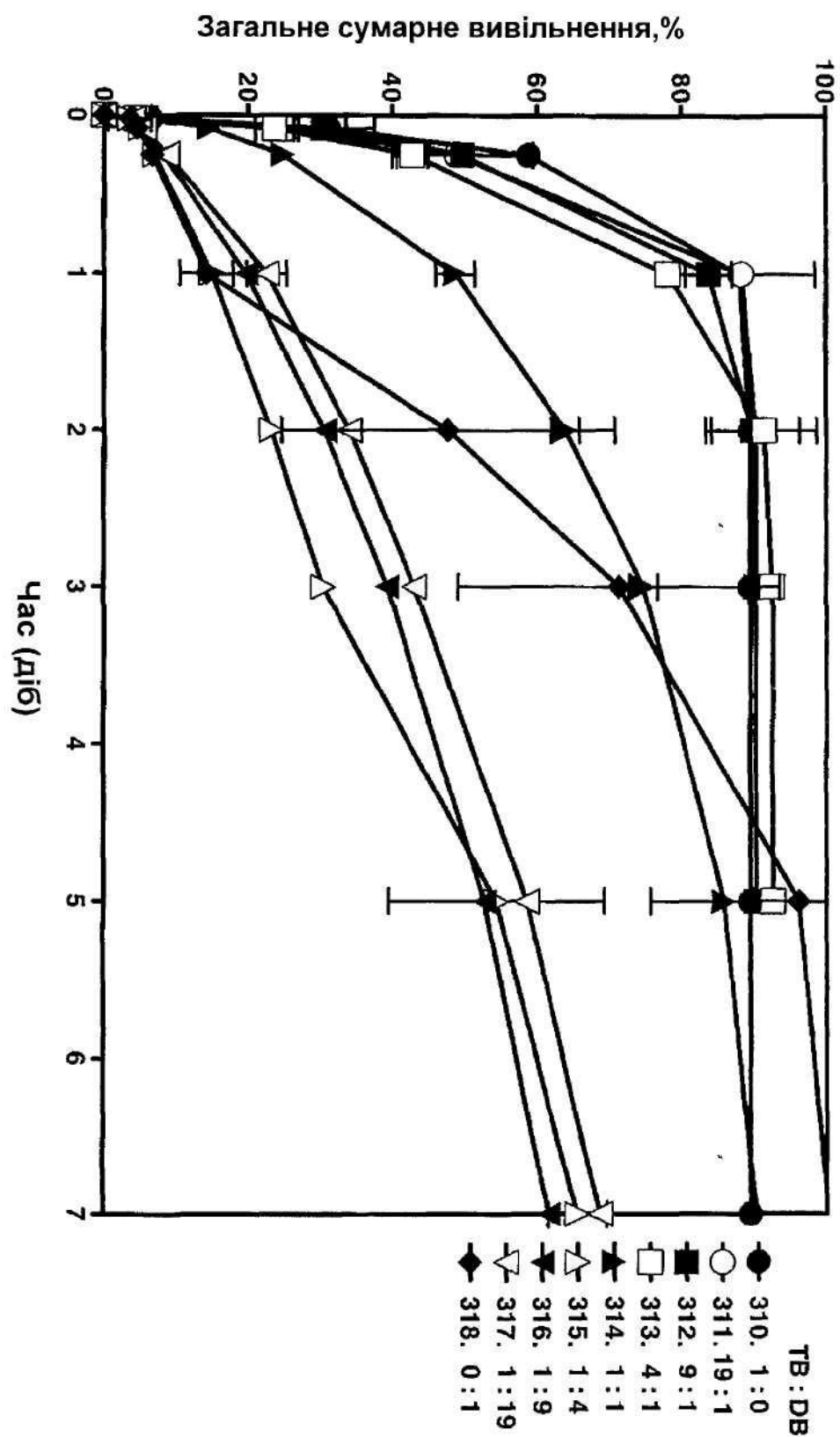




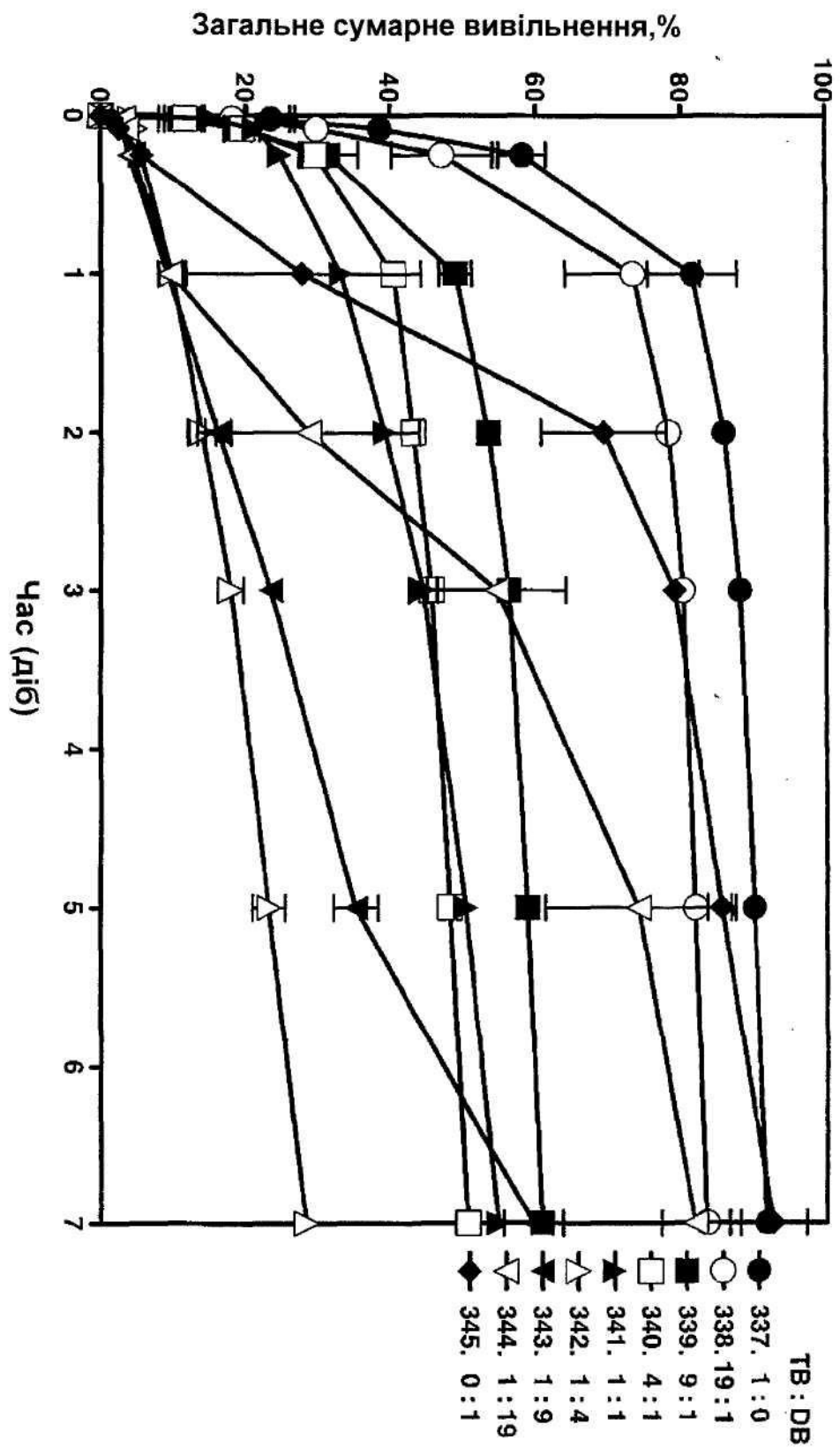
**ФІГУРА 26**



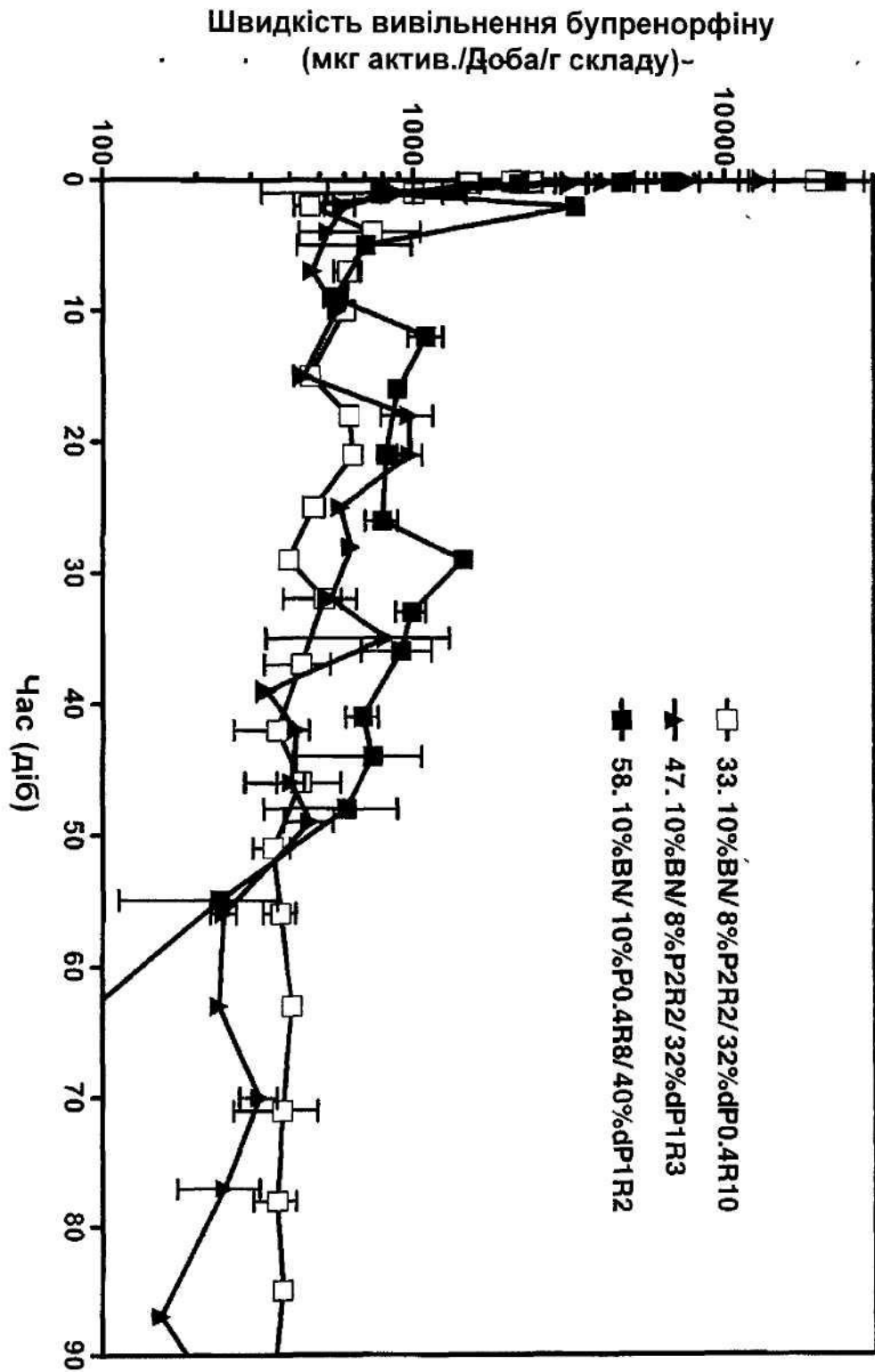
ФІГУРА 27

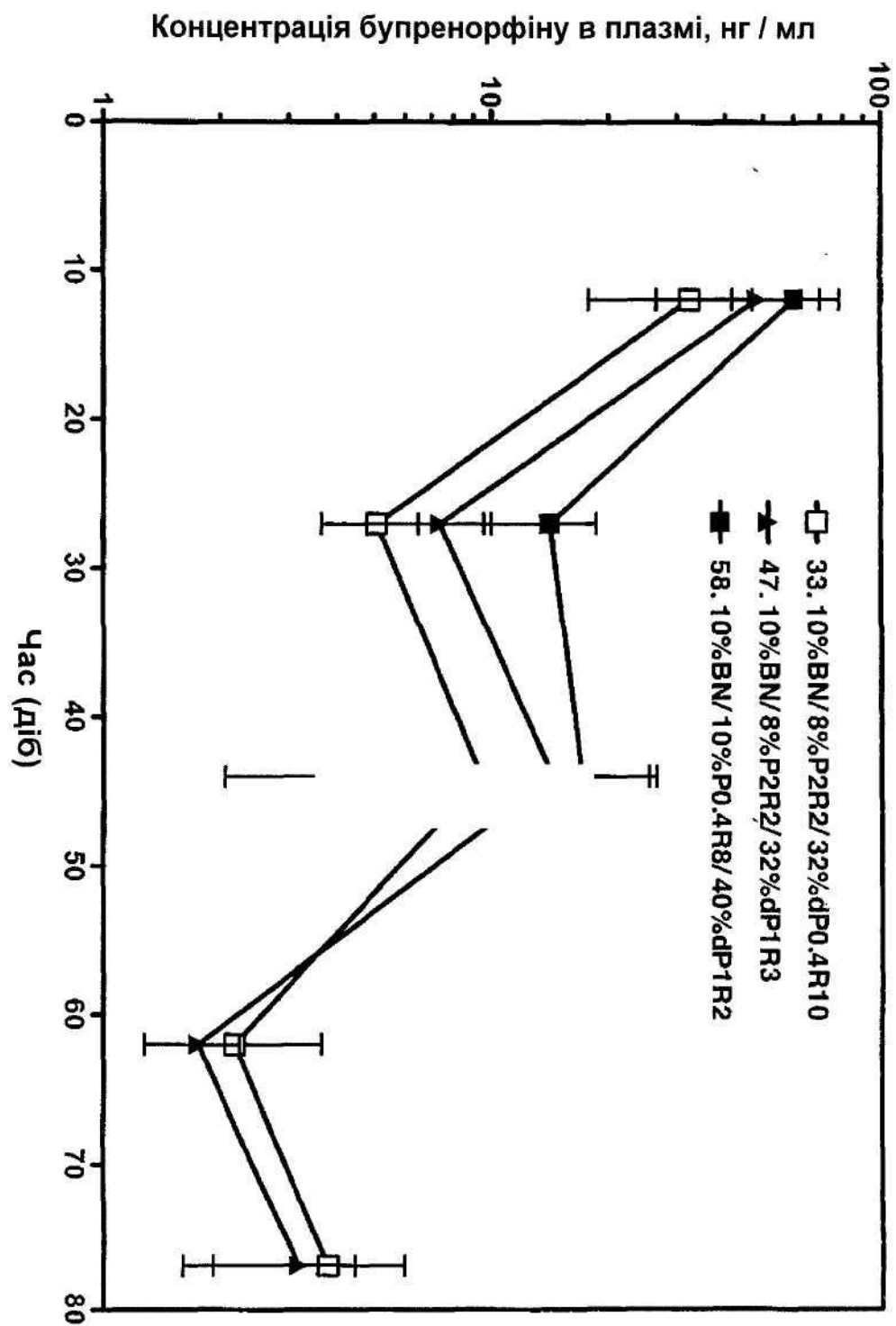


ФІГУРА 28

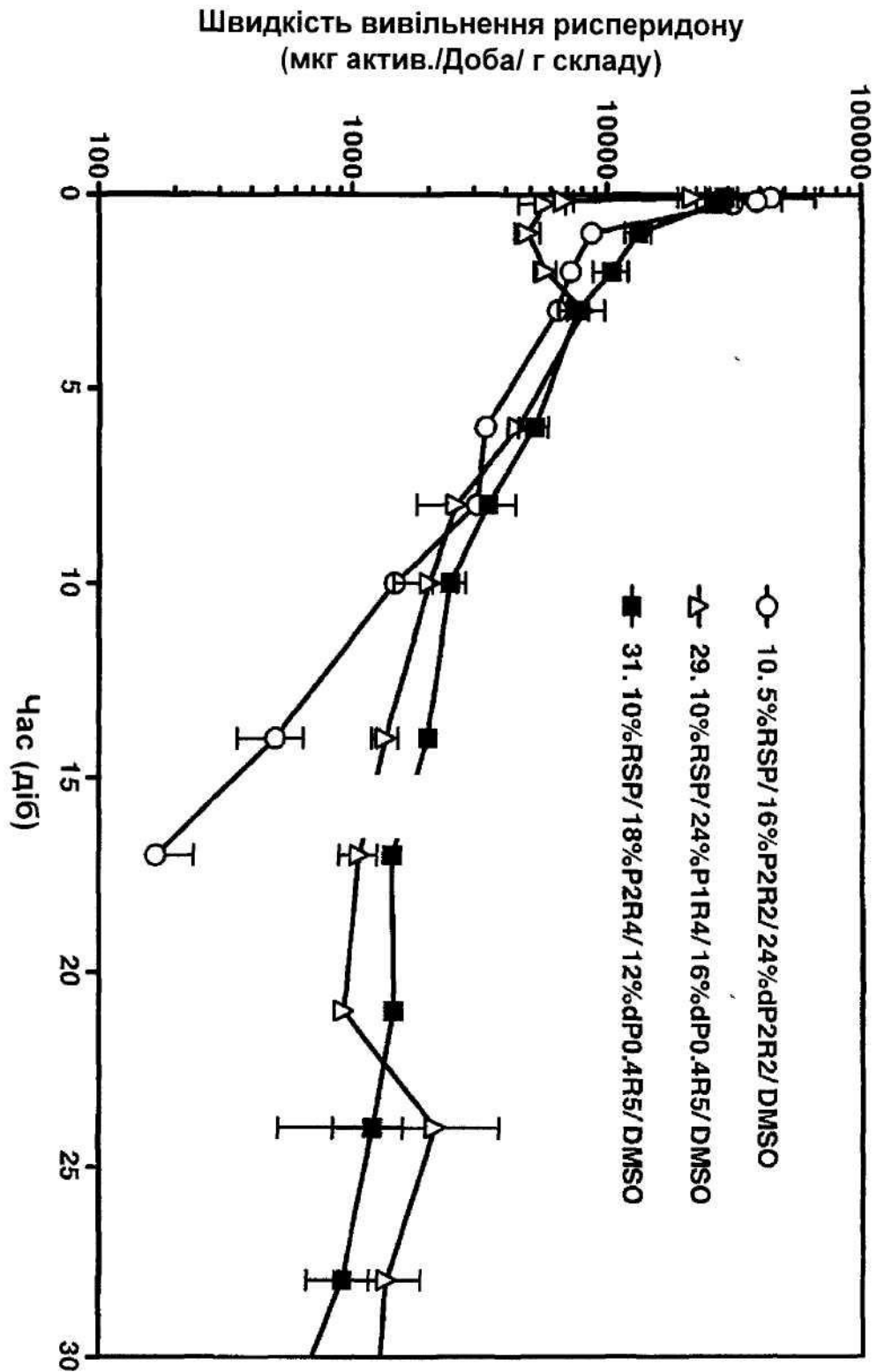


ФІГУРА 29

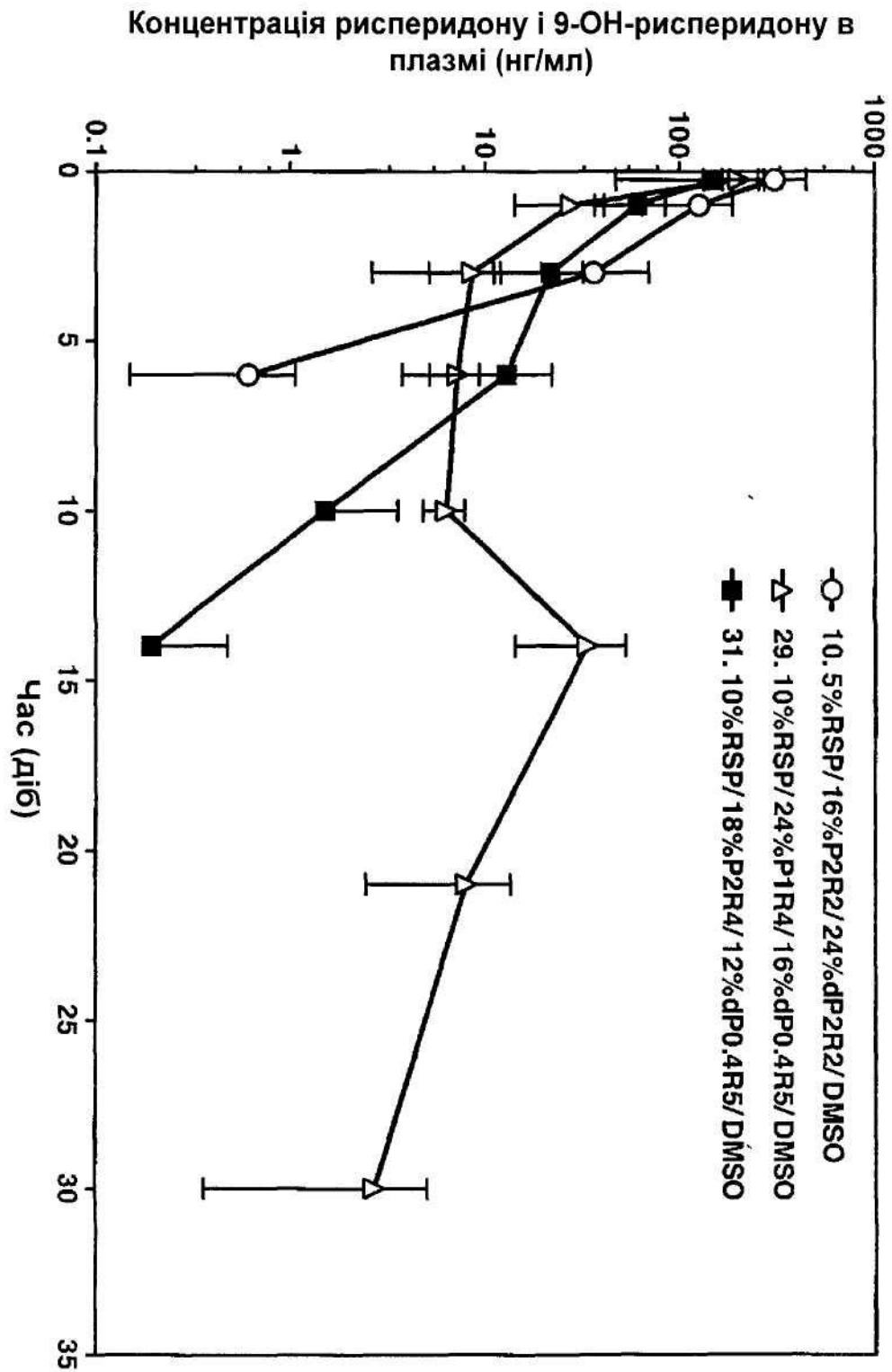




ФІГУРА 31

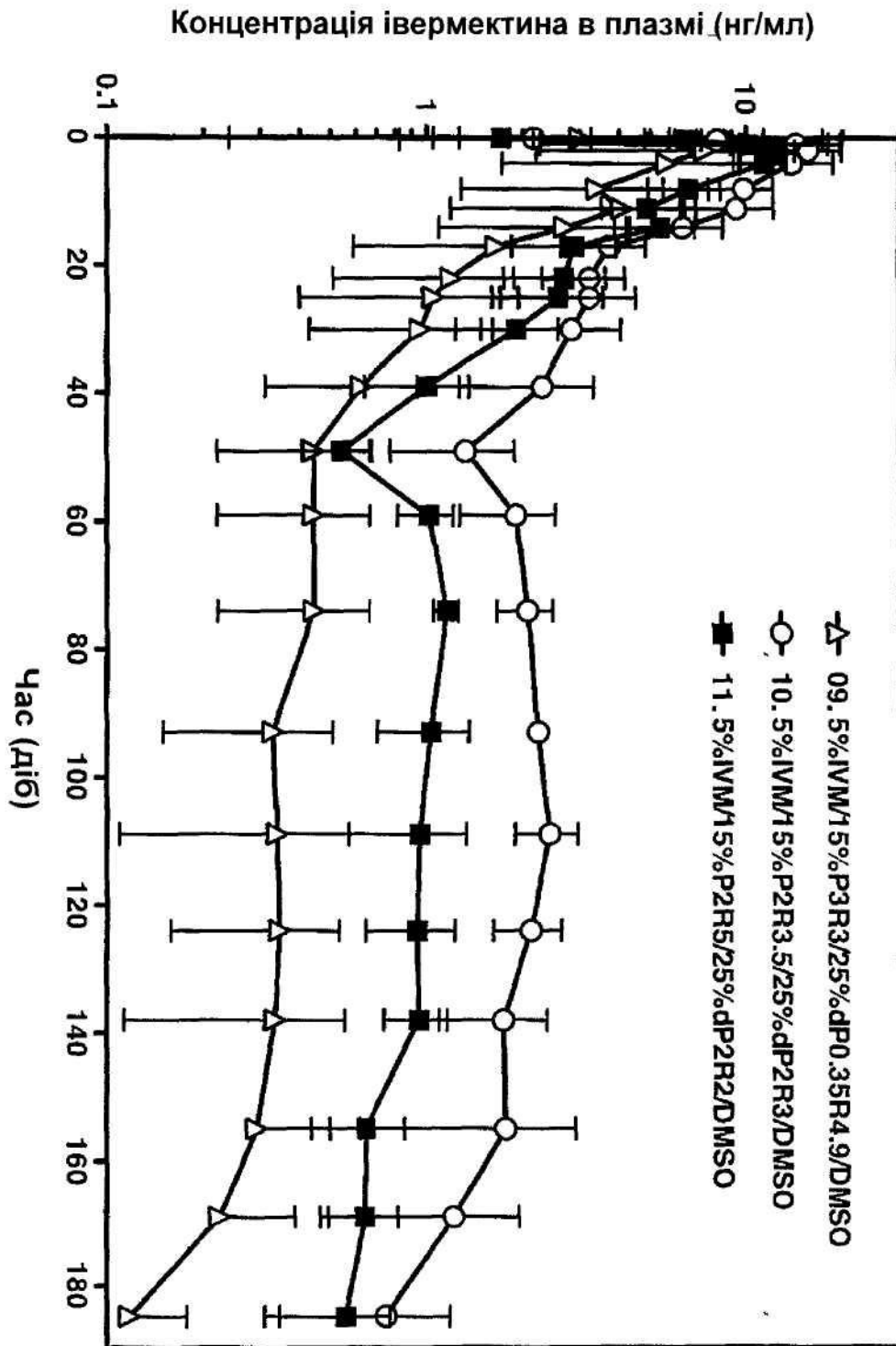


ФІГУРА 32

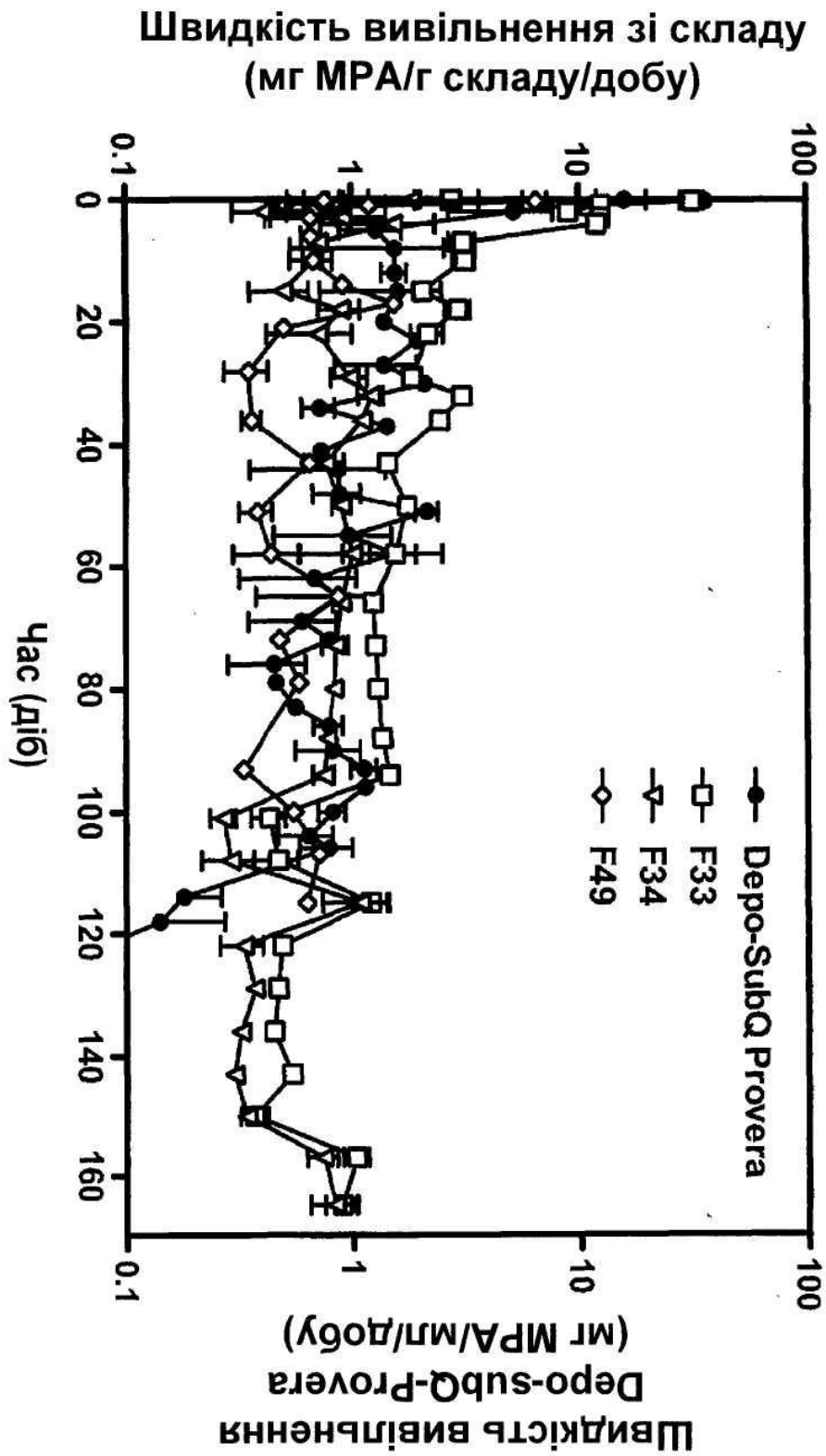


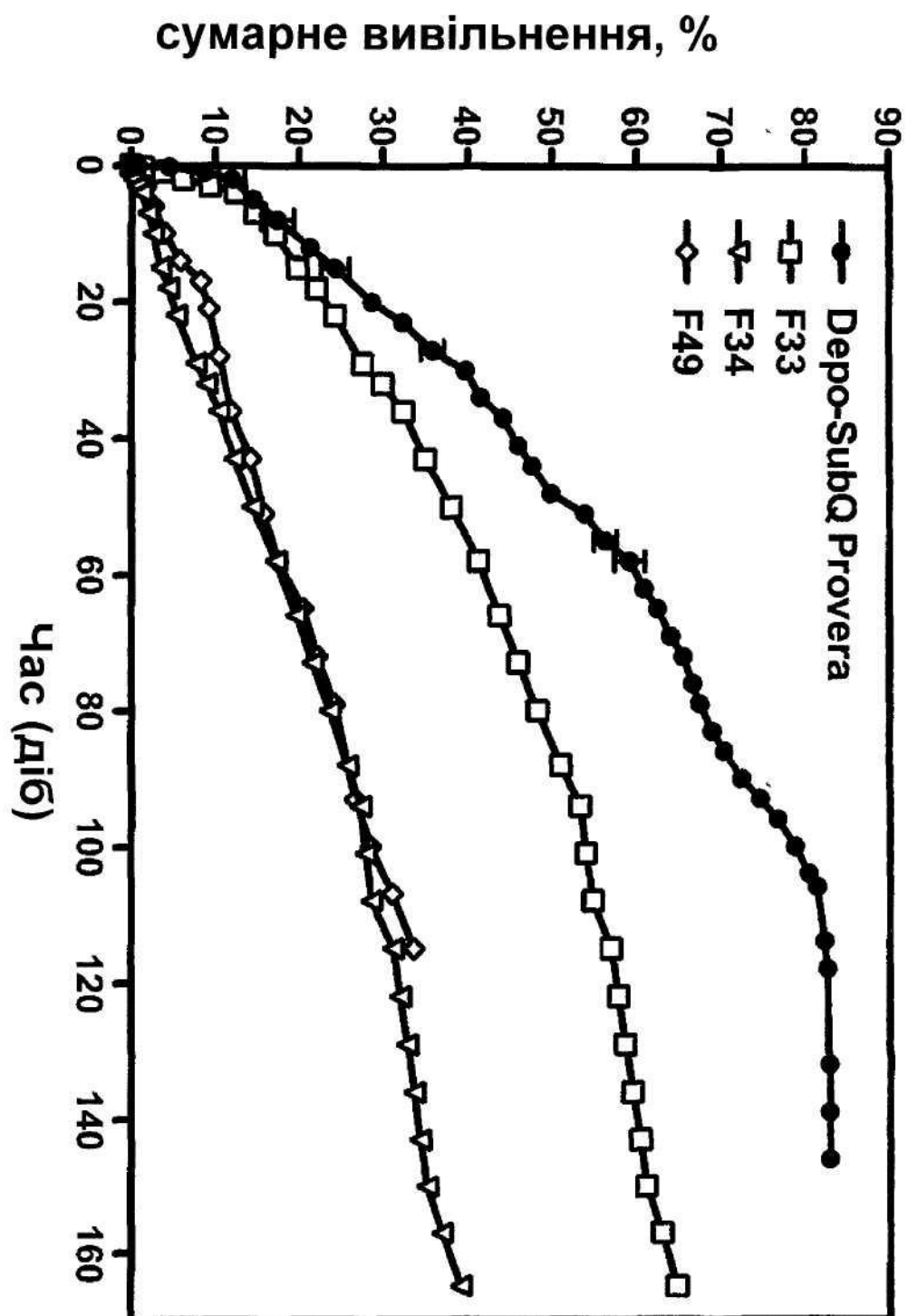
ФІГУРА 33



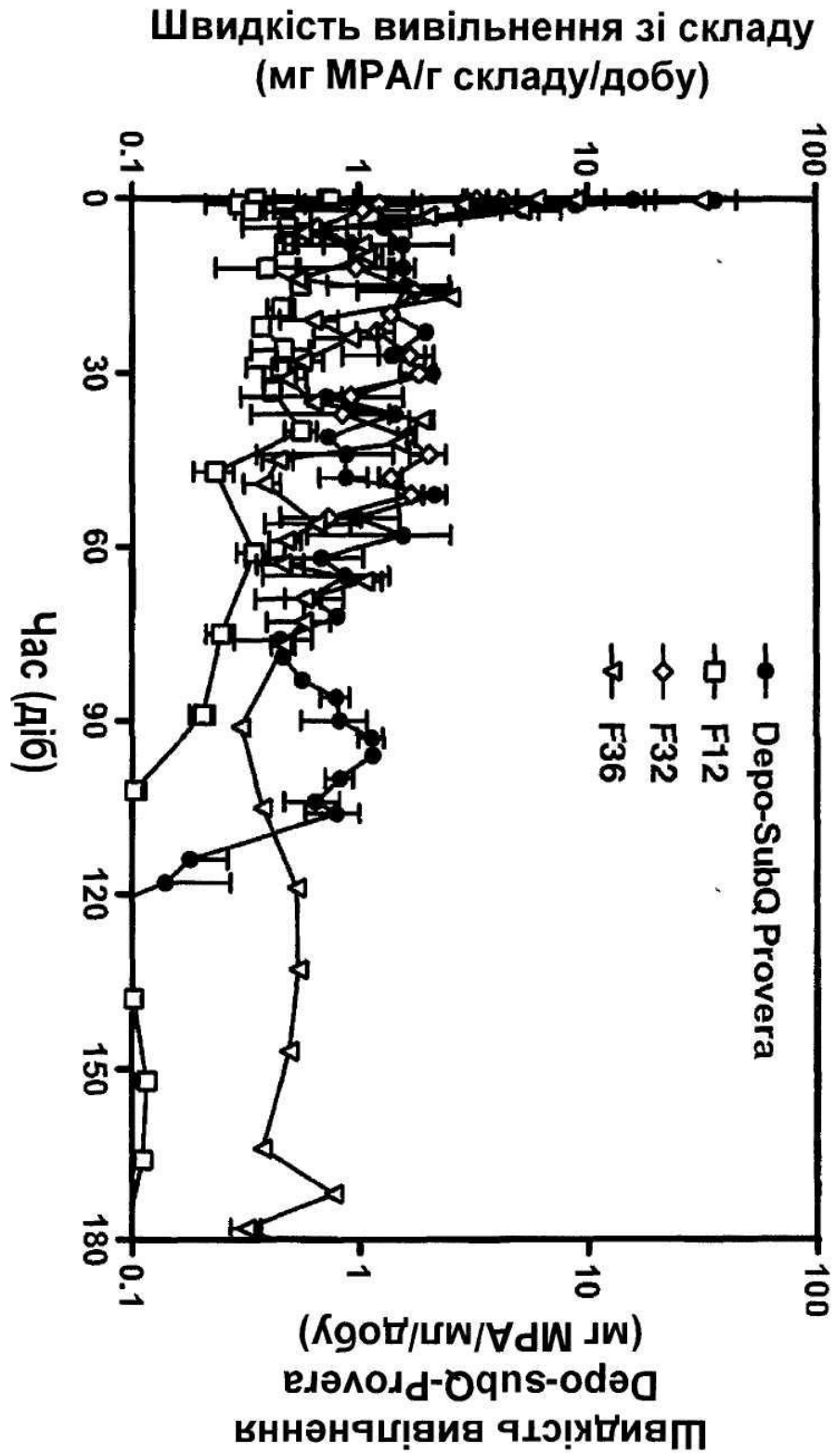


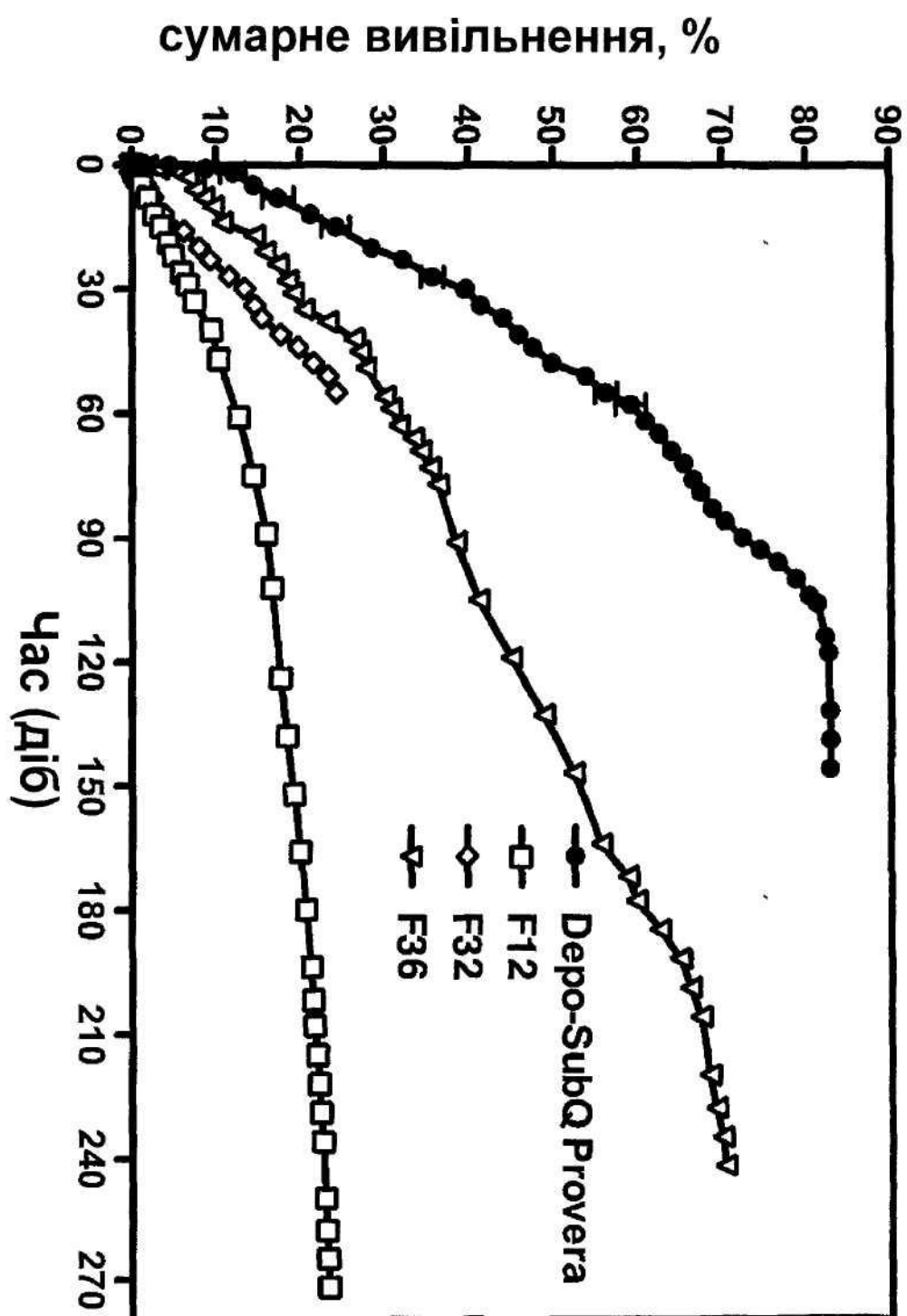
ФІГУРА 34



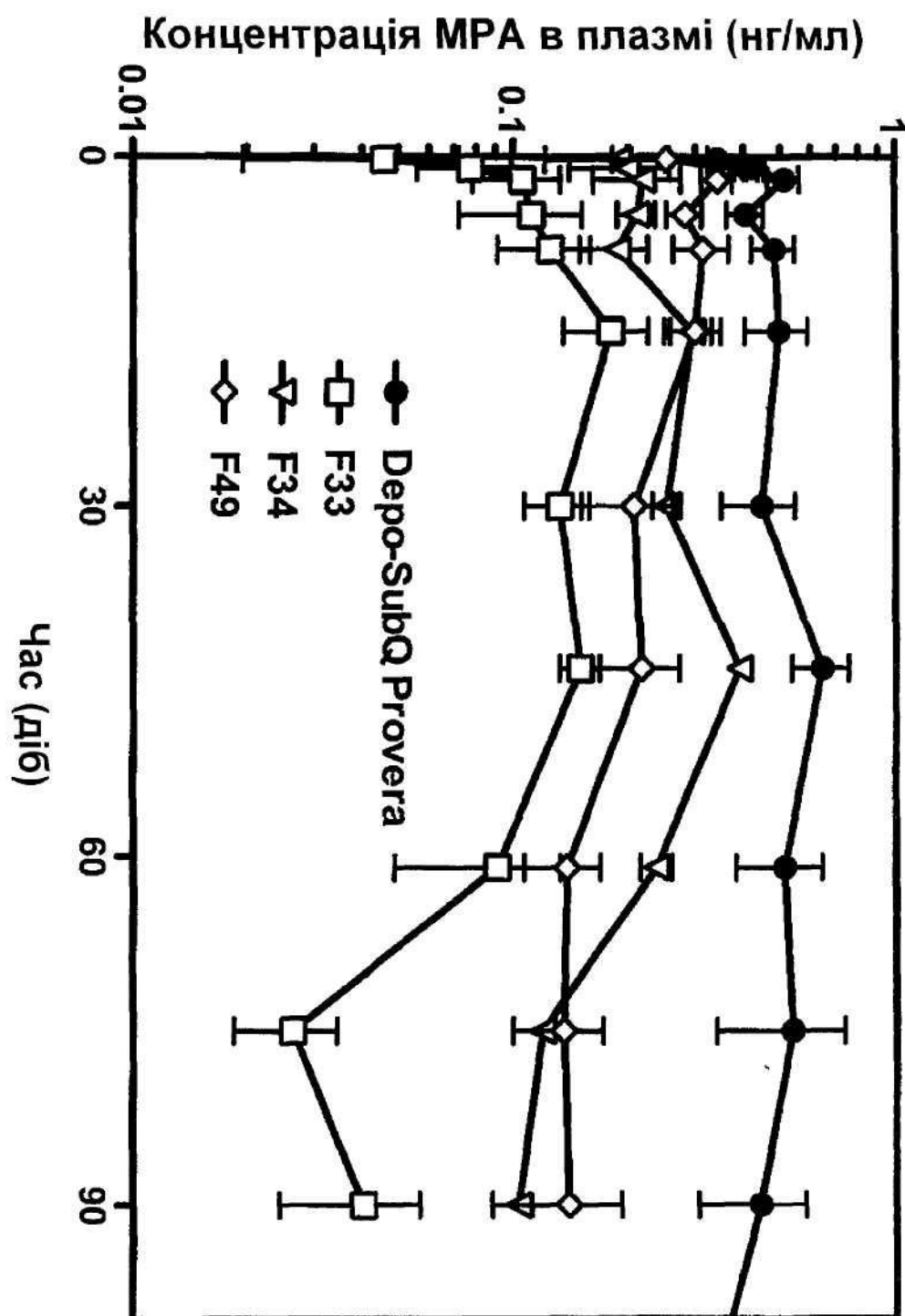


ФІГУРА 36



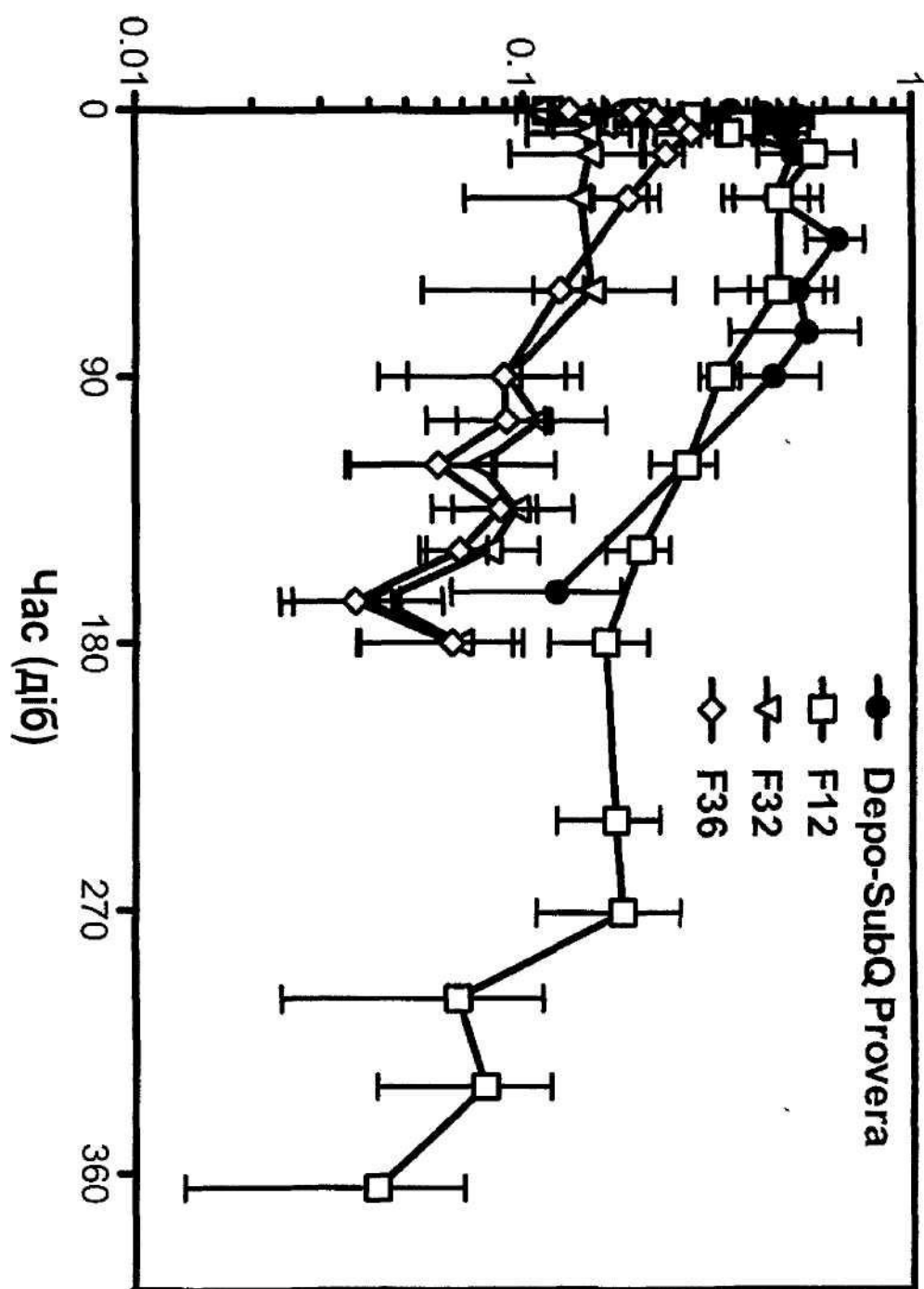


ФІГУРА 38

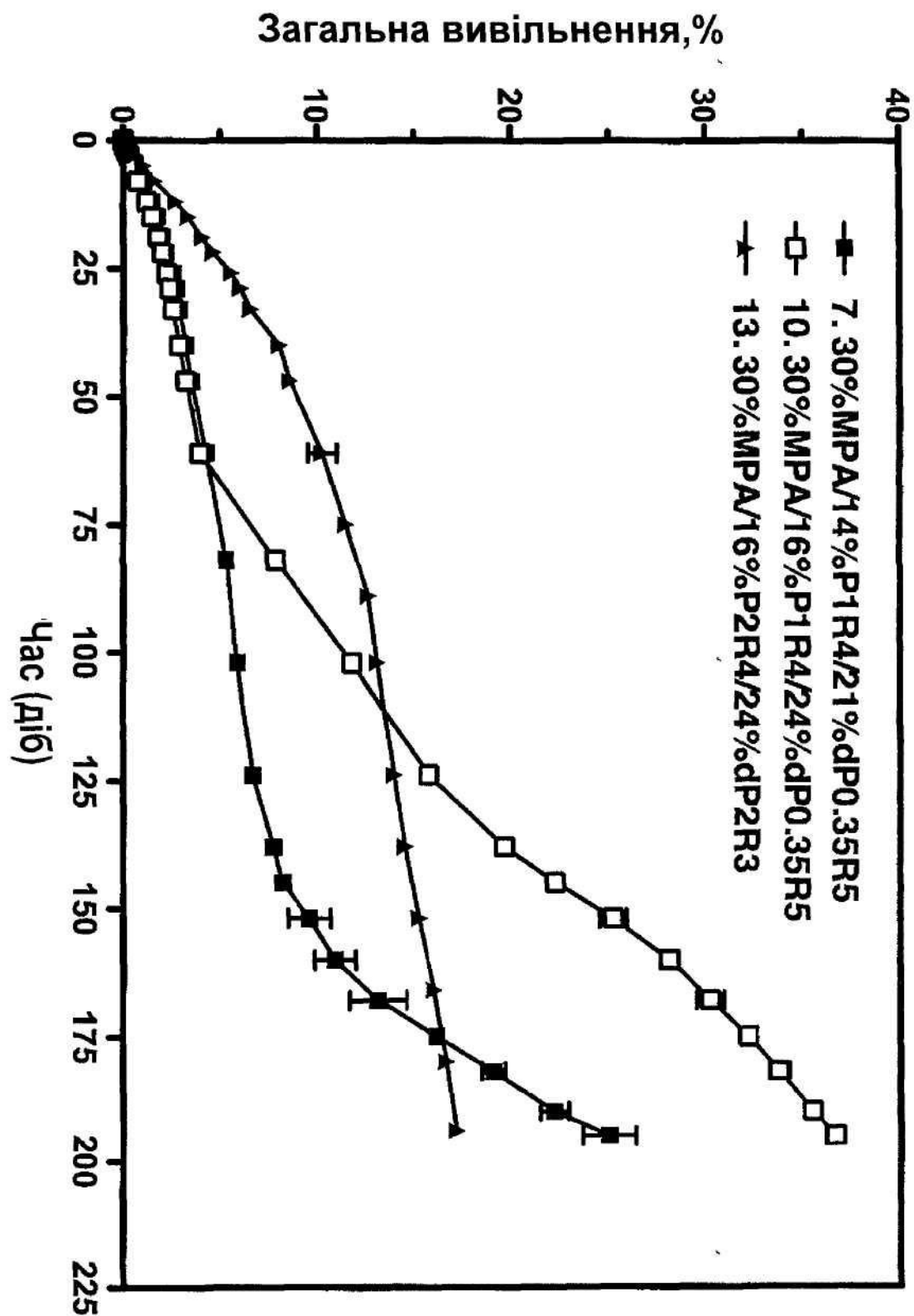


ФІГУРА 39

## Концентрація МРА в плазмі (нг/мл)

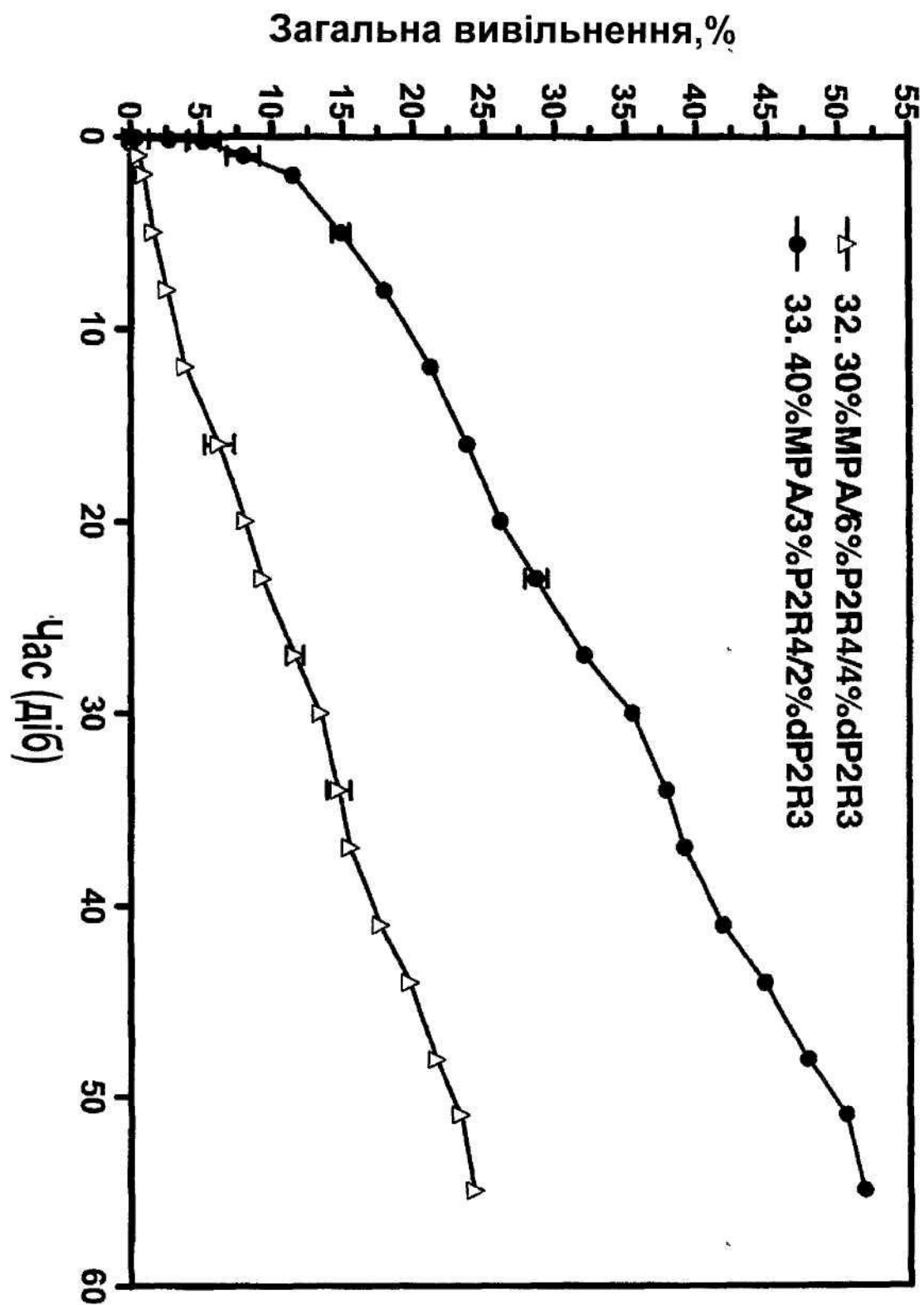


ФІГУРА 40

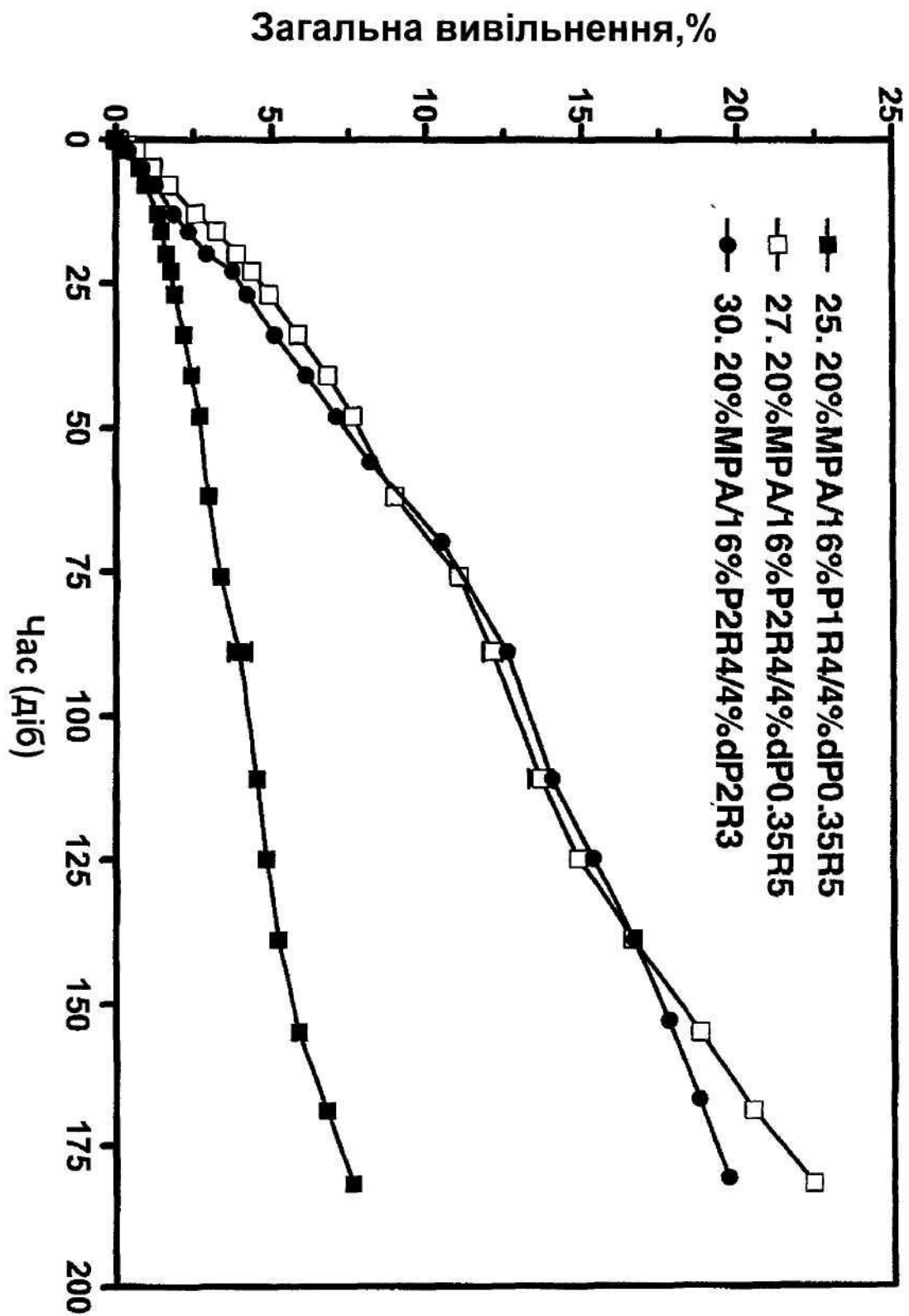


**ФІГУРА 41**

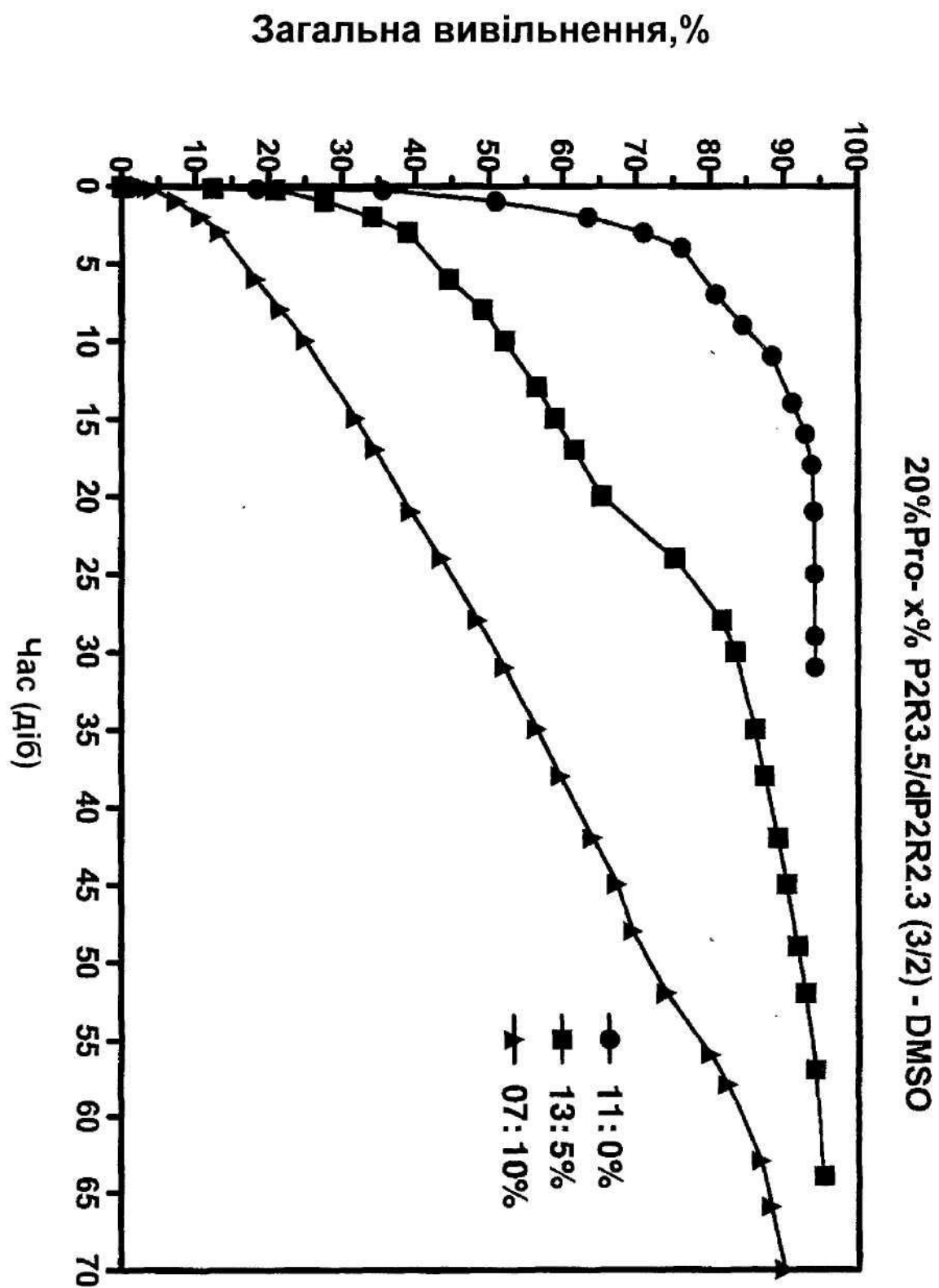




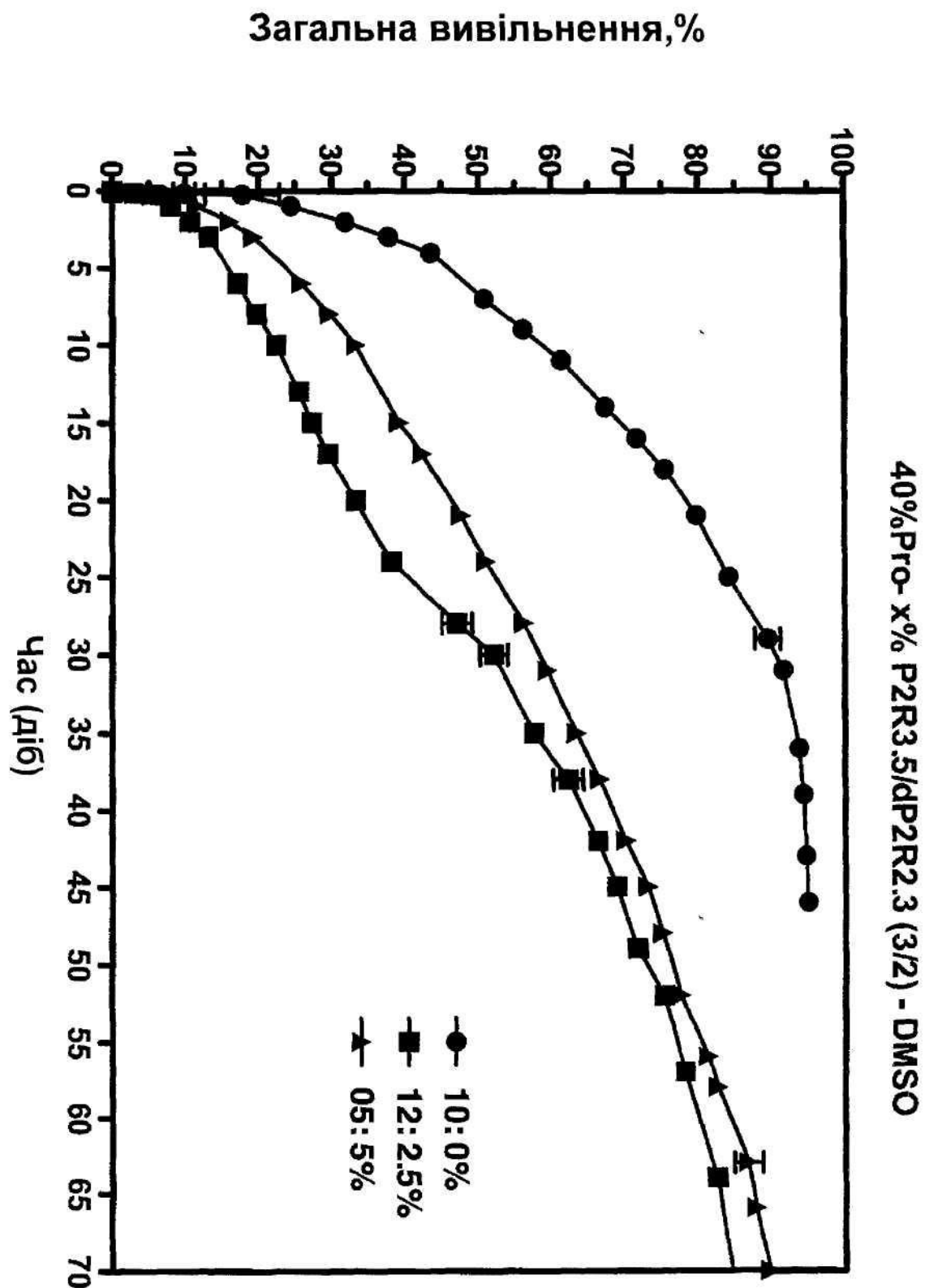
**ФІГУРА 42**



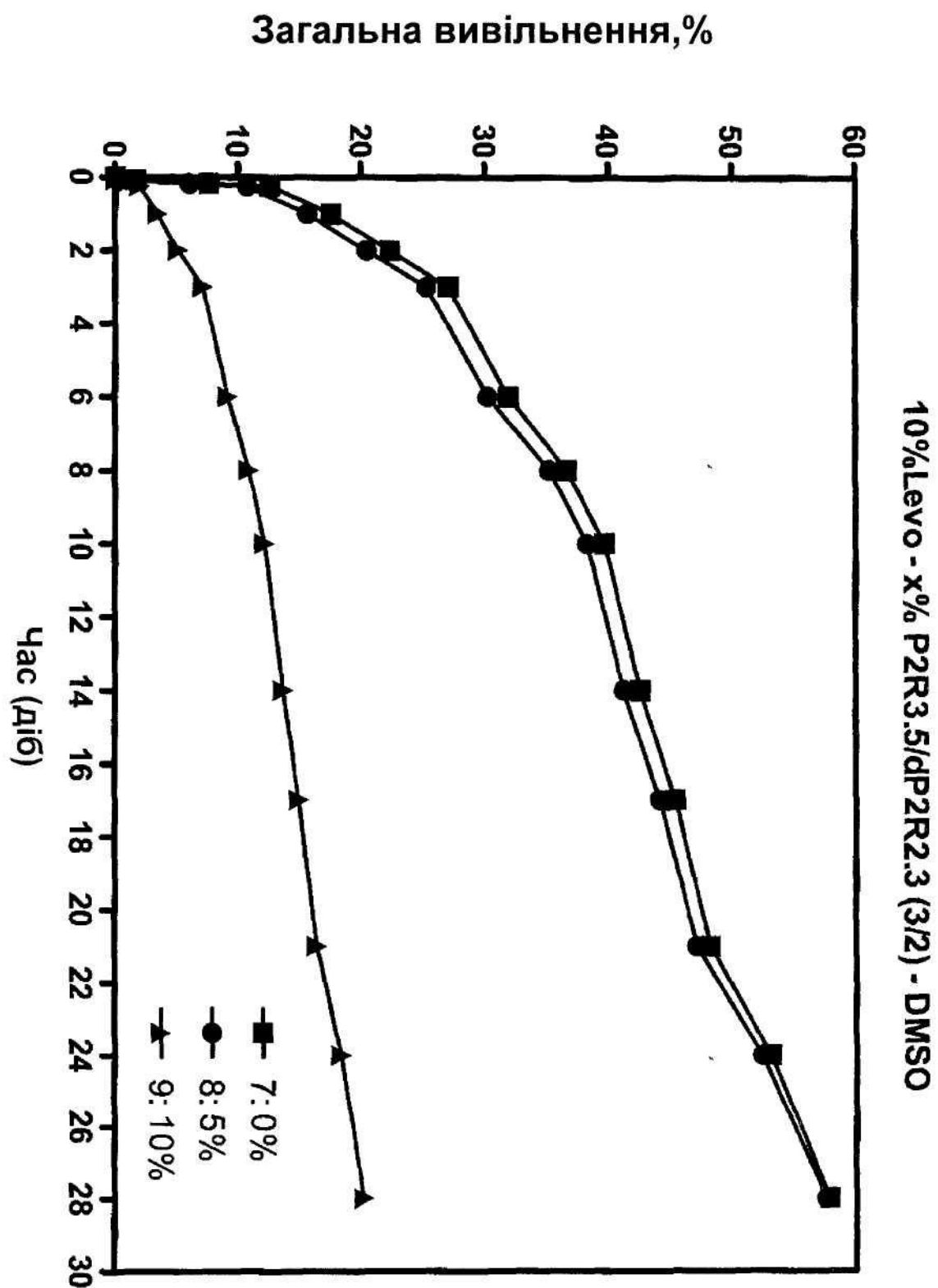
**ФІГУРА 43**



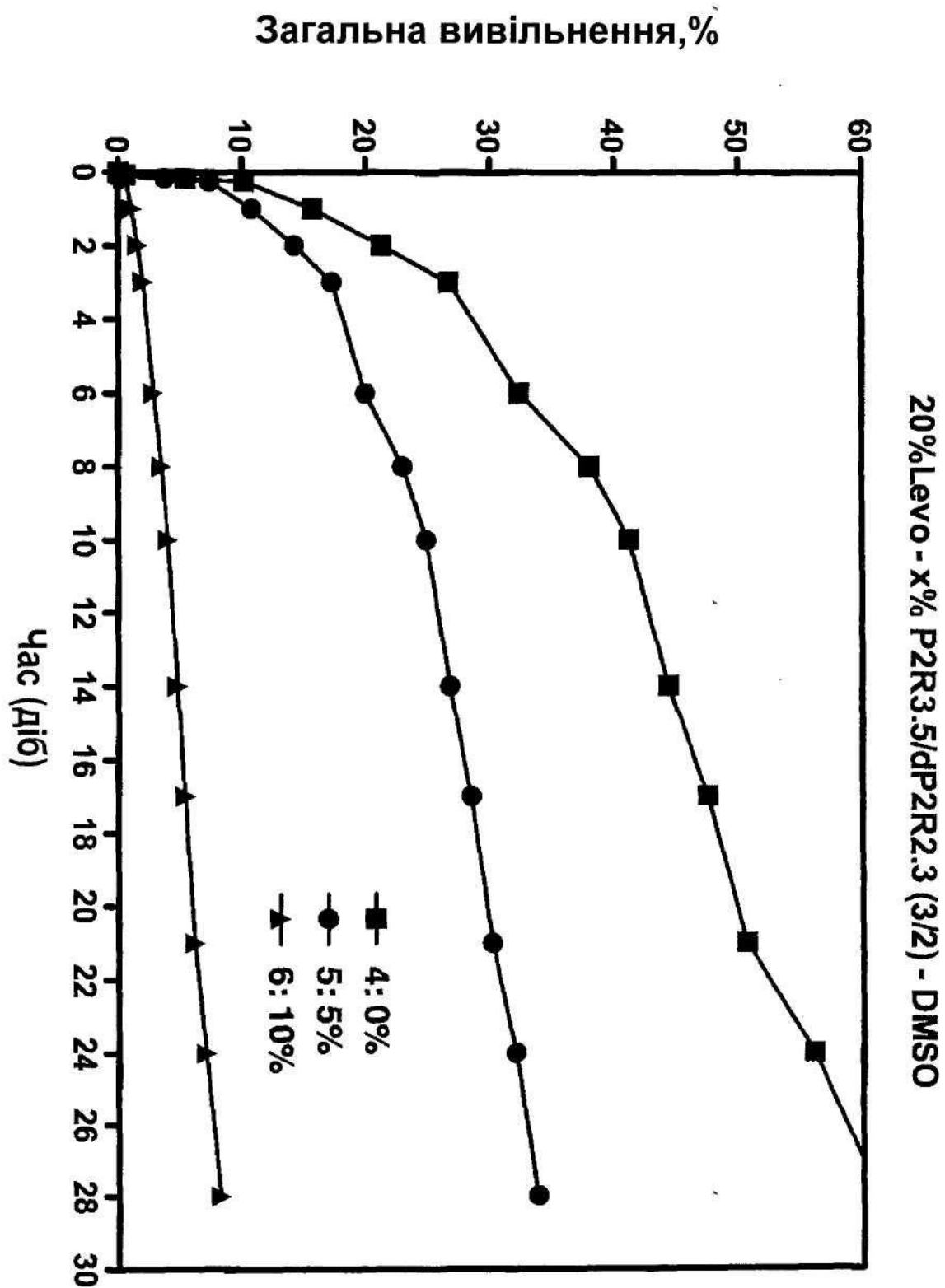
ФІГУРА 44



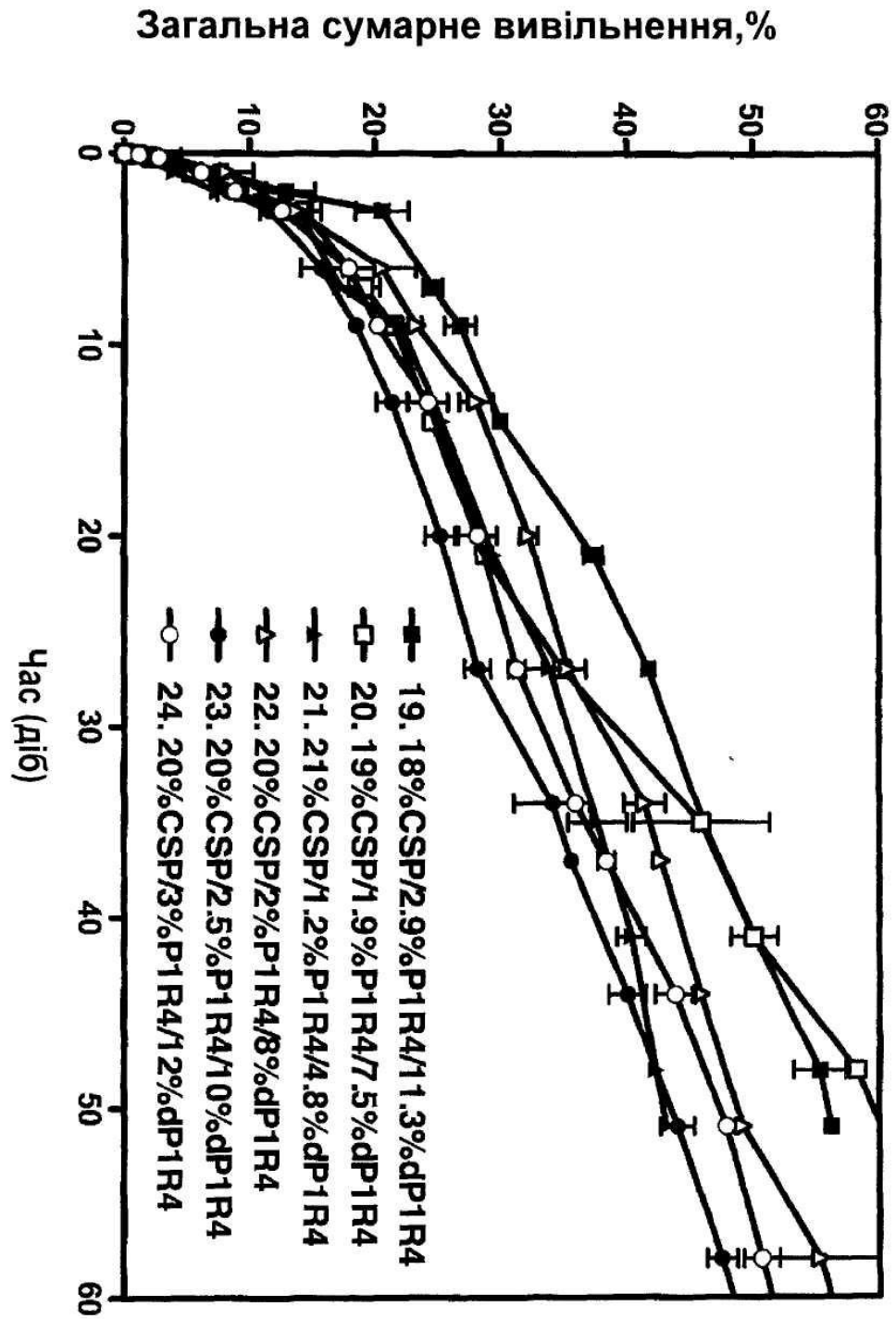
ФІГУРА 45



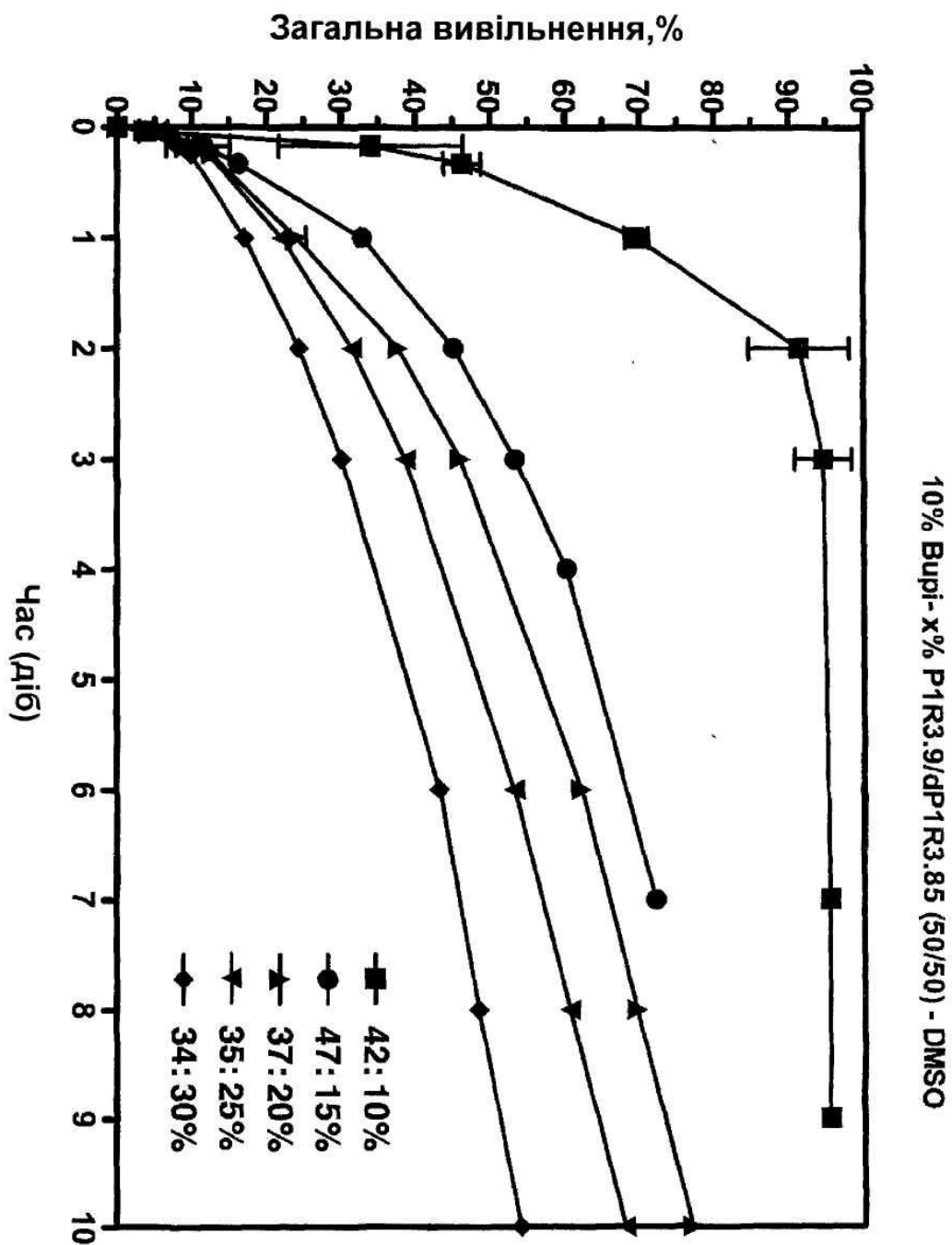
ФІГУРА 46



ФІГУРА 47



ФІГУРА 48



ФІГУРА 49

Комп'ютерна верстка Г. Паяльніков

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601