



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **112069** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 09349	(72) Винахідник(и):	Годріол Жорж (FR)
(22) Дата подання заявки:	29.12.2011	(73) Власник(и):	МЕДІНСЕЛЛ,
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.07.2016		1 Avenue Charles Cros, F-34830 Jacou, France (FR)
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/428,007	(74) Представник:	Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	29.12.2010	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	US 2005/112170 A1, 26.05.2005 US 5 221 534 A, 22.06.1993 US 6 592 899 B2, 15.07.2003 US 6 350 812 B1, 26.02.2002 SUMING LI, "Bioresorbable Hydrogels Prepared Through Stereocomplexation between Poly(L-lactide) and Poly(D-lactide) Blocks Attached to Poly(ethylene glycol)", MACROMOLECULAR BIOSCIENCE, (20031101), vol. 3, no. 11, 1 November 2003 (2003-11-01), pages 657-661
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.12.2013, Бюл.№ 23		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.07.2016, Бюл.№ 14		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/IB2011/003323, 29.12.2011		

(54) БІОРОЗКЛАДАНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (ВАРІАНТИ)

(57) Реферат:

Запропоновані біорозкладані композиції для доставки лікарських засобів, які містять триблоковий співполімер, який містить складний полієфір та поліетиленгліколь, і двоблоковий співполімер, який містить складний полієфір та поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, а також фармацевтично активне начало.

UA 112069 C2

Даний винахід відноситься до біорозкладаних композицій для доставки лікарських засобів, що містять трьохблоковий співполімер, який містить складний поліефір і поліетиленгліколь, і двоблоковий співполімер, який містить складний поліефір і поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, а також фармацевтично активне начало. Відношення трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру в зазначеному складі становить від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19. Також запропоновані способи одержання зазначених біорозкладаних композицій лікарських засобів із використанням органічних розчинників.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Системи доставки лікарських засобів, такі як двоблокові та трьохблокові співполімери, застосовувалися для доставки ряду лікарських засобів і, в цілому, входили до складу рецептур для доставки конкретних лікарських засобів, які можуть являти собою гідрофобні лікарські засоби або гідрофільні лікарські засоби. Залежно від розчинності лікарських засобів зазначені складні лікарських засобів можуть розрізнятися за концентраціями полімеру, типами застосовуваних полімерів, молекулярними масами полімерів і розчинниками, застосовуваними у складах.

Також при приготуванні системи доставки лікарського засобу важливим фактором є тип середовища, в яке доставляють лікарський засіб. Так, існують композиції для доставки лікарських засобів, приготовані з використанням термочутливих полімерів, чутливих до фази полімерів, чутливих до pH полімерів і фоточутливих полімерів. Див., наприклад, K. Al-Tahami і J. Singh "Smart Polymer Based Delivery Systems for Peptide and Proteins", Recent Patents on Drug Delivery & Formulation, 1: стор. 65-71 Bentham Science Publishers, LTD. 2007.

У патенті США № 6592899 описаний олігомер ПМК/ПГК, комбінований із блок-співполімером для покращення розчинності гідрофобного лікарського засобу в гідрофільному середовищі. Більш конкретно, зазначена полімерна композиція містить олігомер складного поліефіру з молекулярною масою між 400 і 10000 Дальтон і біорозкладаний блок-співполімер типу АВ, типу АВА або типу ВАВ. Гідрофобна частина А являє собою складний поліефір, гідрофільна частина В являє собою поліетиленгліколь із молекулярною масою між 2400 і 4999 Дальтон. Зазначена полімерна композиція розчинна у водному середовищі.

У патенті США № 6541033 описана фармацевтична композиція з уповільненим вивільненням на основі термочутливих біорозкладаних гідрогелів, яка складається з блок-співполімеру ПМК або ПМГК і ПЕГ, для вповільненої доставки біологічно активних агентів, таких як лептин. Уповільнене вивільнення являє собою вивільнення протягом тижня і більше, і переважно до одного місяця.

Гідрогелі, що містять трьохблокові співполімери, описані в патенті США № 6350812. Зазначені гідрогелі утримують масу води, щонайменше рівну масі співполімеру, і є м'якими гідрогелями.

Ні в патентах, ні в літературних джерелах, що згадуються вище, не описані композиції для доставки лікарських засобів, які підходять для ін'єкцій, можуть бути отримані *in situ*, є біорозкладаними й перетворюються у тверді імпланти при ін'єктуванні в організм. Біорозкладані композиції лікарських засобів згідно з даним винаходом містять трьохблокові співполімери та двоблокові співполімери, виконані таким чином, що двоблоковий співполімер служить резервуаром, у той час як трьохблоковий співполімер виступає в складах у ролі каркаса і збільшує довговічність двоблокового співполімеру.

Крім того, біорозкладані композиції для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом можуть являти собою складні тривалої дії, які зменшують початкове "вибухове" вивільнення лікарського засобу й регулюють швидкість вивільнення лікарського засобу в часі. Зазначене явище ілюструється спрямленням кривих вивільнення лікарського засобу.

КОРОТКИЙ ОПИС ВІНАХОДУ

Згідно з даним винаходом запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:

$$A_v-B_w-A_x,$$

де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(б) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

$$C_y-A_z,$$

де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до

біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:1 до 1:19 або від 3:2 до 1:19; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

Згідно з даним винаходом запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:

$A_v-B_w-A_x$,

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

C_y-A_z ,

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) у зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

Згідно з даним винаходом запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:

$A_v-B_w-A_x$,

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

C_y-A_z ,

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду і z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:1 до 1:19 або від 3:2 до 1:19; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

Згідно з даним винаходом запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить (а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:

$A_v-B_w-A_x$,

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

C_y-A_z ,

де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду і z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

Біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:

$PMK_v-PEG_w-PMK_x$,

де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

PEG_y-PMK_z ,

де у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 3 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) у зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу

становить 1:6, причому ПЕГ у зазначеному двоблоковому співполімері має блоковані кінцеві групи; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

Біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить (а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:

$\text{PMK}_v\text{-PEG}_w\text{-PMK}_x$,

де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

$\text{PEG}_y\text{-PMK}_z$,

де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:6, причому ПЕГ у зазначеному двоблоковому співполімері має блоковані кінцеві групи; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

У іншому аспекті запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить (а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер, присутній у кількості від 2,0 % до 45 % (мас. %) від загальної маси композиції, який має формулу:

$\text{PMK}_v\text{-PEG}_w\text{-PMK}_x$,

де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, присутній у кількості від 8,0 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції, який має формулу:

$\text{PEG}_y\text{-PMK}_z$,

де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:4 або від 3:2 до 1:19, або від 1:1 до 1:19, причому ПЕГ у зазначеному двоблоковому співполімері має блоковані кінцеві групи; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало, присутнє в кількості від 1 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції, або щонайменше одне фармацевтично активне начало, присутнє в кількості від 1 до 200 мг/мл.

У іншому аспекті запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер, присутній у кількості від 3,0 % до 45 % (мас. %) від загальної маси композиції, який має формулу:

$\text{PMK}_v\text{-PEG}_w\text{-PMK}_x$,

де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, присутній у кількості від 8,0 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції, який має формулу:

$\text{PEG}_y\text{-PMK}_z$,

де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:4, причому ПЕГ у зазначеному двоблоковому співполімері має блоковані кінцеві групи; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало, присутнє в кількості від 1 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції, або щонайменше одне фармацевтично активне начало, присутнє в кількості від 1 до 200 мг/мл.

У іншому аспекті запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер, який має формулу:

$\text{PMK}_v\text{-PEG}_w\text{-PMK}_x$,

де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, який має формулу:

$\text{mPEG}_y\text{-PMK}_z$,

де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:1 до 1:19 або від 3:2 до 1:19; і

5 (с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

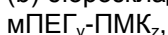
У іншому аспекті запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер, який має формулу:



10 де v , w і x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, який має формулу:



15 де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:6; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

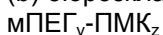
У іншому аспекті запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

20 (а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер, який має формулу:



де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

25 (b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, який має формулу:



30 де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:4; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

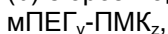
У іншому аспекті запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

35 (а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер, який має формулу:



де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, який має формулу:



40 де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:4; і

(с) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

45 Біорозкладані композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом можуть мати мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду в композиції між 0,5 і 3,5 або між 0,5 і 22,3 для трьохблокового співполімеру й між 2 і 6 або між 0,8 і 13 для двоблокового співполімеру.

У іншому аспекті біорозкладані композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом можуть мати мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду в композиції між 0,5 і 22,3 для трьохблокового співполімеру й між 0,8 і 13 для двоблокового співполімеру.

У іншому аспекті біорозкладані композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом можуть мати мольне відношення молочної кислоти до етиленоксиду в композиції між 0,5 і 2,5 для трьохблокового співполімеру й між 3 і 5 для двоблокового співполімеру.

55 У одному з аспектів біорозкладані композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом являють собою придатну для ін'єкцій рідину, яка при введенні в організм тварини або рослини перетворюється в затверділий імплантат.

У іншому аспекті біорозкладану композицію для доставки лікарського засобу можна застосовувати як просторову композицію, яку можна застосовувати на поверхні або всередині

організму тварини або рослини. Наприклад, зазначену композицію можна розподіляти під час хірургічної операції для лікування ушкодження або всередині рослини для лікування вірусу.

У іншому аспекті біорозкладану композицію лікарського засобу готують у вигляді дрібних твердих часток, які поміщають безпосередньо на ушкоджену ділянку організму тварини або рослини.

У іншому аспекті біорозкладана композиція лікарського засобу перебуває у вигляді стержнеподібного імплантату.

Ще один аспект даного винаходу являє собою спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:

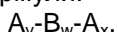


де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 у відношенні (а):(b) від 1:3 до 1:8 з утворенням суміші полімерів; і

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала.

Ще один аспект даного винаходу являє собою спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:



де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду і z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, у відношенні (а):(b) від 1:1 до 1:19 або від 3:2 до 1:19 з утворенням суміші полімерів; і

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:



де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, у відношенні (а):(b) 1:4 з утворенням суміші полімерів;

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237, у відношенні (a):(b) від 1:1 до 1:19 або від 3:2 до 1:19 з утворенням суміші полімерів;

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду і z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, у відношенні (a):(b) 1:4 з утворенням суміші полімерів;

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду і z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, у відношенні (a):(b) 1:4 з утворенням суміші полімерів;

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

У зазначених вище способах органічний розчинник може бути присутнім у кількості від 40 % до 74 % (мас. %) від загальної маси композиції. Також можна застосовувати суміші розчинників.

Інші аспекти і варіанти реалізації наведені нижче або будуть легко впливати з наступного опису переважних варіантів реалізації.

КОРОТКИЙ ОПИС КРЕСЛЕНЬ

Фіг. 1 являє собою графік, що показує залежність швидкості вивільнення in vitro лікарського засобу зі складів на основі 40 % P6R1(ТБ):dP2R4(ДБ) у відношеннях 1:0 (-○-), 1:2 (-Δ-), 1:4 (-●-), 1:6 (-▼-) і 1:9 (-*-) від часу в днях. Зазначений графік показує, що склади на основі ТБ:ДБ підтримують вивільнення більш ніж протягом 30 днів.

Фіг. 2 являє собою графік, що показує криву залежності сумарного вивільнення in vitro, у відсотках, з випробовуваних складів з Фігури 1 від часу (у днях). Зазначений графік показує, що

початкове «вибухове» вивільнення зменшене і крива вивільнення лікарського засобу більш плоска у випадку композицій із комбінацією трьохблокового співполімеру та двоблокового співполімеру в порівнянні з композицією тільки трьохблокового співполімеру. Слід зазначити, що крива 1:9 накладається на криву 1:4.

5 Фіг. 3 являє собою графік, що показує придатність для ін'єкцій складів на основі 40 % P6R1(ТБ):dP2R4(ДБ) у різних відношеннях, від 1:0 трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру до 0:1 трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру. Зазначений графік показує, що всі склади підходять для ін'єкцій за допомогою класичного пристрою для ін'єкцій.

10 Фіг. 4 являє собою графік, що показує криву залежності сумарного вивільнення з випробовуваних складів *in vitro*, у відсотках, від часу (у днях) для різних композицій згідно з даним винаходом. Композиції, позначені номерами 177, 246, 224, 225 і 250, описані в Таблиці 1.

Фіг. 5 являє собою графік, що показує швидкість вивільнення *in vitro* з випробовуваних складів, у мікрограмах на годину на грам складу (мкг/год/г складу). Композиції, позначені
15 номерами 177, 246, 224, 225 і 250, описані в Таблиці 1.

Фіг. 6 являє собою графік, що показує залежність концентрації M53 у плазмі, в нанограмах на мілілітр (нг/мл), від часу в днях. Нульовий день являє собою день підшкірного введення композиції. Композиції, позначені номерами 177, 246, 224, 225 і 250, описані в Таблиці 1.

20 Фіг. 7 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,2R5 (4 ланки етиленоксиду й 24 ланки молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

Фіг. 8 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,2R14 (4
25 ланки етиленоксиду й 58 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

Фіг. 9 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,2R22 (4
30 ланки етиленоксиду й 89 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

Фіг. 10 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,4R4 (9 ланок етиленоксиду й 41 ланка молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

35 Фіг. 11 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,4R7 (9 ланок етиленоксиду й 67 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

40 Фіг. 12 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,6R1 (13 ланок етиленоксиду й 26 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

45 Фіг. 13 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,6R3 (13 ланок етиленоксиду й 40 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

50 Фіг. 14 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P0,6R4 (13 ланок етиленоксиду й 55 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

Фіг. 15 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P1R2 (22 ланки етиленоксиду й 47 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

55 Фіг. 16 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P1R3 (22 ланки етиленоксиду й 68 ланок молочної кислоти), змішаного з різними двоблоковими співполімерами (див. докладніше в Таблиці 2).

60 Фіг. 17 являє собою графік, що показує залежність сумарного звільнення *in vitro*, у відсотках, від часу (в днях) ацетамінофену зі складів на основі трьохблокового співполімеру P1R4 (22

Фіг. 32 являє собою графік, що показує залежність швидкості вивільнення *in vitro* від часу (в днях) рисперидону зі складів на основі трьохблокового співполімеру P2R5 (45 ланок етиленоксиду й 216 ланок молочної кислоти), змішаного з двоблоковим співполімером dP0,2R13 (3 ланки етиленоксиду й 39 ланок молочної кислоти) у різних відношеннях (див. докладніше в Таблиці 2).

Фіг. 33 являє собою графік, що показує залежність концентрацій у плазмі рисперидону й 9-ОН рисперидону від часу (у днях) у пацюків, що одержали ін'єкції складів № 10 (5 % PCP/ 16 % P2R2/ 24 % dP2R2/ ДМСО), № 29 (10 % PCP/ 24 % P1R4/ 16 % dP0,4R5/ ДМСО) і № 31 (10 % PCP/ 18 % P2R4/ 12 % dP0,4R5/ ДМСО).

Фіг. 34 являє собою графік, що показує залежність концентрації івермектину в плазмі від часу (в днях) у собак, що одержали ін'єкції складів № 7 (5 % IBM/ 15 % P3R3/ 25 % dP0,4R5/ ДМСО), № 9 (5 % IBM/ 15 % P2R4/ 25 % dP2R3/ ДМСО) і № 10 (5 % IBM/ 15 % P2R5/ 25 % dP2R2/ ДМСО).

ОПИС ПЕРЕВАЖНИХ ВАРИАНТІВ РЕАЛІЗАЦІЇ

У даному описі термін "біорозкладаний" означає, що трьохблоковий і двоблоковий співполімери будуть через деякий проміжок часу руйнуватися або розпадатися *in vivo* з утворенням більш дрібних нетоксичних компонентів.

Термін "парентеральне введення" включає внутрішньом'язове, внутрішньочеревинне, внутрішньочеревне, підшкірне, внутрішньовенне і внутрішньоартеріальне. Зазначений термін також включає внутрішньошкірне, внутрішньокавернозне, інтравітреальне, внутрішньомозкове, інтратекальне, епідуральне і внутрішньокісткове введення.

Термін "тварини" включає всіх представників царства тварин.

У даному описі термін "рослина" включає всіх представників царства рослин.

"Активне начало" означає лікарський засіб або медичний препарат для лікування різних медичних захворювань. Таким чином, активні начала, лікарські засоби й медичні препарати застосовують взаємозамінно. Термін лікарський засіб, або активне начало, в даному описі включає без обмеження фізіологічно або фармакологічно активні речовини, які діють місцево або системно в організмі тварини або рослини. У біорозкладаній композиції лікарського засобу згідно з даним винаходом перебуває щонайменше одне активне начало.

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

Термін "імплантат" означає, що композиції для доставки лікарських засобів підходять для ін'єкцій, формуються *in situ*, є біорозкладаними й перетворюються у тверді імплантати при ін'єктуванні в організм. Таким чином, зазначені склади синтезують у вигляді рідин, так що їх можна легко ін'єктувати за допомогою шприца без зайвого зусилля.

Термін "просторові склади" включає будь-які склади, які можна застосовувати на поверхні або всередині організму тварини або рослини і які не потребують введення за допомогою шприца.

У даному описі термін "повторювані ланки" являє собою основні повторювані ланки полімеру.

Термін "поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами" (БПЕГ) означає ПЕГ, у яких одна з кінцевих гідроксильних груп вступила в реакцію, і включає ПЕГ, блоковані алкоксигрупами, ПЕГ, блоковані уретановими групами, ПЕГ, блоковані складноєфірними групами й подібні сполуки. Блокуюча група являє собою хімічну групу, яка не містить хімічної функції, сприйнятливої до реакції з циклічними складними ефірами, такими як лактид, гліколактид, капролактон і подібні ефіри, або інші ефіри та суміші ефірів. Взаємодія блокованого полімеру ПЕГ з лактидом дає двоблоковий співполімер БПЕГ-ПМК.

У даному описі поліетиленгліколем, що скорочується в даному описі як ПЕГ, іноді називають поліетиленоксид або поліоксиетилен, і зазначені терміни в даному описі застосовують взаємозамінно.

Скорочення "ПМК" відноситься до полімолочної кислоти.

Скорочення "ПМГК" ставиться до співполімеру молочної та гліколевої кислот.

Скорочення "Т" або "ТБ" відноситься до трьохблокового співполімеру (співполімерів), у той час як "Д" або "ДБ" відноситься до двоблокового співполімеру (співполімерів).

Термін "двоблоковий" у даному описі відноситься, наприклад, до співполімеру складного полієфіру й ПЕГ з блокованими кінцевими групами. Термін "мПЕГ" відноситься до метокси-поліетиленгліколю.

Термін "трьохблоковий" відноситься, наприклад, до співполімеру складного полієфіру-ПЕГ-складного полієфіру.

Відношення МК/ЕО відноситься до мольного відношення ланок молочної кислоти до ланок етиленоксиду, які знаходяться в біорозкладаній композиції для доставки лікарських засобів. Зазначене відношення визначають експериментально за допомогою ЯМР. Мольне відношення МК/ЕО комбінованого трьохблокового співполімеру може варіюватися від 0,5 до 3,5. У іншому

аспекті мольне відношення МК/ЕО в трьохблоковому співполімері може варіюватися від 0,5 до 2,5 у біорозкладаній композиції для доставки лікарських засобів згідно з даним винаходом. У іншому аспекті відношення МК/ЕО в трьохблоковому співполімері може варіюватися від 0,5 до 22,3.

Відношення МК/ЕО в двоблоковому співполімері може варіюватися від 2 до 6. У іншому аспекті відношення МК/ЕО у двоблоковому співполімері може варіюватися від 3 до 5 в біорозкладаній композиції для доставки лікарських засобів. У іншому аспекті відношення МК/ЕО у двоблоковому співполімері може варіюватися від 0,8 до 13.

Ступінь полімеризації, або СП, являє собою число повторюваних ланок у середньому ланцюзі полімеру в момент часу t у реакції полімеризації. Наприклад, ступінь полімеризації ПЕГ становить приблизно від 45 до 170 або може становити від 4 до 273 або від 3 до 45, у той час як для ПМК СП може варіюватися приблизно від 84 до 327 або може становити від 24 до 682 або від 7 до 327.

Таким чином, даний винахід відноситься до біорозкладаної композиції лікарського засобу, яка містить трьохблоковий співполімер і двоблоковий співполімер. Біорозкладаний трьохблоковий співполімер має формулу: $A_v-B_w-A_x$, де A являє собою складний полієфір і B являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок, у діапазоні, наприклад, від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$. w являє собою ступінь полімеризації (число повторюваних ланок) ПЕГ. Ступінь полімеризації СП-ПЕГ обчислюють шляхом ділення молекулярної маси ПЕГ на молекулярну масу ланки ЕО (44 Да), $v + x$ дорівнює ступеню полімеризації (числу повторюваних ланок) ПМК. СП-ПМК обчислюють шляхом множення СП-ПЕГ на відношення МК/ЕО.

Проте, число повторюваних ланок v , w та x у складі трьохблокового співполімеру може варіюватися залежно від цільового часу вивільнення активного начала і типу самого активного начала. Отже, число повторюваних ланок у трьохблоковому співполімері v , w та x може варіюватися від 8 до 1090, від 10 до 850, від 20 до 700, від 30 до 650, і при цьому $v = x$ або $v \neq x$. Наприклад, w може дорівнювати 273, в той час як $x + u$ може дорівнювати 682, і при цьому $v = x$ або $v \neq x$, або w може дорівнювати 136 і $x + u$ може дорівнювати 273 і при цьому $v = x$ або $v \neq x$, або w може дорівнювати 45,5 і $x + u$ може дорівнювати 546, або w може дорівнювати 273 і $x + u$ може дорівнювати 136.

Розмір ПЕГ у трьохблоковому співполімері може варіюватися від 194 Да до 12000 Да.

Складний полієфір у трьохблоковому співполімері може являти собою полімолочну кислоту (ПМК), полікапролактон (ПКЛ), полігліколеву кислоту (ПГК) або полігідроксисалканоат (ПГА). У одному з варіантів реалізації застосовуваний складний полієфір являє собою полімолочну кислоту.

Потім трьохблоковий співполімер комбінують із біорозкладаним двоблоковим співполімером формули: C_y-A_z , де A являє собою складний полієфір, C являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 327. Зазначена комбінація має відношення трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру в діапазоні від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19.

Приклади поліетиленгліколів із блокованими кінцевими групами включають ПЕГ, блоковані алкоксигрупами, такі як метокси-ПЕГ або етокси-ПЕГ, ПЕГ, блоковані уретановими групами, ПЕГ, блоковані складноефірними групами, ПЕГ, блоковані аміногрупами, і ПЕГ, блоковані амідогрупами. Зазначений список ПЕГ із блокованими кінцевими групами не є вичерпним, і фахівець у даній області техніки розпізнає додаткові ПЕГ із блокованими кінцевими групами, що не ввійшли до цього списку.

Проте, число повторюваних ланок (ступінь полімеризації (СП)) у та z в двоблоковому співполімері композиції також може варіюватися. Так, наприклад, y може варіюватися від 7 до 43 або від 3 до 45, а z може варіюватися від 32 до 123 або від 7 до 327. Наприклад, y може дорівнювати 25 і z може дорівнювати 123, y може дорівнювати 34,5 і z може дорівнювати 123 або y може дорівнювати 45 і z може дорівнювати 32. Ступінь полімеризації СП-ПЕГ обчислюють шляхом ділення молекулярної маси ПЕГ на молекулярну масу ланки ЕО (44 Да). СП-ПМК обчислюють шляхом множення СП-ПЕГ на відношення МК/ЕО.

Складний полієфір у трьохблоковому співполімері може являти собою полімолочну кислоту (ПМК), полікапролактон (ПКЛ), полігліколеву кислоту (ПГК), співполімер молочної та гліколевої

кислот (ПМГК) або полігідроксиалканоат (ПГА). У одному з варіантів реалізації застосовуваний складний полієфір являє собою полімолочну кислоту. У іншому варіанті реалізації застосовуваний складний полієфір являє собою співполімер молочної та гліколевої кислот.

У іншому аспекті даного винаходу запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:



де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, y являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду і z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) у зазначеній біорозкладаній 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 одне фармацевтично активне начало.

У іншому аспекті даного винаходу запропонована біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу, яка містить біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули: $PMK_v-PEG_w-PMK_x$, де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; біорозкладаний двоблоковий співполімер формули: $mPEG_y-PMK_z$, де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру до біорозкладаного двоблокового співполімеру в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:6; і щонайменше одне фармацевтично активне начало.

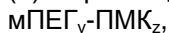
У іншому аспекті біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу містить:

(а) біорозкладаний трьохблоковий співполімер формули:



де v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:



де y та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, причому відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру до біорозкладаного двоблокового співполімеру в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:4; і

(c) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

Відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19. У одному з варіантів реалізації відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру до біорозкладаного двоблокового співполімеру обране з групи, яка складається з 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. Також зазначене відношення може становити 3:2. У іншому аспекті відношення трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру становить 1:6.

Довжину ланцюга складного полієфіру визначають за мольним відношенням складного полієфіру до етиленоксиду в зазначеному ланцюзі, яке становить від 0,5 до 3,5 або від 0,5 до 2,5, або від 0,5 до 22,3 для трьохблокового співполімеру і від 3 до 5 або від 2 до 6, або від 0,8 до 13 для двоблокового співполімеру. Так, наприклад, якщо застосовують полімолочну кислоту, довжину ланцюга визначають за мольним відношенням молочної кислоти/етиленоксид. Аналогічно, якщо застосовують полігліколеву кислоту, довжину ланцюга визначають за мольним відношенням полігліколевої кислоти/етиленоксид або за мольним відношенням полікапролактон/етиленоксид, або за мольним відношенням полігідроксиалканоат/етиленоксид. Якщо застосовують співполімер молочної та гліколевої кислот, довжину ланцюга визначають за мольним відношенням МК+Г/ЕО.

Маса поліетиленгліколю з блокованими кінцевими групами може варіюватися від 164 Да до 2000 Да або від 100 Да до 2 кДа. Зазначена маса може варіюватися в нижньому діапазоні від 100 Да до 300 Да або в діапазоні від 1 кДа до 2 кДа.

Розмір ланцюга поліетиленгліколю варіюється від 200 Да до 12 кДа в біорозкладаній композиції лікарського засобу, або зазначений розмір може варіюватися від 400 Да до 12 кДа або від 194 Да до 12 кДа.

Полімери присутні в кількості від 20 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті загальна маса полімерів, присутніх у біорозкладаній композиції лікарського засобу, становить від 30 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті полімери присутні в біорозкладаній композиції лікарського засобу в концентрації від 40 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції.

Так, трьохблоковий співполімер присутній у кількості від 3,0 % до 45 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті трьохблоковий співполімер присутній у кількості від 6 % до 10 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті трьохблоковий співполімер присутній у кількості від 20 % до 40 % (мас. %) від загальної маси композиції.

Аналогічно, двоблоковий співполімер може бути присутнім у біорозкладаній композиції лікарського засобу в кількості від 8 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті двоблоковий співполімер присутній до кількості від 10 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті двоблоковий співполімер присутній у кількості від 20 % до 40 % (мас. %) від загальної маси композиції.

Щонайменше одне фармацевтично активне начало захоплене в трьохблокову/двоблокову біорозкладану композицію для доставки лікарського засобу. Приклади лікарських засобів і біологічно активних агентів для застосування в даному винаході включають, без обмеження, пептидні лікарські засоби, білкові лікарські засоби, десенсибілізуючі лікарські засоби, антигени, вакцини, вакцинні антигени, протиінфекційні засоби, антибіотики, протимікробні засоби, протиалергійні засоби, протидіабетичні засоби, стероїдні протизапальні засоби, деконгестанти, міотики, антихолінергічні засоби, симпатоміметики, седативні засоби, снодійні, стимулятори, транквілізатори, андрогенні стероїди, естрогени, прогестаційні агенти, гуморальні агенти, простагландини, анальгетики, кортикостероїди, спазмолітичні засоби, протималарійні засоби, антигістамінні засоби, кардіоактивні агенти, нестероїдні протизапальні засоби, антипаркінсонічні агенти, антигіпертензивні агенти, бета-адреноблокатори, поживні речовини, агоністи гонадотропін-рилізінг-гормону, інсектициди, протиглистні агенти і бензофенантридинові алкалоїди.

Відповідно, комбінації лікарських засобів також можна застосовувати в біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом. Наприклад, за необхідності лікування червоного вовчака в даному винаході можна вводити сумісно нестероїдні протизапальні засоби й кортикостероїди.

Також частиною даного винаходу є ветеринарні медикаменти, такі як медичні препарати для лікування від хробаків або вакцини для тварин.

Даний винахід також включає вірусні медикаменти для рослин, такі як препарати з Potyviridae, Geminiviridae, роду Tospovirus з Bunyaviridae і вірусу Banana streak. Також у біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом можна застосовувати медикаменти для лікування вірусу мозаїки тютюну, зморшкуватості турнепсу, жовтої карликовості ячменю, кільцевої плямистості кавунів і вірусу мозаїки огірків.

Для фахівців у даній області техніки в описаній системі доставки можна застосовувати інші лікарські засоби або біологічно активні агенти, які можуть вивільнятися у водному середовищі. Також можна застосовувати різні форми лікарських засобів або біологічно активних агентів. Зазначені форми включають, без обмеження, такі форми, як незаряджені молекули, молекулярні комплекси, солі, прості ефіри, складні ефіри, аміди і т.д., які біологічно активуються при ін'єктуванні у тварини чи рослини або при застосуванні як просторового складу, такого як склад, який можна застосовувати на поверхні або всередині організму тварини чи рослини, або у вигляді стержнеподібного імплантату.

Фармацевтично ефективна кількість активного начала може змінюватися залежно від активного начала, ступеню медичного стану тварини чи рослини й часу, необхідного для доставки активного начала. Не існує критичної верхньої межі кількості активного начала, включеного в полімерний розчин, за винятком прийнятної в'язкості розчину або дисперсії для ін'єкції через голку шприца, і того, чи здатний зазначений препарат ефективно лікувати медичний стан, не піддаючи тварину або рослину передозуванню. Нижня межа активного начала, включеного в систему доставки, залежить просто від активності активного начала й від тривалості часу, необхідного для лікування.

Наприклад, деякі активні начала можуть перебувати в біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу в концентрації від 10 до 200 мг/мл. У іншому аспекті лікарські засоби повинні перебувати в кількості від 10 до 40 мкг/мл. Наприклад, для малої молекули навантаження активного начала може становити від 100 до 200 мг на мл.

У цілому, фармацевтично активне начало знаходиться в кількості від 1 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті, активне начало знаходиться в кількості від 1 % до 4 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті активне начало знаходиться в кількості від 2 % до 4 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті активне начало, яке являє собою малу молекулу, знаходиться в кількості від 10 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції.

У біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом фармацевтично ефективна кількість може вивільнятися поступово протягом тривалого проміжку часу. Зазначене повільне вивільнення може бути безперервним або переривчастим, лінійним або нелінійним і може варіюватися залежно від складу трьохблокового співполімеру і двоблокового співполімеру. Так, чим вищий вміст молочної кислоти в трьохблоковому і двоблоковому співполімерах відносно вмісту поліетиленгліколю, а також кількість трьохблокового і двоблокового співполімерів, присутніх у біорозкладаній композиції лікарського засобу, тим триваліше вивільнення активного начала або лікарського засобу. Інакше кажучи, чим вище мольне відношення МК/ЕО і чим вищий масовий процентний вміст трьохблокового і двоблокового співполімерів, тим більш довгий час буде займати вивільнення активного начала з композиції лікарського засобу.

Активне начало може вивільнятися протягом від 7 днів до 1 року або довше, залежно від типу необхідного лікування й застосовуваної біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу. У одному з аспектів біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу може вивільняти активний початок протягом щонайменше 7 днів. У іншому аспекті біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу може вивільняти активне начало протягом щонайменше 30 днів. У одному з аспектів біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу може вивільняти активне начало протягом щонайменше 90 днів. У іншому аспекті біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу може вивільняти активне начало протягом 1 року або більше.

Біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу може являти собою підходящу для ін'єкцій рідину при кімнатній температурі й бути придатною для ін'єкції за допомогою шприца без надлишкового зусилля. Але зазначені біорозкладані композиції для доставки лікарського засобу також є формованими *in situ* та біорозкладаними, і перетворюються у тверді імплантати при ін'єктуванні в організм тварини або рослини. Як варіант, біорозкладану композицію лікарського засобу одержують у вигляді твердої речовини, підготовленої у вигляді дрібних часток, і застосовують у вигляді порошку, яким посипають уражене місце. У іншому аспекті композиції для доставки лікарського засобу являє собою стержноподібний імплантат, який можна імплантувати під шкіру або в іншу частину організму. У іншому аспекті композицію для доставки лікарського засобу можна готувати й застосовувати у вигляді плівки. У іншому аспекті біорозкладану композицію для доставки лікарського засобу можна застосовувати у вигляді просторового складу, такого як склад, який можна застосовувати на поверхні або всередині організму тварини чи рослини. Зазначений склад можна застосовувати в будь-якому місці організму, включаючи очі.

Біорозкладана композиція для доставки лікарського засобу може додатково містити фармацевтично прийнятний носій, ад'ювант або середовище. Прийнятний носій може являти собою сольовий розчин, забуферений сольовий розчин і тому подібні середовища. Носій можна вводити в біорозкладану композицію для доставки лікарського засобу після виготовлення рецептури зазначеної композиції з лікарським засобом, двоблоковим співполімером і трьохблоковим співполімером.

Ад'ювант можна вводити до складу одночасно зі змішуванням лікарського засобу. Стосовно цього ад'ювантами, які можна застосовувати, є квасці, фосфат алюмінію, фосфат кальцію, MPL™, CpG-мотиви, модифіковані токсини, сапоніни, ендogenousні стимуляторні ад'юванти, такі як цитокіни, повний і неповний ад'юванти Фрейнда, ад'юванти типу іском, мурамілпептиди й подібні ад'юванти.

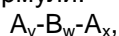
Середовище може являти собою будь-який розріджувач, додатковий розчинник, наповнювач або сполучник, який може змінювати доставку активного начала за необхідності в біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу. Приклади включають малі кількості тригліцеридів, таких як триацетин або трипропіонін. Кількості, які можна застосовувати в біорозкладаних композиціях для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, можуть

варіюватися від 12 % до 20 % (мас. %). У одному з аспектів триацетин можна додавати до складу в кількості 17,0 % (мас. %). У іншому аспекті трипропіонін (скорочено називаний у даному описі Трипро) можна додавати в кількості 16 % (мас. %).

Спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом також включений до даного винаходу. Зазначений спосіб включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу: $A_v-B_w-A_x$, де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь і v , w та x являють собою числа повторюваних одиниць у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і (b) біорозкладаного двоблокового співполімеру, що має формулу: C_y-A_z , де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами й у та z являють собою числа повторюваних одиниць у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, у відношенні трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19 із утворенням полімерної суміші; і (ii) введення в зазначену полімерну суміш щонайменше одного фармацевтично активного начала.

Ще один аспект даного винаходу являє собою спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:

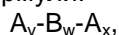


де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду й z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, у відношенні (а):(b) від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19 з утворенням суміші полімерів; і

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:



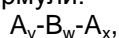
де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 137 у відношенні (а):(b) 1:4 з утворенням суміші полімерів;

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає:

(i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули:



де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v , w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$; і

(b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:

C_y-A_z ,

де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 7 до 371 або від 3 до 237, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду й z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, у відношенні (а):(b) 1:4 з утворенням суміші полімерів;

(ii) введення в зазначену суміш полімерів щонайменше одного фармацевтично активного начала; і

(iii) випарювання зазначеного розчинника.

У іншому аспекті даного винаходу запропонований спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу згідно з даним винаходом, причому зазначений спосіб включає: (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА формули: $A_v-B_w-A_x$, де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і (b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули: C_y-A_z , де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371 у відношенні 1:6 трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру з утворенням полімерної суміші; (ii) введення в зазначену полімерну суміш щонайменше одного фармацевтично активного начала; і (iii) випарювання зазначеного розчинника. У зазначеному аспекті в біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу розчинник відсутній.

Органічний розчинник, який можна застосовувати в способі згідно з даним описом, обраний із групи, яка складається з: бензилового спирту, бензилбензоату, диметилового простого ефіру диетиленгліколю (диглім), моноетилового простого ефіру диетиленгліколю (ДЕГМЕЕ), диметилісорбїду (ДМІ), диметилсульфоксиду (ДМСО), етилацетату, етилбензоату, етиллактату, ацетату моноетилового простого ефіру етиленгліколю, гліцероформалю, метилетилкетону, метилізобутилкетону, N-етил-2-піролідону, N-метил-2-піролідінону (НМП), піролідону-2, тетрагліколю, триацетину, трибутирину, трипропіоніну (трипро) або диметилового простого ефіру триетиленгліколю (триглім) і сумішей зазначених розчинників.

Органічний розчинник присутній у кількості від 40 % до 74 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті органічний розчинник, який застосовується для одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу, є присутнім у кількості від 50 % до 60 % (мас. %) від загальної маси композиції. У іншому аспекті органічний розчинник, який застосовується для одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарського засобу, є присутнім у кількості від 60 % до 70 % (мас. %) від загальної маси композиції.

У деяких мПЕГ-ОН як домішка є присутньою невелика кількість ОН-ПЕГ-ОН. При дотриманні способів згідно з даним винаходом із використанням забрудненого мПЕГ-ОН одержують кінцевий продукт мПЕГ-ПМК, який містить як домішку невелику кількість ПМК-ПЕГ-ПМК, який входить до даного винаходу.

Іншим аспектом даного винаходу є застосування двоблокового і трьохблокового співполімерів для виробництва біорозкладаної композиції лікарського засобу. Стосовно цього біорозкладаний трьохблоковий співполімер має формулу: $A_v-B_w-A_x$, де А являє собою складний поліефір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$. Складний поліефір може являти собою полімолочну кислоту (ПМК), полікапролактон (ПКЛ), полігліколеву кислоту (ПГК) або полігідроксиалканат (ПГА). У одному з варіантів реалізації застосовуваний складний поліефір являє собою полімолочну кислоту.

Потім трьохблоковий співполімер комбінують із біорозкладаним двоблоковим співполімером, який має формулу: C_y-A_z , де А являє собою складний поліефір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою числа повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371. Складний поліефір може являти собою полімолочну кислоту (ПМК), полікапролактон (ПКЛ), полігліколеву кислоту (ПГК), співполімер молочної та гліколевої кислот (ПМГК) або полігідроксиалканат (ПГА). У одному з варіантів реалізації застосовуваний складний поліефір являє собою полімолочну кислоту.

Відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) у зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить від 1:3 до 1:8. У одному з варіантів реалізації відношення біорозкладаного трьохблокового співполімеру до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА обране з групи, яка складається з 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. У іншому аспекті відношення трьохблокового

співполімеру до двоблокового співполімеру становить 1:6. Зазначене відношення може також становити 3:2.

Довжину ланцюга складного полієфіру визначають за допомогою мольного відношення складного полієфіру до етиленоксиду, яке перебуває між 0,5 і 3,5 або 0,5 і 2,5, або 0,5 і 22,3 для трьохблокового співполімеру й між 3 і 5 або 2 і 6, або 0,8 і 13 для двоблокового співполімеру.

Маса поліетилєнглїколю з блокованими кінцевими групами може перебувати в діапазоні від 100 Да до 2 кДа або від 164 Да до 2 кДа. Зазначена маса може перебувати в діапазоні від 100 до 300 Да або в діапазоні від 1 кДа до 2 кДа.

Розмір ланцюгів поліетилєнглїколю може перебувати в діапазоні від 200 Да до 12 кДа в біорозкладаній композиції для доставки лікарського засобу, або зазначений розмір може перебувати в діапазоні від 400 Да до 12 кДа або від 194 Да до 12 кДа.

Був описаний ряд варіантів реалізації і/або аспектів даного винаходу. Проте буде зрозуміло, що можуть бути зроблені різні модифікації, які не виходять за рамки сутності та об'єму даного винаходу.

ПРИКЛАДИ

Приклад 1 - Синтез полімеру

Співполімери синтезували згідно зі способом, описаним у Патенті США № 6350812, включеним до даного опису за допомогою посилання, з незначними змінами. Зазвичай, необхідну кількість ПЕГ (для трьохблокового співполімеру) або метокси-ПЕГ (для двоблокового співполімеру) нагрівали до 65 °C і висушували у вакуумі протягом 2 годин у реакційній посудині. Додавали DL-лактид (відповідний цільовому мольному відношенню МК/ЕО) і лактат цинку (1/1000 від кількості лактиду). Спочатку реакційну суміш зневоднювали трьома короткими циклами вакуум/N₂. Потім реакційну суміш нагрівали до 140 °C і швидко дегазували у вакуумі. Реакцію проводили протягом чотирьох днів при температурі 140 °C у постійному струмі азоту (0,2 бар). Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розчиняли вміст реактора в ацетоні, а потім піддавали осадженню етанолом. Слідом за цим отриманий продукт висушували при зниженому тиску. У кінцевому продукті визначали вміст лактату за допомогою ¹H ЯМР. Трьохблокові співполімери ПМК-ПЕГ-ПМК згідно з даним описом позначали P_xR_y, де x являв собою розмір ланцюга ПЕГ у кДа, а у являв собою мольне відношення МК/ЕО. Двоблокові співполімери мПЕГ-ПМК згідно з даним описом позначали dP_xR_y, де x являв собою розмір ланцюга ПЕГ у кДа, а у являв собою мольне відношення МК/ЕО.

Приклад 2 - Одержання складу, специфічного для пептиду M53

Описані в даному прикладі склади готували на основі органічного розчину полімерів, який містить як лікарський засіб пептид M53, аналог GLP-1. Зазвичай 0,4 грама полімерів, відповідних до суміші двоблокового співполімеру й трьохблокового співполімеру в певному масовому відношенні, розчиняли в 0,57 грама біосумісного розчинника при кімнатній температурі протягом ночі при безперервному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Розчинник являв собою єдиний розчинник або комбінацію розчинників. Наступного дня 20 мг лікарського засобу додавали в полімерний розчин і перемішували до повного розчинення. Якщо лікарський засіб був нерозчинним у зазначеному розчиннику, одержували суспензію лікарського засобу в полімерному розчині. Як варіант, лікарський засіб розчиняли або суспендували в біосумісному розчиннику, і вслід за цим додавали полімер (полімери). Шприци наповнювали складами перед застосуванням.

Приклад 3 - Склади, які були приготовані

Згідно з Прикладами 1 і 2 готували різні склади, які наведені в Таблиці 1 для пептиду M53

Таблиця 1

№	Відн. ДБ/ТБ	M53	Трьохблоковий співполімер (ТБ)					
		% (мас.)	% (мас.)	Код	Розмір ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК
10	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
12	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682
21	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
23	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682
34	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
45	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682
66	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
68	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682
76	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
78	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682
80	4,0	4,0	10,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
82	4,0	4,0	10,0 %	P12 R3	12	2,5	273	682
105	4,0	4,0	8,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
116	4,0	4,0	8,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
123	4,0	4,0	8,0 %	P3R1	3	1,0	68	68
124	4,0	4,0	8,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
153	4,0	4,0	7,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
159	4,0	4,0	7,0 %	P12 R0,5	12	0,5	273	136
169	5,7	2,0	6,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
177	5,7	2,0	7,5 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
198	9,0	4,0	4,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
200	9,0	2,0	5,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
203	4,0	2,0	10,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
207	5,7	4,0	6,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
209	4,0	2,0	9,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
210	4,0	2,0	8,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
221	9,0	4,0	5,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
224	5,7	2,0	6,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
225	9,0	2,0	5,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
230	5,7	2,0	7,5 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
234	5,7	2,0	6,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
241	5,9	2,0	6,5 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123
245	5,9	2,0	6,5 %	P2R2	2	2	45	91
246	5,7	2,0	7,5 %	P2R2	2	2	45	91
247	9,0	2,0	5,0 %	P2R2	2	2	45	91
250	9,0	4,0	5,0 %	P6R 0,9	6	0,9	136	123

Продовження Таблиці 1

№	Двоблоковий співполімер (ДБ)						Розчин 1		Розчин 2	
	% (мас.)	Код	Розмір ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	Назва	% (мас.)	Назва	% (мас.)
10	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДЕГМЕЕ	46,0 %		
12	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДЕГМЕЕ	46,0 %		
21	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
23	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
34	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДМІ	46,0 %		
45	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДМІ	46,0 %		
66	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
68	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Диглім	46,0 %		
76	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДМСО	46,0 %		
78	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	ДМСО	46,0 %		
80	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Ет лактат	46,0 %		
82	40,0 %	dP2 R3	2	3,2	45	143	Ет лактат	46,0 %		
105	32,0 %	dP2 R4	2	4,4	45	200	Диглім	56,0 %		
116	32,0 %	dP2 R4	2	4,4	45	200	Диглім	56,0 %		
123	32,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМСО	56,0 %		
124	32,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМСО	56,0 %		
153	28,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМСО	61,0 %		
159	28,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМСО	44,0 %	Триацетин	17,0 %
169	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМСО	58,0 %		
177	42,5 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	ДМСО	48,0 %		
198	36,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглім	37,0 %	Трипро	19,0 %
200	45,0 %	dP2 R3	2	3	45	136	ДМСО	48,0 %		
203	40,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	ДМСО	48,0 %		
207	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглім	40,0 %	Трипро	16,0 %
209	36,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	ДМСО	53,0 %		
210	32,0 %	dP2 R7	2	7,2	45	327	ДМСО	58,0 %		
221	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглім	33,0 %	Трипро	13,0 %
224	34,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглім	41,4 %	Трипро	16,6 %
225	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглім	34,0 %	Трипро	13,6 %
230	42,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМСО	48,0 %		
234	34,0 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	Диглім	41,4 %	Трипро	
241	38,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМСО	53,0 %		
245	38,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМСО	53,0 %		
246	42,5 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМСО	48,0 %		
247	45,0 %	dP1 R5	1	5,4	23	123	ДМСО	48,0 %		
250	45,0 %	dP2 R4	2	4,3	45	195	Диглім	33,2 %	Трипро	12,8 %

Приклад 4 - Приготування складів ацетамінофену

- Склади, описані в даному прикладі, готували на основі органічних розчинів полімерів, приготованих як у Прикладі 1, які містять як лікарський засіб ацетамінофен. Зазвичай 0,4 грама полімерів, відповідних до суміші двоблокового співполімеру й трьохблокового співполімеру в певному масовому відношенні, розчиняли в 0,55 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при безперервному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня 50 мг ацетамінофену додавали в полімерний розчин і перемішували до повного розчинення. Шприци наповнювали складами перед застосуванням. Композиції різних складів показані в Таблиці 2 нижче, де застосовуваний розчинник являв собою ДМСО.

Фігури 7-26 ілюструють результати зазначених складів, які показують усі можливі комбінації 15 трьохблокових співполімерів і 20 двоблокових співполімерів.

Таблиця 2

№ до-слі-ду	Трьохблоковий співполімер (ТБ)							Двоблоковий співполімер (ДБ)						Розчинник	
	Відн. ДБ/ТБ	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	Назва	% (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 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
5	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2 R3	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 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
10	4,0	8 %	P0,6R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2 R3	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 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
15	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2 R3	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 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
20	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
21	4,0	8 %	P3R 2	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 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
25	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2 R3	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 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	ДМСО	55 %
30	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	ДМСО	55 %
31	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	ДМСО	55 %
32	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	ДМСО	55 %
33	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	ДМСО	55 %
34	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	ДМСО	55 %
35	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	ДМСО	55 %
36	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	ДМСО	55 %
37	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
38	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
39	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %
40	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2 R5	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 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	ДМСО	55 %
48	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	ДМСО	55 %
49	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	ДМСО	55 %

50	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
51	4,0	8 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
52	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
53	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
54	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
55	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
56	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
57	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
58	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
59	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
60	4,0	8 %	P0,4R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
61	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
62	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
63	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
64	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,4 R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
65	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
66	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
67	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
68	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
69	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
70	4,0	8 %	P0,4R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
71	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
72	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
73	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
74	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
75	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
76	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
77	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
78	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
79	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
80	4,0	8 %	P0,6R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
81	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
82	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
83	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
84	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
85	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
86	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
87	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
88	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
89	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
90	4,0	8 %	P0,6R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
91	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
92	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
93	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
94	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
95	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
96	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
97	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
98	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
99	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
100	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
101	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
102	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
103	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
104	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
105	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
106	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
107	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %

108	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
109	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
110	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
111	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
112	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
113	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
114	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
115	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
116	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
117	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
118	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
119	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
120	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
121	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
122	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
123	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
124	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
125	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
126	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
127	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
128	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
129	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
130	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
131	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
132	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
133	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
134	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
135	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
136	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
137	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
138	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
139	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
140	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
141	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
142	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
143	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
144	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
145	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
146	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
147	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
148	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
149	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
150	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
151	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
152	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
153	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
154	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
155	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
156	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
157	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
158	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
159	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
160	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
161	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
162	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
163	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
164	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
165	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %

166	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
167	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
168	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
169	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
170	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
171	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
172	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
173	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
174	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
175	4,0	8 %	P0,2 R6	0,2	5,9	4	24	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
176	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
177	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
178	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
179	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
180	4,0	8 %	P0,2R22	0,2	22,3	4	89	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
181	4,0	8 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
182	4,0	8 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
183	4,0	8 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
184	4,0	8 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
185	4,0	8 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	41	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
186	4,0	8 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
187	4,0	8 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
188	4,0	8 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
189	4,0	8 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
190	4,0	8 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
191	4,0	8 %	P0,6 R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
192	4,0	8 %	P0,6 R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
193	4,0	8 %	P0,6 R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
194	4,0	8 %	P0,6 R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
195	4,0	8 %	P0,6 R2	0,6	1,9	13	26	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
196	4,0	8 %	P0,6 R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
197	4,0	8 %	P0,6 R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
198	4,0	8 %	P0,6 R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
199	4,0	8 %	P0,6 R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
200	4,0	8 %	P0,6 R4	0,6	4,2	13	55	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
201	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
202	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
203	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
204	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
205	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
206	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
207	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
208	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
209	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
210	4,0	8 %	P1R4	1,0	4,0	22	88	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
211	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
212	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
213	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
214	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
215	4,0	8 %	P2R2	2,0	2,0	45	88	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
216	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
217	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
218	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
219	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
220	4,0	8 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
221	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
222	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
223	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %

224	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
225	4,0	8 %	P3R1	3,0	1,0	68	66	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
226	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
227	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
228	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
229	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
230	4,0	8 %	P3R3	3,0	3,2	68	218	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
231	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
232	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
233	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP0,6 R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
234	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP1 R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
235	4,0	8 %	P6R 0,9	6,0	0,9	136	125	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
236	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,2R6	0,2	5,8	3	17	DMCO	55 %
237	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
238	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
239	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP1R4	1,0	4,0	22	89	DMCO	55 %
240	4,0	8 %	P6R2	6,0	2,0	136	272	32 %	dP2 R3	2,0	2,8	45	125	DMCO	55 %
241	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
242	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
243	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
244	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
245	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
246	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
247	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
248	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
249	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
250	4,0	8 %	P0,2R14	0,2	14,5	4	58	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
251	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
252	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
253	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
254	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
255	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
256	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
257	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
258	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
259	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
260	4,0	8 %	P0,6 R3	0,6	3,0	13	40	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
261	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0,2 R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
262	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
263	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
264	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
265	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
266	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
267	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
268	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
269	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
270	4,0	8 %	P1R3	1,0	3,1	22	68	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
271	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
272	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
273	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
274	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
275	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
276	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
277	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
278	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
279	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
280	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
281	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %

282	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
283	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
284	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
285	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
286	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
287	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
288	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
289	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
290	4,0	8 %	P3R2	3,0	2,3	68	154	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
291	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0,2R2	0,2	2,2	3	7	DMCO	55 %
292	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
293	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0,4R2	0,4	2,0	7	14	DMCO	55 %
294	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
295	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0,6R3	0,6	3,0	12	35	DMCO	55 %
296	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
297	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1 R3	1,0	3,0	22	66	DMCO	55 %
298	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP1 R5	1,0	5,4	22	119	DMCO	55 %
299	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2 R1	2,0	1,3	45	58	DMCO	55 %
300	4,0	8 %	P6R2	6,0	1,6	136	218	32 %	dP2 R5	2,0	5,3	45	237	DMCO	55 %
301	0,0	40 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	0 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
302	0,05	38 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	2 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
303	0,11	36 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	4 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
304	0,25	32 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	8 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
305	1,00	20 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	20 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
306	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
307	9,0	4 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	36 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
308	19,0	2 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	38 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
309	∞	0 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	40 %	dP0,4R6	0,4	5,8	7	42	DMCO	55 %
310	0,0	40 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	0 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
311	0,05	38 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	2 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
312	0,11	36 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	4 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
313	0,25	32 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	8 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
314	1,00	20 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	20 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
315	4,0	8 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	32 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
316	9,0	4 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	36 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
317	19,0	2 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	38 %	dP0,6 R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
318	∞	0 %	P2R3	2,0	3,5	45	157	40 %	dP0,6R5	0,6	4,6	12	54	DMCO	55 %
319	0,0	40 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	0 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
320	0,05	38 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	2 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
321	0,11	36 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	4 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
322	0,25	32 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	8 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
323	1,00	20 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	20 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
324	4,0	8 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	32 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
325	9,0	4 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	36 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
326	19,0	2 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	38 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
327	∞	0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	67	40 %	dP0,4R8	0,4	8,4	7	61	DMCO	55 %
328	0,0	40 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	0 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
329	0,05	38 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	2 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
330	0,11	36 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	4 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
331	0,25	32 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	8 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
332	1,00	20 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	20 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
333	4,0	8 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	32 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
334	9,0	4 %	P1R 2	1,0	2,1	22	47	36 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
335	19,0	2 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	38 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
336	∞	0 %	P1R2	1,0	2,1	22	47	40 %	dP0,6R5	0,6	5,1	12	60	DMCO	55 %
337	0,0	40 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	0 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
338	0,05	38 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	2 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	55 %
339	0,11	36 %	P2R5	2,0	4,8	45	216	4 %	dP0,2R13	0,2	13,0	3	39	DMCO	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 - Приготування складів бупренорфіну

Склади, описані в даному прикладі, готували на основі органічних розчинів полімерів, приготованих як у Прикладі 1, які містять як лікарський засіб бупренорфін. Зазвичай 0,4 грама полімерів, відповідних до суміші двоблокового співполімеру й трьохблокового співполімеру в певному масовому відношенні, розчиняли в 0,5 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при безперервному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня 100 мг бупренорфіну додавали в полімерний розчин і перемішували до повного розчинення. Шприци наповнювали складами перед застосуванням.

Три різні склади були обрані для експериментів *in vivo*. Композиції зазначених складів показані в Таблиці 3 нижче. Склади ін'єктували підшкірно в міжлопатковий простір самців пацюків (200-250 г) в остаточній дозі 100 мг/кг бупренорфіну. Періодично відбирали проби крові й аналізували на концентрації бупренорфіну за допомогою РХ/МС/МС.

Склади показані в Таблиці 3 нижче.

Таблиця 3

№ до-слі-ду	Трьохблоковий (ТБ) співполімер							Двоблоковий співполімер					ДБ)	Розчинник	
	Відн. ДБ/ТБ	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	Назва	% (мас.)
1	4,0	10,0 %	P0,4 R8	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 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1R4	1	4,2	23	95	ДМСО	40,0 %
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 %	P0,4 R8	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 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
14	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
15	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
16	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	120	ДМСО	40,0 %
17	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
18	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
19	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
20	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
21	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
22	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2 R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
23	4,0	10,0 %	P2R3	2	3,3	45	150	40,0 %	dP2 R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %
24	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R5	2	5,3	45	241	ДМСО	40,0 %

26	4,0	9,0 %	P0,4 R8	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 %	P0,4 R8	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 %	dP2 R3	2	2,7	45	120	ДМСО	45,0 %
32	4,0	8,0 %	P0,4 R8	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 %	P0,4 R8	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 %	dP2 R3		2,7	45	120	ДМСО	50,0 %
38	4,0	10,0 %	P0,4 R8	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 %	P0,4 R8	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 %	P0,4 R8	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 %	dP1 R2	1	2,1	23	48	ДМСО	40,0 %
54	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2 R0,8	2	0,8	45	34	ДМСО	40,0 %
55	4,0	10,0 %	P2R2	2	2,2	45	101	40,0 %	dP2 R2	2	1,5	45	68	ДМСО	40,0 %
56	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0,4R8	0,35	7,9	8	63	ДМСО	40,0 %
57	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0,4R5	0,35	4,9	8	39	ДМСО	40,0 %
58	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1 R2	1	2,1	23	48	ДМСО	40,0 %
59	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R0,8	2	0,8	45	34	ДМСО	40,0 %
60	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R2	2	1,5	45	68	ДМСО	40,0 %
61	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0,4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
62	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0,4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
63	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
64	4,0	10,0 %	P2 R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
65	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
66	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
67	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP0,4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %
68	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP0,4R10	0,35	9,8	8	78	ДМСО	40,0 %

69	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
70	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61	ДМСО	40,0 %
71	4,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
72	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
73	4,0	9,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	36,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	45,0 %
74	4,0	8,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
75	3,0	10,0 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	30,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
76	6,0	5,7 %	P0,4 R8	0,4	7,7	9	70	34,3 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
77	4,0	8,0 %	P0,4 R5	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 %	P0,4 R5	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 %	P0,4 R5	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 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
87	4,0	8,0 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
88	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
89	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
90	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
91	4,0	8,0 %	P0,4 R5	0,4	4,7	9	43	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
92	4,0	8,0 %	P1R2	1	2,1	23	48	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
93	4,0	8,0 %	P1R3	1	2,8	23	64	32,0 %	dP1R2	1	2,1	23	48	ДМСО	50,0 %
95	4,0	10,0 %	P2R4	2	4,3	45	195	40,0 %	dP2 R4	2	4,1	45	186	ДМСО	40,0 %
96	4,0	8,0 %	P0,4 R5	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 зазначених складів ілюструють Фігури 30 і 31.

Приклад 6 - Приготування складів рисперидону

Склади, описані в даному прикладі, готували на основі органічних розчинів полімерів, приготованих як у Прикладі 1, які містять як лікарський засіб рисперидон. Зазвичай 0,4 грама полімерів, відповідних до суміші двоблокового співполімеру й трьохблокового співполімеру в певному масовому відношенні, розчиняли в 0,5 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при безперервному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Наступного дня 100 мг рисперидону додавали в полімерний розчин і перемішували до повного розчинення. Шприци наповнювали складами перед застосуванням.

Три різні склади були обрані для експериментів *in vivo*. Композиції зазначених складів показані в Таблиці 4 нижче. Склади ін'єктували підшкірно в міжлопатковий простір самців пацюків (300 г) в остаточній дозі 21 мг/кг рисперидону. Періодично відбирали проби крові й аналізували на концентрації рисперидону й 9-ОН рисперидону за допомогою РХ/МС/МС.

Склади показані в Таблиці 4 нижче.

Таблиця 4

		Рисп.		Трьохблоковий співполімер (ТБ)					Двоблоковий співполімер (ДБ)					Розчинник		
№ до-слі-ду	Відн. ДБ/ ТБ	% (мас.)	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ ЕО)	СП-ПЕГ	СП-ПМК	Назва	% (мас.)
5	1,5	2,5 %	16,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	57,5 %
6	1,5	2,5 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61,4	ДМСО	57,5 %
10	1,5	5,0 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
11	1,5	5,0 %	16,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
12	1,5	5,0 %	16,0 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP1 R3	1	2,7	23	61,4	ДМСО	55,0 %
16	0,7	5,0 %	24,0 %	P2 R3	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 %	P3 R2	3	2,3	68	156,8	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	55,0 %
19	1,5	5,0 %	16,0 %	P3 R3	3	3,2	68	218,2	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
20	1,5	5,0 %	16,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	55,0 %
21	0,7	5,0 %	24,0 %	P1 R4	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 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	50,0 %
23	1,5	10,0 %	16,0 %	P2 R3	2	3,5	45	158,6	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	50,0 %
25	0,7	10,0 %	24,0 %	P2 R3	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 %	P3 R3	3	3,2	68	218,2	24,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	50,0 %
27	1,5	10,0 %	16,0 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	24,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	50,0 %
28	0,7	5,0 %	18,0 %	P1 R4	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 %	P1 R4	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 %	P1 R4	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 %	P2 R3	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 %	P1 R4	1	3,8	23	86,4	18,0 %	dP2 R3	2	2,9	45	131,8	ДМСО	60,0 %
33	1,5	10,0 %	12,0 %	P3 R3	3	3,2	68	218,2	18,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	60,0 %
34	0,7	15,0 %	18,0 %	P1 R4	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 %	P2 R2	2	2,3	45	104,5	18,0 %	dP2 R3	2	2,7	45	122,7	ДМСО	55,0 %
36	0,7	15,0 %	18,0 %	P2 R3	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 %	P1 R4	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 %	P2 R3	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 %	P1 R4	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 %	P1 R4	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 %	P1 R4	1	4,0	23	89,8	16,0 %	dP0,4R5	0,35	5,02	8	39,9	ДМСО	60,0 %

Результати зазначених складів ілюструють Фігури 32 і 33.

Приклад 7 - Приготування складів івермектину

- 5 Склади, описані в даному прикладі, готували на основі органічних розчинів полімерів, приготованих як у Прикладі 1, які містять як лікарський засіб івермектин. Зазвичай 0,4 грама полімерів, відповідних до суміші двоблокового співполімеру й трьохблокового співполімеру в певному масовому відношенні, розчиняли в 0,55 грама диметилсульфоксиду при кімнатній температурі протягом ночі при безперервному перемішуванні за допомогою магнітної мішалки.
- 10 Наступного дня 50 мг івермектину додавали в полімерний розчин і перемішували до повного розчинення. Три різні склади були обрані для експериментів *in vivo*. Композиції зазначених складів показані в Таблиці 5 нижче. Склади ін'єктували підшкірно в міжлопатковий простір самців собак (від 10 до 17 кг) в остаточній дозі 0,6 мг/кг івермектину. Періодично відбирали проби крові й аналізували на концентрації івермектину за допомогою РХ/МС/МС.
- 15 Склади показані в Таблиці 5 нижче.

Таблиця 5

		ІВМ	Трьохблоковий співполімер (ТБ)						Двоблоковий співполімер (ДБ)						Розчинник	
№ до-слі-ду	Відн. ДБ/ ТБ	% (мас.)	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ ЕО)	СП- ПЕГ	СП- ПМК	% (мас.)	Код	ПЕГ (кДа)	Відн. (МК/ ЕО)	СП- ПЕГ	СП- ПМК	Назва	% (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 %	dP2 R3	2	2,9	45	132	ДМСО	55,0 %
11	1,7	5,0 %	15,0 %	P2R5	2	5,3	45	241	25,0 %	dP2 R2	2	2,3	45	105	ДМСО	55,0 %

Отримані результати ілюструє Фігура 34.

Приклад 8 - придатність для ін'єкцій різних композицій

- 5 Різні склади випробовували на придатність для ін'єкцій з використанням складів із різними відношеннями трьохблокового співполімеру (ТБ) до двоблокового співполімеру (ДБ). Готували різні розчини в ДМСО на основі суміші трьохблокового співполімеру P6R1 (ТБ) і двоблокового співполімеру dP2R4 (ДБ).

У зазначених експериментах з в'язкості застосовували 50 % мас. відношення полімер/склад.

- 10 Відношення мас. %/мас. % трьохблокового співполімеру до двоблокового співполімеру, що застосовувалися в зазначеному 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. %.

- 15 Результати придатності для ін'єкцій зазначених складів показані на Фігурі 3.

Приклад 9 - Випробування на вивільнення in vitro

Від 100 до 500 мг складу додавали до 20-50 мл фізіологічного буферного розчину. Застосовуваний фізіологічний буферний розчин являв собою KRT, який містить 50 мл буферного розчину Кребса/Рінгера/Трис (KRT) з рН 7,4, який містив 143 мМ хлориду натрію, 5,1 мМ хлориду калію, 2,7 мМ хлориду кальцію, 1,34 мМ сульфату магнію, 25 мМ Трис-Cl рН 7,4 і 0,1 % азиду натрію. Після ін'єкції розчинник дифундував зі складу і полімер, що залишився, утворював твердий біорозкладаний імплантат у водному середовищі.

- 25 З метою забезпечення умов достатнього розведення для вивільнення лікарського засобу, середовище для вивільнення підтримували при постійному струшуванні з частотою 180 об/хв (пристрій Unimax 1010, Heidolph) при 37 °C. У заздалегідь задані інтервали часу відбирали середовище й аналізували за допомогою ВЕРХ. Кількість аналога GLP-1 пептиду M53, що вивільнився зі складу, обчислювали за каліброваною кривою. Концентрація M53 варіювала від 0 до 5 мг/мл або зазначена концентрація варіювала від 0 до 200 мкг/мл.

- 30 Отримані результати показані на Фігурі 4 і Фігурі 5. Фігура 5 ілюструє швидкість вивільнення складів 177, 224, 225, 246 і 250, показаних у Таблиці 1, у той час як Фігура 4 показує сумарне вивільнення лікарського засобу з зазначених складів.

У тих випадках, коли аналог GPL-1 був включений у полімерний розчин, він був інкапсульований у полімерній основі, коли вона затверділа. Потім лікарський засіб вивільнявся або шляхом дифузії зсередини основи, або шляхом біорозкладання основи.

- 35 Приклад 10 - Фармакокінетичне дослідження

Деякі склади випробовували в фармакокінетичному дослідженні на пацюках. Композиції, що містили 1 мг лікарського засобу на тварину, складів 177, 224, 225, 246 і 250, зазначених у Таблиці 1, підшкірно вводили пацюкам. Відбирали проби крові в пробірки з ЕДТА в різні моменти часу, центрифугували й зберігали плазму, отриману в кожний момент часу. Зразки плазми аналізували за допомогою РХ/МС/МС і кількісно оцінювали вміст лікарського засобу. Результати показані як нг/мл плазми залежно від часу.

- 40 Результати одного з фармакокінетичних досліджень показані на Фігурі 6. Як показано на зазначеній фігурі, три з п'яти складів підтримували концентрацію в плазмі вище 0,1 нг/мл більше 28 днів, при цьому даючи помірне початкове "вибухове" вивільнення лікарського засобу менше 30 нг/мл.

Приклад 11 - Рівні глюкози в крові

Рівні глюкози в крові у пацієнтів, що страждають на діабет 2 типу, визначали до лікування. У зазначеному дослідженні брала участь контрольна група, що не одержувала лікування. У зазначеному дослідженні брали участь пацієнти обох статей, з умовою, що вони страждали на діабет 2 типу й мали вік від 35 до 60 років.

50

Аналог GPL-1 поміщали до складів згідно з Прикладами 1 і 2, з хімічними характеристиками, що відповідають номеру 230 у Таблиці 1. Отриману рідину для ін'єкцій потім ін'єктували декільком пацієнтам у дозуванні 8 мг/мл. Контрольна група одержувала ФСБ.

- 5 Потім вимірювали кількісно рівні цукру й фруктозаміну в крові протягом 30 днів, двічі на тиждень, до приймання їжі та через 2 години після приймання їжі. Визначали кількісно рівні глюкози в крові після лікування та усереднювали отримані результати. Значення показані в Таблиці 6:

Таблиця 6

Номер тижня	Номер пацієнта	Рівень глюкози в крові до їжі, ммоль/л	Рівень глюкози в крові після їжі, 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

- 10 Нормальні результати рівнів глюкози в крові до їжі варіювалися від 80 до 120 ммоль/л. Нормальні результати рівнів глюкози в крові після їжі повинні були становити 160 ммоль/л або менше. Нормальні рівні фруктозаміну нижче 265. Значення між 265 і 280 вказують на відмінний контроль над глюкозою в крові; від 280 до 500 вказують на хороший контроль над глюкозою в крові; від 320 до 340 вказують на помірний контроль над глюкозою в крові; і понад 350 вказують на поганий контроль над глюкозою в крові.

15 Пацієнт 4 одержував плацебо.

Отримані результати показали, що введення біорозкладаних композицій для доставки лікарських засобів є ефективним для лікування діабету 2 типу.

- 20 У той час як даний винахід був описаний із точки зору різних переважних варіантів реалізації, досвідчений фахівець у даній області техніки врахує, що можна здійснити різні модифікації, заміни, виключення і зміни, які не виходять за рамки об'єму даного винаходу. Отже, припускається, що об'єм даного винаходу обмежений об'ємом формули винаходу, включаючи еквіваленти.

25

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів, яка містить:

(а) біорозкладаний триблоковий співполімер формули:

5 $A_v-B_w-A_x$,

де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

C_y-A_z ,

10 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного триблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) в зазначеній біорозкладаній 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

15 (c) щонайменше одне фармацевтично активне начало.

2. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів, яка містить

(а) біорозкладаний триблоковий співполімер формули:

$A_v-B_w-A_x$,

20 де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, v та x являють собою складноефірні повторювані ланки, w являють собою повторювані ланки етиленоксиду, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;

(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:

C_y-A_z ,

25 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, у являє собою число повторюваних ланок етиленоксиду й z являє собою число складноефірних повторюваних ланок, причому відношення біорозкладаного триблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового співполімеру СА за п. (b) в зазначеній біорозкладаній 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 одне фармацевтично активне начало.

3. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за п. 1 або п. 2, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція являє собою придатну для ін'єкцій рідину при кімнатній температурі та утворює імплантат при ін'єктуванні в організм або являє собою дрібні тверді частинки або стержнеподібні імплантати, або просторові склади.

4. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що зазначений складний полієфір вибраний із групи, яка складається з полімолочної кислоти, полігліколевої кислоти, полікапролактону, поліетиленадипату, співполімеру молочної та гліколевої кислот і полігідроксіалканоату.

5. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що відношення біорозкладаного триблокового співполімеру за п. (а) до біорозкладаного двоблокового СА співполімеру за п. (b) вибране з групи, яка складається з 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 або 3:2.

45 6. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що розмір ланцюгів поліетиленгліколю варіюється від 200 Да до 12 кДа або від 194 Да до 12 кДа, а розмір ланцюгів поліетиленгліколю з блокованими кінцевими групами варіюється від 100 Да до 2 кДа або від 164 Да до 2 кДа.

7. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-6, яка додатково містить фармацевтично прийнятне середовище.

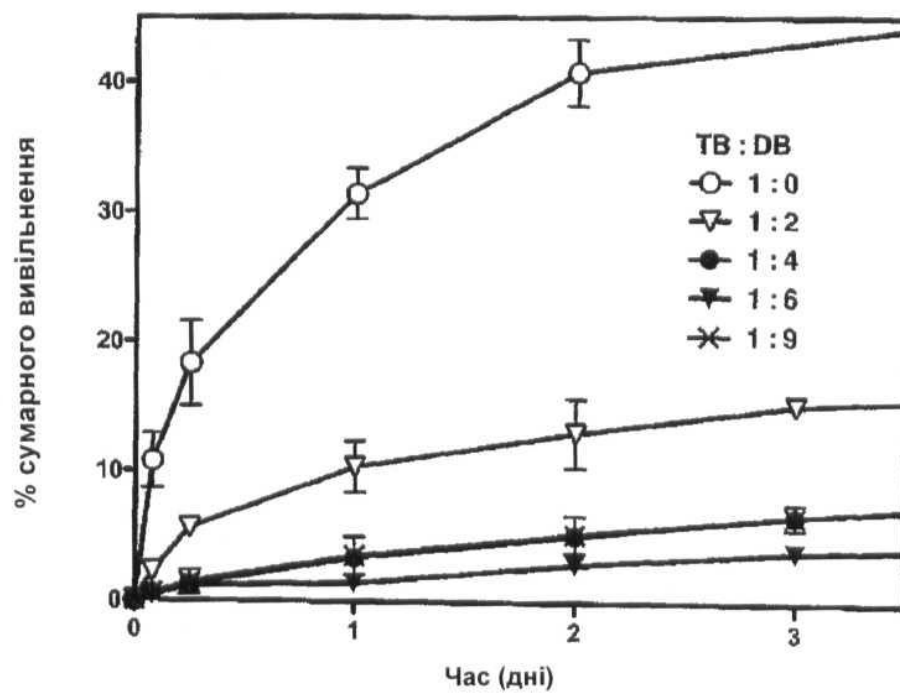
8. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що зазначене щонайменше одне фармацевтично активне начало присутнє в кількості від 1 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції.

9. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що зазначені полімери присутні в кількості від 20 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції.

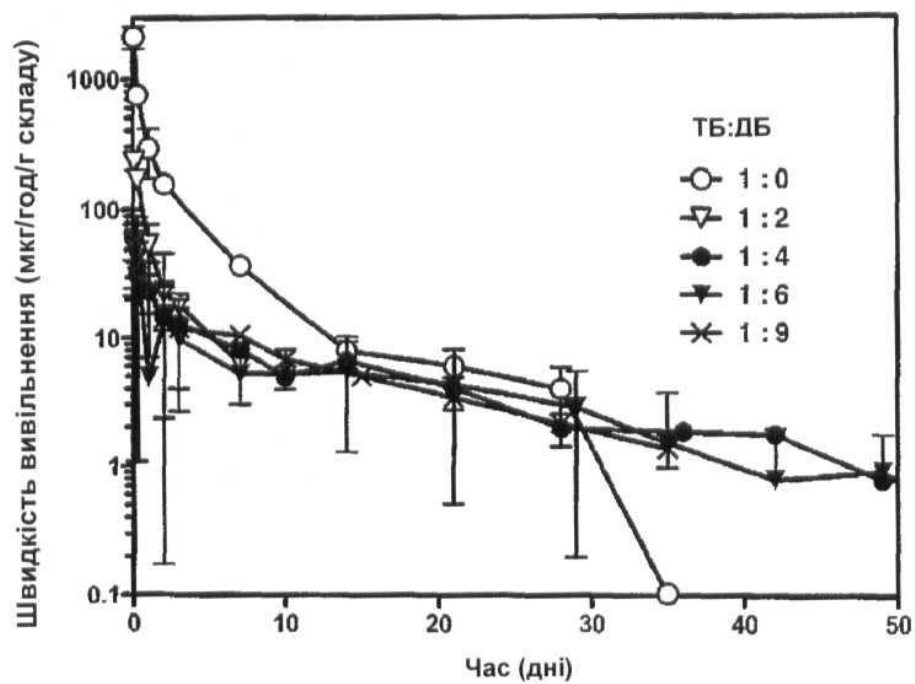
10. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-9, яка **відрізняється** тим, що зазначений триблоковий співполімер присутній у кількості від 3,0 % до 45 % (мас. %) від загальної маси композиції.

11. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-10, яка **відрізняється** тим, що зазначений двоблоковий співполімер присутній у кількості від 8,0 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції.
- 5 12. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-11, яка **відрізняється** тим, що мольне відношення повторюваної ланки складного полієфіру до етиленоксиду в композиції становить від 0,5 до 3,5 або від 0,5 до 22,3 для триблокового співполімеру і від 2 до 6 або від 0,8 до 13 для двоблокового співполімеру.
13. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів, яка містить:
- 10 (a) біорозкладаний триблоковий співполімер формули:
 $\text{PMK}_v\text{-PEG}_w\text{-PMK}_x$,
де v , w та x являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;
(b) біорозкладаний двоблоковий співполімер формули:
 $\text{mPEG}_y\text{-PMK}_z$,
- 15 де u та z являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного триблокового співполімеру за п. (a) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:6; і
- (c) щонайменше одне фармацевтично активне начало.
- 20 14. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів, яка містить:
- (a) біорозкладаний триблоковий співполімер, присутній у кількості від 3,0 % до 45 % (мас. %) від загальної маси композиції, який має формулу:
 $\text{PMK}_v\text{-PEG}_w\text{-PMK}_x$,
де v , w та x являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 6 до 1090, при цьому $v = x$ або $v \neq x$;
- 25 (b) біорозкладаний двоблоковий співполімер, присутній у кількості від 8,0 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції, який має формулу:
 $\text{mPEG}_y\text{-PMK}_z$,
- 30 де u та z являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, причому відношення біорозкладаного триблокового співполімеру за п. (a) до біорозкладаного двоблокового співполімеру за п. (b) в зазначеній біорозкладаній композиції лікарського засобу становить 1:4; і
- (c) щонайменше одне фармацевтично активне начало, присутнє в кількості від 1 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції.
- 35 15. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за п. 13 або п. 14, яка **відрізняється** тим, що зазначена композиція являє собою придатну для ін'єкцій рідину при кімнатній температурі й утворює імплантат при ін'єктуванні в організм або являє собою дрібні тверді частинки або стержнеподібні імплантати, або просторові склади.
- 40 16. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-15, яка **відрізняється** тим, що зазначений складний полієфір вибраний із групи, яка складається з полімолочної кислоти, полігліколевої кислоти, полікапролактону, поліетиленадипату, співполімеру молочної та гліколевої кислот і полігідроксіалканоату.
17. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-16, яка **відрізняється** тим, що відношення біорозкладаного триблокового співполімеру за п. (a) до біорозкладаного двоблокового СА співполімеру за п. (b) вибране з групи, яка складається з 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 або 3:2.
- 45 18. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-17, яка **відрізняється** тим, що розмір ланцюгів поліетиленгліколю варіюється від 200 Да до 12 кДа або від 194 Да до 12 кДа, а розмір ланцюгів поліетиленгліколю з блокованими кінцевими групами варіюється від 100 Да до 2 кДа або від 164 Да до 2 кДа.
- 50 19. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-18, яка додатково містить фармацевтично прийнятне середовище.
20. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-19, яка **відрізняється** тим, що зазначене фармацевтично активне начало присутнє в кількості від 1 % до 20 % (мас. %) від загальної маси композиції.
- 55 21. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-20, яка **відрізняється** тим, що зазначені полімери присутні в кількості від 20 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції.

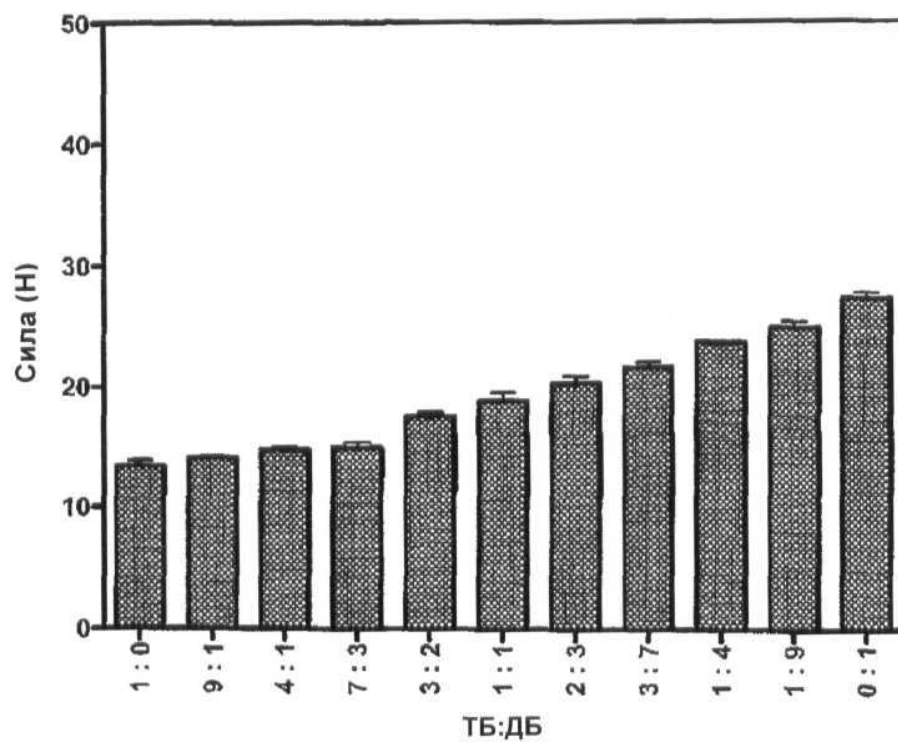
22. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-21, яка **відрізняється** тим, що зазначений триблоковий співполімер присутній у кількості від 3,0 % до 45 % (мас. %) від загальної маси композиції.
- 5 23. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-22, яка **відрізняється** тим, що зазначений двоблоковий співполімер присутній у кількості від 8,0 % до 50 % (мас. %) від загальної маси композиції.
24. Біорозкладана композиція для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 13-23, яка **відрізняється** тим, що мольне відношення повторюваної ланки складного полієфіру до етиленоксиду в композиції становить від 0,5 до 3,5 або від 0,5 до 22,3 для триблокового
- 10 співполімеру і від 2 до 6 або від 0,8 до 13 для двоблокового співполімеру.
25. Спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарських засобів за п. 1 або п. 2, який включає:
- (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА, що має формулу:
- 15 $A_v-B_w-A_x$,
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і
- (b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:
- C_y-A_z ,
- 20 де А являє собою складний полієфір, С являє собою поліетиленгліколь із блокованими кінцевими групами, у та z являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371,
у відношенні (а):(b) від 1:3 до 1:8 або від 1:1 до 1:19, або від 3:2 до 1:19 з утворенням полімерної суміші; і
- 25 (ii) додавання до зазначеної полімерної суміші щонайменше одного фармацевтично активного начала.
26. Спосіб одержання біорозкладаної композиції для доставки лікарських засобів за п. 1 або п. 2, який включає:
- (i) розчинення в органічному розчиннику (а) біорозкладаного блок-співполімеру типу АВА, що
- 30 має формулу:
- $A_v-B_w-A_x$,
де А являє собою складний полієфір, В являє собою поліетиленгліколь, v, w та x являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 4 до 1090 або від 6 до 1090; і
- (b) біорозкладаного двоблокового співполімеру формули:
- 35 C_y-A_z ,
де А являє собою складний полієфір, С являє собою метоксиполіетиленгліколь, у та z являють собою число повторюваних ланок у діапазоні від 3 до 237 або від 7 до 371, у відношенні (а):(b) 1:6 з утворенням полімерної суміші;
- (ii) додавання до зазначеної полімерної суміші щонайменше одного фармацевтично активного
- 40 начала; і
- (iii) випарювання зазначеного розчинника.
27. Спосіб за п. 25 або п. 26, який **відрізняється** тим, що зазначений органічний розчинник вибраний із групи, яка складається з: бензилового спирту, бензилбензоату, диметилового ефіру диетиленгліколю (диглім), моноетилового ефіру диетиленгліколю (ДЕГМЕЕ), диметилізосорбиду (DMI), диметилсульфоксиду (ДМСО), етилацетату, етилбензоату, етиллактату, ацетату моноетилового ефіру етиленгліколю, гліцероформалю, метилетилкетону, метилізобутилкетону, N-етил-2-піролідону, N-метил-2-піролідинону (NMP), піролідону-2, тетрагліколю, триацетину, трибутирину, трипропіоніну або диметилового ефіру триетиленгліколю (триглім) і їх сумішей.
- 45 28. Спосіб за будь-яким із пп. 25-27, який **відрізняється** тим, що зазначений органічний розчинник присутній у кількості від 40 % до 74 % (мас. %) від загальної маси композиції.
29. Спосіб за будь-яким із пп. 25-28, який **відрізняється** тим, що v, x та z являють собою складноефірні повторювані ланки, а w та у являють собою повторювані ланки етиленоксиду.
- 50 30. Застосування біорозкладаної композиції для доставки лікарських засобів за будь-яким із пп. 1-24 для одержання медикаменту для лікування захворювань у тварин або рослин.



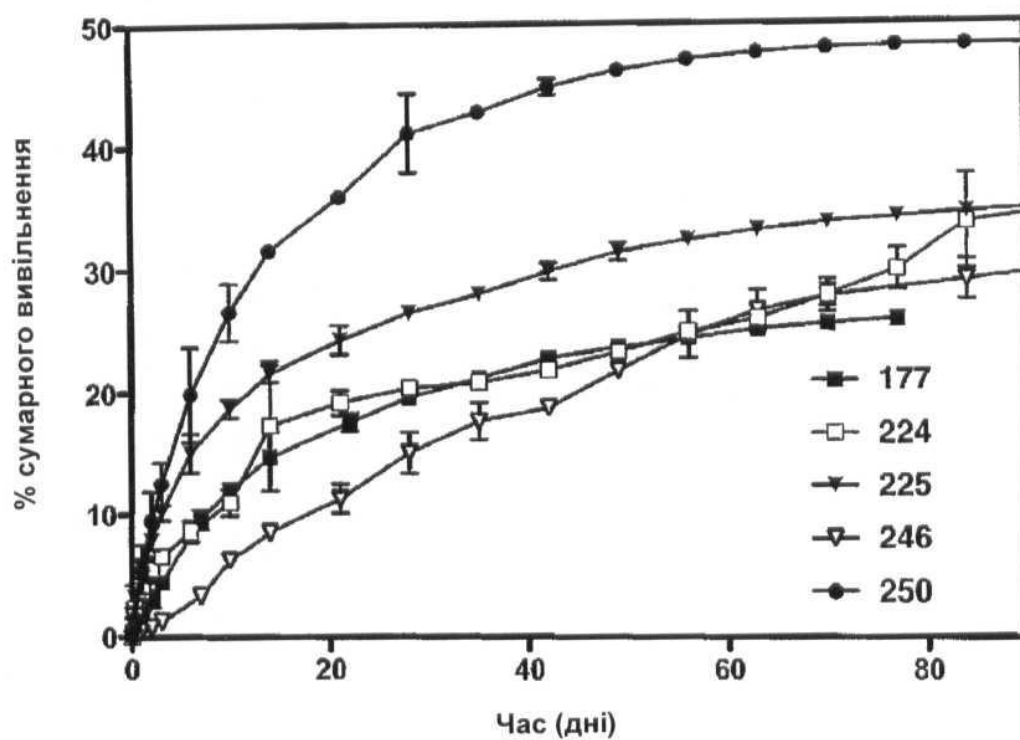
ФІГУРА 1



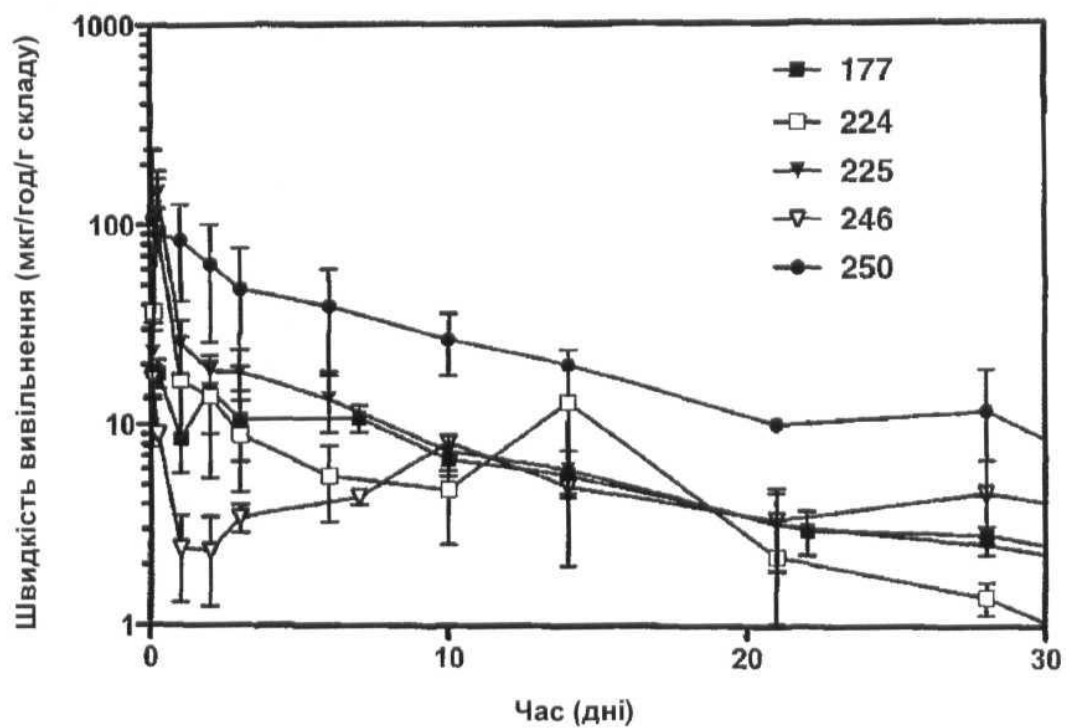
ФІГУРА 2



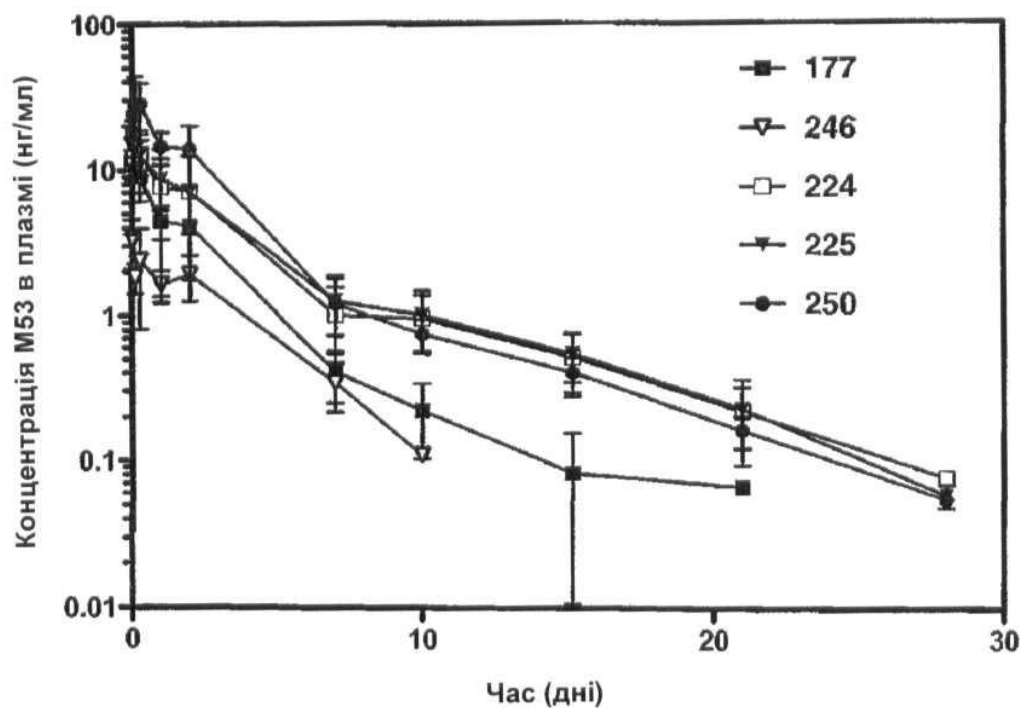
ФІГУРА 3



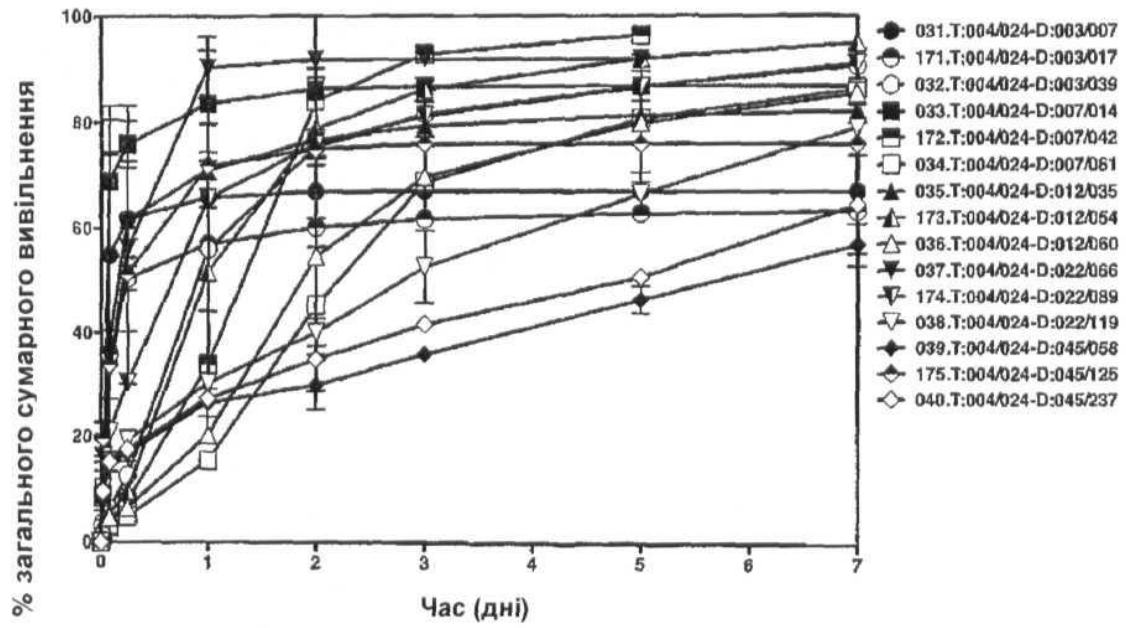
ФІГУРА 4



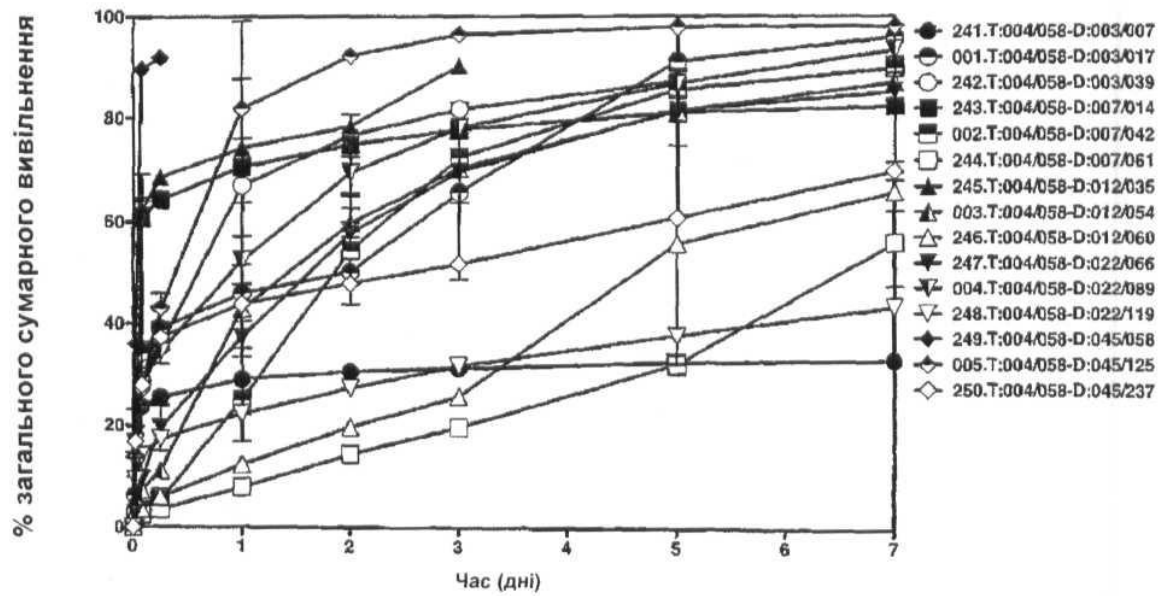
ФІГУРА 5



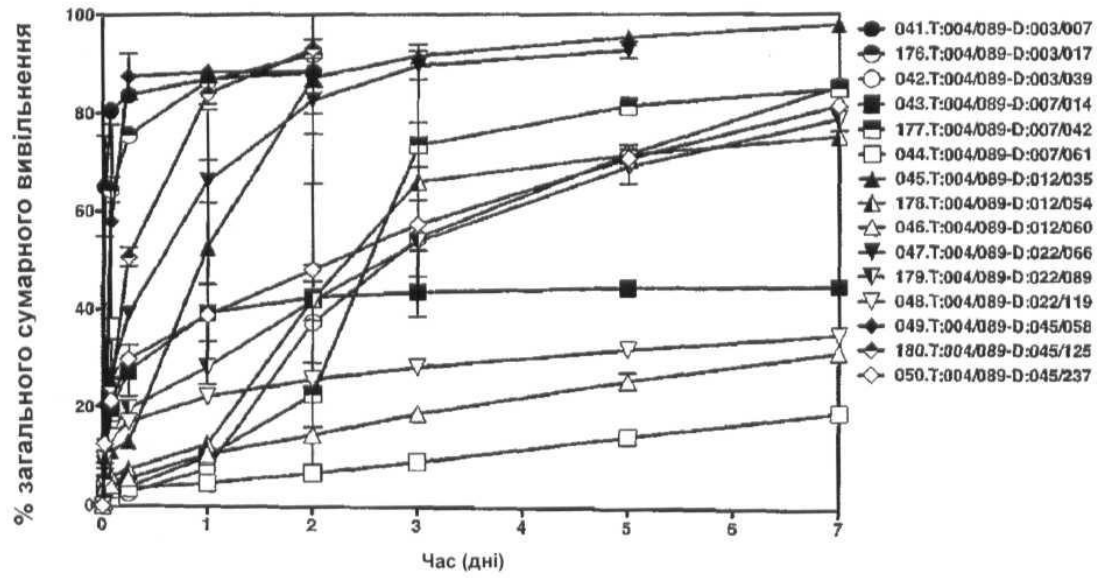
ФІГУРА 6



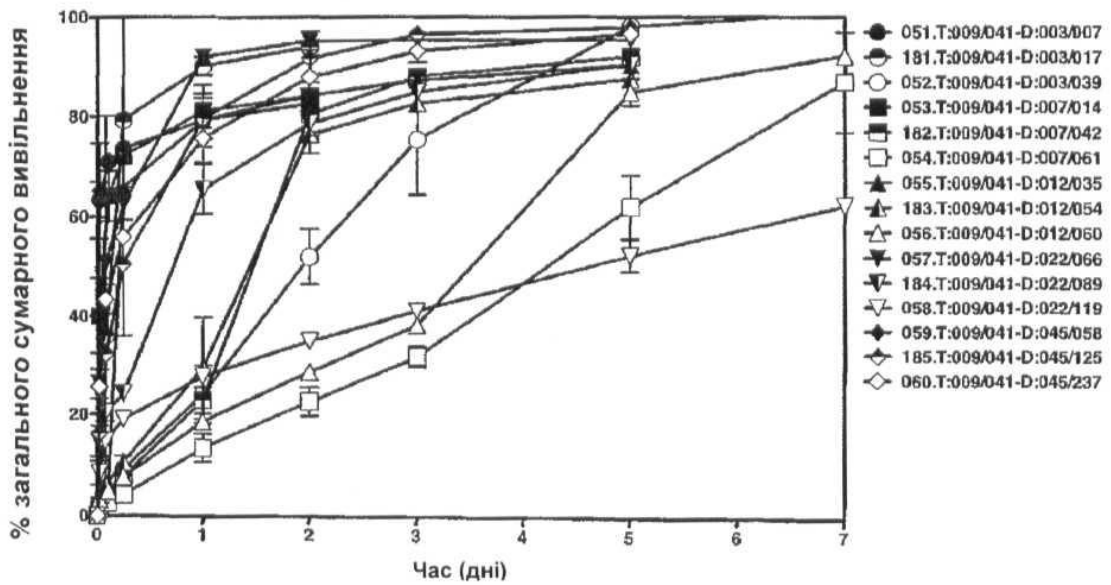
ФІГУРА 7



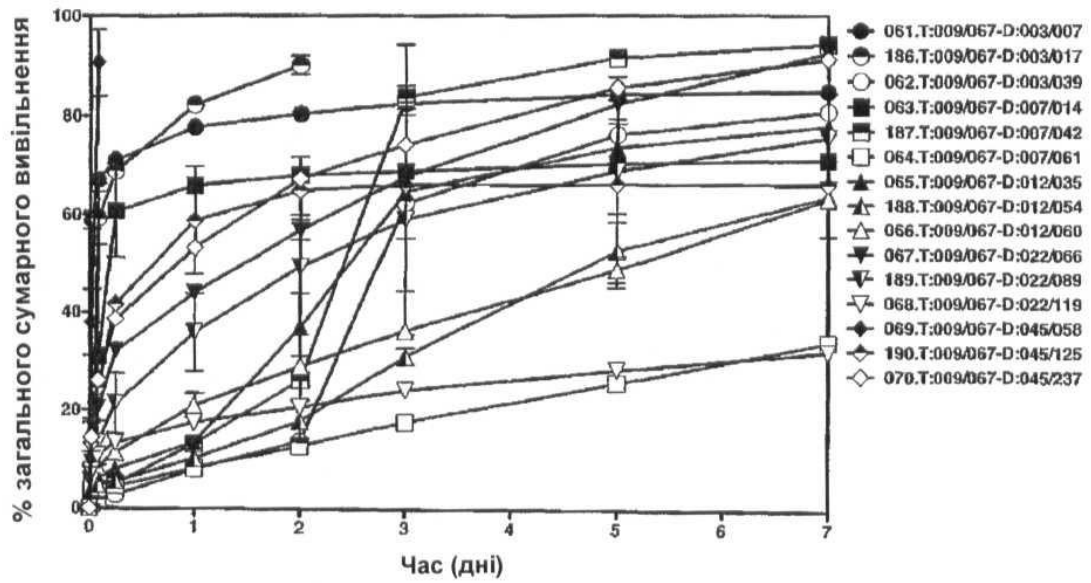
ФІГУРА 8



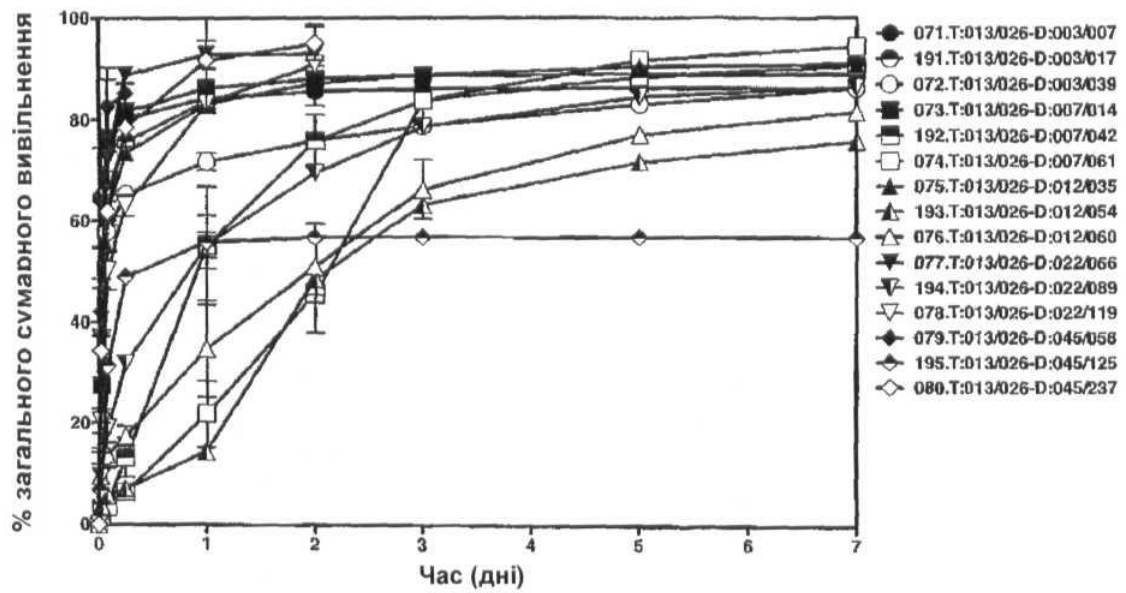
ФІГУРА 9



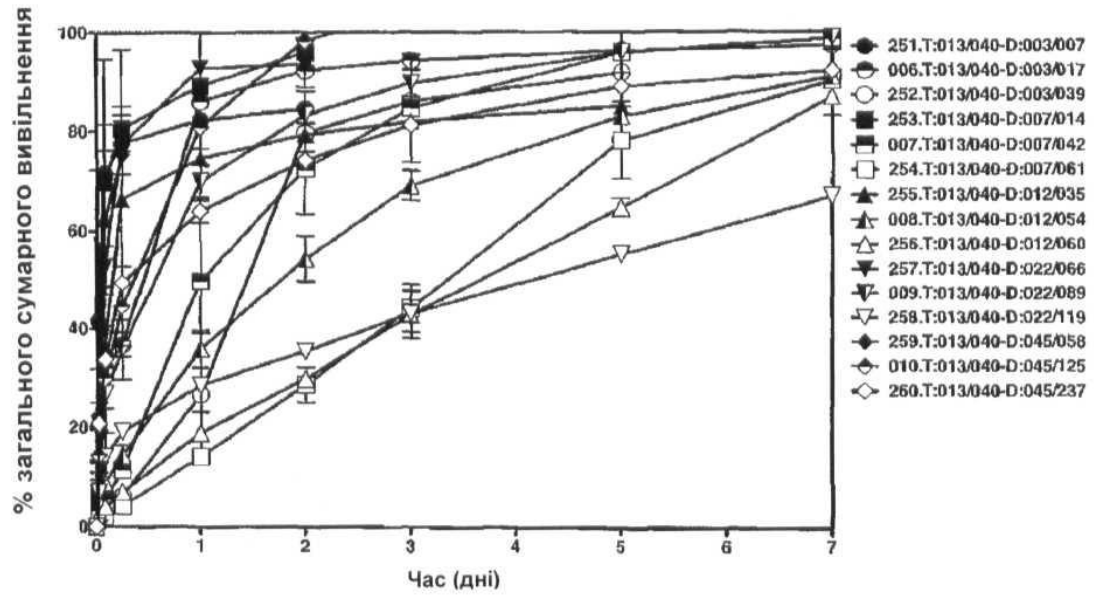
ФІГУРА 10



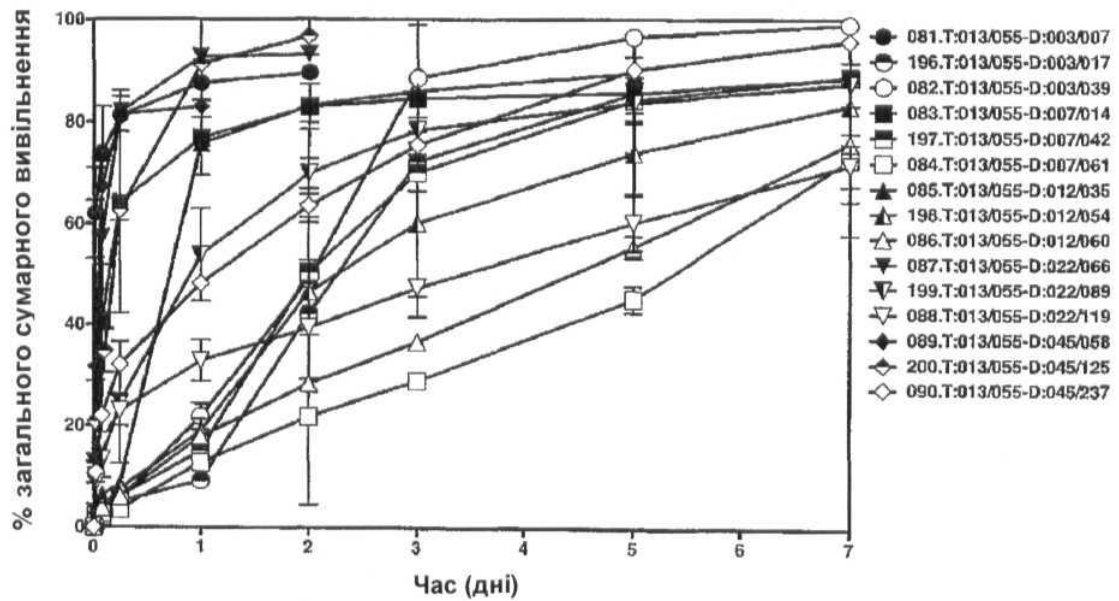
ФІГУРА 11



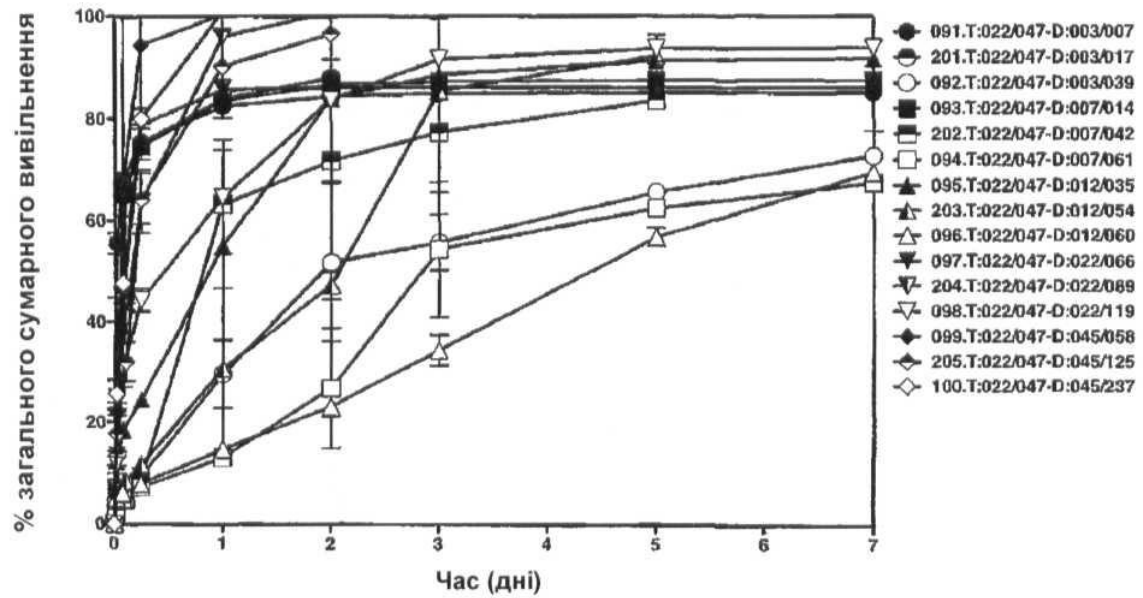
ФІГУРА 12



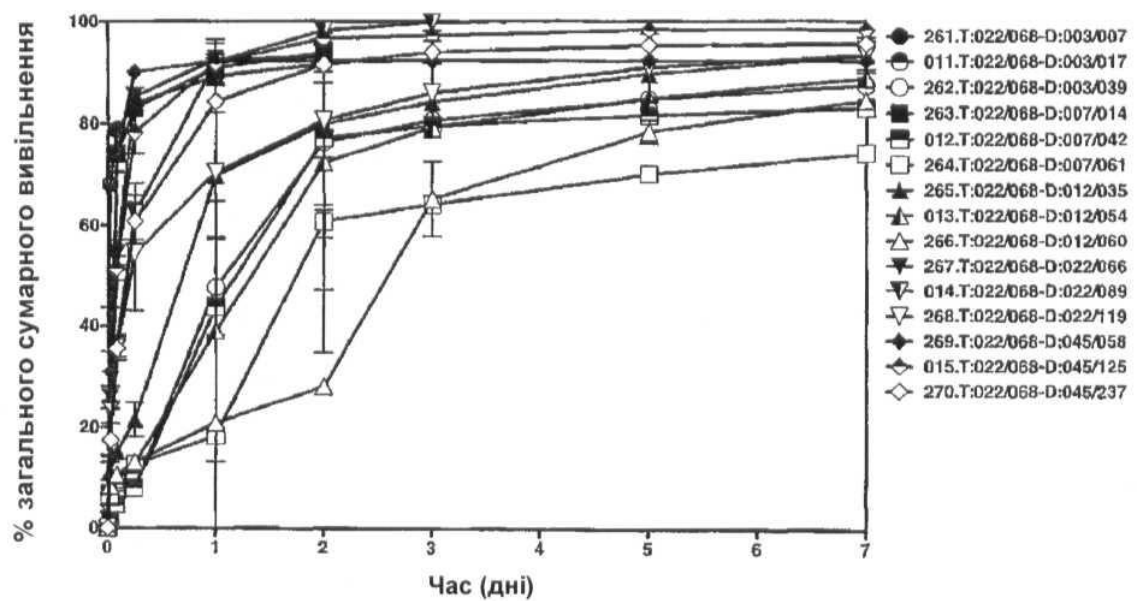
ФІГУРА 13



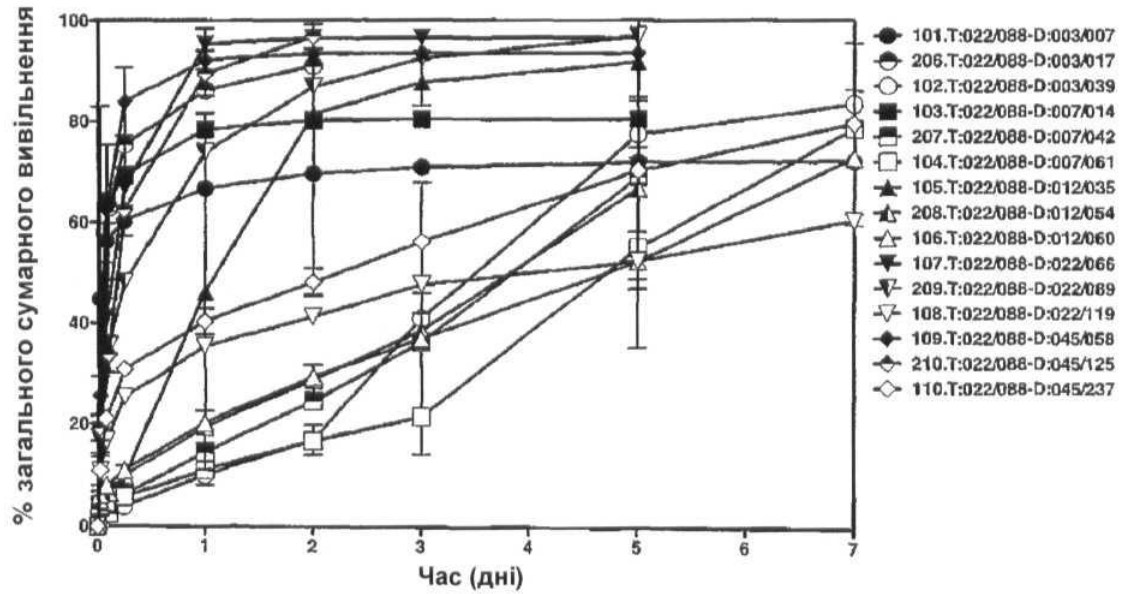
ФІГУРА 14



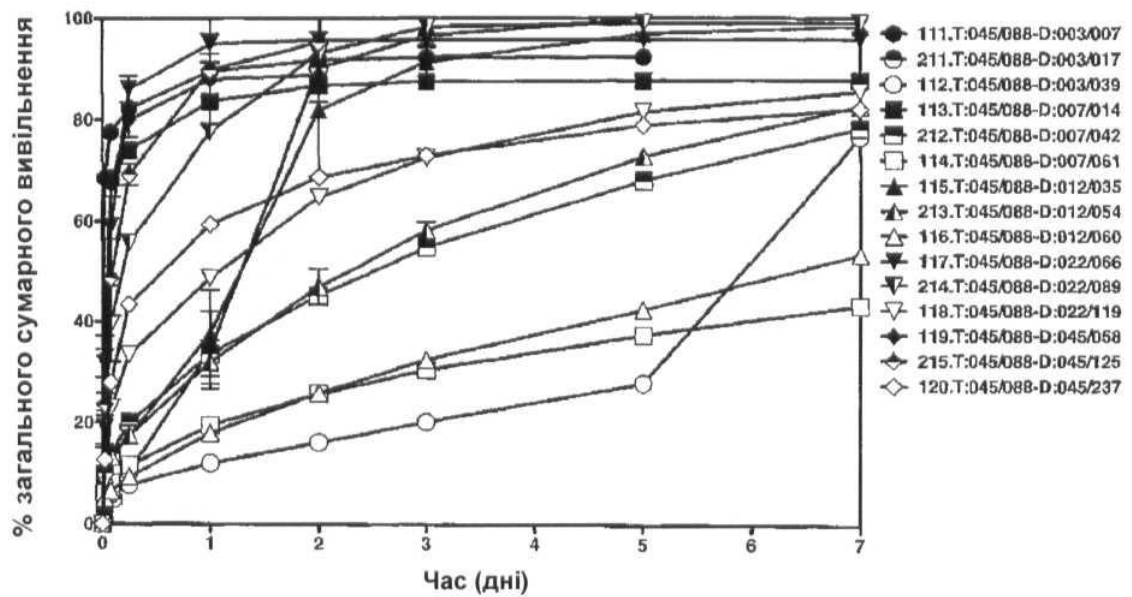
ФІГУРА 15



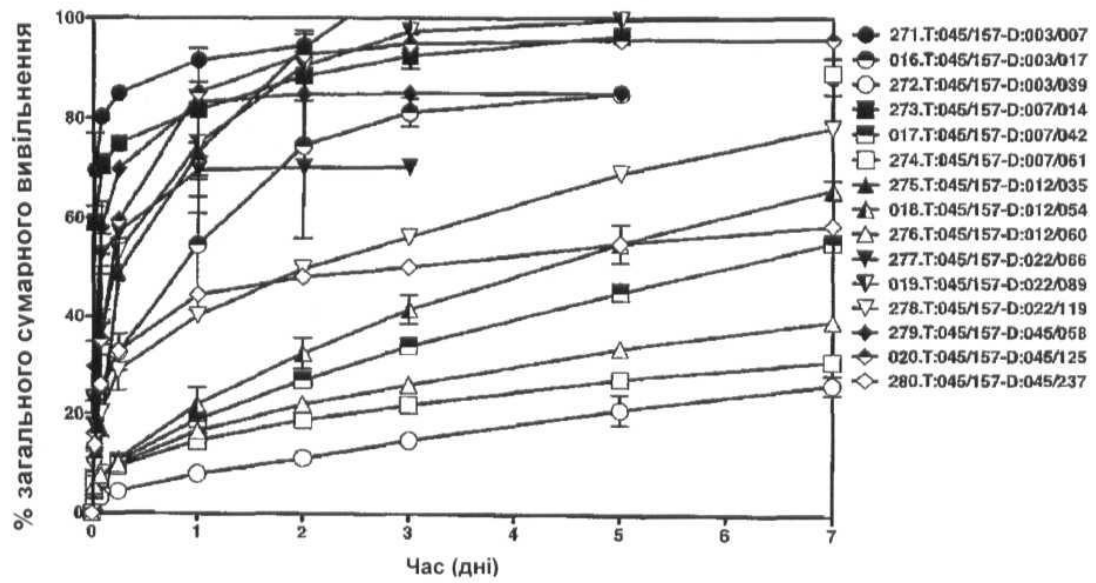
ФІГУРА 16



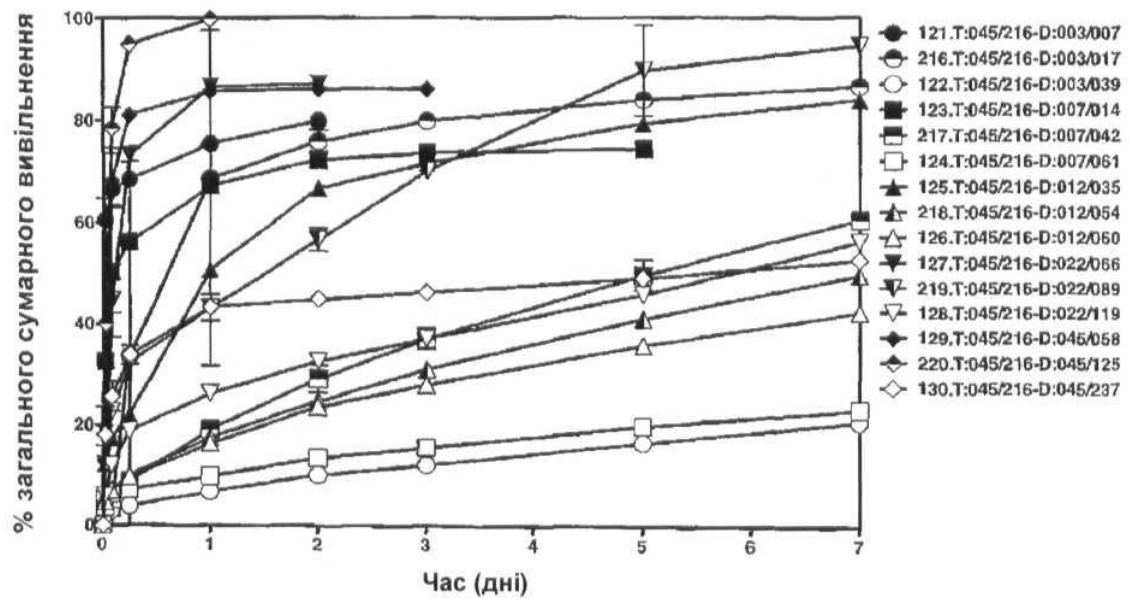
ФІГУРА 17



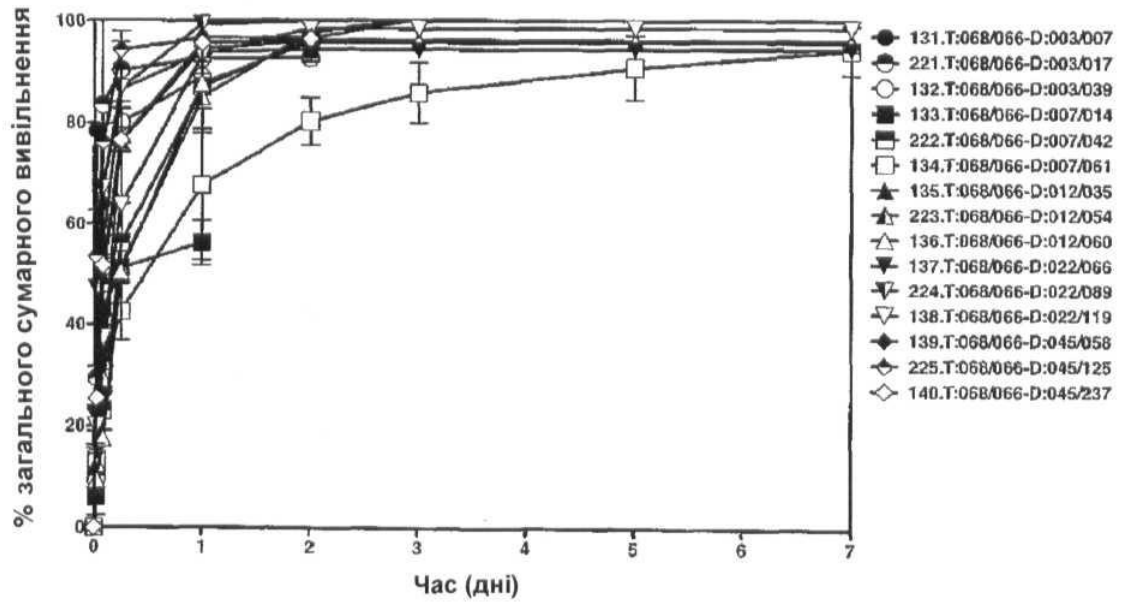
ФІГУРА 18



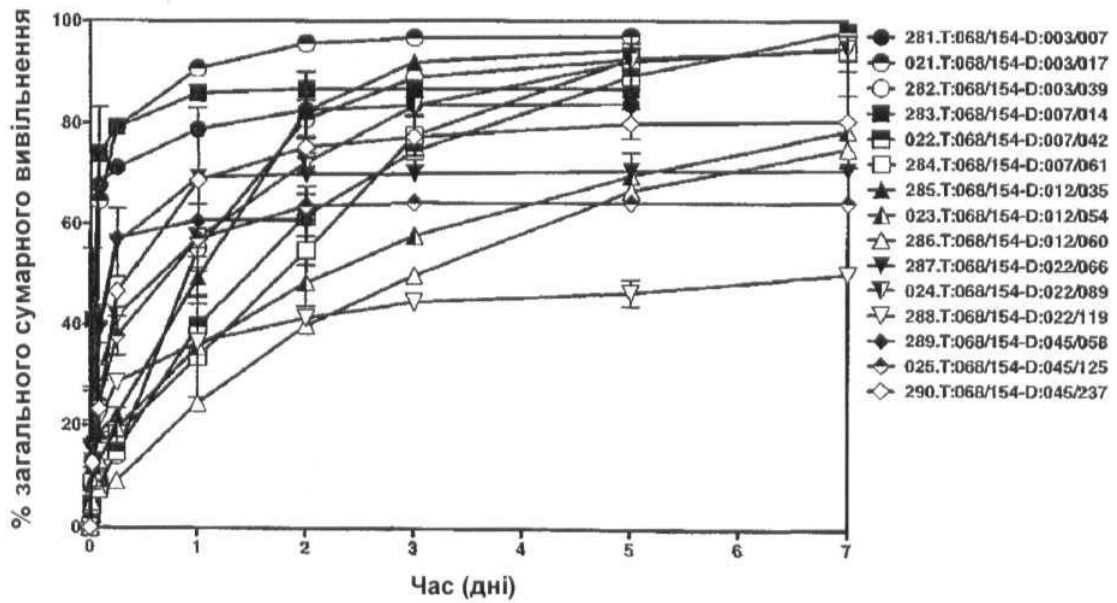
ФІГУРА 19



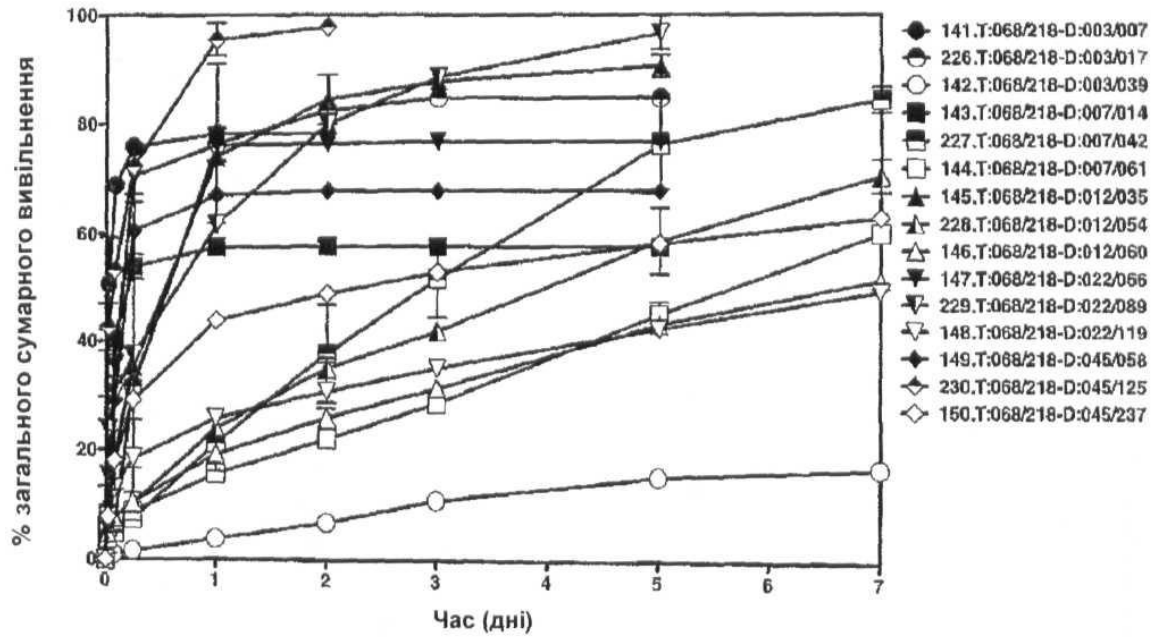
ФІГУРА 20



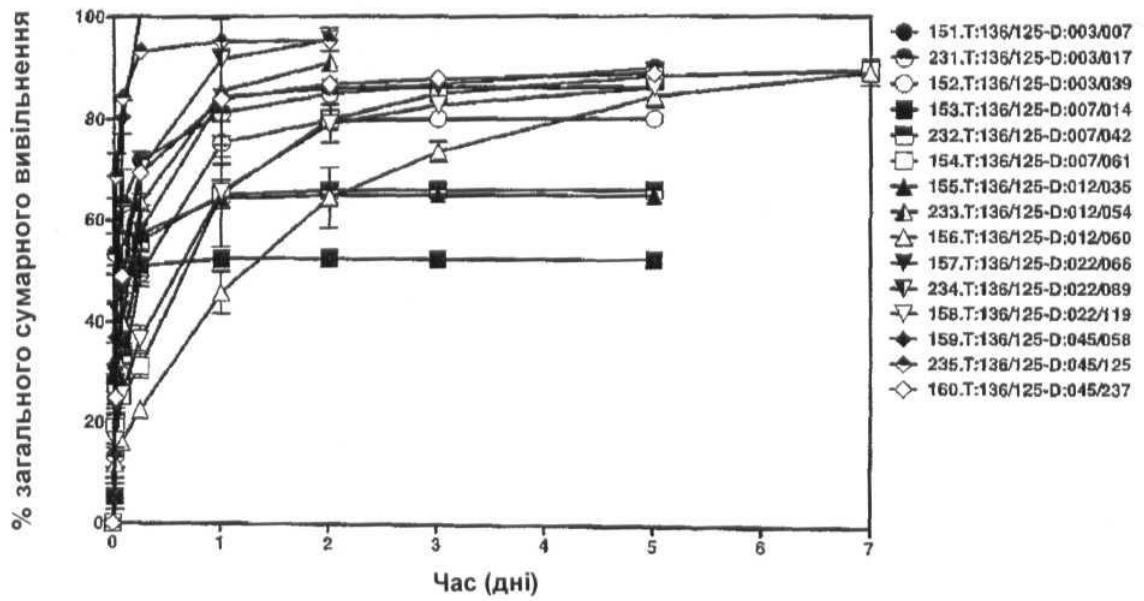
ФІГУРА 21



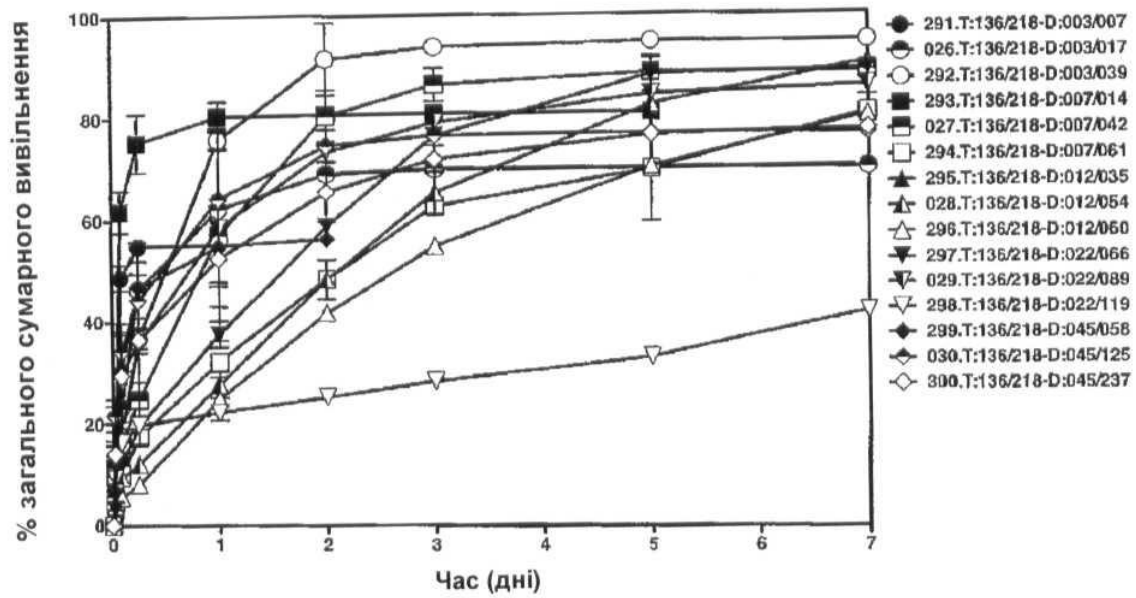
ФІГУРА 22



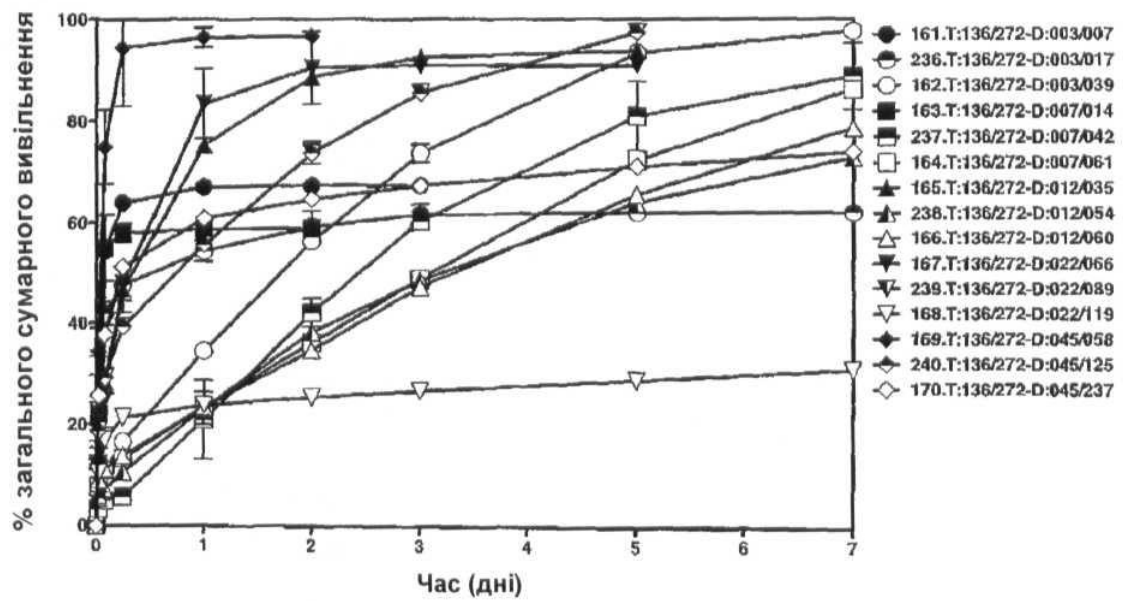
ФІГУРА 23



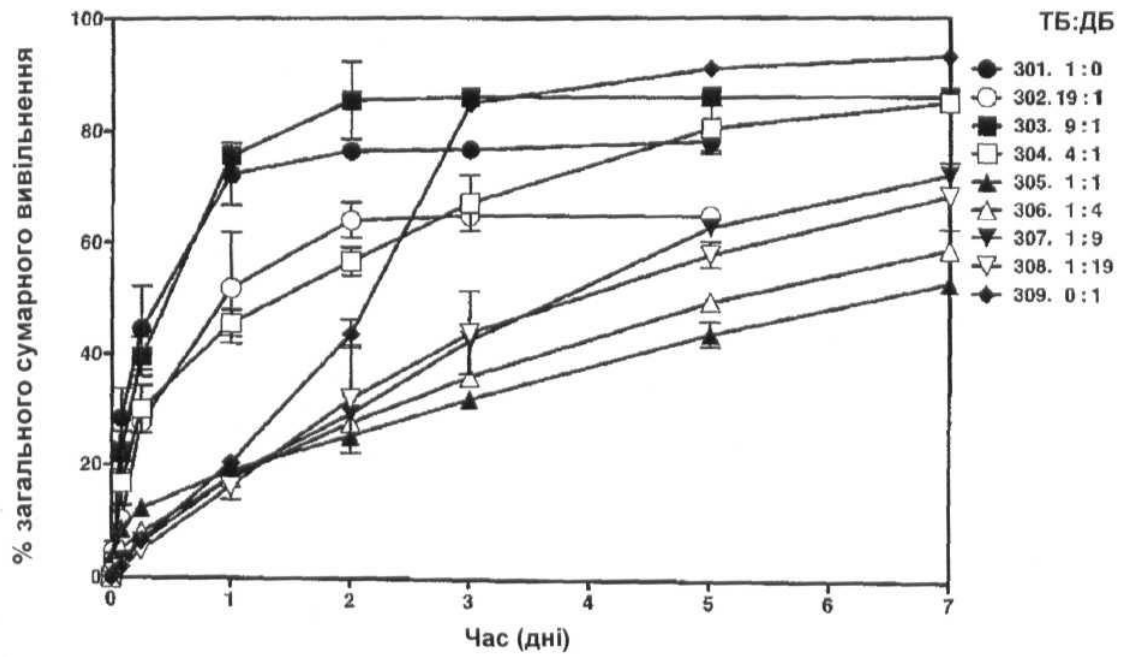
ФІГУРА 24



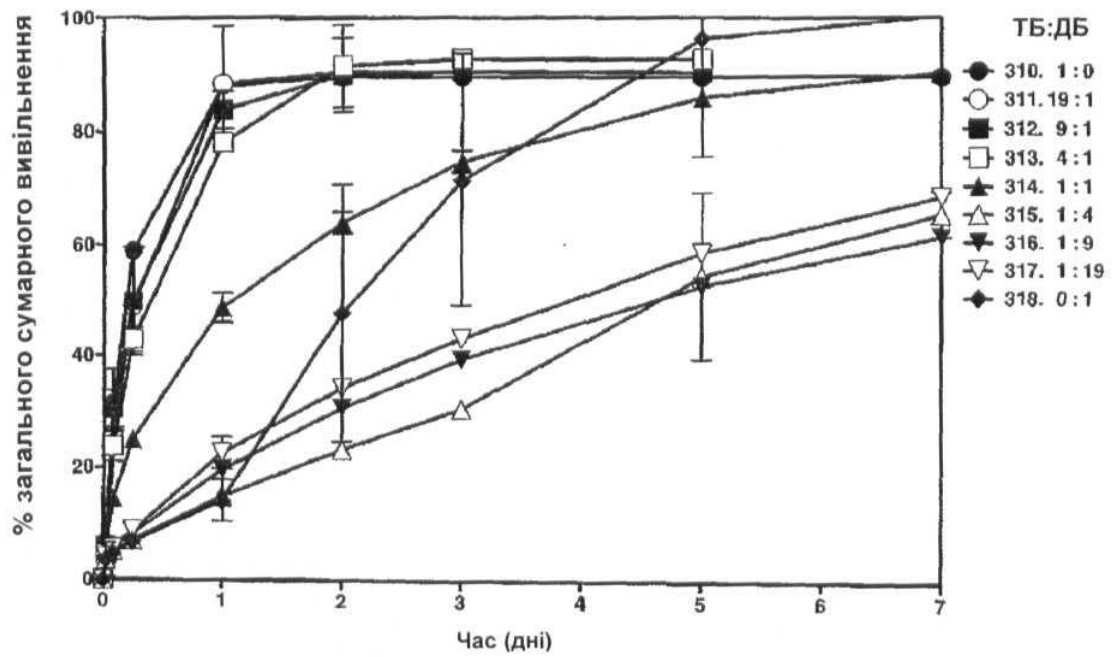
ФІГУРА 25



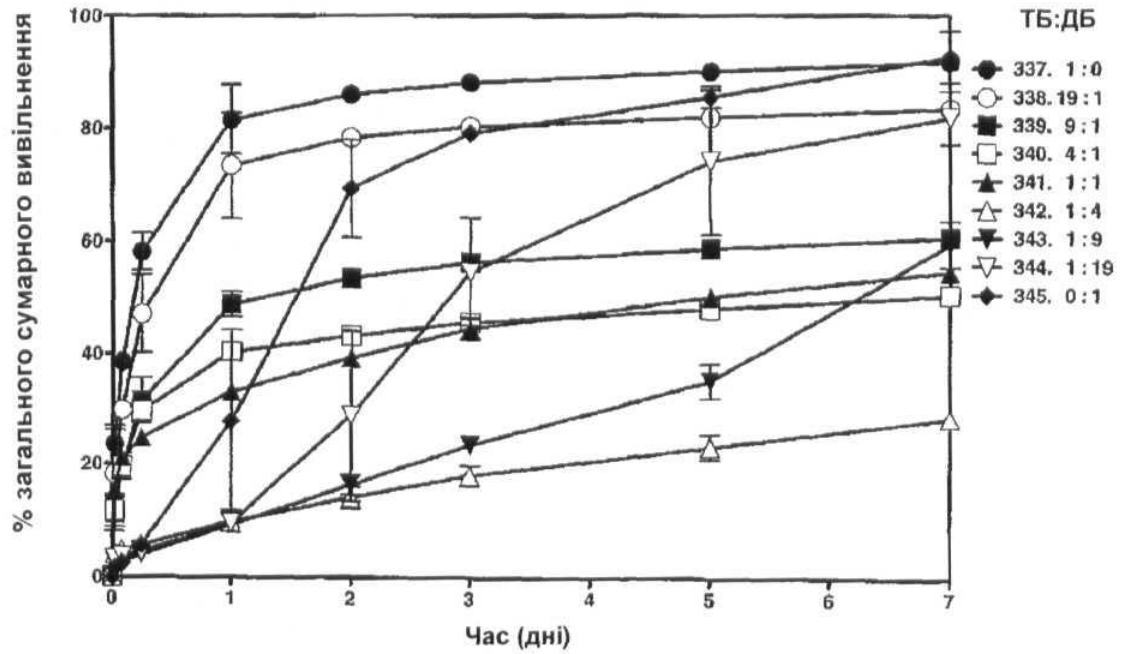
ФІГУРА 26



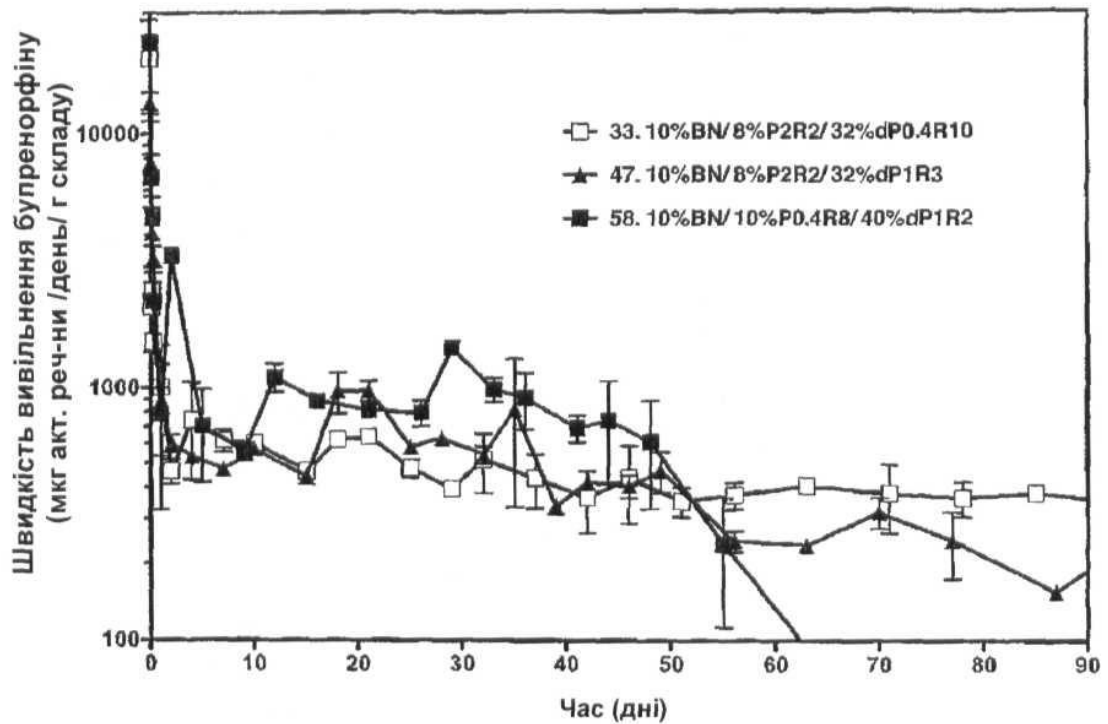
ФІГУРА 27



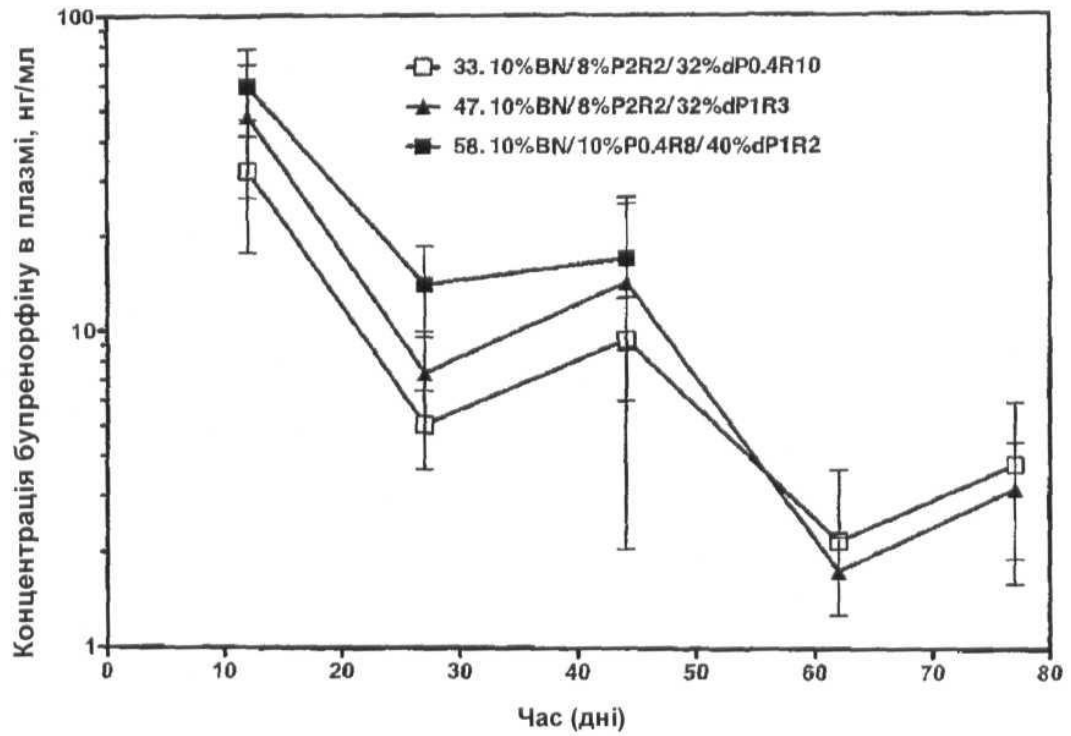
ФІГУРА 28



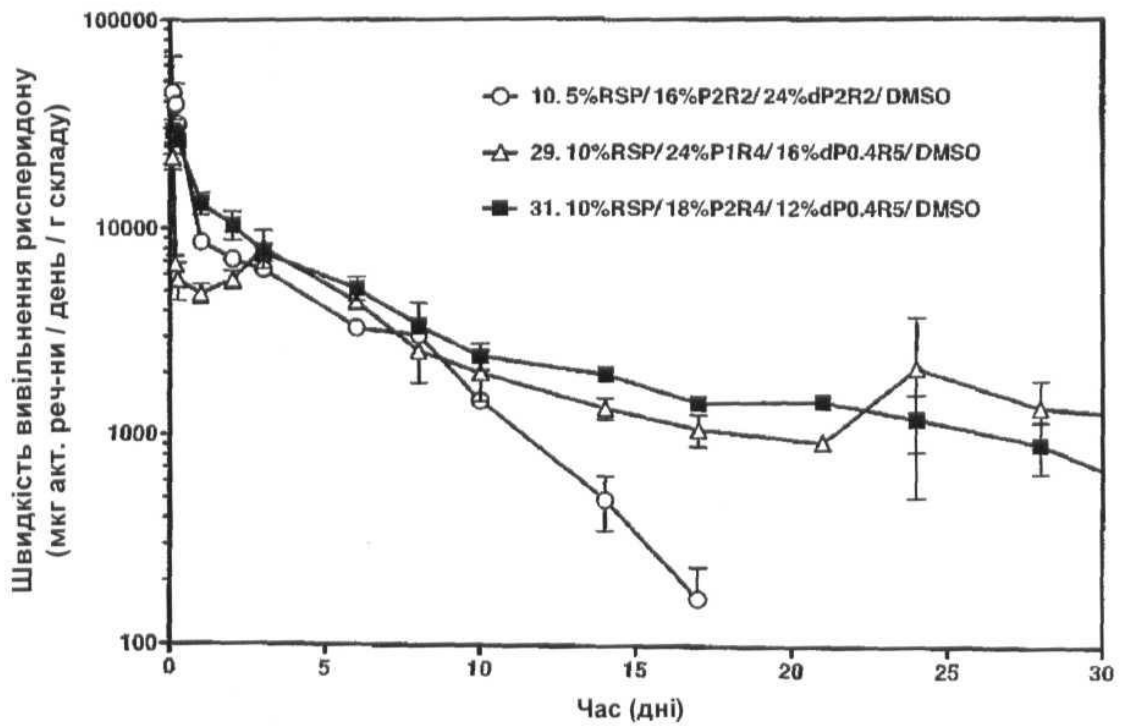
ФІГУРА 29



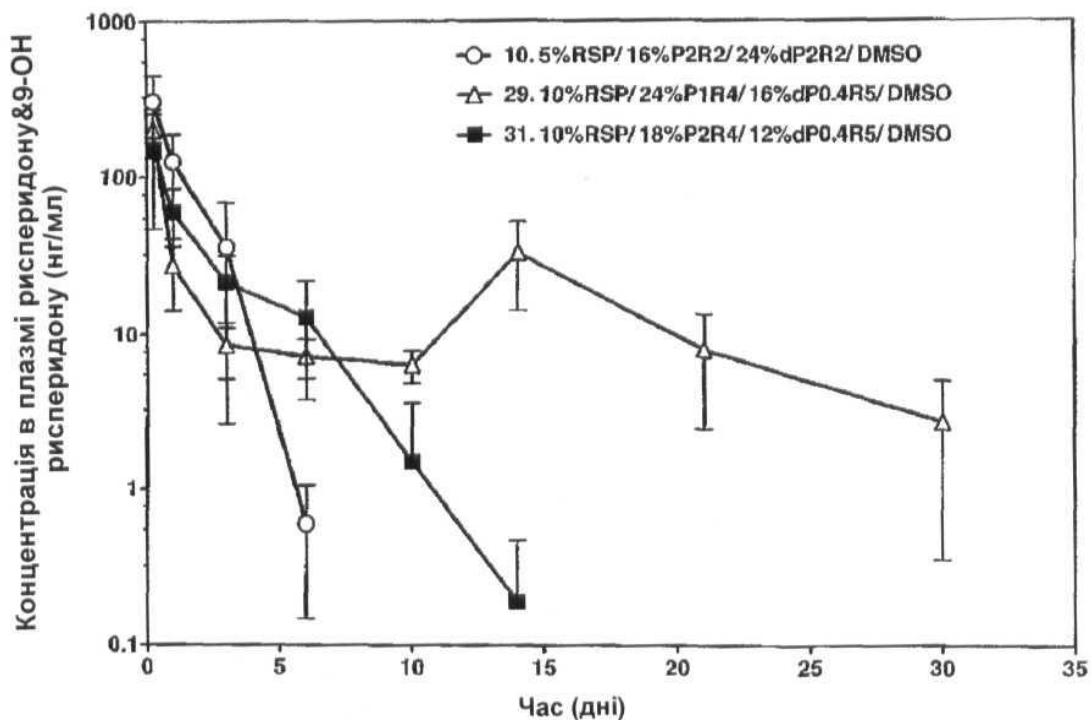
ФІГУРА 30



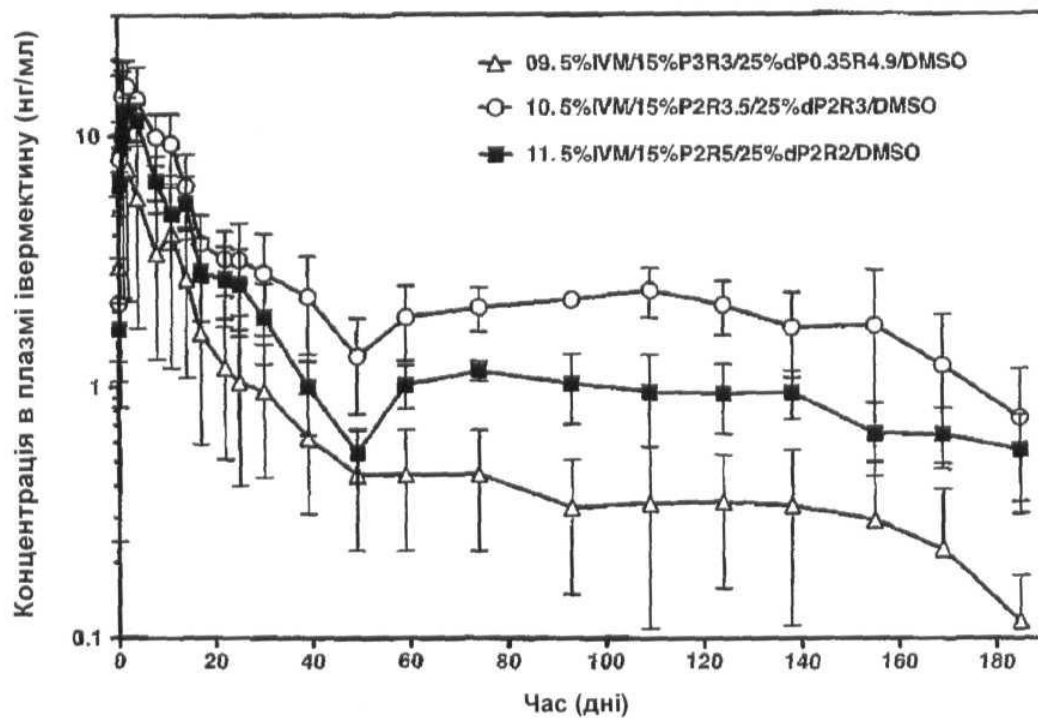
ФІГУРА 31



ФІГУРА 32



ФІГУРА 33



ФІГУРА 34

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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