

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991594 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.12.28

(51) Int. Cl. *A61K 47/10* (2017.01)
A61K 47/14 (2017.01)
A61K 47/26 (2006.01)
C07C 31/08 (2006.01)

(54) ДЕПО-ПРЕПАРАТ

(31) 62/440,658; PCT/US2017/039968;
15/637,401; 2,972,296

(32) 2016.12.30; 2017.06.29; 2017.06.29;
2017.06.29

(33) US; US; US; CA

(86) PCT/US2017/068777

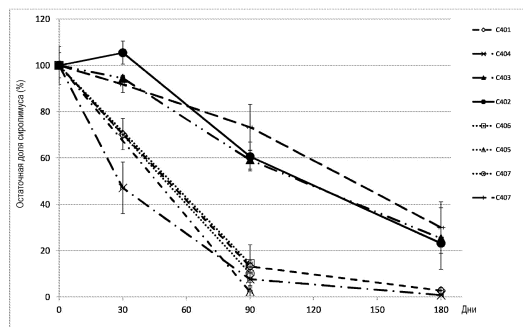
(87) WO 2018/126049 2018.07.05

(71) Заявитель:
ДЬЮРЕКТ КОРПОРЕЙШН (US);
САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО.,
ЛТД. (JP)

(72) Изобретатель:
Тамраз Вилма, Су Хуэй-Чинг Лин,
Линь Вэйци (US), Ямада Кадзухито,
Мацумото Наоки (JP), Мудумба
Сринивасу (US), Окабе Комен (JP)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Раскрыты фармацевтические композиции, содержащие активный фармацевтический ингредиент, жидкий материал носителя с высокой вязкостью, гидрофобный растворитель и гидрофильный растворитель. Также раскрыты способы изготовления и применения указанных композиций. Композиции пригодны для применения, например, в виде депо-препаратов.



A1

201991594

201991594

A1

ДЕПО-ПРЕПАРАТ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Данное раскрытие относится к фармацевтическим депо-препаратам и их применению, включая офтальмические фармацевтические депо-препараты.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Определенные офтальмические патологические состояния, например, увеит, влажная и сухая возрастная дегенерация желтого пятна (AMD), диабетический отек желтого пятна (DME), диабетическая ретинопатия (DR) и кератомикоз требуют длительного лечения. При том, что лечение лекарственными средствами может назначаться системно (например, перорально), такое лечение подвергает весь организм воздействию лекарственного средства и лечение не может быть сосредоточено в области, более всего нуждающейся в этом. Офтальмический депо-препарат должен быть способен концентрировать лечение в области, нуждающейся в лечении, при этом одновременно снижая системное воздействие лекарственного препарата на организм пациента и уменьшая частоту введения.

Однако офтальмические депо-препараты являются более сложными для разработки, чем другие импланты и депо-препараты. Офтальмическое депо должно свести к минимуму воздействие на зрение или, предпочтительно, полностью предотвратить его, но глаз имеет ограниченное пространство и может быть чувствительным к давлению и/или формоизменению. Таким образом, офтальмический депо-препарат, будь то, например, интрагуморальный или субконъюнктивальный, должен быть ограничен физическим размером, то есть объемом. Однако, в то же время депо-препарат должен содержать достаточно активного фармацевтического ингредиента (API), чтобы избежать необходимости частого повторного применения (поскольку способы применения, как правило, являются инвазивными и вызывающими неудобства, например, посредством инъекций в больнице или в клинических условиях).

Что касается депо внутри жидкой части стекловидного тела (например, интравитреальных депо), поскольку они помещаются в жидкие среды, то важно также, чтобы депо оставались когезивными. Депо, не являющийся когезивным, может разбиться на много отдельных глобул. Эти глобулы имеют большую совокупную площадь поверхности, чем когезивный депо, что может повлиять на скорость высвобождения API. Большое количество глобул также имеет потенциал для неблагоприятного воздействия на зрение.

Имплантированные или инъектированные препараты, например, офтальмические (например, интравитреальные) депо, являются высокоинвазивными, неудобными и могут потребовать введения специалистом в области здравоохранения. Таким образом, как правило, преимуществом препаратов депо считается проявление контролируемого или замедленного высвобождения после введения фармацевтической композиции пациенту, и при этом, предпочтительно, проявление постоянной эффективности лекарственного средства в течение длительного периода.

Остается давно испытываемая потребность в улучшенных депо-препаратах, включая офтальмические депо-препараты и способы лечения офтальмических заболеваний. Например, остается давно испытываемая потребность в депо-препаратах сиролимуса и способах их применения для лечения офтальмических заболеваний. Остается давно испытываемая потребность в депо-препарате, в том числе офтальмическом депо-препарате, способном обеспечить пролонгированное высвобождение активного ингредиента. Остается потребность в депо-препаратах, предпочтительно, офтальмических депо-препаратах, в которых достигается пролонгированное высвобождение посредством композиции, состоящей, по существу, из активного фармацевтического ингредиента, жидкого материала носителя с высокой вязкостью (HVLCM), гидрофобного растворителя; и гидрофильного растворителя, причем указанная композиция, предпочтительно, не содержит других эксципиентов, существенно влияющих на скорость или степень пролонгированного высвобождения.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определенные неограничивающие аспекты данного раскрытия представлены ниже:

1. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM);

первый гидрофобный растворитель; а также

гидрофильный растворитель;

при этом указанная композиция представляет собой раствор при 25°C и 1 атмосфере и/или при этом указанная композиция имеет вязкость в диапазоне от около 1 сП до около 150 сП при 25°C и 1 атмосфере.

2. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), при этом HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель;

при этом указанная композиция представляет собой раствор при 25°C и 1 атмосфере и/или при этом указанная композиция имеет вязкость в диапазоне от около 1 сП до около 150 сП при 25°C и 1 атмосфере.

3. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), при этом HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель;

при этом указанная композиция представляет собой раствор при 25°C и 1 атмосфере и/или при этом указанная композиция имеет вязкость в диапазоне от около 1 сП до около 150 сП при 25°C и 1 атмосфере.

4. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент, содержащий сиролимус;
жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM);
первый гидрофобный растворитель; а также
гидрофильный растворитель.

5. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент, содержащий сиролимус;
жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), при этом HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель.

6. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент, содержащий сиролимус;
жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), при этом HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель.

7. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;
первый гидрофобный растворитель;
второй гидрофобный растворитель, отличный от первого гидрофобного растворителя, причем второй гидрофобный растворитель включает в себя по меньшей мере один из:

триалкилцитрат или ацетилтриалкилцитрат, при этом алкильные группы каждого из: триалкилцитрата или ацетил-триалкилцитрата являются одинаковыми или различными и имеют число атомов углерода от 3 до 5; а также

гидрофильный растворитель.

8. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

полиалкиленгликоль;

первый гидрофобный растворитель; а также

гидрофильный растворитель, отличный от полиалкиленгликоля.

9. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент, содержащий сиролимус;

полиалкиленгликоль, при этом полиалкиленгликоль присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 55% мас. ;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель, отличный от полиалкиленгликоля.

10. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

полоксамер;

первый гидрофобный растворитель; а также

гидрофильный растворитель.

11. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

антиоксидант;

первый гидрофобный растворитель; а также

гидрофильный растворитель.

12. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

антиоксидант;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне

от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель.

13. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

антиоксидант;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель.

14. Композиция по любому из аспектов 7-13, отличающаяся тем, что композиция дополнительно содержит жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM).

15. Композиция по любому из аспектов 1, 4 и 14, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

16. Композиция по любому из аспектов 1, 4 и 14, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

17. Композиция по любому из аспектов 1, 4 и 14, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции.

18. Композиция по аспекту 15, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

19. Композиция по аспекту 15, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 20% мас. в расчете на массу композиции.

20. Композиция по аспекту 19, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции.

21. Композиция по аспекту 15, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции.

22. Композиция по любому из аспектов 1-6 и 14, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,8% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции.

23. Композиция по любому из аспектов 1-6 и 14, отличающаяся тем, что HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

24. Композиция по любому из аспектов 1-6 и 14-23, отличающаяся тем, что HVLCM содержит изобутират ацетата сахарозы (SAIB).

25. Композиция по любому из аспектов 1-24, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от около 1% мас. до около 10% мас. активного фармацевтического ингредиента в расчете на массу композиции.

26. Композиция по аспекту 25, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от около 1% мас. до около 5% мас. активного фармацевтического ингредиента в расчете на массу композиции.

27. Композиция по любому из аспектов 1-26, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит антибиотик.

28. Композиция по любому из аспектов 1-3, 7, 8 и 10-27, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит сиролimus.

29. Композиция по любому из аспектов 1-28, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит вещество, отличное от сиролимуса.

30. Композиция по любому из аспектов 1-28, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент не содержит офтальмическое лекарственное средство, отличное от сиролимуса.

31. Композиция по любому из аспектов 1-30, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 10% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции.

32. Композиция по аспекту 31, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции.

33. Композиция по аспекту 32, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

34. Композиция по любому из аспектов 1-31, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 55% мас. в расчете на массу композиции.

35. Композиция по аспекту 34, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

36. Композиция по аспекту 35, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 45% мас. в расчете на массу композиции.

37. Композиция по аспекту 31, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции.

38. Композиция по любому из аспектов 1-37, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель включает в себя по меньшей мере один из указанных: метилбензоат, этилбензоат, н-пропилбензоат, изопропилбензоат, бутилбензоат, изобутилбензоат, втор-бутилбензоат, трет-бутилбензоат, изоамилбензоат и бензилбензоат.

39. Композиция по любому из аспектов 1-38, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат.

40. Композиция по любому из аспектов 1-39, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель не содержит 1,1,1,2-тетрафторэтана.

41. Композиция по любому из аспектов 1-39, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель не содержит фторированного углеводорода.

42. Композиция по любому из аспектов 1-39, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель не содержит пропеллента.

43. Композиция по любому из аспектов 1-42, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 70% мас. в расчете на массу композиции.

44. Композиция по любому из аспектов 1-42, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 2% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции.

45. Композиция по аспекту 43, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции.

46. Композиция по любому из аспектов 1-45, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве менее чем 10% мас. в расчете на массу композиции.

47. Композиция по аспекту 46, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 7% мас. в расчете на массу композиции.

48. Композиция по любому из аспектов 1-47, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве менее чем 5% мас. в расчете на массу композиции.

49. Композиция по любому из аспектов 1-48, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере один из указанных: этанол, триэтилацетилцитрат (АТЕС), диметилсульфоксид (DMSO), N-метилпирролидон (NMP), пропиленгликоль, диметилацетамид (DMA) и полиэтиленгликоль (PEG).

50. Композиция по любому из аспектов 1-49, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель включает в себя этанол.

51. Композиция по любому из аспектов 1-49, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель включает в себя АТЕС.

52. Композиция по любому из аспектов 1-51, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол и АТЕС.

53. Композиция по любому из аспектов 1-52, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель включает в себя PEG.

54. Композиция по любому из аспектов 1-7 и от 10-49, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол и PEG.

55. Композиция по любому из аспектов 1-7 и 10-54, отличающаяся тем, что гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 3% мас. до около 55% мас. в расчете на массу композиции.

56. Композиция по любому из аспектов 50, 52, 54 и 55, отличающаяся тем, что этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции.

57. Композиция по любому из аспектов 50, 52, 54 и 56, отличающаяся тем, что этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 3% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции.

58. Композиция по любому из аспектов 53-57, отличающаяся тем, что PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции.

59. Композиция по аспекту 58, отличающаяся тем, что PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

60. Композиция по аспекту 58, отличающаяся тем, что PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 55% мас. в расчете на массу композиции.

61. Композиция по аспекту 59, отличающаяся тем, что PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

62. Композиция по любому из аспектов 1-6 и 8-61, дополнительно содержащая триалкилцитрат и/или

ацетилтриалкилцитрат, отличающаяся тем, что алкильные группы каждого из: триалкилцитрата или ацетил-триалкилцитрата являются одинаковыми или различными, и имеют число атомов углерода от 3 до 5.

63. Композиция по аспекту 7 или 62, отличающаяся тем, что триалкилцитрат и/или ацетил-триалкилцитрат присутствует в количестве в диапазоне от около 10% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции.

64. Композиция по аспекту 7 или 62, отличающаяся тем, что триалкилцитрат и/или ацетил-триалкилцитрат присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 65% мас. в расчете на массу композиции.

65. Композиция по аспекту 7 или 62, отличающаяся тем, что триалкилцитрат и/или ацетил-триалкилцитрат присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции.

66. Композиция по аспекту 65, отличающаяся тем, что триалкилцитрат и/или ацетил-триалкилцитрат присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

67. Композиция по любому из аспектов 7 и 62-66, отличающаяся тем, что число атомов углерода алкильной группы триалкилцитрата и/или ацетил триалкилцитрата составляет 4.

68. Композиция по любому из аспектов 7 и 62-67, отличающаяся тем, что триалкилцитрат представляет собой три-н-бутилцитрат, а ацетил-триалкилцитрат представляет собой ацетил три-н-бутилцитрат.

69. Композиция по любому из аспектов 7 и 62-67, отличающаяся тем, что триалкилцитрат и/или ацетил-триалкилцитрат содержит ацетил три-н-бутилцитрат.

70. Композиция по любому из аспектов 1-69, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит воду.

71. Композиция по любому из аспектов 1-70, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 1% мас. воды.

72. Композиция по любому из аспектов 1-70, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 0,5% мас. воды.

73. Композиция по любому из аспектов 1-7 и 11-52, 55-57 и 62-72, отличающаяся тем, что указанная композиция не содержит полимера за исключением активного фармацевтического ингредиента, который необязательно содержит полимер.

74. Композиция по любому из аспектов 1-72, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит по меньшей мере один из: полиалкиленгликоль или полксамер, и при этом композиция в остальном не содержит полимера за исключением активного фармацевтического ингредиента, который необязательно содержит полимер.

75. Композиция по любому из аспектов 1-72, дополнительно содержащая полимер.

76. Композиция по аспекту 75, отличающаяся тем, что полимер присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 30% мас. в расчете на массу композиции.

77. Композиция по аспекту 75 или 76, отличающаяся тем, что полимер содержит сложный полиэфир.

78. Композиция по любому из аспектов 75-77, отличающаяся тем, что полимер содержит по меньшей мере один из: поли(молочную кислоту) (гликолевую кислоту), поли(молочную кислоту) и поликапролактона.

79. Композиция по любому из аспектов 1-78, дополнительно содержащая поверхностно-активное вещество.

80. Композиция по любому из аспектов 1-78, дополнительно содержащая по меньшей мере один компонент, выбранный из указанных: полксамер, полиэтиоксилированное касторовое масло, полиоксиэтилированная гидроксистеариновая кислота, моноолеат сорбитана и монолаурат сорбитана.

81. Композиция по аспекту 80, отличающаяся тем, что по меньшей мере один компонент присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции.

82. Композиция по любому из аспектов 1-81, дополнительно содержащая триэтилцитрат.

83. Композиция по любому из аспектов 1-82, дополнительно содержащая аскорбилпальмитат.

84. Композиция по любому из аспектов 1-9, 11-72 и 75-83, дополнительно содержащая поллоксамер.

85. Композиция по аспекту 10 или 84, отличающаяся тем, что поллоксамер присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 10% мас.

86. Композиция по аспекту 10 или 84, отличающаяся тем, что поллоксамер присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас.

87. Композиция по аспекту 10 или 84, отличающаяся тем, что поллоксамер присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас.

88. Композиция по любому из аспектов 1-87, дополнительно содержащая кислотный прекурсор.

89. Композиция по любому из аспектов 1-88, отличающаяся тем, что по меньшей мере 98% активного фармацевтического ингредиента в композиции остается после хранения в 2 мл обжатой стеклянной пробирке в течение 18 недель при 5°C/60% относительной влажности.

90. Композиция по любому из аспектов 1-89, отличающаяся тем, что по меньшей мере 90% активного фармацевтического ингредиента в композиции остается после хранения в 2 мл обжатой стеклянной пробирке в течение 18 недель при 25°C/60% относительной влажности.

91. Композиция по любому из аспектов 1-10 и 14-90, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит антиоксидант.

92. Композиция по любому из аспектов 11-13 и 91, отличающаяся тем, что антиоксидант присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

93. Композиция по любому из аспектов 11-13, 91 и 92, отличающаяся тем, что антиоксидант содержит витамин Е.

94. Композиция по аспекту 93, отличающаяся тем, что витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

95. Композиция по любому из аспектов 93 и 94, отличающаяся тем, что витамин Е присутствует в количестве менее чем 10% мас. в расчете на массу композиции.

96. Композиция по аспекту 95, отличающаяся тем, что витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

97. Композиция по любому из аспектов 11-13 и 93-96, отличающаяся тем, что витамин Е присутствует в количестве менее чем 5% мас. в расчете на массу композиции.

98. Композиция по аспекту 97, отличающаяся тем, что витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

99. Композиция по аспекту 93, отличающаяся тем, что массовое отношение HVLCM к витамину Е находится в диапазоне от около 60:1 до около 1:2.

100. Композиция по аспекту 93, отличающаяся тем, что массовое отношение HVCLM к витамину Е находится в диапазоне от около 10:1 до около 1:1,8.

101. Композиция по аспекту 93, отличающаяся тем, что массовое отношение HVLCM к витамину Е находится в диапазоне от около 5:1 до около 1:1,5.

102. Композиция по аспекту 93, отличающаяся тем, что массовое отношение HVLCM к витамину Е находится в диапазоне от около 2:1 до около 1:1,5.

103. Композиция по аспекту 99, отличающаяся тем, что HVLCM включает в себя SAIB.

104. Композиция по аспекту 100, отличающаяся тем, что HVLCM включает в себя SAIB.

105. Композиция по аспекту 101, отличающаяся тем, что HVLCM включает в себя SAIB.

106. Композиция по аспекту 102, отличающаяся тем, что HVLCM включает в себя SAIB.

107. Композиция по аспекту 93, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит SAIB, причем композиция имеет массовое соотношение SAIB:витамин Е в диапазоне от около 0,5 до около 10.

108. Композиция по любому из аспектов 93-107, отличающаяся тем, что массовое отношение HVLCM к витамину Е таково, что при 25°C и 1 атм плотность смеси, состоящей из указанного HVLCM и указанного витамина Е в указанном массовом соотношении, составляет по меньшей мере 1 г/мл.

109. Композиция по аспекту 108, отличающаяся тем, что указанная плотность составляет по меньшей мере 1,05 г/мл.

110. Композиция по любому из аспектов 1-109, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит липидный эфир.

111. Композиция по любому из аспектов 1-110, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит жирный эфир.

112. Композиция по любому из аспектов 1-111, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно содержит по меньшей мере один из указанных: лауриллактат или лаурилгликоль.

113. Композиция по любому из аспектов 1-112, отличающаяся тем, что при 25°C и 1 атмосфере указанная композиция имеет плотность в диапазоне от 1,02 г/мл до 1,15 г/мл.

114. Композиция по любому из аспектов 1-113, отличающаяся тем, что при 25°C и 1 атмосфере указанная композиция имеет вязкость в диапазоне от около 1 сП до около 150 сП.

115. Композиция по любому из аспектов 1-113, отличающаяся тем, что при 25°C и 1 атмосфере указанная композиция имеет вязкость в диапазоне от около 5 сП до около 50 сП.

116. Композиция по любому из аспектов 1-113, отличающаяся тем, что при 25°C и 1 атмосфере указанная композиция имеет вязкость в диапазоне от около 10 сП до около 30 сП.

117. Композиция по любому из аспектов 1-116, отличающаяся тем, что указанная композиция отлична от эмульсии.

118. Композиция по любому из аспектов 1-117, отличающаяся тем, что % кумулятивного высвобождения активного фармацевтического ингредиента из композиции при T=24 ч составляет менее чем 50% при исследовании посредством введения 100 мкл композиции в 5 мл среды высвобождения, состоящей из

фосфатно-солевого буферного раствора с 0,1% мас. додецилсульфата натрия для формирования образца, и помещения образца при 37°C на орбитальный встряхиватель, вращающийся со скоростью 30 об/мин.

119. Композиция по любому из аспектов 1-118, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит сиролимус и при этом гидрофильный растворитель включает в себя этанол.

120. Композиция по аспекту 119, отличающаяся тем, что HVLCM содержит изобутират ацетата сахарозы.

121. Композиция по аспекту 119 или 120, отличающаяся тем, что первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат.

122. Композиция по любому из аспектов 119-121, содержащая витамин E.

123. Композиция по любому из аспектов 119-122, содержащая ацетил-три-н-бутилцитрат.

124. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин E; а также

витамин E присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

125. Композиция по аспекту 124, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

126. Композиция по аспекту 125, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от 7% мас. до 15% мас. в расчете на массу композиции.

127. Композиция по любому из аспектов 124-126, дополнительно содержащая полоксамер, при этом полоксамер присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

128. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 20% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол и PEG;

этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин E; а также

витамин E присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

129. Композиция по аспекту 128, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

130. Композиция по аспекту 129, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,25% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

131. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол и PEG;

этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин E; а также

витамин E присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

132. Композиция по любому из аспектов 1-131, отличающаяся тем, что:

активный фармацевтический ингредиент содержит сиролimus в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM содержит изобутират ацетата сахарозы (SAIB) в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 45% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя (i) этанол в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции; и (ii) PEG в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин Е в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

133. Композиция по любому из аспектов 1-132, состоящая, по существу, из:

сиролимуса в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

SAIB в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

бензилбензоата в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 45% мас. в расчете на массу композиции;

этанола в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

PEG400 в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

витамина Е в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

134. Композиция по любому из аспектов 1-133, состоящая, по существу, из:

сиролимуса в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

SAIB в количестве, не превышающем около 10% мас., в расчете на массу композиции; бензилбензоата;

гидрофильного растворителя, выбранного из группы, состоящей из этанола и PEG400; а также

витамина Е в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас., при этом массовое отношение SAIB к витамину Е превышает около 0,5.

135. Композиция по любому из аспектов 131-134, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

136. Композиция по аспекту 135, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,025% мас. до около 2,5% мас. в расчете на массу композиции.

137. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол;

этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин Е; а также

витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

138. Композиция по аспекту 137, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

139. Композиция по аспекту 138, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,025% мас. до около 2,5% мас. в расчете на массу композиции.

140. Композиция по аспекту 7, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

активный фармацевтический ингредиент содержит сиролimus;

причем указанная композиция дополнительно содержит жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), присутствующий в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

второй гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. в расчете на массу композиции;

второй гидрофобный растворитель включает в себя ацетил-три-*n*-бутилцитрат (ATBC);

гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин E; а также

витамин E присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции.

141. Композиция по аспекту 140, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными

группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

142. Композиция по аспекту 141, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,025% мас. до около 2,5% мас. в расчете на массу композиции.

143. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 7% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин E; а также

витамин E присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

144. Композиция по аспекту 143, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

145. Композиция по аспекту 144, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 10% мас. до около 13% мас. в расчете на массу композиции.

146. Композиция по аспекту 143, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

количество HVLCM, присутствующего в ней, составляет около 47,5% мас. в расчете на массу композиции;

количество первого гидрофобного растворителя, присутствующего в ней, составляет около 43,7% мас. в расчете на массу композиции;

количество этанола, присутствующего в ней, составляет около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

количество витамина E, присутствующего в ней, составляет около 1% мас. в расчете на массу композиции.

147. Композиция по аспекту 146, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

148. Композиция по аспекту 147, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве около 12% мас. в расчете на массу композиции.

149. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 45% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол и PEG;

этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин Е; а также

витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

150. Композиция по аспекту 149, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

151. Композиция по аспекту 150, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 4% мас. в расчете на массу композиции.

152. Композиция по аспекту 149, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

количество HVLSM, присутствующего в ней, составляет около 9,7% мас. в расчете на массу композиции;

количество первого гидрофобного растворителя, присутствующего в ней, составляет около 38,8% мас. в расчете на массу композиции;

количество этанола, присутствующего в ней, составляет около 4,8% мас. в расчете на массу композиции;

количество PEG, присутствующего в ней, составляет около 42,7% мас. в расчете на массу композиции; а также

количество витамина Е, присутствующего в ней, составляет около 1% мас. в расчете на массу композиции.

153. Композиция по аспекту 152, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

154. Композиция по аспекту 153, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве около 2,5% мас. в расчете на массу композиции.

155. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол и PEG;

этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

PEG присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин E; а также

витамин E присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

156. Композиция по аспекту 155, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

157. Композиция по аспекту 156, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 1% мас. в расчете на массу композиции.

158. Композиция по аспекту 155, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

количество HVLCM, присутствующего в ней, составляет около 1% мас. в расчете на массу композиции;

количество первого гидрофобного растворителя, присутствующего в ней, составляет около 43,7% мас. в расчете на массу композиции;

количество этанола, присутствующего в ней, составляет около 4,8% мас. в расчете на массу композиции;

количество PEG, присутствующего в ней, составляет около 46,5% мас. в расчете на массу композиции; а также

количество витамина E, присутствующего в ней, составляет около 1% мас. в расчете на массу композиции.

159. Композиция по аспекту 158, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

160. Композиция по аспекту 159, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве около 0,25% мас. в расчете на массу композиции.

161. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

гидрофильный растворитель включает в себя по меньшей мере этанол;

этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит витамин Е; а также

витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

162. Композиция по аспекту 161, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

163. Композиция по аспекту 162, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 1% мас. в расчете на массу композиции.

164. Композиция по аспекту 7, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

причем указанная композиция дополнительно содержит жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), присутствующий в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB;

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 35% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат;

второй гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции;

второй гидрофобный растворитель включает в себя ацетил-три-*n*-бутилцитрат (ATBC);

гидрофильный растворитель включает в себя этанол;
этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;
причем указанная композиция дополнительно содержит витамин Е; а также

витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

165. Композиция по аспекту 164, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

166. Композиция по аспекту 165, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 1% мас. в расчете на массу композиции.

167. Композиция по аспекту 164, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

количество HVLCM, присутствующего в ней, составляет около 1% мас. в расчете на массу композиции;

количество первого гидрофобного растворителя, присутствующего в ней, составляет около 43,7% мас. в расчете на массу композиции;

количество второго гидрофильного растворителя, присутствующего в ней, составляет около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

количество этанола, присутствующего в ней, составляет около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

количество витамина Е, присутствующего в ней, составляет около 1% мас. в расчете на массу композиции.

168. Композиция аспекта 167, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

169. Композиция по аспекту 168, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве около 0,25% мас. в расчете на массу композиции.

170. Композиция по любому из аспектов 1-169, отличающаяся тем, что:

активный фармацевтический ингредиент содержит сиролимус в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM содержит изобутират ацетата сахарозы (SAIB) в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

171. Композиция по любому из аспектов 1-170, композиция, состоящая, по существу, из:

сиролимуса в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 5% мас. в расчете на массу композиции;

SAIB в количестве в диапазоне от около 0,1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции;

бензилбензоата в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции;

этанола в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции; а также

витамина E в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 2% мас. в расчете на массу композиции.

172. Композиция по аспекту 170 или 171, отличающаяся тем, что SAIB содержит сахарозу, этерифицированную двумя

функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты.

173. Композиция по аспекту 172, отличающаяся тем, что сахароза, этерифицированная двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты, присутствует в количестве в диапазоне от около 0,025% мас. до около 1% мас. в расчете на массу композиции.

174. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 2% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 42,7% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

175. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 3% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 41,7% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

176. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 4% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 40,7% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

177. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 4,9% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 39,8% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

178. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 5,9% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 38,8% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

179. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 6,8% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 37,9% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

180. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 7,8% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 36,9% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

181. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 8,8% мас. в расчете на массу композиции;

*

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

182. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 9,7% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 35% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя PEG, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель дополнительно содержит этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

183. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 90,2% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

184. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 2% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 89,2% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

185. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 2,9% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 88,3% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

186. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 3,9% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 87,3% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

187. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 4,9% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 86,3% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

188. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 5,8% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 85,4% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

189. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 6,8% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 84,4% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

190. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 7,8% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 83,4% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин Е, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

191. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента,

присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 8,7% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 82,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

192. Композиция по аспекту 4, отличающаяся тем, что количество активного фармацевтического ингредиента, присутствующего в ней, составляет около 3% мас. в расчете на массу композиции;

HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве около 9,7% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат, присутствующий в количестве около 81,5% мас. в расчете на массу композиции;

гидрофильный растворитель включает в себя этанол, присутствующий в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции; а также

указанная композиция дополнительно содержит витамин E, присутствующий в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

193. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент, при этом активный фармацевтический ингредиент содержит сиролimus;

средства для расширения профиля высвобождения фармацевтического активного ингредиента, когда композиция вводится пациенту, нуждающемуся в этом.

194. Композиция по любому из аспектов 1-193, отличающаяся тем, что, когда композицию вводят в виде разовой дозы

внутриглазным способом кролику, композиция обеспечивает средний профиль высвобождения фармацевтически активного ингредиента в пределах $\pm 20\%$ от профиля высвобождения С908 по Фиг. 13.

195. Композиция по аспекту 194, отличающаяся тем, что разовая доза составляет 30 мкл.

196. Композиция по любому из аспектов 194 или 195, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит 0,9 мг сиролимуса.

197. Композиция по любому из аспектов 1-196, отличающаяся тем, что, когда композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы кролику, среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 1 месяц после введения, находится в диапазоне от 1% до 20% или от 2% до 15% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

198. Композиция по любому из аспектов 1-197, отличающаяся тем, что, когда композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы кролику, среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 3 месяца после введения, находится в диапазоне от 10% до 60% или от 20% до 50% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

199. Композиция по любому из аспектов 1-198, отличающаяся тем, что, когда композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы кролику, среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 6 месяцев после введения, составляет от 30% до 100% или от 40% до 90% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

200. Композиция по любому из аспектов 1-199, отличающаяся тем, что, когда композицию помещают при 37°C в фосфатно-солевой буферный раствор с 0,1% (мас./об.) додецилсульфата натрия, количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 1 день после помещения в фосфатно-солевой буферный раствор находится в диапазоне от 5% до

50% или от 10% до 40% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции.

201. Композиция по аспекту 200, отличающаяся тем, что помещенная композиция содержит 75 мкл.

202. Композиция по аспекту 200 или 201, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент составляет 3% мас. в расчете на массу композиции;

203. Композиция по любому из аспектов 1-202, отличающаяся тем, что, когда композицию при 37°C помещают в фосфатно-солевой буферный раствор с 0,1% (мас./об.) SDS, количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 5 дней после помещения в фосфатно-солевой буферный раствор, находится в диапазоне от 5% до 75% или от 10% до 50% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции.

204. Композиция по любому из аспектов 1-203, отличающаяся тем, что, когда композицию помещают при 37°C в фосфатно-солевой буферный раствор с 0,1% (мас./об.) SDS, количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 10 дней после помещения в фосфатно-солевой буферный раствор, находится в диапазоне от 5% до 85% или от 15% до 60% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции.

205. Композиция по любому из аспектов 1-204, содержащая компоненты в соотношении, достаточном для поддержания терапевтически эффективной концентрации активного фармацевтического ингредиента в течение по меньшей мере 3 месяцев при внутриглазном введении композиции в виде разовой дозы пациенту-человеку.

206. Композиция по любому из аспектов 1-205, содержащая компоненты в соотношении, достаточном для поддержания терапевтически эффективной для сетчатки-хориоида концентрации активного фармацевтического ингредиента в течение по меньшей мере 3 месяцев при внутриглазном введении композиции в виде разовой дозы пациенту-человеку.

207. Композиция по любому из аспектов 1-206, содержащая SAIB и витамин Е, причем массовое соотношение SAIB: витамин Е указанной композиции находится в диапазоне от около 0,5 до около 20.

208. Композиция по любому из аспектов 1-207, отличающаяся тем, что указанная композиция является фармацевтически приемлемой.

209. Композиция по любому из аспектов 1-208, отличающаяся тем, что рецептура указанной композиции разработана для инъекций.

210. Композиция по любому из аспектов 1-209, содержащая: сиролимус в количестве около 3% мас. в расчете на массу композиции

SAIB в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции;

бензилбензоат в количестве около 43,7% мас. в расчете на массу композиции;

этанол в количестве около 4,8% мас. в расчете на массу композиции;

PEG400, присутствующий в количестве около 46,5% мас. в расчете на массу композиции; а также

витамин Е в количестве около 1% мас. в расчете на массу композиции.

211. Способ лечения субъекта, страдающего болезнью глаз, включающий в себя:

введение композиции в глаз субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная композиция содержит эффективное количество активного фармацевтического ингредиента, способного лечить болезнь глаз, причем указанная композиция содержит:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM);

первый гидрофобный растворитель; а также

гидрофильный растворитель.

212. Способ лечения субъекта, страдающего болезнью глаз, включающий в себя:

введение композиции в глаз субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная композиция содержит эффективное количество активного фармацевтического ингредиента, способного лечить болезнь глаз, причем указанная композиция содержит:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), при этом HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель.

213. Способ лечения субъекта, страдающего болезнью глаз, включающий в себя:

введение композиции в глаз субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная композиция содержит эффективное количество активного фармацевтического ингредиента, способного лечить болезнь глаз, причем указанная композиция содержит:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), при этом HVLCM присутствует в количестве в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции;

первый гидрофобный растворитель, при этом первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции; а также

гидрофильный растворитель.

214. Способ лечения субъекта, страдающего болезнью глаз, включающий в себя:

введение композиции по любому из аспектов 1- 210 в глаз субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная композиция содержит эффективное количество активного фармацевтического ингредиента, способного лечить болезнь глаз.

215. Способ по любому из аспектов 211-214, отличающийся тем, что болезнь глаз включает в себя: увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

216. Способ по любому из аспектов 211-214, отличающийся тем, что болезнь глаз включает в себя увеит или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

217. Способ по любому из аспектов 211-216, отличающийся тем, что введение включает в себя инъектирование.

218. Способ по аспекту 217, отличающийся тем, что инъектируют до 50 мкл композиции.

219. Способ по аспекту 217, отличающийся тем, что инъектируют от около 20 мкл до около 30 мкл композиции.

220. Способ по любому из аспектов 211-219, отличающийся тем, что композицию инъектируют иглой, имеющей размер в диапазоне от 27 G до 30 G.

221. Способ по любому из аспектов 211-220, отличающийся тем, что композицию инъектируют иглой, имеющей длину в диапазоне от около 1 см до около 3 см.

222. Способ по любому из аспектов 211-221, отличающийся тем, что по меньшей мере 20% от общего количества вводимого активного фармацевтического ингредиента остается в стекловидном теле субъекта три месяца после инъектирования композиции в стекловидное тело субъекта.

223. Способ лечения субъекта, страдающего болезнью глаз, включающий в себя:

введение композиции по любому из аспектов 1- 210 в стекловидное тело субъекта, нуждающегося в этом, при этом указанная композиция содержит эффективное количество активного фармацевтического ингредиента, способного лечить болезнь глаз.

224. Способ, включающий в себя:

введение пациенту композиции, определенной в любом из аспектов 1-210,

отличающийся тем, что указанная композиция обеспечивает средний профиль высвобождения фармацевтически активного

ингредиента в пределах $\pm 20\%$ от профиля высвобождения С908 по Фиг. 13.

225. Способ по аспекту 224, причем указанный способ определен в любом из аспектов 211-223.

226. Способ по любому из аспектов 211-225, отличающийся тем, что композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 1 месяц после введения, находится в диапазоне от 1% до 20% или от 2% до 15% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

227. Способ по любому из аспектов 211-226, отличающийся тем, что композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы пациенту-человеку, среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 3 месяца после введения человеку-пациенту находится в диапазоне от 10% до 60% или от 20% до 50% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

228. Способ по любому из аспектов 211-227, отличающийся тем, что композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 6 месяцев после введения, находится в диапазоне от 30% до 100% или от 40% до 90% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

229. Способ по любому из аспектов 211-228, отличающийся тем, что композиция содержит от 0,1 мг до 500 мг фармацевтического активного ингредиента.

230. Способ по любому из аспектов 211-229, отличающийся тем, что Стах фармацевтического активного ингредиента в плазме находится в диапазоне от 1 нг/мл до 10 нг/мл.

231. Способ по любому из аспектов 211-230, отличающийся тем, что Стах фармацевтического активного ингредиента в плазме составляет менее чем 10 нг/мл.

232. Композиция, определенная в любом из аспектов 1-210, для применения в качестве лекарственного препарата.

233. Композиция, определенная в любом из аспектов 1-210, для применения в лечении болезни глаз, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит офтальмическое лекарственное средство.

234. Композиция для применения по аспекту 233, отличающаяся тем, что болезнь глаз включает в себя: увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

235. Композиция для применения по аспекту 233, отличающаяся тем, что болезнь глаза включает в себя увеит или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

236. Композиция для применения по любому из аспектов 232-235, отличающаяся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит сиролимус.

237. Композиция для применения по любому из аспектов 232-236, отличающаяся тем, что применение включает в себя внутриглазное введение композиции в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 1 месяц после введения, находится в диапазоне от 1% до 20% или от 2% до 15% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

238. Композиция для применения по любому из аспектов 232-237, отличающаяся тем, что применение включает в себя внутриглазное введение композиции в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 3 месяца после введения, находится в диапазоне от 10% до 60% или от 20% до 50% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

239. Композиция для применения по любому из аспектов 232-238, отличающаяся тем, что применение включает в себя

внутриглазное введение композиции в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 6 месяцев после введения пациенту-человеку находится в диапазоне от 30% до 100% или от 40% до 90% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

240. Композиция для применения по любому из аспектов 232-239, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,1 мг до 500 мг фармацевтического активного ингредиента.

241. Композиция для применения по любому из аспектов 232-240, отличающаяся тем, что Стах фармацевтического активного ингредиента в плазме находится в диапазоне от 1 нг/мл до 10 нг/мл.

242. Композиция для применения по любому из аспектов 232-241, отличающаяся тем, что Стах фармацевтического активного ингредиента в плазме составляет менее чем 10 нг/мл.

243. Использование комбинации компонентов в композиции, как определено в любом из аспектов 1-210, или использование композиции для изготовления лекарственного препарата для лечения болезни глаз, при этом активный фармацевтический ингредиент содержит офтальмическое лекарственное средство.

244. Использование по аспекту 243, отличающееся тем, что болезнь глаз включает в себя увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

245. Использование по аспекту 243, отличающееся тем, что болезнь глаза включает в себя увеит или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

246. Использование по любому из аспектов 243-245, отличающееся тем, что активный фармацевтический ингредиент содержит сиролimus.

247. Использование по любому из аспектов 243-246, отличающееся тем, что композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 1 месяц после введения, находится в диапазоне от 1% до 20% или от 2% до 15% от общего количества

фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

248. Использование по любому из аспектов 243-247, отличающееся тем, что композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 3 месяца после введения человеку-пациенту, находится в диапазоне от 10% до 60% или от 20% до 50% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

249. Использование по любому из аспектов 243-248, отличающееся тем, что композицию вводят внутриглазным способом в виде разовой дозы пациенту-человеку, причем среднее количество фармацевтического активного ингредиента, высвобождаемого из композиции через 6 месяцев после введения, находится в диапазоне от 30% до 100% или от 40% до 90% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в композиции на момент введения.

250. Использование по любому из аспектов 243-249, отличающееся тем, что композиция содержит от 0,1 мг до 500 мг фармацевтического активного ингредиента.

251. Использование по любому из аспектов 243-250, отличающееся тем, что Стах фармацевтического активного ингредиента в плазме находится в диапазоне от 1 нг/мл до 10 нг/мл.

252. Использование по любому из аспектов 243-251, отличающееся тем, что Стах фармацевтического активного ингредиента в плазме составляет менее чем 10 нг/мл.

253. Способ формирования депо, включающий в себя приведение композиции по любому из аспектов 1- 210 в контакт с водой, раствором фосфатного буфера, биологической жидкостью или имитируемой биологической жидкостью.

254. Способ формирования депо, включающий в себя приведение композиции по любому из аспектов 1- 210 в контакт с жидкой частью стекловидного тела субъекта.

255. Лекарственная форма с однократной дозировкой, содержащая композицию по любому из аспектов 1-210, при этом лекарственная форма с однократной дозировкой содержит от 0,4 мг до 1 мг фармацевтического активного ингредиента.

256. Лекарственная форма с однократной дозировкой по аспекту 255, отличающаяся тем, что указанная композиция содержится внутри флакона.

257. Лекарственная форма с однократной дозировкой по аспекту 255, отличающаяся тем, что указанная композиция содержится в шприце.

258. Лекарственная форма с однократной дозировкой по аспекту 255, отличающаяся тем, что указанная композиция содержится в безыгольном устройстве для инъекций.

259. Емкость, содержащая композицию по любому из аспектов 1210.

260. Безыгольное устройство для инъекций, содержащее композицию по любому из аспектов 1-210, при этом композиция содержит фармацевтический активный ингредиент.

261. Композиция для применения в способе лечения болезни глаз у испытуемого человека, отличающаяся тем, что:

- указанная композиция содержит от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 5,1% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и от 0,01 до 1,5% мас. витамина Е; а также

- указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в стекловидное тело субъекта в объеме, составляющем от 5 до 100 мкл, без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

262. Композиция для применения по аспекту 261, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

263. Композиция для применения по аспекту 261 или 262, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 43,4 до

44,2% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 4,9% мас. этанола и от 46,2 до 47,0% мас. полиэтиленгликоля.

264. Композиция для применения по любому из аспектов 261-263, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 1% мас. витамина Е.

265. Композиция для применения по любому из аспектов 261-264, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 1% мас. витамина Е.

266. Композиция для применения по любому из аспектов 261-265, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 0,5% мас. или менее витамина Е.

267. Композиция для применения по любому из аспектов 261-266, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 0,1% мас. витамина Е.

268. Композиция для применения по любому из аспектов 261-267, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

269. Композиция для применения по любому из аспектов 261-264, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит около 3% мас. сиролимуса, около 1% мас. SAIB, около 43,7% мас. бензилбензоата, около 4,8% мас. этанола, около 46,5% мас. полиэтиленгликоля и около 1% мас. витамина Е.

270. Композиция для применения по любому из аспектов 261-269, отличающаяся тем, что указанный полиэтиленгликоль представляет собой PEG400.

271. Композиция для применения по любому из аспектов 261-270, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

272. Композиция для применения по любому из аспектов 261-271, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

273. Композиция для применения по любому из аспектов 261-272, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в стекловидное тело субъекта

в объеме, составляющем от 10 мкл до 30 мкл, без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

274. Композиция для применения по любому из аспектов 261-273, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в стекловидное тело субъекта в объеме, составляющем 19 мкл или ниже, без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

275. Композиция для применения по любому из аспектов 261-272, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в стекловидное тело субъекта в объеме, составляющем 51 мкл или выше, без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

276. Композиция для применения по любому из аспектов 261-275, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

277. Композиция для применения по аспекту 276, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит.

278. Композиция для применения по аспекту 276, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой диабетический отек желтого пятна.

279. Композиция для применения по аспекту 276, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

280. Композиция для применения по любому из аспектов 261-279, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 2 месяцев.

281. Композиция для применения по любому из аспектов 261-280, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции в

стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 3 месяцев.

282. Композиция для применения по любому из аспектов 261-281, отличающаяся тем, что указанное инъецирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта происходит по меньшей мере через месяц после любого предыдущего введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта.

283. Композиция для применения по любому из аспектов 261-282, отличающаяся тем, что указанное инъецирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта происходит по меньшей мере через два месяца после любого предыдущего введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта.

284. Композиция для применения по любому из аспектов 261-283, отличающаяся тем, что указанное инъецирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта происходит по меньшей мере через три месяца после любого предыдущего введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта.

285. Композиция для применения по любому из аспектов 261-284, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъецирование указанного объема указанной композиции одной дозой.

286. Композиция для применения по любому из аспектов 261-285, отличающаяся тем, что указанная композиция находится в виде лекарственной формы соднократной дозировкой, причем указанная лекарственная форма с однократной дозировкой включает в себя однократную дозууказанной композиции, которая равна объему указанной композиции, которую инъецируют указанным способом.

287. Композиция для применения по аспекту 286, отличающаяся тем, что указанная однократная доза содержится в предварительно наполненном шприце или емкости, подходящей для перелива указанной однократной дозы в шприц.

288. Композиция для применения по любому из аспектов 261-287, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции из шприца, включающего в себя стекло.

289. Композиция для применения по любому из аспектов 261-287, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции из шприца, включающего в себя полимер.

290. Композиция для применения по аспекту 289, отличающаяся тем, что указанный шприц включает в себя полимер, который включает в себя по меньшей мере один компонент, выбранный из указанных: циклический олефиновый полимер, циклический олефиновый сополимер и полипропилен

291. Композиция для применения по любому из аспектов 261-290, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции из шприца, включающего в себя металлический поршень.

292. Композиция для применения по аспекту 291, отличающаяся тем, что указанный металлический поршень представляет собой поршень из нержавеющей стали.

293. Композиция для применения по любому из аспектов 261-292, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции из шприца с наконечником-конусом типа «Люер».

294. Композиция, содержащая:

(i) сиролimus, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, полиэтиленгликоль, этанол и витамин Е в количествах по весу, как указано в любой из колонок А-І:

Композиция	А	В	С	Д	Е
Сиролimus	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1
SAIB	1,9-2,1	2,9-3,1	3,9-4,1	4,8-5,1	5,8-6,0
Бензилбензоат	42,4-44,0	41,4-43,0	40,4-42,0	39,5-41,0	38,5-40,0
Полиэтиленгликоль	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5
Композиция	Г	Н	І		
Сиролimus	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	
SAIB	6,7-7,0	7,7-8,0	8,7-9,0	9,6-10,1	
Бензилбензоат	37,6-39,0	36,6-38,0	35,6-37,0	34,7-36,0	
Полиэтиленгликоль	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	

ль				
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5

; ИЛИ

(ii) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, этанола и витамин Е в количествах по весу, как указано в любой из колонок J-T:

Композиция	J	K	L	M	N
Сиролимус	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1
SAIB	0,9-1,1	1,9-2,1	2,8-3,0	3,8-4,0	4,8-5,1
Бензилбенз оат	89,7-91,2	88,7-90,1	87,8-89,2	86,8-88,2	85,8-87,2
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5
Композиция	O	P	R	S	T
Сиролимус	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1
SAIB	5,7-6,0	6,7-7,0	7,7-8,9	8,6-9,0	9,6-10,0
Бензилбенз оат	84,9-86,3	83,9-85,3	82,9-84,3	82,0-83,4	81,0-82,4
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5

295. Композиция по аспекту 294, отличающаяся тем, что содержит 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

296. Композиция по аспекту 286, отличающаяся тем, что содержит 0,02 до 1% мас. витамина Е.

297. Композиция по аспекту 294 или 295, содержащая:

(i) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, полиэтиленгликоль, этанол и витамин Е приблизительно в количествах по весу, как указано в любой из колонок A'-I':

Композиция	A'	B'	C'	D'	E'
Сиролимус	3	3	3	3	3
SAIB	2	3	4	4,9	5,9
Бензилбензоат	42,7	41,7	40,7	39,8	38,8
Полиэтиленглик оль	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1	1
Композиция	F'	G'	H'	I'	
Сиролимус	3	3	3	3	
SAIB	6,8	7,8	8,8	9,7	
Бензилбензоат	37,9	36,9	35,9	35	
Полиэтиленглик оль	46,5	46,5	46,5	46,5	
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	
Витамин Е	1	1	1	1	

; ИЛИ

(ii) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, этанол и витамин Е приблизительно в количествах по весу, как указано в любой из колонок J'-T':

Композиция	J'	K'	L'	M'	N'
------------	----	----	----	----	----

Сиролимус	3	3	3	3	3
SAIB	1	2	2,9	3,9	4,9
Бензилбенз оат	90,2	89,2	88,3	87,3	86,3
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1	1
Композиция	O'	P'	R'	S'	T'
Сиролимус	3	3	3	3	3
SAIB	5,8	6,8	7,8	8,7	9,7
Бензилбенз оат	85,4	84,4	83,4	82,5	81,5
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1	1

298. Композиция по любому из аспектов 294–297, отличающаяся тем, что указанный полиэтиленгликоль представляет собой PEG400.

299. Композиция по любому из аспектов 294–298, отличающаяся тем, что указанная композиция (i) состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е; а также указанная композиция (ii) состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола и витамина Е.

300. Композиция по любому из аспектов 294 до 290, отличающаяся тем, что указанная композиция (i) состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е; а также указанная композиция (ii) состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола и витамина Е.

301. Лекарственная форма с однократной дозировкой, включающая в себя однократную дозу в объеме, составляющем от 5 до 100 мкл композиции, определенной в любом из аспектов 294–300.

302. Лекарственная форма с однократной дозировкой по аспекту 301, отличающаяся тем, что объем композиции составляет от 10 до 30 мкл.

303. Композиция, определенная в любом из аспектов 294–300 или лекарственная форма с однократной дозировкой, определенная в аспекте 301 или 302 для применения в способе лечения болезни глаз у испытуемого человека.

304. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по аспекту 303, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции или лекарственной формы с однократной дозировкой в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного

введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

305. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по аспекту 303 или 304, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

306. Композиция, содержащая от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 5,1% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и по меньшей мере 0,01% мас., но менее чем 1% мас. витамина Е.

307. Композиция по аспекту 306, отличающаяся тем, что содержит от 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

308. Композиция по аспекту 306 или 307, содержащая от 0,02 до 0,9% мас. витамина Е.

309. Композиция по любому из аспектов 306-308, содержащая 0,5% мас. или менее витамина Е.

310. Композиция по любому из аспектов 306-309, содержащая менее чем 0,1% мас. витамина Е.

311. Композиция по любому из аспектов 306-310, содержащая от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

312. Композиция по любому из аспектов 306-311, отличающаяся тем, что полиэтиленгликоль представляет собой PEG400.

313. Композиция по любому из аспектов 306-312, отличающаяся тем, что состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

314. Композиция по любому из аспектов 306-313, отличающаяся тем, что состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

315. Лекарственная форма с однократной дозировкой, включающая в себя однократную дозу в объеме, составляющем от 5 до 100 мкл композиции, определенной в любом из аспектов 306-314.

316. Лекарственная форма с однократной дозировкой по аспекту 315, отличающаяся тем, что объем композиции составляет от 10 до 30 мкл.

317. Композиция, определенная по любому из аспектов 306–314 или лекарственная форма с однократной дозировкой, определенная в аспекте 315 или 316 для применения в способе лечения болезни глаз у испытуемого человека

318. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по аспекту 317, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции или лекарственной формы с однократной дозировкой в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

319. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по аспекту 317 или 318, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

320. Лекарственная форма с дозировкой, включающая в себя флакон, содержащий композицию, отличающаяся тем, что:

указанная композиция содержит активный фармацевтический ингредиент, жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), первый гидрофобный растворитель, и гидрофильный растворитель; а также

указанная композиция имеет объем, находящийся в диапазоне от около 35 мкл до около 1900 мкл.

321. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 320, отличающаяся тем, что указанная композиция имеет объем, находящийся в диапазоне от около 50 мкл до около 1000 мкл.

322. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320–321, отличающаяся тем, что указанная композиция при 25°C и 1 атмосфере представляет собой раствор/или отличающаяся тем, что указанная композиция при 25°C и 1 атмосфере имеет вязкость, находящуюся в диапазоне от около 1 сП до около 150 сП.

323. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320–322, отличающаяся тем, что:

HVLCM присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции, и

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

324. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-323, отличающаяся тем, что:

HVLCM присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции, и

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции.

325. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-324, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно включает в себя антиоксидант.

326. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-325, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно включает в себя полиалкиленгликоль.

327. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 326, отличающаяся тем, что указанный полиалкиленгликоль присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 40% мас. до около 55% мас.

328. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-326, отличающаяся тем, что указанный активный фармацевтический ингредиент включает в себя сиролimus.

329. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 320, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 5,1% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и от 0,01 до 1,5% мас. витамина E.

330. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-329, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 1% мас. витамина E.

331. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-330, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 1% мас. витамина Е.

332. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-331, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 0,5% мас. или менее витамина Е.

333. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-332, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 0,1% мас. витамина Е.

334. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-333, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

335. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-329, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит около 3% мас. сиролимуса, около 1% мас. SAIB, около 43,7% мас. бензилбензоата, около 4,8% мас. этанола, около 46,5% мас. полиэтиленгликоля и около 1% мас. витамина Е.

336. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 326-335, отличающаяся тем, что указанный полиалкиленгликоль представляет собой PEG400.

337. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-336, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

338. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-336, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

339. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 320-228, отличающаяся тем, что указанная композиция определена в любом из аспектов 261-319.

340. Лекарственная форма с дозировкой, включающая в себяшприц, содержащий композицию, отличающаяся тем, что:

указанная композиция содержит активный фармацевтический ингредиент, жидкий материал носителя с высокой вязкостью

(HVLCM), первый гидрофобный растворитель, и гидрофильный растворитель; а также

указанная композиция имеет объем, находящийся в диапазоне от около 5 мкл до около 100 мкл.

341. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 340, отличающаяся тем, что указанная композиция при 25°C и 1 атмосфере представляет собой раствор и/или отличающаяся тем, что при 25 °C и 1 атмосфере указанная композиция имеет вязкость, находящуюся в диапазоне около 1 сП до около 150 сП.

342. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340 и 341, отличающаяся тем, что:

HVLCM присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас., в расчете на массу композиции, и

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас., в расчете на массу композиции.

343. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340-341, отличающаяся тем, что:

HVLCM присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас., в расчете на массу композиции, и

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас., в расчете на массу композиции.

344. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340-343, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно включает в себя антиоксидант.

345. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340-344, отличающаяся тем, что указанная композиция дополнительно включает в себя полиалкиленгликоль.

346. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 345, отличающаяся тем, что указанный полиалкиленгликоль присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 40% мас. до около 55% мас.

347. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–346, отличающаяся тем, что указанный активный фармацевтический ингредиент включает в себя сиролимус.

348. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 340, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 5,1% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и от 0,01 до 1,5% мас. витамина Е.

349. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–348, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 1% мас. витамина Е.

350. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–348, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 1% мас. витамина Е.

351. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–348, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 0,5% мас. или менее витамина Е.

352. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 329–337, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 0,1% мас. витамина Е.

353. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–348, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

354. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–348, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит около 3% мас. сиролимуса, около 1% мас. SAIB, около 43,7% мас. бензилбензоата, около 4,8% мас. этанола, около 46,5% мас. полиэтиленгликоля и около 1% мас. витамина Е.

355. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 345–354, отличающаяся тем, что указанный полиалкиленгликоль представляет собой PEG400.

356. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–355, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

357. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–355, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина E.

358. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–357, отличающаяся тем, что указанный шприц включает в себя стекло.

359. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–357, отличающаяся тем, что указанный шприц включает в себя полимер.

360. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 359, отличающаяся тем, что указанный полимер включает в себя по меньшей мере один компонент, выбранный из указанных: циклический олефиновый полимер, циклический олефиновый сополимер и полипропилен.

361. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–360, отличающаяся тем, что указанный шприц включает в себя металлический поршень.

362. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 361, отличающаяся тем, что указанный металлический поршень включает в себя поршень из нержавеющей стали.

363. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–262, отличающаяся тем, что указанный шприц включает в себя шприц с наконечником-конусом типа «Люер».

364. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–363, отличающаяся тем, что указанный шприц находится внутри контейнера.

365. Лекарственная форма с дозировкой по аспекту 364, отличающаяся тем, что указанный контейнер включает в себя ящик.

366. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 340–365, отличающаяся тем, что указанная композиция определена в любом из аспектов 261–319.

367. Композиция, содержащая:

активный фармацевтический ингредиент;

жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM);

первый гидрофобный растворитель;

гидрофильный растворитель; а также витамин Е, отличающаяся тем, что витамин присутствует в количестве менее чем 0,1% мас.

368. Композиция по аспекту 367, отличающаяся тем, что указанный витамин присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от 0,02% мас. до 0,09% мас.

369. Композиция по любому из аспектов 367–368, отличающаяся тем, что при 25°C и 1 атмосфере указанная композиция представляет собой раствор/или отличающаяся тем, что при 25°C и 1 атмосфере указанная композиция имеет вязкость, находящуюся в диапазоне около 1 сП до около 150 сП.

370. Композиция по любому из аспектов 367–369, отличающаяся тем, что:

HVLSM присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции, и

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 30% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

371. Композиция по любому из аспектов 367–369, отличающаяся тем, что:

HVLSM присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 0,5% мас. до около 15% мас. в расчете на массу композиции, и

первый гидрофобный растворитель присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 80% мас. до около 95% мас. в расчете на массу композиции.

372. Композиция по любому из аспектов 367–371, отличающаяся тем, что дополнительно содержит полиалкиленгликоль.

373. Композиция по аспекту 372, отличающаяся тем, что указанный полиалкиленгликоль присутствует в количестве, находящемся в диапазоне от около 40% мас. до около 55% мас.

374. Композиция по любому из аспектов 367–373, отличающаяся тем, что указанный активный фармацевтический ингредиент включает в себя сиролimus.

375. Композиция по аспекту 367, отличающаяся тем, что содержит от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 5,1% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

376. Композиция по любому из аспектов 371-375, отличающаяся тем, что указанный полиалкиленгликоль представляет собой PEG400.

377. Композиция по любому из аспектов 367-376, отличающаяся тем, что состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

378. Композиция по любому из аспектов 367-376, отличающаяся тем, что состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

379. Лекарственная форма с дозировкой по любому из аспектов 367-378, отличающаяся тем, что указанная композиция определена в любом из аспектов 261-319.

380. Композиция, содержащая от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 89,6 до 93% мас. бензилбензоата, от 4,9 до 5,1% мас. этанола и по меньшей мере 0,01% мас., но менее чем 1% мас. витамина Е.

381. Композиция по аспекту 380, отличающаяся тем, что содержит от 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

382. Композиция по аспекту 380 или 381, содержащая от 0,02 до 0,9% мас. витамина Е.

383. Композиция по любому из аспектов 380-382, содержащая 0,5% мас. или менее витамина Е.

384. Композиция по любому из аспектов 380 до 383, содержащая менее чем 0,1% мас. витамина Е.

385. Композиция по любому из аспектов 380-384, содержащая от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

386. Композиция по любому из аспектов 380-385, отличающаяся тем, что состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола и витамина Е.

387. Композиция по любому из аспектов 380-386, отличающаяся тем, что состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола и витамина Е.

388. Лекарственная форма с однократной дозировкой, содержащая однократную дозу композиции, определенной в любом из аспектов 380–387, в объеме, составляющем от 5 до 100 мкл.

389. Лекарственная форма с однократной дозировкой по аспекту 388, отличающаяся тем, что объем композиции составляет от 10 до 30 мкл.

390. Композиция, определенная в любом из аспектов 380–387 или лекарственная форма с однократной дозировкой, определенная в аспекте 388 или 389, для применения в способе лечения болезни глаз у испытуемого человека

391. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по аспекту 390, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции или лекарственной формы с однократной дозировкой в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

392. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по аспекту 390 или 391, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На Фиг. 1a, 1b, и 1c проиллюстрировано высвобождение лекарственного средства *in vitro* из нескольких композиций по данному раскрытию.

На Фиг. 2 проиллюстрировано высвобождение лекарственного средства *in vitro* из композиции по данному раскрытию в среде 0,05% гиалуроновой кислоты (НА).

На Фиг. 3 проиллюстрирован профиль кумулятивного высвобождения препаратов сиролимуса в среде PBS, содержащей 0,1% SDS.

На Фиг. 4 проиллюстрирован сиролимус, остающийся в жидкой части стекловидного тела в течение 6 месяцев, полученный из интравитреальных депо из композиций по данному раскрытию.

На Фиг. 5 проиллюстрирован сиролимус в кроличьей сетчатке-сосудистой оболочке (RC) (данные за 6 месяцев).

На Фиг. 6 проиллюстрирован сиролимус, остающийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 5.

На Фиг. 7 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в RC с течением времени, как более подробно описано ниже в Примере 5.

На Фиг. 8 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 5.

На Фиг. 9 проиллюстрировано оставшееся от дозы количество в депо внутри стекловидного тела. Каждая точка представляет собой среднее значение \pm SD (3-4 глаза). Время 0 - номинальное значение (100%).

На Фиг. 10 проиллюстрирован сиролимус, оставшийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 9.

На Фиг. 11 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в RC с течением времени, как более подробно описано ниже в Примере 9.

На Фиг. 12 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 9.

На Фиг. 13 проиллюстрирован сиролимус, остающийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 10.

На Фиг. 14 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в RC с течением времени, как более подробно описано ниже в Примере 10.

На Фиг. 15 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 10.

На Фиг. 16 проиллюстрирован сиролимус, оставшийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 11.

На Фиг. 17 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в RC с течением времени, как более подробно описано ниже в Примере 11.

На Фиг. 18 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 11.

На Фиг. 19 проиллюстрирован сиролимус, остающийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 12.

На Фиг. 20 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в RC с течением времени, как более подробно описано ниже в Примере 12.

На Фиг. 21 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 12.

На Фиг. 22 проиллюстрирован график плотности при 25°C смесей, состоящих из SAIB и витамина E, как функция от массового соотношения SAIB:VE.

На Фиг. 23 проиллюстрированы профили высвобождения композиций по изобретению, содержащих флуоцинолон в качестве активного фармацевтического ингредиента.

На Фиг. 24 проиллюстрированы профили высвобождения композиций по изобретению, содержащих триамцинолон в качестве активного фармацевтического ингредиента.

На Фиг. 25 проиллюстрированы профили высвобождения композиций по изобретению, содержащих ибупрофен в качестве активного фармацевтического ингредиента.

На Фиг. 26 проиллюстрирован сиролимус, остающийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 20.

На Фиг. 27 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 20.

На Фиг. 28 проиллюстрирован сиролимус, остающийся в жидкой части стекловидного тела, как более подробно описано ниже в Примере 21.

На Фиг. 29 проиллюстрирована концентрация сиролимуса в крови после помещения интравитреальных депо, как более подробно описано ниже в Примере 21.

На Фиг. 30 проиллюстрировано влияние концентрации витамина Е на количество сиролимуса, оставшегося после хранения при 60°C, как более подробно описано ниже в Примере 22.

На Фиг. 31 проиллюстрировано влияние концентрации витамина Е на количество сиролимуса, оставшегося после хранения при 37°C, как более подробно описано ниже в Примере 22.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

Количества могут быть описаны в данном документе как набор верхних предпочтительных значений и набор нижних предпочтительных значений. Предпочтительные диапазоны включают в себя любые диапазоны, образованные из верхнего предпочтительного значения и нижнего предпочтительного значения, а также из двух нижних предпочтительных значений и двух верхних предпочтительных значений. В Примерах также раскрываются количества (например, массовые доли, соотношения и т.д.). Предпочтительные диапазоны также включают в себя диапазоны, образованные из двух значений, раскрытых в примерах, и диапазоны, образованные из одного значения, раскрытого в примере, и другого значения, раскрытого в наборе верхних либо нижних значений. Все такие диапазоны четко описаны в данном документе.

Если не указано иное, в ссылках в данном документе на конкретный объем композиции, лекарственной формы с однократной дозировкой и т. п. указан объем, измеренный при температуре 20°C и давлении в 1 атм.

Композиции в соответствии с данным раскрытием, как правило, содержат активный фармацевтический ингредиент (API) в композиции носителя. В некоторых случаях композиция носителя содержит один или большее количество из указанных: жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), гидрофобный растворитель, гидрофильный растворитель и антиоксидант. В некоторых случаях композиция носителя содержит один или большее количество из указанных: жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), гидрофобный растворитель, гидрофильный растворитель, полимер, антиоксидант и другие эксципиенты.

Любое биологически активное вещество (BAS) или активный фармацевтический ингредиент (API) или активное соединение, подходящее для депо-препарата, может быть использовано в композициях по данному раскрытию. Кроме того, используемые в данном документе описания, касающиеся введения, дозировки, массовой доли и аналогичных аспектов данного раскрытия, изложенные в данном документе в отношении любого из: BAS, API или активного соединения, предназначены также для применения с другими веществами, ингредиентами или соединениями, если не указано иное. Некоторые типовые классы API включают в себя иммунодепрессанты, противовоспалительные средства и антибиотики. Биологически активные вещества, API и активные соединения, описанные в данном документе, также включают в себя фармацевтически приемлемые пролекарства, продукты химических превращений, аналоги, соли, производные и их сложные эфиры.

Используемый в данном документе термин «биологически активное вещество» относится к неорганической или органической молекуле, включая лекарственное средство, пептид, белок, углевод (включая моносахариды, олигосахариды и полисахариды), нуклеопротеин, мукопротеин, липопротеин, синтетический полипептид или белок или небольшую молекулу, связанную с белком, гликопротеином, стероидом, нуклеиновой кислотой (любая форма ДНК, включая кДНК или РНК, или ее фрагмент), нуклеотидом, нуклеозидом, олигонуклеотидами (включая антисмысловые олигонуклеотиды), геном, липидом, гормоном или комбинацией вышеуказанных, что вызывает биологический эффект при введении *in vivo* животному, в том числе, но не ограничиваясь ими, птицам и млекопитающим, включая людей. Подходящие белки включают в себя, но не ограничиваются ими: гормон роста человека, фактор роста фибробластов (FGF), эритропоэтин (EPO), фактор роста тромбоцитов (PDGF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (g-CSF), бычий соматотропин (BST), фактор некроза опухолей (TNF), трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-бета), интерлейкины, инсулин и интерфероны, например, α -интерферон, β -интерферон и т. п. Термин лекарственное средство (или активный фармацевтический

ингредиент, API), используемый в данном документе, относится к любому веществу, используемому внутренне или наружно в качестве фармакологического препарата для лечения, терапии или профилактики заболевания или расстройства и включает в себя, но не ограничивается ими: иммунодепрессанты, анестетики, анальгетики, химиотерапевтические агенты, стероиды (включая ретиноиды), гормоны, антибиотики, противовирусные средства, противогрибковые средства, антипролиферативы, антигистамины, антикоагулянты, агенты против фотостарения, меланотропные пептиды, нестероидные и стероидные противовоспалительные соединения, антипсихотические средства и поглотители излучения, включая УФ-поглотители. Термин биологически активное вещество также включает в себя такие агенты, как инсектициды, пестициды, фунгициды, родентициды и питательные вещества для растений и промоторы роста.

Термин «фармацевтически приемлемый» означает безопасный и эффективный для фармацевтического применения, которое может включать в себя применение человеком или ветеринаром, предпочтительно, применение человеком. Композиция, которая является фармацевтически приемлемой, предпочтительно, подходит для использования в лечении патологии у животного или человека. Фармацевтически приемлемая композиция предпочтительно содержит, состоит, по существу, из или состоит из комбинации одного или большего количества активных фармацевтических ингредиентов и одного или большего количества фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Иммунодепрессанты включают в себя любой иммунодепрессант, применимый в депо-препаратах, включая макролидные лактоны, циклоспорины и другие. Иммунодепрессанты включают в себя API, обладающие иммунодепрессантной активностью, даже если API, главным образом, не используется в качестве иммунодепрессанта в любом конкретном препарате или его применении.

Терапевтические агенты, которые могут быть использованы, включают в себя, но не ограничиваются ими, соединения, которые действуют посредством связывания членов семейства иммунофилинов клеточных белков. Такие соединения известны как

«иммунофилинсвязывающие соединения». Иммунофилинсвязывающие соединения включают в себя, но не ограничиваются ими, «лимусовое» семейство макролидных лактонных соединений. Примеры лимусовые соединения, которые могут быть использованы, включают в себя, но не ограничиваются ими: сиролимус (рапамицин) и его водорастворимый аналог SDZ-RAD (Novartis), TAFA-93 (Isotechnika), такролимус, эверолимус, RAD-001 (Novartis), пимекролимус, темсиролимус, CCI-779 (Wyeth), AP23841 (Ariad), AP23573 (Ariad) и ABT-578 (AbbottLaboratories). Аналоги и производные лимусовых соединений, которые могут быть использованы, включают в себя, но не ограничиваются ими, соединения, описанные в патентах США №№ 5527907; 6376517; 6329386; и 6890546, каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Терапевтические агенты также включают в себя аналоги, пролекарства, соли, производные и сложные эфиры лимусовых соединений. В некоторых композициях по данному раскрытию терапевтический агент содержит, состоит, по существу, из или состоит из лимусового соединения. В некоторых композициях по данному раскрытию терапевтический агент содержит, состоит, по существу, из или состоит из иммунофилинсвязывающего соединения. В некоторых композициях по данному раскрытию терапевтический агент содержит, состоит, по существу, из или состоит из ингибитора mTOR или его аналога, производного, соли, сложного эфира или пролекарства (например, TAFA93). В некоторых композициях по данному раскрытию терапевтический агент содержит, состоит, по существу, из или состоит из циклофилина или связывающего белка FK-506 (FKBP). Другие производные сиролимуса, которые могут быть использованы, включают в себя, не ограничиваясь ими: 7-эпи-рапамицин, 7-тиометил-рапамицин, 7-эпи-триметоксифенил-рапамицин, 7-эпи-тиометил-рапамицин, 7-деметокси-рапамицин, 32-деметокси-рапамицин, 2-десметил-рапамицин, моно- и диэфирные производные рапамицина, 27-оксимы рапамицина; 42-оксо-аналог рапамицина; бициклические рапамицины; димеры рапамицина; силиловые эфиры рапамицина; рапамицин-арилсульфонаты и сульфаматы, моноэфиры и диэфиры в положениях 31 и 42, 30-деметоксирапамицин и другие производные, описанные в

публикациях: Vezina et al., «Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle» J. Antibiot. (Tokyo) 28:721-726 (1975); Sehgal et al., «Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. II. Fermentation, Isolation And Characterization» J. Antibiot. (Tokyo) 28:727-732 (1975); Sehgal et al., «Demethoxyrapamycin (AY-24668), A New Antifungal Antibiotic" J. Antibiot. (Tokyo) 36:351-354 (1983); и Paiva et al., «Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomycetes hygrosopicus» J Nat Prod 54:167-177 (1991), WO 92/05179, EP 467606, Caufield et al., «Hydrogenated Rapamycin Derivatives» патент США № 5023262; Kao et al., «Bicyclic Rapamycins» патент США № 5120725; Kao et al., «Rapamycin Dimers» патент США № 5120727; Failli et al., «Silyl Ethers Of Rapamycin" патент США № 5120842; Failli et al., "Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As Immunosuppressive Agents» патент США № 5177203; Nicolaou et al., «Total Synthesis Of Rapamycin» J. Am. Chem. Soc. 115: 4419-4420 (1993); Romo et al, «Total Synthesis Of (-) Rapamycin Using An Evans-Tishchenko Fragment Coupling» J. Am. Chem. Soc. 115:7906-7907 (1993); и Hayward et al, «Total Synthesis Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction» J. Am. Chem. Soc., 115:9345-9346 (1993), каждый из которых включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Семейство лимусовых соединений может быть использовано в препаратах и способах лечения, профилактики, ингибирования, задержки начала или вызывания регрессии заболеваний и состояний, описанных в данном документе. Дополнительные неограничивающие примеры фармакологических материалов включают в себя противомикробные средства, например, нитрофуразон, пропионат натрия, антибиотики (включая пенициллин, тетрациклин, окситетрациклин, хлортетрациклин, бацитрацин, нистатин, стрептомицин, неомицин, полимиксин, грамицидин, хлорамфеникол, эритромицин и азитромицин), сульфаниламиды, включая сульфацинамид, сульфаметизол, сульфаметазин, сульфадиазин,

сульфамеразин и сульфизоксазол и противовирусные средства, включая идоксуридин, ганцикловир, трифлуридин и видарабин; противовоспалительные средства, например, NSAIDS (включая ацетилсалициловую кислоту, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, целекоксиб, диклофенак, дифлунизал, этодолак, индометацин, кеторолак, набуметон, оксипрозин, пироксикам, сальсалаат и тольметин), стероиды или глюкокортикостероиды (включая преднизолон, преднизон, медрол, беклометазон, будесонид, флунизолит, флутиказон и триамцинолон); анальгетики, например, NSAIDS, опиоиды (включая морфин, фентанил, трамадол, оксикодон, метадон, гидрокодон, гидроморфон, лоперамид, меперидин, тапентадол, оксиморфон, пропоксифен, ремифентанил, суфентанил, альфентанил, леворфанол, кодеин и дигидрокодеин) и парацетамол (ацетаминофен); антиаллергические средства, например, антазолин, метапиритин, хлорфенирамин, пириламид, профенпиридамин, гидрокортизон, кортизон, ацетат гидрокортизона, дексаметазон, дексаметазон 21-фосфат, флуоцинолон, триамцинолон, медризон, преднизолон, преднизолон 21-натрий сукцинат и преднизолон ацетат; десенсибилизирующие агенты, например, пыльцевые антигены амброзии, пыльцевые антигены аллергии на травяную пыльцу, пылевой антиген и молочный антиген; вакцины, например, оспа, амарилльная лихорадка, чумка собак, холера свиней, ветряная оспа, противоядие, скарлатина, дифтерийный токсид, столбнячный токсид, голубиная оспа, коклюш, грипп, бешенство, эпидемический паротит, корь, полиомиелит и болезнь Ньюкасла; антигистаминные препараты, например, фенилэфрин, нафазолин и тетрагидразолин; миотики и антихолинэстеразы, например, пилокарпин, эспериновый салицилат, карбахол, диизопропилфторфосфат, иодид фосфолина и демекарийбромид; парасимпатолитические вещества, например, атропинсульфат, циклопентолат, гомотропин, скополамин, тропикамид, эукатропин и гидроксифетамин; симпатомиметические средства, например, адреналин; антипсихотические средства, например, оланзапин, рисперидон; наркотические антагонисты, например, налтрексон, налоксон, наллотен; седативные и снотворные средства, например, пентобарбитал натрия, фенобарбитал, секобарбитал натрия, кодеин, (а-бромизовалерил)

мочевина, адалин; стимулянт, например, 3-(2-аминопропил) индолацетат и 3-(2-аминобутил) индолацетат; транквилизаторы, например, резерпин, хлорпромаин и тиопропазат; анестезирующие средства, например, бензокаин, бупивакаин, этидокаин, лидокаин, мепивакаин, прамоксин, прилокаин, прокаин, пропаракаин, ропивакаин, тетракаин, левобупивакаин, хлорпрокаин, бутакаин, пропоксикаин, фенакаин, гексилкаин, изобукаин, циклометикаин, беноксинат, диперодон, дибукаин, меприлкаин, диметизохин, прамоксин, бутамбен, диклонин (с и без усиливающих агентов, например, дексаметазона или адреналина); трициклические антидепрессанты, например, amitриптилин или нортриптилин; андрогенные стероиды, например, метилстеростерон и фторместерон; эстрогены, например, эстрон, 17 β -эстрадиол, этинилэстрадиол и диэтил-стилбестрол; способствующие наступлению или сохранению беременности агенты, например, прогестерон, мегестрол, меленгестрол, хлормадион, этистерон, норэтинодрел, 19-норпрогестерон, норэтиндрон, медроксипрогестерон и 17- α -гидроксипрогестерон; гуморальные агенты, например, простагландины, например, PGE₁, PGE₂ и PGF₂; антипиретики, например, аспирин, салицилат натрия и салициламид; спазмолитики, например, атропин, метантелин, папаверин и бромид метскополамин; противомаларийные средства, например, 4-аминохинолины, 8-аминохинолины, хлорохин и пириметамин; антигистамины, например, дифенгидрамин, дименгидринат, трипеленнамин, перфеназин и хлорфеназин; стимулирующие деятельность сердца агенты, например, тиазид дибензгидрофлума, флуметиазид, хлортиазид и аминотрат; статины, например, аторвастатин, церивастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин и родственные соединения; противоастматические средства, например, кромолин; средства для предотвращения резорбции кости, например, бисфосфонаты, включая в качестве неограничивающих примеров: алендронат, ризендронат, золендронат, памидронат и ибандронат; регулирующие кальций гормоны, например, кальцитонин; питательные вещества, например, природные и синтетические биоактивные пептиды; и белки, включая

факторы роста, факторы адгезии клеток, цитокины и модификаторы биологического ответа.

В некоторых композициях по данному раскрытию активный фармацевтический ингредиент способен лечить болезнь глаз, например, он содержит вещество, которое способно лечить болезнь глаз. Такое вещество также известно, как офтальмическое лекарственное средство. В некоторых композициях по данному раскрытию активный фармацевтический ингредиент не содержит офтальмическое лекарственное средство, отличное от сиролимуса, причем в некоторых аспектах активный фармацевтический ингредиент не содержит офтальмическое лекарственное средство. Активное соединение включено в композицию в количестве, достаточном для доставки организму «хозяина» человека или животного эффективного количества для достижения желаемого эффекта. Количество лекарственного средства или биологически активного агента, включенного в композицию, зависит от желаемого профиля высвобождения, концентрации лекарственного средства, необходимого для биологической эффективности, и желаемого периода высвобождения лекарственного средства. Концентрация активного соединения в композиции будет также зависеть от абсорбции, инактивации и скорости экскреции лекарственного средства, а также других факторов, известных специалистам в данной области. Следует отметить, что значения дозы также будут варьироваться в зависимости от тяжести состояния, которое необходимо облегчить. Следует также понимать, что для любого конкретного субъекта конкретные режимы дозирования должны корректироваться со временем в соответствии с индивидуальной потребностью и профессиональным суждением лица, осуществляющего или контролирующего введение композиций, и что диапазоны концентрации, указанные в данном документе, являются только иллюстративными и не предназначены для ограничения объема или практического применения заявленной композиции. Композицию можно вводить в одной дозе или ее можно разделить на несколько меньших доз, вводимых с различными интервалами времени. Биологически активное вещество, как правило, присутствует в количествах и/или концентрациях, введение эффективных количеств которых возможно

пациенту, нуждающемуся в биологически активном веществе. Количество и/или концентрация зависят от используемого биологически активного вещества и могут также зависеть от места введения. Количество и/или концентрация биологически активного вещества могут быть определены специалистом обычной квалификации с использованием данного описания для руководства. Как правило, более высокие концентрации являются предпочтительными, поскольку это может позволить введение депо, имеющих меньшие объемы. В целом концентрации не должны быть настолько высокими, чтобы BAS или другие компоненты имели высокую вероятность осаждения, поскольку это может повлиять на фактические свойства (например, биодоступность) и/или иметь другие неблагоприятные последствия. В случае некоторых офтальмических депо предпочтительной является высокая концентрация/ низкий объем, но следует избегать осаждения, поскольку это может повлиять на зрение и/или оказать влияние на биодоступность BAS (например, сиролимуса). Не ограничивая данное раскрытие, биологически активное вещество, как правило, присутствует в данной композиции в количествах, составляющих по меньшей мере 0,05% мас., 0,1% мас., 0,5% мас., 1% мас. или 2% мас. в расчете на массу композиции. Биологически активное вещество, как правило, присутствует в композиции в количествах до 20% мас., 10% мас., 7% мас., 5% мас., 4% мас. или 3% мас. в расчете на массу композиции. В некоторых случаях биологически активное вещество присутствует в количестве в диапазоне от около 0,2% мас. до около 10% мас., например, от около 0,2% мас. до около 3,1% мас. или от около 0,3% мас. до около 1% мас. в расчете на массу композиции. В некоторых случаях биологически активное вещество содержит сиролимус, присутствующий в количестве в диапазоне от 1% мас. до 10% мас. в расчете на массу композиции.

Композиции по данному раскрытию могут содержать одно или большее количество биологически активных веществ (BAS), API или активное соединение. При использовании двух или большего количества BAS, они могут быть из одного терапевтического класса или из разных терапевтических классов. Например, активный фармацевтический ингредиент может содержать сиролимус и по

меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, например, по меньшей мере одно дополнительное офтальмическое лекарственное средство. Некоторые возможные комбинации BAS включают в себя сиролимус и такролимус; сиролимус и циклоспорин; и сиролимус и преднизолон.

Композиции по данному раскрытию предпочтительно содержат фармацевтически приемлемый жидкий материал носителя с высокой вязкостью (HVLCM), предпочтительно фармацевтически приемлемый для офтальмических депо. HVLCM является неполимерным, не растворимым в воде и при 37°C его вязкость составляет по меньшей мере 5000 сП (и необязательно по меньшей мере 10000; 15000; 20000; 25000; или даже 50000 сП). HVLCM предпочтительно не кристаллизуются в условиях окружающей среды или в физиологических условиях субъекта. Термин «нерастворимый в воде» относится к материалу, который растворим в воде до степени менее чем 1% мас. в условиях окружающей среды, например, при комнатной температуре или 23°C. Термин «неполимерный» в контексте данного изобретения относится к сложным эфирам или смешанным сложным эфирам, имеющим, по существу, не повторяющиеся звенья в кислотном фрагменте сложного эфира, а также к сложным эфирам или смешанным сложным эфирам, имеющим кислотные фрагменты, при этом функциональные звенья в кислотном фрагменте повторяются несколько раз (то есть олигомеры). В целом, материалы, имеющие более пяти идентичных и расположенных рядом повторяющихся звеньев или -меров в кислотном фрагменте сложного эфира, исключаются термином «неполимерный», используемым в данном документе, но материалы, содержащие димеры, тримеры, тетрамеры или пентамеры, включены в объем данного термина. HVLCM может включать в себя, состоять, по существу, из или состоять из изобутирата ацетата сахарозы («SAIB»). SAIB является примером HVLCM.

Термин «SAIB» относится к молекулам сахарозы, восемь нативных гидроксильных групп которых, каждая, эстерифицирована функциональной группой $-\text{COCH}_3$ (ацетил) или $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ (изобутирил). SAIB представляет собой коммерчески доступный

продукт, продаваемый, например, в виде смеси соединений, имеющих различные особенности замещения ацетила и изобутирила собственных гидроксильных групп сахарозы (например, различные соотношения ацетильных функциональных групп к изобутирильным функциональным группам и/или разные положения в кольце ацетильных и изобутирильных функциональных групп). Специалист в данной области техники поймет, что SAIB, как правило, содержит смесь замещенных по-разному «изоформ», которая включает в себя молекулу сахарозы, номинально эстерифицированную предпочтительно двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты. Таким образом, HVLCM может содержать, состоять, по существу, из или состоять из SAIB, в котором нативная молекула сахарозы эстерифицирована двумя функциональными группами уксусной кислоты и шестью функциональными группами изомасляной кислоты - структура которых изложена в патенте США 5747058, включенном в данный документ в полном объеме посредством ссылки. SAIB перорально нетоксичен и используется для стабилизации эмульсий в пищевой промышленности. Это очень вязкая жидкость, обладающая необычным свойством: происходит резкое изменение вязкости при небольших добавлениях тепла или с добавлением растворителей. Он растворим в большом количестве биосовместимых растворителей. Когда SAIB находится в растворе или в эмульсии, он может быть внесен посредством инъекции или спрей-аэрозоля. SAIB совместим с эфирами целлюлозы и другими полимерами, которые могут влиять на скорость доставки вещества.

HVLCM может включать в себя, состоять, по существу, из или состоять из неполимерного полиалкиленполиола. Неполимерный полиэтиленгликоль (PEG) является предпочтительным полиалкиленполиолом. Если HVLCM содержит PEG, то молекулярная масса PEG предпочтительно составляет менее чем около 220 или 200 дальтон. То есть, предпочтительно $n \leq 5$, при этом n представляет собой среднее число звеньев этиленгликоля в PEG. Предпочтительные значения n для HVLCM, содержащего PEG, включают в себя $n=5, 4, 3$ или 2 .

В других вариантах осуществления изобретения HVLCM могут быть стеаратные сложные эфиры, например, пропиленгликоль, глицерил, диэтиламиноэтил и гликоль, стеаратамиды и другие амиды длинноцепочечных жирных кислот, например, N,N'-этилен дистеарамид, стеарамид MEA и DEA, этилен-бистеарамид, кокоаминоксид, длинноцепочечные жирные спирты, например, цетиловый спирт и стеариловый спирт, сложные эфиры с длинной цепью, например, миристилмиристат, бегениэрукат и глицерилфосфаты. HVLCM может содержать ацетилованный дистеарат сахарозы (CrodestaA-10).

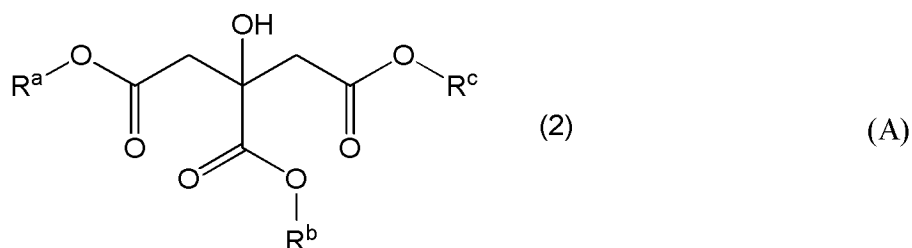
HVLCM присутствует в композиции в любом количестве, которое достигает желаемых свойств, например, вязкости и/или когезивности. HVLCM предпочтительно присутствует в количествах, равных или менее чем 99,5% мас., 95% мас., 85% мас., 60% мас. или 50% мас. в расчете на массу фармацевтической композиции. HVLCM предпочтительно присутствует в фармацевтических композициях по изобретению в количествах, равных или более чем 0,1% мас., 0,5% мас., 1% мас., 10% мас., 25% мас. или 40% мас. в расчете на массу фармацевтической композиции. Все диапазоны, образованные из комбинаций этих количеств или количеств, раскрытых в Примерах, например, от 0,5% мас. до 50% мас., от 25% мас. до 85% мас. и от 10% мас. до 40% мас. также являются предпочтительными. В некоторых случаях HVLCM включает в себя SAIB, присутствующий в количестве в диапазоне от 0,1% мас. до 60% мас., например, от около 0,5% мас. до около 50% мас., от около 30% мас. до около 60% мас. и от около 0,1% мас. до около 10% мас. (например, от около 0,5% мас. до около 5% мас.) в расчете на массу композиции.

Композиции по данному раскрытию предпочтительно содержат фармацевтически приемлемый гидрофобный растворитель, включая гидрофобные растворители, фармацевтически приемлемые для офтальмических депо. Применимые гидрофобные растворители проявляют менее чем 1% мас. растворимости в воде, предпочтительно менее чем 0,5% мас., более предпочтительно менее чем 0,1% мас. Особенно предпочтительными являются гидрофобные растворители, растворимость в воде которых составляет менее чем

0,05% мас. Растворимость измеряется при 25°C. Некоторые примеры гидрофобных растворителей включают в себя бензилбензоат (ВВ), изопропилмиристанат (IPM), изопропилпальмитат, ацетилтриалкилцитрат (например, ацетилтрибутилцитрат (АТВС)) и триалкилцитрат (например, трибутилцитрат (ТВС)). ВВ и IPM являются коммерчески доступными продуктами. Бензилбензоат является предпочтительным гидрофобным растворителем.

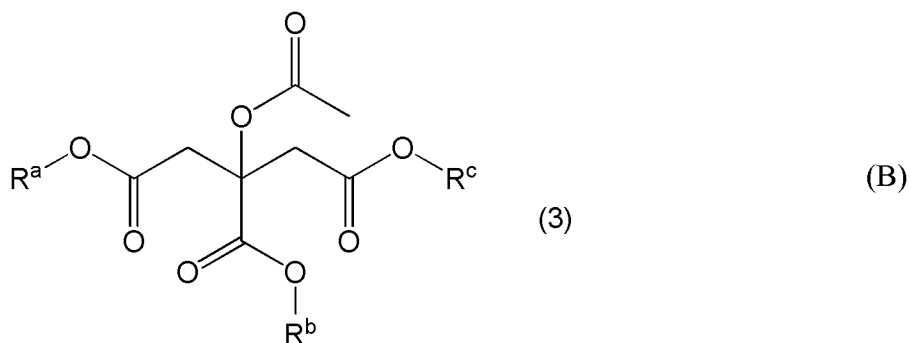
Другие подходящие гидрофобные растворители включают в себя триглицериды (например, каприловый/каприновый триглицерид (Miglyol 810)) и диметилфталат, а также сложные эфиры жирных кислот и простые эфиры, например, этилолеат и этилкапроат.

При использовании, триалкилцитрат (ТАС) может содержать или состоять, по существу, из соединения, представленного формулой (А) ниже. В формуле (А) R^a , R^b и R^c обозначают одинаковые или различные алкильные группы, каждая из которых имеет от 3 до 5 атомов углерода. Алкильная группа предпочтительно представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу и более предпочтительно представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, имеющую число атомов углерода 4. Некоторые предпочтительные триалкилцитраты включают в себя те, которые содержат н-пропильную группу, н-бутильную группу, н-пентильную группу, изопропильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, изопентильную группу и т.д. Более предпочтительным является триалкилцитрат с тремя н-бутильными группами (называемый в данном документе трибутилцитратом или ТВС).



В формуле (А) R^a , R^b и R^c могут быть одинаковыми или могут быть различными. Предпочтительно R^a , R^b и R^c являются одинаковыми.

При использовании, ацетил-триалкилцитрат (АТАС) может включать в себя или состоять, по существу, из соединения, представленного формулой (В) ниже, которое также упоминается как триалкилацетилцитрат и 2-ацетоксипропан-1,2,3-триалкилтрикарбоновая кислота. В формуле (В) R^a , R^b и R^c каждый обозначает алкильные группы, имеющие число атомов углерода от 3 до 5. Алкильная группа предпочтительно представляет собой линейную или разветвленную алкильную группу, предпочтительно имеющую число атомов углерода 4. Некоторые предпочтительные ацетил-триалкилцитраты включают в себя те, которые содержат н-пропильную группу, н-бутильную группу, н-пентильную группу, изопропильную группу, изобутильную группу, втор-бутильную группу, трет-бутильную группу, изопентильную группу и т.д. Ацетил-триалкилцитрат с тремя н-бутильными группами (называемый в данном документе ацетил-трибутилцитрат или АТВС) является более предпочтительным.



В формуле (В) R^a , R^b и R^c могут быть одинаковыми или могут быть различными. Предпочтительно R^a , R^b и R^c являются одинаковыми.

В качестве гидрофобного растворителя ТАС или АТАС могут использоваться по отдельности или в комбинации друг с другом. ТАС и/или АТАС также могут быть использованы в комбинации с одним или с большим количеством других гидрофобных растворителей. При их использовании в комбинации может быть использовано любое соотношение ТАС:АТАС. Некоторые соотношения ТАС: АТАС (объем:объем) включают в себя 0:100, 0,1:99,9, 5:95, 10:90, 15:85, 30:70, 50:50, 70:30, 85:15, 90:10, 95:5, 99,9:0,1

и 100:0. Также предпочтительными являются диапазоны, образованные из любых двух из этих соотношений.

Композиции по данному раскрытию могут содержать любое количество гидрофобного растворителя для придания подходящих свойств композиции. Композиции по данному раскрытию, когда они содержат гидрофобный растворитель, предпочтительно содержат его по меньшей мере 0,1% мас., 1% мас., 2% мас., 10% мас., 20% мас., 30% мас. и 40% мас. Композиции по данному раскрытию, когда они содержат гидрофобный растворитель, предпочтительно содержат его до 99% мас., 95% мас., 90% мас., 80% мас., 70% мас., 60% мас. и 50% мас. В некоторых случаях композиции по данному раскрытию содержат от около 80% мас. до около 95% мас. гидрофобного растворителя в расчете на массу композиции. В некоторых случаях гидрофобный растворитель включает в себя бензилбензоат в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. или от около 35% мас. до около 45% мас. в расчете на массу композиции. В других случаях гидрофобный растворитель включает в себя АТВС в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. или около от 35% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции.

Композиции по данному раскрытию предпочтительно содержат фармацевтически приемлемый гидрофильный растворитель, включая гидрофильные растворители, фармацевтически приемлемые для офтальмических депо. Гидрофильный растворитель, когда он используется, предпочтительно является неполимерным, например, отличным от полиалкиленгликоля или полиэтиленгликоля. Гидрофильный растворитель предпочтительно имеет растворимость в воде, составляющую по меньшей мере, 1 мас. %, 2 мас. %, 10 мас. %, 25 мас. %, 50 мас. %, вплоть до и включая смешиваемость с водой, при измерении при 25°C. Если используется гидрофобный растворитель, то гидрофильный растворитель проявляет большую растворимость в воде, чем гидрофобный растворитель. Некоторые предпочтительные гидрофильные растворители включают в себя этанол, этиллактат (EL), диметилсульфоксид (DMSO), N-метил-2-

пирролидон (NMP), полиалкиленполиол, этилацетат, пропиленгликоль, пропиленкарбонат, глицерин и триацетин (ТА).

Коммерчески доступные гидрофильные растворители могут содержать незначительные количества воды. Если желательно уменьшить или исключить воду в фармацевтических композициях по изобретению, то может быть целесообразно использовать безводный (или сухой) гидрофильный растворитель. Гидрофильный растворитель может быть коммерчески получен в безводной (или маловодной) форме, и/или гидрофильный растворитель, содержащий воду, может быть высушен. Эти же соображения применимы к другим компонентам композиций по изобретению, а также к фармацевтическим композициям по данному раскрытию. Компоненты, которые образуют азеотроп с водой (например, этанол), предпочтительно используют в безводной форме. Безводный этанол включает в себя, например, продукты, обозначенные как 99,5% EtOH, крепости 200 и/или содержащие менее чем 0,005% воды.

Этанол, этиллактат, диметилсульфоксид, N-метил-2-пирролидон, полиалкиленполиолы и триацетин – все они являются широко распространенными коммерческими продуктами. При использовании этанол предпочтительно не денатурируется. В некоторых случаях этанол присутствует в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции (например, от около 1% мас. до около 7% мас., например, от около 1% мас. до около 5% мас.).

Если гидрофильный растворитель включает в себя полиалкиленполиол, то может быть использована любая молекулярная масса (или степень полимеризации) с оговоркой, что для того, чтобы действовать как гидрофильный растворитель, при температуре окружающей среды, например, при 23°C, полиалкиленполиол должен быть жидкостью. Предпочтительным полиалкиленполиолом является полиэтиленгликоль (PEG). PEG 300 (n около 7), PEG 400 (n около 9) и PEG 600 (n около 13) при 23°C являются жидкостями, при этом PEG 800 (n около 18) при 23°C является пастообразной массой. Предпочтительные PEG в качестве гидрофильного растворителя включают в себя PEG 600, PEG 400 и PEG 300, например, PEG 400.

При использовании гидрофильный растворитель, как правило, присутствует в количествах до 70% мас., до 60% мас., до 50% мас., до 40% мас., до 30% мас., до 20% мас., до 15% мас. или до 10% мас. композиции. Хотя, как правило, при использовании гидрофильного растворителя нет нижнего предела, он обычно присутствует в количествах, составляющих по меньшей мере 0,1% мас., по меньшей мере 1% мас., по меньшей мере 2% мас., по меньшей мере 3% мас., по меньшей мере 4% мас. или по меньшей мере 5% мас. В некоторых случаях гидрофильный растворитель включает в себя этанол в количестве в диапазоне от около 1% мас. до около 20% мас. или от около 2% мас. до около 10% мас. в расчете на массу композиции. В некоторых случаях гидрофильный растворитель включает в себя PEG в количестве в диапазоне от около 30% мас. до около 60% мас. или от около 40% мас. до около 50% мас. в расчете на массу композиции. В некоторых случаях композиции по изобретению могут содержать как этанол, так и PEG, например, в которых количества этанола и PEG, соответственно, каждое подпадает под иллюстративные количества, указанные в данном документе.

Вполне возможно, что PEG с достаточно низкой молекулярной массой (например, $n \leq 5$) действует как HVLCM и как гидрофильный растворитель, в этом случае общее количество может быть распределено среди двух компонентов, или может быть сгруппировано только с одним из этих двух компонентов.

В некоторых случаях препарат носителя содержит SAIB, BB и этанол. В некоторых других случаях препарат носителя содержит SAIB, BB и этанол, а также дополнительные компоненты для получения препарата с более желательным профилем высвобождения. В некоторых случаях препарат обеспечивает воспроизводимое высвобождение сиролимуса из композиции, вводимой внутриточно в виде разовой дозы субъекту-млекопитающему, например, субъекту-человеку (или пациенту)

Композиции по данному раскрытию необязательно содержат один или большее количество полимеров. Включение полимера может привести полезные свойства в композицию. Например,

использование полимера может помочь замедлить высвобождение API, помогая обеспечить более устойчивую скорость высвобождения. Это может помочь продлить срок службы депо. Снижение скорости высвобождения также может помочь контролировать воздействие лекарственного средства и/или помочь контролировать воздействие на безопасные и эффективные уровни и/или устранять или уменьшать избыточное воздействие.

Некоторые предпочтительные полимеры включают в себя полксамер, полиалкиленполиол, поли(молочную кислоту) (гликолевую кислоту), поли(молочную кислоту) (или полилактиды), поликапролактон, полигликолиды, поликапролактоны, полиангидриды, полиамины, полиуретаны, полиэфирамиды, полиортоэфиры, полидиоксаноны, полиацетали, поликетали, поликарбонаты, полифосфоэфиры, полиоксиэфиры, полиортокарбонаты, полифосфазены, сукцинаты, поли(оксиянтарную кислоту), поли(аминокислоты), поливинилпирролидон, полиэтиленгликоль, полигидроксицеллюлозу, хитин, хитозан, гиалуроновую кислоту и сополимеры, терполимеры и смеси вышеуказанных. Предпочтительными являются полимеры, которые являются жидкими при комнатной температуре или растворимыми в описанных композициях при комнатной температуре.

Полксамеры представляют собой неионные триблок-сополимеры, содержащие центральную гидрофобную цепь полиоксипропилена (поли(пропиленоксида)) с двумя гидрофильными цепями полиоксиэтилена (поли(этиленоксида)). Полксамеры коммерчески доступны и продаются под различными торговыми названиями, например, SYNPERONICS, PLURONICS и KOLLIPHOR. Может использоваться любой подходящий класс, причем предпочтительным является полксамер P188.

Если полимер включает в себя полиалкиленполиол, то может быть использована любая молекулярная масса (или степень полимеризации) с учетом того, что для того, чтобы действовать в качестве полимера по данному раскрытию, а не в качестве HVLCM, степень полимеризации указанного полиалкиленполиола должна быть более чем 5 (т.е. $n > 5$). Предпочтительным полиалкиленполиолом является полиэтиленгликоль (PEG). PEG 300 (n около 7), PEG 400

(n около 9) и PEG 800 (n около 18) являются предпочтительными в качестве такого полимера.

Возможно, что PEG с подходящей молекулярной массой будет действовать как в качестве полимера (например, $n > 5$), так и в качестве гидрофильного растворителя (например, $n < 18$), и в этом случае общее количество может быть распределено между двумя компонентами или может быть сгруппировано исключительно с одним из компонентов.

Полилактиды представляют собой полимеры на основе молочной кислоты, в основе которых может быть исключительно молочная кислота, или могут представлять собой сополимер, например, на основе молочной кислоты, гликолевой кислоты и/или капролактона, которые могут включать в себя небольшие количества других сомономеров, которые не оказывают существенного влияния на предпочтительные результаты, которые могут быть достигнуты в соответствии с настоящим раскрытием. Используемый в данном документе термин «молочная кислота» включает в себя изомеры L-молочной кислоты, D-молочной кислоты, DL-молочной кислоты и лактида, при этом термин «гликолевая кислота» включает в себя гликолид. Наиболее предпочтительными являются один или большее количество из следующих полимеров: полилактидные полимеры, как правило, называемые PLA; поли(лактид-со-гликолидные) сополимеры, как правило, называемые PLGA; и поли(капролактон-со-молочная кислота) (PCL-со-LA). Полимер может иметь соотношение мономеров молочной кислоты/гликолевой кислоты, составляющее от около 100:0 до около 10:90, например, от 100:0 до 15:85, предпочтительно от около 75:25 до около 30:70, более предпочтительно от около 60:40 до около 40:60, а особенно полезный сополимер имеет соотношение мономеров молочной кислоты/гликолевой кислоты, составляющее около 50:50.

Полимер поли(капролактон-со-молочная кислота) (PCL-со-LA) предпочтительно имеет соотношение сомономеров капролактона/молочной кислоты, составляющее от около 10:90 до около 90:10, от около 50:50; предпочтительно от около 35:65 до около 65:35; и более предпочтительно от около 25:75 до около 75:25. В некоторых вариантах осуществления изобретения полимер

на основе молочной кислоты может содержать смесь от около 0% до около 90% капролактона, от около 0% до около 100% молочной кислоты и от около 0% до около 60% гликолевой кислоты.

Другие подходящие полимеры включают в себя PEG-PLGA, поли(виниловый спирт) и поли(ортоэфир).

Полимер может иметь среднюю молекулярную массу от около 1000 до около 120000, например, от около 5000 до около 50000 или от около 8000 до около 30000, как определено гелепроникающей хроматографией (ГПХ). Например, полимер на основе молочной кислоты предпочтительно имеет среднюю молекулярную массу от около 1000 до около 120000, предпочтительно от около 5000 до около 50000, более предпочтительно от около 8000 до около 30000, как определено гелепроникающей хроматографией (ГПХ). Как указано в патенте США № 5242910, полимер может быть получен в соответствии с положениями патента США № 4443340. В альтернативном варианте, полимер на основе молочной кислоты может быть получен непосредственно из молочной кислоты или смеси молочной кислоты и гликолевой кислоты (с дополнительным сомономером или без него) в соответствии с методиками, изложенными в патенте США № 5310865. Содержание всех этих патентов включено в данный документ посредством ссылки. Подходящие полимеры на основе молочной кислоты имеются в продаже. Например, сополимеры молочной кислоты: сополимеры гликолевой кислоты 50:50, имеющие молекулярную массу 8000, 10000, 30000 и 100000, можно купить у Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc. (Г. Питерсберг, штат Вирджиния), Medisorb Technologies International L. P. (Цинциннати, штат Огайо) и Lactel Absorbable Polymers (ранее Birmingham Polymers, Inc.), как описано ниже.

Примеры подходящих полимеров лактида включают в себя, но не ограничиваются ими: поли(D, L-лактид) RESOMER L104, PLA-L104, поли(D, L-лактид-со-гликолид) 50:50 RESOMER RG502, поли(D, L-лактид-со-гликолид) 50:50 RESOMER RG502H, поли(D, L-лактид-со-гликолид) 50:50 RESOMER RG503, поли(D, L-лактид-со-гликолид) 50:50 RESOMER RG506, поли L-лактид MW 2000 (RESOMER L 206, RESOMER L 207, RESOMER L 209, RESOMER L 214); поли D, L-лактид

(RESOMER R 104, RESOMER R 202, RESOMER R 203, RESOMER R 206, RESOMER R 207, RESOMER R 208); поли L-лактид-со-D,L-лактид 90:10 (RESOMER LR 209); полигликолид (RESOMER G 205); поли D,L-лактид-со-гликолид 50:50 (RESOMER RG 504H, RESOMER RG 504, RESOMER RG 505); поли D-L-лактид-со-гликолид 75:25 (RESOMER RG 752, RESOMER RG755, RESOMER RG 756); поли D,L-лактид-со-гликолид 85:15 (RESOMER RG 858); и поли L-лактид-со-триметиленкарбонат 70:30 (RESOMER LT 706) (Boehringer Ingelheim Chemicals, Inc., г. Питерсберг, штат Вирджиния).

Дополнительные примеры включают в себя, но не ограничиваются ими: DL-лактид/гликолид 100: 0 (MEDISORB Polymer 100 DL High, MEDISORB Polymer 100 DL Low); DL-лактид/гликолид 85/15 (MEDISORB Polymer 8515 DL High, MEDISORB Polymer 8515 DL Low); DL-лактид/гликолид 75/25 (MEDISORB Polymer 7525 DL High, MEDISORB Polymer 7525 DL Low); DL-лактид/гликолид 65/35 (MEDISORB Polymer 6535 DL High, MEDISORB Polymer 6535 DL Low); DL-лактид/гликолид 54/46 (MEDISORB Polymer 5050 DL High, MEDISORB Polymer 5050 DL Low); и DL-лактид/гликолид 54/46 (MEDISORB Polymer 5050 DL 2A(3), MEDISORB Polymer 5050 DL 3A(3), MEDISORB Polymer 5050 DL 4A(3)) (Medisorb Technologies International L. P., г. Цинциннати, штат Огайо); и поли D, L-лактид-со-гликолид 50:50; поли D, L-лактид-со-гликолид 65:35; поли D, L-лактид-со-гликолид 75:25; поли D, L-лактид-со-гликолид 85:15; поли DL-лактид; поли-L-лактид; полигликолид; поли. эпсилон. -капролактон; поли DL-лактид-со-капролактон 25:75; и поли DL-лактид-со-капролактон 75:25 (Birmingham Polymers, Inc., г. Бирминген, штат Алабама).

Полимер может присутствовать в количествах, составляющих до 40% мас., 30% мас., 20% мас. или 10% мас. фармацевтической композиции. При использовании полимер может присутствовать в количествах, составляющих по меньшей мере 0,1% мас., 1% мас., 2% мас., 3% мас., 4% мас. или 5% мас. фармацевтической композиции.

Полоксамеры, например, раскрытые выше, обладают поверхностно-активными свойствами. Композиции по данному раскрытию необязательно могут содержать одно или большее количество поверхностно-активных веществ. Поверхностно-активные

вещества могут быть особенно полезны в композициях, имеющих как гидрофильные, так и гидрофобные компоненты (например, этанол и SAIB либо гидрофобный растворитель). Может быть использовано любое поверхностно-активное вещество, подходящее для применения в депо-препарате, например, в офтальмическом депо-препарате. Неионные поверхностно-активные вещества являются предпочтительными для офтальмических композиций. Некоторые подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя, например, полуксамер, полиэтокселированное касторовое масло, полиоксиэтилированную гидроксистеариновую кислоту, сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана. Полуксамеры являются предпочтительными. В некоторых случаях полуксамер присутствует в количестве в диапазоне от 0,1% мас. до 5% мас. в расчете на массу композиции.

Некоторые полиэтокселированные касторовые масла включают в себя полиоксил 5 касторовое масло, полиоксил 9 касторовое масло, полиоксил-15 касторовое масло, полиоксил 35 касторовое масло, полиоксил 40 касторовое масло, полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло. Некоторые предпочтительные полиэтокселированные касторовые масла включают в себя полиоксил 35 касторовое масло (например, KOLLIPHOR EL), полиоксил 40 гидрогенизированное касторовое масло (например, CREMOPHOR RH40) и полиоксил 60 гидрогенизированное касторовое масло (например, CREMOPHOR RH60), которые можно купить у BASF Corporation из г. Мидленд, штата Мичиган.

Полиоксиэтилированная стеариновая кислота включает в себя стеараты полиоксиэтелена, также известные как стеараты макрогола, содержащие ряд полиэтокселированных производных стеариновой кислоты. Они, как правило, включают в себя стеараты полиэтиленгликоля и дистеараты полиэтиленгликоля. Некоторые полиэтокселированные стеариновые кислоты, подходящие для применения по данному раскрытию, включают в себя полиоксил 2 стеарат, полиоксил 4 стеарат, полиоксил 6 стеарат, полиоксил 8 стеарат, полиоксил 12 стеарат, полиоксил 20 стеарат, полиоксил 2 стеарат, полиоксил 30 стеарат, полиоксил 40 стеарат, полиоксил

50 стеарат, полиоксил 100 стеарат, полиоксил 2 стеарат, полиоксил 150 стеарат, полиоксил 4 дистеарат, полиоксил 8 дистеарат, полиоксил 12 дистеарат, полиоксил 32 дистеарат и полиоксил 150 дистеарат. Макрогол стеараты можно купить у нескольких поставщиков под торговыми наименованиями, включая MYRJ (Croda), HODAG (Calgene) KESSCO (StepanCo.) и PROTAMATE (Protameen Chemicals).

Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя полисорбат 80 (Tween 80), солютол HS-15, d-токоферол полиэтиленгликоль 1000 сукцинат (TPGS), полиоксил 8 стеарат (PEG 400 моностеарат), и полиоксил 40 стеарат (PEG 1750 моностеарат).

Сложные эфиры жирных кислот являются подходящими поверхностно-активными веществами. Среди них сложные эфиры жирных кислот и пропиленгликоля и сложные эфиры жирных кислот и сорбитана являются подходящими неионными поверхностно-активными веществами и включают в себя моноэфиры, сесквиз эфиры и диэфиры. Сложные эфиры жирных кислот и сорбитана могут дополнительно включать в себя триэфиры. Часть жирных кислот этих сложных эфиров, как правило, представляет собой C₁₂-C₁₈. Предпочтительные участки жирных кислот включают в себя стеарат, изостеарат, лаурат, пальмитат и олеат. Некоторые предпочтительные сложные эфиры включают в себя моноолеат сорбитана, монолаурат пропиленгликоля и монолаурат сорбитана.

Также предпочтительными являются эфиры жирных кислот (предпочтительно C₁₂-C₁₈) карбоновых кислот. Они включают в себя сложные эфиры молочной кислоты, оксиянтарной кислоты, адипиновой кислоты и миристиновой кислоты. Некоторые подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя Ceraphyl 31 (лауриллактатный эфир, Ashland Inc.), Labrafac PG (пропиленгликольдикаприлат/дикаприат NF, Gattefosse) и Lauroglycol 90 (монолаурат пропиленгликоля (тип II) EP/NF, Gattefosse).

Другие подходящие поверхностно-активные вещества включают в себя PEG 300 каприловые/каприновые глицериды (Softigen 767), линолевые глицериды PEG 300 (Labrafil M-2125CS),

глицерилмоноолеат (PECEOL), монолаурат пропиленгликоля (Lauroglycol FCC).

При использовании поверхностно-активного вещества можно использовать любое его подходящее количество. Фармацевтические композиции по данному раскрытию могут содержать до 50% мас. поверхностно-активного вещества, до 40% мас. поверхностно-активного вещества, до 30% мас. поверхностно-активного вещества, до 20% мас. поверхностно-активного вещества, до 10% мас. поверхностно-активного вещества, до 5% мас. поверхностно-активного вещества, до 4% мас. поверхностно-активного вещества, до 3% мас. поверхностно-активного вещества, до 2% мас. поверхностно-активного вещества, до 1,5% мас. поверхностно-активного вещества или до 1% мас. поверхностно-активного вещества в расчете на массу композиции. Фармацевтические композиции по данному раскрытию, содержащие поверхностно-активное вещество, как правило, содержат по меньшей мере 0,01% мас. поверхностно-активного вещества, по меньшей мере 0,1% мас. поверхностно-активного вещества, по меньшей мере 0,2% мас. поверхностно-активного вещества, по меньшей мере 0,4% мас. поверхностно-активного вещества, по меньшей мере 0,6% мас. поверхностно-активного вещества или по меньшей мере 0,8% мас. поверхностно-активного вещества в расчете на массу композиции. Например, количество поверхностно-активного вещества может составлять от 0,01% мас. до 5% мас., от 0,2% мас. до 3% мас. или от 0,6% мас. до 2% мас.

Некоторые из этих эксципиентов имеют множественную функциональность, например, в качестве гидрофобных растворителей и/или поверхностно-активных веществ. Если компонент имеет множественную функциональность, например, макромолекулу, обладающую свойствами поверхностно-активного вещества (например, полуксамер, полиэтоксигированное касторовое масло и т.д.), то указанный компонент может быть распределен между функциями, например, поверхностно-активные и полимерные компоненты, или может быть сгруппирован исключительно с одним из компонентов.

Композиции по данному раскрытию необязательно содержат по меньшей мере один антиоксидант, предпочтительно антиоксидант,

подходящий для применения в офтальмических депо. Антиоксиданты являются особенно предпочтительными, когда депо может подвергаться окислению на месте введения. Например, витреальное депо может быть подвергнуто воздействию света и, следовательно, может быть подвергнуто фотоинициируемому образованию свободных радикалов, так что может быть предпочтительно включить в состав антиоксидант, способный нейтрализовывать свободные радикалы. В таких вариантах осуществления изобретения по меньшей мере один антиоксидант предпочтительно содержит токоферол, токотриенол или комбинации вышеуказанных. Антиоксидант предпочтительно растворим в композициях по данному раскрытию. Другие подходящие антиоксиданты могут включать в себя один или большее количество из указанных: глутатион, липоевую кислоту, мочевую кислоту, каротины (например, витамин А и его производные и аналоги), мелатонин, убихинол (коэнзим Q), аскорбиновую кислоту, тиосульфат натрия, цистеин, эдетат натрия, аскорбил пальмитат, бутилированный гидроксанизол (ВНА), бутилированный гидрокситолуол (ВНТ), пропилгаллат, монотиоглицерин, трет-бутилгидрохинон (ТВНQ) и метабисульфит калия. Предпочтительными являются токоферолы и их производные и аналоги, из которых предпочтительным является витамин Е. Витамин Е включает в себя все формы токоферола с антиоксидантными свойствами и включает в себя ацетат витамина Е, α -токоферол и γ -токоферол; и включает в себя D-, L- и DL-формы, например, DL- α -токоферол.

Если используется антиоксидант, например, токоферол, то он может присутствовать в любом количестве, которое придаст композиции полезные антиоксидантные свойства в течение подходящего периода времени. Предпочтительным периодом времени является срок годности продукта, например, вплоть до даты истечения срока его хранения. Предпочтительные периоды времени включают в себя 3 месяца, 6 месяцев, 12 месяцев или 1 год, 18 месяцев или 1,5 года, 24 месяца или 2 года, 30 месяцев или 2,5 года, 3 года и 4 года.

Если используется, антиоксидант предпочтительно присутствует в количестве до 50% мас., 10% мас., 5% мас., 1%

мас., 0,1% мас. или 0,01% мас. в расчете на массу композиции. Предпочтительные диапазоны включают в себя те, которые образованы из этих значений и/или значений в Примерах. В некоторых случаях витамин Е присутствует в количестве от 0,1% мас. до 5% мас. в расчете на массу композиции. Неожиданно было обнаружено, что витамин Е эффективен даже при более низких концентрациях.

Уменьшение количества витамина Е зачастую предпочтительно, потому что витамин Е разлагается сравнительно медленно в жидкой части стекловидного тела. Неожиданно было обнаружено, что снижение количества витамина Е в некоторых случаях также увеличивает относительное количество разложения витамина Е. В результате этого, в некоторых случаях витамин Е присутствует в количестве в диапазоне от около 0,01% мас. до около 5% мас., например, от около 0,01% мас. до около 1,5% мас., от около 0,02% мас. до около 1% мас. и от около 0,02% мас. до около 0,09% мас. в расчете на массу композиции. В некоторых случаях указанная композиция содержит менее чем 1% мас. Витамина Е, например, 0,5% мас. или менее витамина Е, или менее чем 0,1% мас. Витамина Е в расчете на массу композиции.

Если используется в офтальмическом депо-препарате, HVLCM, предпочтительно SAIB, по-видимому, имеет несколько неожиданных полезных свойств. При том, что HVLCM, например, SAIB, регулирует вязкость и/или когезивность депо, его присутствие также способствует расширенному интравитеральному профилю высвобождения, на основе которого плотность депо может оставаться такой, что депо не плавает. Включение по меньшей мере 0,5% мас. HVLCM может быть особенно целесообразным. В предпочтительном варианте осуществления изобретения у HVLCM значительно снижается вязкость при смешивании с растворителем с образованием жидкого материала носителя с низкой вязкостью, который может быть объединен с API для образования фармацевтической композиции. Фармацевтическую композицию с низкой вязкостью, как правило, легче поместить в организм, чем композицию с высокой вязкостью, поскольку, например, она легче затекает в шприцы или другие средства имплантации и легче

вытекает из них. Фармацевтическая композиция может иметь любую желаемую вязкость. Было обнаружено, что, как правило, полезным для практического применения *in vivo* при 25°C и 1 атмосфере является диапазон вязкости для фармацевтической композиции, составляющий менее чем приблизительно 400 сП и более конкретно, менее чем 200 сП, менее чем 100 сП, менее чем 50 сП или менее чем 25 сП. Хотя нет более низкой целевой вязкости, при 25 °C и 1 атмосфере вязкость, как правило, будет составлять по меньшей мере 1 сП, по меньшей мере 2 сП, по меньшей мере 4 сП, по меньшей мере 6 сП, по меньшей мере 8 сП, по меньшей мере 10 сП или по меньшей мере 15 сП.

В композициях, содержащих SAIB и витамин E (VE), может быть использовано любое массовое соотношение SAIB:VE, которое обеспечивает безопасность и эффективность композиции. В некоторых аспектах по данному раскрытию массовое соотношение SAIB:VE может быть выбрано для управления плотностью композиции (плотность до применения, после инъекции и долгосрочная (например, в течение 1, 2, 4, 6 или 12 месяцев)). Например, в офтальмической депо-композиции, содержащей SAIB и VE, массовое соотношение SAIB:VE может составлять 10, 7,5, 5, 3, 2, 1, 0,8, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 или 0,2. Каждое из этих значений может быть открытым или закрытым верхним или нижним пределом соотношения SAIB:VE (например, «по меньшей мере 1» или «менее чем 1»). Подходящие диапазоны (с открытыми или закрытыми конечными точками) массового соотношения SAIB:VE включают в себя диапазоны, образованные из любой пары этих значений. Например, массовое соотношение SAIB:VE может составлять 0,5-10, 0,5-5, 0,5-2 или 1-3. Один из способов выбора соотношения SAIB/VE состоит в том, чтобы предположить, что композиция не содержит никакого другого эксципиента, который может оставаться в стекловидном теле (например, чтобы композиция не плавала в стекловидном теле). В некоторых случаях массовое соотношение HVLCM (например, SAIB) к витамину E является таковым, что плотность при 25°C и 1 атм. смеси, состоящей из указанного HVLCM и указанного E при указанном массовом соотношении, составляет по

меньшей мере 1 г/мл, например, по меньшей мере 1,05 г/мл. В некоторых случаях указанная композиция имеет плотность при 25°C и 1 атмосфере в диапазоне от 1,02 г/мл до 1,15 г/мл.

В некоторых случаях может оказаться выгодным, чтобы фармацевтическая композиция имела низкое содержание пероксида, поскольку пероксиды являются известными мощными окислителями и могут приводить к химической неустойчивости. В таких случаях может быть целесообразным получение фармацевтических композиций из компонентов, которые имеют низкое содержание пероксида. Известно, что процесс производства SAIB может привести к получению пероксида. Если необходимой или желательной является фармацевтическая композиция с низким содержанием пероксида, содержащая SAIB, то может быть целесообразным использование SAIB с низким содержанием пероксида. SAIB с низким содержанием пероксида описан в патентной публикации США 2012/0330005, раскрытие которой включено в данный документ в полном объеме посредством ссылки.

Если свет встречается с материалом, то они могут физически взаимодействовать друг с другом несколькими различными способами. Эти взаимодействия зависят от природы света (его длины волны, частоты, энергии и т.д.) и природы материала. Световые волны, как правило, взаимодействуют с объектом посредством некоторой комбинации, например, посредством поглощения, отражения и пропускания/преломления. Прозрачность является физическим свойством, позволяющим свету недиффузно проходить через материал. Прозрачность относится к свойствам, позволяющим свету проходить диффузно через материал. Непрозрачность относится к свойству, не позволяющему свету проходить через материал. Оптически прозрачный материал позволяет передавать большую часть света, падающего на него, при этом небольшое количество света рассеивается, отражается или поглощается. Материалы, не позволяющие пропускать свет, называются непрозрачными.

В некоторых аспектах данного раскрытия, таких как интравитреальные депо, оптическая прозрачность фармацевтической

композиции является значимым с практической точки зрения и предпочтительным свойством. В других аспектах фармацевтическая композиция предпочтительно является полупрозрачной или непрозрачной. Если оптическая прозрачность является желательной, то композиции по данному раскрытию могут недиффузно передавать по меньшей мере около 75% света, около 80% света, около 85% света, около 90% света, около 95% света. Композиции по данному раскрытию могут недиффузно передавать до 100% света, 99% света, 98% света, 97% света или 96% света. Процентная доля недиффузно переданного света не может быть измерена на определенных частотах (например, 420-440 нм, 535-555 нм и/или 565-580 нм) или усредненной по видимому спектру.

Композиции по данному раскрытию могут быть стерильно отфильтрованы.

Композиции по данному раскрытию могут храниться в различных условиях. Например, композиции по данному раскрытию могут храниться при температуре в диапазоне от около 0°C до около 30°C, например, от около 2°C до около 25°C, от около 4°C до около 20°C, от около 5°C до около 15°C или от около 7°C до около 10°C. Удивительно, что композиции по данному раскрытию, как правило, являются относительно стабильными и, как правило, могут храниться два года или дольше при температуре от 2°C до около 30°C, например, при температуре около 5°C или около 25°C. Композиции по данному раскрытию могут храниться в различных контейнерах, например, в стеклянных контейнерах.

Композиции по данному раскрытию могут быть использованы для лечения любого состояния, поддающегося лечению с использованием композиции для местного применения или жидкого депо. Офтальмические заболевания, которые поддаются лечению сиролимузом, включают в себя заболевания, раскрытые в патенте США № 8367097, который включен в данный документ в полном объеме посредством ссылки. Депо-препарат по данному раскрытию может быть применим в качестве лекарственного средства, например, от глазных заболеваний, например, от возрастной дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, ретинопатии недоношенных,

окклюзии вены сетчатки, окклюзии артерии сетчатки, полипообразной хориоидальной васкулопатии, ангиоматозной пролиферации сетчатки, миопической хориоидальной неоваскуляризации, диабетического отека желтого пятна, опухоли глаза, радиационной ретинопатии, рубеоза радужной оболочки, рубеотической глаукомы, пролиферативной витреоретинопатии (PVR), первичной открытоугольной глаукомы, вторичной открытоугольной глаукомы, нормотензивной глаукомы, гиперсекреторной глаукомы, первичной закрытоугольной глаукомы, вторичной закрытоугольной глаукомы, глаукомы плоской радужки, комбинированного механизма глаукомы, глаукомы развития, стероид-индуцированной глаукомы, эксфолиативной глаукомы, амилоидозной глаукомы, рубеотической глаукомы, злокачественной глаукомы, глаукомы капсулы хрусталика глаза, синдрома плоской радужки, гипертонии глаза, увеита, внутриглазной инфекции и т.д. В ходе заболевания он может быть более предпочтительно использован в качестве профилактического или терапевтического агента для возрастной дегенерации желтого пятна, диабетической ретинопатии, первичной открытоугольной глаукомы, нормотензивной глаукомы, первичной закрытоугольной глаукомы, внутриглазной гипертонии, увеита, внутриглазной инфекции и т.д. Предпочтительные заболевания включают в себя увеит, влажную и сухую возрастную дегенерацию желтого пятна (AMD), диабетический отек желтого пятна (DME), диабетическую ретинопатию (DR) и кератомикоз.

Если композиция называется «состоящей, по существу, из» данного списка указанных компонентов, то это может указывать на то, что композиция состоит из указанных компонентов либо содержит как указанные компоненты, так и один или большее количество неуказанных компонентов при условии, что один или большее количество неуказанных компонентов не делают композицию непригодной для ее предполагаемого применения. Например, для такой композиции, которая содержит данный активный фармацевтический ингредиент, подходящий для лечения данного заболевания, может присутствовать один или большее количество неуказанных компонентов, при условии, что они не делают композицию непригодной для лечения указанного заболевания. Как

правило, в композиции, «состоящей, по существу, из» данного списка указанных компонентов, общее количество по массе в расчете на массу композиции любых других компонентов, кроме указанных компонентов, составляет не более чем 20% мас., предпочтительно не более чем 10% мас., более предпочтительно не более чем 5% мас. и наиболее предпочтительно не более чем 2% мас.

После помещения композиций по данному изобретению в жидкую среду (например, *in vitro* или *in vivo*), объем композиций по данному раскрытию со временем уменьшится в размере.

После помещения композиций по данному изобретению в жидкую среду, активный фармацевтический ингредиент, например, сиролимус в композициях по данному раскрытию зачастую не выпадает в осадок. Отсутствие осадка может быть предпочтительным, если композицию применяют для глаз, поскольку осадок создает помехи для зрения. Отсутствие осадка может быть предпочтительным в некоторых случаях, поскольку это минимизирует болезненную чувствительность. Отсутствие осадка с течением времени является неожиданным.

Композиции по данному раскрытию могут содержаться во флаконе. Объем композиции, содержащейся во флаконе, может находиться в диапазоне, например, от около 35 мкл до около 1000 мкл, например, от около 40 мкл до около 900 мкл, от около 45 мкл до около 800 мкл, от около 50 мкл до около 700 мкл, от около 55 мкл до около 600 мкл, от около 60 мкл до около 500 мкл, от около 65 мкл до около 400 мкл, от около 70 мкл до около 300 мкл, от около 75 мкл до около 200 мкл, от около 80 мкл до около 100 мкл и от около 300 мкл до около 500 мкл.

При использовании в офтальмологии, композиции по данному раскрытию могут применяться в виде витреальных и/или субконъюнктивных депо.

Как правило, композиция будет вводиться из стандартного шприца для подкожных инъекций, катетера или троакара, который предварительно заполняют фармацевтической композицией. Часто предпочтительно, чтобы инъекции проводились с использованием иглы наименьшего размера (то есть наименьшего диаметра) или

катетера, чтобы уменьшить дискомфорт у субъекта, когда инъекция находится в глазном, подкожном, внутримышечном, внутрисосудистом (высокий/низкий поток), внутримиокардиальном, адвентициальном, внутриутробном или внутримозговом участке, участки раны, в плотных суставных пространствах или в полости тела человека или животного. В некоторых случаях введение включает в себя интравитреальную инъекцию и/или субконъюнктивальную инъекцию. Может использоваться любой размер иглы или катетера, подходящий для места инъекции. Более высокий размер калибра, как правило, является предпочтительным (например, для уменьшения боли или повреждения). Однако чрезмерно высокий калибр может привести к усложняющим обстоятельствам, например, к длительному времени инъекции или к повышенной силе инъекции вследствие капиллярного действия и/или вязкости. Желательно иметь возможность инъектировать фармацевтическую композицию через иглу или катетер в диапазоне от 16 калибра и выше; от 20 калибра и выше, от 22 калибра и выше, от 24 калибра и выше, от 25 и выше, от 26 калибра и выше, от 27 калибра и выше, от 28 калибра и выше или от 29 калибра и выше. Игла или катетер, как правило, должны быть 34 калибра и ниже, 33 калибра и ниже, 32 калибра и ниже, 31 калибра и ниже или 30 калибра и ниже. Например, калибр может находиться в диапазоне от 23 до 32, например, от 27 до 30.

При использовании шприца можно использовать любую длину иглы, подходящую для места инъекции. Игла предпочтительно должна быть достаточно длинной, чтобы позволить наконечнику эффективно достигать целевого участка для депо. Игла предпочтительно должна быть достаточно короткой для оператора (например, врача или медсестры), чтобы сохранять контроль над шприцем и/или инъекционной процедурой. Для офтальмических депо игла может иметь по меньшей мере 0,5 см, 1 см, 1,5 см или 2 см в длину. Для офтальмических депо игла может быть вплоть до 4 см, 3 см или 2,5 см в длину.

Специалист в данной области техники может определить подходящий размер иглы (например, калибр и/или длину), с использованием данной спецификации в качестве руководства.

Шприц должен быть изготовлен из материала, который совместим с указанной композицией, которую он содержит. Например, шприц может включать в себя стекло или полимер (например, циклический олефиновый полимер, циклический олефиновый сополимер и полипропилен). Шприц может включать в себя металлический поршень, например, поршень из нержавеющей стали. В некоторых случаях шприц представляет собой шприц с наконечником-конусом типа «Люер». В некоторых случаях шприц находится внутри контейнера, например, ящика.

Объем композиции, содержащейся в шприце, может находиться в диапазоне, например, от около 5 мкл до около 100 мкл, например, от около 5 мкл до около 75 мкл, от около 10 мкл до около 50 мкл, от около 15 мкл до около 40 мкл и от около 20 мкл до около 30 мкл. Соответственно, объем инъекции часто находится в диапазоне от около 5 мкл до около 100 мкл, от около 10 мкл до около 75 мкл, от около 15 мкл до около 50 мкл и от около 20 мкл до около 40 мкл и может быть менее чем около 50 мкл. Удивительно, что такие небольшие объемы инъекций могут обеспечить эффективную дозу.

Профиль высвобождения и продолжительность действия представленных композиций удивительны. В некоторых случаях количество активного фармацевтического ингредиента, высвобождаемого в течение 3 месяцев после введения дозы, составляет от около 30% до около 70%, например, от около 40% до около 60% или от около 50% от общего количества активного фармацевтического ингредиента, первоначально дозировано введенного в указанную композицию. В некоторых случаях, когда указанную композицию вводят внутриглазно в виде однократной дозы пациенту-человеку, то среднее количество фармацевтически активного ингредиента, высвобождаемого из указанной композиции (1) через 1 месяц после введения, находится в диапазоне от 1% до 20% или от 2% до 15% от общего количества фармацевтически активного ингредиента в указанной композиции на момент введения; (2) через 3 месяца после введения человеку-пациенту находится в диапазоне от 10% до 60% или от 20% до 50% от общего количества фармацевтически активного ингредиента в указанной композиции во

время введения; и (3) через 6 месяцев после введения находится в диапазоне от 30% до 100% или от 40% до 90% от общего количества фармацевтического активного ингредиента в указанной композиции во время введения. В некоторых случаях скорость высвобождения активного фармацевтического ингредиента из указанной композиции находится в диапазоне от около 1 мкг/день до около 30 мкг/день, например, от около 2 мкг/день до около 20 мкг/день или от около 5 мкг/день до около 15 мкг/день.

В случае постепенного введения депо-препарата по данному раскрытию нет особого ограничения в интервале между введением, если интервал достаточен для обеспечения желательной эффективности лекарственного средства; тем не менее, введение с интервалом от одного раза в 3 дня до одного раза в 5 лет может быть предпочтительным, например, от одного раза в месяц до одного раза в 9 месяцев или от одного раза в каждые 6 месяцев до одного раза в каждые 8 месяцев. Например, композиция может быть введена с интервалом, который может быть предпочтительным: один раз в 3 дня, один раз в 5 дней, один раз в 1 неделю, один раз в 2 недели, один раз в 1 месяц, один раз в 2 месяца, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца, один раз в 5 месяцев, один раз в 6 месяцев, один раз в 7 месяцев, один раз в 8 месяцев, один раз в 9 месяцев, один раз в 1 год, один раз в 2 года, один раз в 3 года, один раз в 4 года или один раз в 5 лет. Часто предпочтительным является интервал для введения композиции: один раз в 2 месяца, один раз в 3 месяца, один раз в 4 месяца, один раз в 5 месяцев, один раз в 6 месяцев или один раз в 1 год. Кроме того, интервал между введением лекарственного средства может быть изменен по мере необходимости.

ПРИМЕРЫ

Материалы, приведенные в примерах ниже, коммерчески доступны из ряда источников. Некоторые коммерческие поставщики раскрыты в данном документе. Продукция может быть предоставлена и другими коммерческими поставщиками. Название возможного коммерческого поставщика продукции никоим образом не ограничивает данное раскрытие.

Полимеры (PLGA: инициированный додеканолом, L/G 85/15, MW 13,9 KDa), (PLA: инициированный додеканолом, MW 13,9 KDa) и (поликапролактон PCL: инициированный додеканолом, MW 95,3 KDa), коммерчески доступны под маркой LACTEL от Durect Corporation. SAIB был получен от Durect Corporation.

Растворители включают в себя бензиловый спирт (BA), бензилбензоат, пропиленгликоль и дегидратированный неденатурированный этанол крепости 200, марки USP, например, коммерчески доступные от Spectrum Chemicals. N-метил-2-пирролидон (NMP) коммерчески доступен от ISP. Суперочищенный PEG 400-LQ-(MH) коммерчески доступен от CRODA, а диметилсульфоксид (DMSO) коммерчески доступен от Gaylord. Касторовое масло коммерчески доступно от Spectrum Chemicals. KolliSolve®GTA (триацетин) коммерчески доступен от BASF, а 99% триэтилцитрат (TEC) коммерчески доступен от Sigma Aldrich. Высокочистый ацетил-трибутилцитрат (ATBC) NF класса USP коммерчески доступен от Mutchler Inc.

Synoperonic PE/F68-FL-CQ (Полоксамер 188) коммерчески доступен от CRODA. При получении среды высвобождения используют фосфатно-солевой буфер Дульбекко (PBS), гиалуроновую кислоту (HA) и додецилсульфат натрия (SDS), коммерчески доступные от Sigma-Aldrich.

Витамин E (DL- α -токоферол) коммерчески доступен от BASF.

Сиролимус коммерчески доступен от Althea через Santen Pharmaceutical Company.

Пример 1

Обращаясь к таблицам 1 и 2 ниже, растворимость сиролимуса была испытана при комнатной температуре в растворителях и в смесях бензилбензоата и этанола.

Таблица 1

Растворимость сиролимуса в водных средах и растворителях при температуре окружающей среды

Среда/растворитель	Растворимость, мг/мл
PBS, pH 7,4	Не обнаружена
PBS, 0,1% SDS, pH 7,4	0,23
PEG 400	10,7

Бензиловый спирт (BA)	≥ 387
N-метил-2-пирролидон (NMP)	≥ 284
Диметилсульфоксид (DMSO)	≥ 243
Пропиленгликоль	11,8
Касторовое масло	3,0
Этанол (EtOH)	48,5
Бензилбензоат (BB)	37,0

Таблица 2

Растворимость сиролимуса в бензилбензоате/этаноле

Соотношение BB/EtOH	Растворимость, мг/мл
7	162,9
9	125,2
16	90,1
18	85,6

Обратившись к таблице 4 ниже, сиролимус (SRL) растворили в различных растворителях и провели испытание на концентрацию через 8 дней при комнатной температуре. Образцы были защищены от света, но подвергались воздействию влажности окружающей среды.

Испытание на химическую устойчивость:

Около 2 мл препаратов сиролимуса поместили в соответствующие 2 мл обжимные герметичные стеклянные флаконы при влажности окружающей среды и хранили при 5°C и 25°C, защищенными от воздействия света. Образцы проанализировали с использованием ВЭЖХ для определения концентрации сиролимуса. Инструмент и параметры ВЭЖХ были следующими:

Колоночный термостат	Блок термостатируемой колонки Agilent 1100
Насос	Четвертичный градиентный насос со встроенным вакуумным дегазатором Agilent 1100
Детектор	Ультрафиолетовый или диодный детектор Agilent 1100
Охлажденный автоматический пробоотборник	Agilent 1100
Колонка	YMC ODS-AQ, 4,6×250мм

Мобильная фаза:

A: 20 mM формиата аммония при pH 4,0

B: Ацетонитрил

Таблица градиентов

Время, минуты	0	18	40	45	50	51	60
% B	65	65	70	90	90	65	65

Скорость потока, мл/мин	0,5	0,5	1,0	1,0	1,0	0,5	0,5
----------------------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Обнаружение: $\lambda=276$ нм

Температура колонки: 50°C

Получение препаратов с раствором сиролимуса:

Полимеры в массовых соотношениях, представленных в Таблице 5, растворили в растворителях/ смеси растворителей и перемешали до однородности. SAIB в массовых соотношениях, представленных в Таблице 5, добавили к растворам полимера/ растворителя и перемешали при 50°C до образования однородного раствора. Сиролимус с концентрацией от 3% мас. до 5% мас. растворили в каждом носителе.

Испытание на высвобождение лекарственного средства invitro:

В 5 мл среды высвобождения (PBS, содержащий 0,1% SDS или 0,05% НА), уравновешенной при 37°C, ввели препарат сиролимус в интервале между 50-100 мкл. Образцы поместили на орбитальный шейкер, вращающийся со скоростью 30 об/мин или 50 об/мин при 37°C. Отбор проб проводили посредством удаления всей среды высвобождения в разные моменты времени (например, через 1, 4, 8, 24 ч и вплоть до 50 дней для некоторых препаратов) и заменяя свежим раствором среды высвобождения, уравновешенным при 37°C. Были приняты меры, чтобы не трогать лекарственное депо-средство в процессе отбора проб. Образцы проанализировали с использованием ВЭЖХ для определения концентрации сиролимуса.

Пример 1 Результаты:

Растворимость сиролимуса в водных средах и растворителях:

Добавление 0,1% SDS повышает водорастворимость сиролимуса в PBS (таблица 1).

Растворимость сиролимуса увеличивалась в смесях из бензилбензоата/этанола по сравнению с растворимостью в бензилбензоате или этаноле. Как видно из таблицы 2, наибольшая растворимость наблюдалась, когда соотношение бензилбензоат/этанол составляло 7.

Химическая устойчивость сиролимуса в испытываемых средах высвобождения и совместимость с растворителями:

В таблице 3 показано состояние устойчивого равновесия в PBS, содержащем 0,1% SDS, для применения в качестве среды высвобождения для испытания на высвобождение лекарственного средства. Провели испытание на совместимость растворителей с сиролимусом. В таблице 4 показано восстановление сиролимуса после хранения в растворителях при комнатной температуре.

Таблица 3

Химическая устойчивость сиролимуса в испытываемой среде высвобождения лекарственного средства при 37°C

Буфер	Время, дней	Концентрация, мкг/мл	% Остаточного лекарственного средства	% Остаточного лекарственного средства, включая все пики деградации
PBS, 0,1% SDS	T0	5,44	-	-
	4	4,47	82,2	93,8
PBS, 0,1% SDS, 0,01% ВНТ	T0	5,72	-	-
	4	4,70	82,1	90,6

Таблица 4

Химическая устойчивость сиролимуса в растворителях

Растворитель	Теоретическая концентрация, мг/мл	Концентрация мг/мл, 8 дней при RT	% Восстановленного SRL на основе теоретической концентрации
Этанол (EtOH)	27,7	28,2	101,8
PEG 400	Образец растворимости с избытком твердого вещества	10,7	104,9 ¹
Бензилбензоат (BB)	22,1	22,3	101,8
Бензиловый спирт (BA)	43,1	42,3	98,1
N-метил-2-пирролидон (NMP)	32,9	30,3	92,1
Диметилсульфоксид (DMSO)	30,3	30,9	101,9

¹ На основе анализируемого значения T0

Оценка прототипных препаратов:

Препараты с раствором сиролимуса имели низкую вязкость (инъекцируемые через иглы 27G и 30G). Испытание на высвобождение лекарственного средства invitro в PBS, 0,1% SDS показало

высвобождение лекарственного средства в течение ≥ 50 дней при 37°C (Фиг. 1a, 1b и 1c) и ≥ 18 дней в НА, Фиг. 2 (испытание провели только для композиции C115). На Фиг. 1 в композиции C105b использовался носитель V105, но концентрация сиролимуса составляла 4,5% мас.

Данные в таблице 6 показывают, что сиролимус стабилен в препаратах, подверженных воздействию влажности окружающей среды, в течение минимум 2 месяцев при 25°C и 5°C , за исключением препаратов, содержащих NMP (C107, C108 и C110). Хранение при 25°C и 5°C является предпочтительным условием для коммерческих продуктов. Для предпочтительной композиции по данному раскрытию нет необходимости хранить препараты сиролимуса в инертных условиях и/или при температурах ниже нуля.

Были изготовлены носители и фармацевтические композиции, приведенные ниже в таблицах 5 и 6.

Таблица 5

Носители, содержащие SAIB

Препараты носителя	Композиция носителей (массовая доля)
V101	SAIB/BA/PLA (10/80/10)
V102	SAIB/BA/BB/PLA (10/40/40/10)
V103	SAIB/BB/EtOH/PLGA (10/70/10/10)
V104	SAIB/BA/PLGA (10/80/10)
V105	SAIB/BA/BB/PLGA (10/40/40/10)
V106	SAIB/BA/PLA (10/70/20)
V107	SAIB/NMP/PLA (10/70/20)
V108	SAIB/PEG 400/NMP/PLA (10/20/50/20)
V109	SAIB/PEG 400/BA/PLA (10/20/50/20)
V110	SAIB/PG/NMP/PLA (10/20/50/20)
V111	SAIB/PG /BA/PLA (10/20/50/20)
V112	SAIB/BA /BB/PLA (10/60/10/20)
V113	SAIB/HMP/BA/PLA (10/40/30/20)
V114	SAIB/BA/PCL (10/85/5)
V115	SAIB/BB/PEG400/ EtOH/PLA (10/40/43/2/5)
V116	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)

V117	SAIB/BB/DMSO/PLGA (10/75/10/5)
V118	SAIB/PEG400/DMSO/PLGA (10/50/35/5)
V119	SAIB/BB/DMSO (60/35/5)
V120	SAIB/PEG400/DMSO (46,4/23,0/30,6)
V121	SAIB/BB/PEG400/DMSO/PLGA (9,6/38,4/41,2/6,0/4,8)
V122	SAIB/BB/PEG400/DMSO (14,7/39,1/42,1/4,1)
V123	SAIB/BB/EtOH/PCL (15/78/5/2)
V124	SAIB/BB/PEG 400/EtOH (50/25/20/5)
V125	SAIB/BB/PEG 400/EtOH (50/33/15/2)
V126	SAIB/BB/PEG 400/EtOH (45/35/15/5)

Таблица 6

Фармацевтические композиции, содержащие SAIB

Препараты фармацевтических композиций	Фармацевтическая композиция (массовая доля)
C101	SAIB/BA/PLA/SRL (9,7/77,6/9,7/3)
C102	SAIB/BA/BB/PLA/SRL (9,7/38,8/38,8/9,7/3)
C103	SAIB/BB/EtOH/PLGA/SRL (9,7/67,9/9,7/9,7/3)
C104	SAIB/BA/PLGA/SRL (9,7/77,6/9,7/3)
C105	SAIB/BA/BB/PLGA (9,7/38,8/38,8/9,7/3)
C106	SAIB/BA/PLA/SRL (9,7/67,9/19,4/3)
C107	SAIB/NMP/PLA/SRL (9,7/67,9/19,4/3)
C108	SAIB/PEG 400/NMP/PLA/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)
C109	SAIB/PEG 400/BA/PLA/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)
C110	SAIB/PG /NMP/PLA/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)
C111	SAIB/PG /BA/PLA/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)
C112	SAIB/BA/BB/PLA/SRL (9,7/58,2/9,7/19,4/3)
C113	SAIB/NMP/BA/PLA/SRL (9,7/38,8/29,1/19,4/3)
C114	SAIB/BA/PCL/SRL (9,7/82,4/4,9/3)
C115	SAIB/BB/PEG400/ (9,7/38,8/41,7/1,9/4,9/3) EtOH/PLA/SRL
C116	SAIB/BB/ EtOH/SRL (48,5/43,6/4,9/3)
C117	SAIB/BB/DMSO/PLGA/SRL (9,7/72,7/9,7/4,9/3)

C118	SAIB/PEG400/DMSO/PLGA/SRL (9,7/48,5/33,9/4,9/3)
C119	SAIB/BB/DMSO/SRL (58,2/33,9/4,9/3)
C120	SAIB/PEG400/DMSO/SRL (45/22,3/29,7/3)
C121	SAIB/BB/PEG400/DMSO/PLGA/SRL (9,3/37,2/40/5,8/4,7/3)
C122	SAIB/BB/PEG400/DMSO/SRL (14,3/37,9/40,8/4,0/3)
C123	SAIB/BB/EtOH/PCL/SRL (14,5/75,6/4,9/2/3)
C124	SAIB/BB/PEG 400/EtOH/SRL (48,5/24,2/19,4/4,9)
C125	SAIB/BB/PEG 400/EtOH/SRL (48,5/32/14,6/1,9/3)
C126	SAIB/BB/PEG 400/EtOH/SRL (43,6/34/14,5/4,9/3)

Таблица 7

Химическая устойчивость в прототипных препаратах

Фармацевтическая композиция Препараты	Время, недели	% SRL Остаточный при 5°C	% SRL Остаточный при 25°C
C101	9	-	-
C102		95,2	90,4
C103		95,8	93,7
C104		95,2	86,8
C105		95,9	90,1
C106	7	94,9	92,5
C107		78,6	15,1
C108		85,9	15,0
C109		95,5	93,9
C110		95,8	63,7
C111		96,4	93,9
C112	4	97,7	90,9
C113		97,1	96,8
C114	95,3	92,0	
C115	18	98,3	90,9
C116	2	97,7	97,7
C117	2	98,0	96,0
C118	2	98,0	94,7
C119	2	97,7	98,4
C120	2	-	99,7
C121	1	-	99,6
C122	1	-	99,9
C123	-	-	-

Пример 2

Получение препаратов с раствором сиролимуса:

Полоксамер 188 растворили в смеси бензилбензоата и этанола (массовые соотношения приведены в таблице 8) и перемешали до однородности. Добавили SAIB (с массовыми соотношениями, приведенными в таблице 8) и перемешали при 50°C до образования однородного раствора. После охлаждения раствора добавили триацетин или ацетил-триэтилцитрат (массовые соотношения приведены в таблице 8) и тщательно перемешали. Сиролимус весом от 3% мас. до 4,5% мас. растворили в каждом носителе.

Испытание на химическую устойчивость:

Около 2 мл препаратов сиरोлимуса поместили в соответствующие 2 мл обжимные стеклянные флаконы с закрытой пробкой при влажности окружающей среды и хранили их при 5°C и 40°C, защищенными от воздействия света.

Пример 2 Результаты:

Испытание *in vitro*:

Испытанные композиции препаратов приведены в таблице 9.

Таблица 8

Композиция носителей, содержащих Полоксамер 188

Препараты носителя	Композиция носителей (массовая доля)
V201	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (30/64/5/1)
V202	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/Полоксамер 188 (40/40/5/15/0,2)
V203	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (15/79/5/0,2)
V204	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (45/49/5/1)
V205	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/Полоксамер 188 (30/49/5/15/1)
V206	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (49/45/5/1)
V207	SAIB/BB/EtOH/Ацетил-триэтилцитрат АТЕС/ Полоксамер 188 (1/45/5/48/1)
V208	SAIB/BB/EtOH/триацетин/ Полоксамер 188 (10/40/5/44/1)
V209	SAIB/BB/EtOH/АТЕС/ Полоксамер 188 (10/40/5/44/1)
V210	SAIB/BB/EtOH/АТЕС/ Полоксамер 188 (40/40/5/14/1)

V211	SAIB/BB/EtOH/ATEC/ (1/45/5/48/1)	Полоксамер	188
------	-------------------------------------	------------	-----

Таблица 9

Композиция препаратов, содержащих Полоксамер 188

Фармацевтическая композиция Препараты	Композиция препаратов (массовая доля)
C201	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (29,1/62/4,9/1/3)
C202	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/Полоксамер 188/SRL (38,7/38,7/4,9/14,5/0,2/3)
C203	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (14,4/77,5/4,9/0,2/3)
C204	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (43,6/47,5/4,9/1/3)
C205	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/Полоксамер 188/SRL (29,1/47,5/4,9/14,5/1/3)
C206	SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (47,5/43,6/4,9/1/3)
C207	SAIB/BB/EtOH/Ацетил-триэтилцитрат ATEC/Полоксамер 188/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)
C208	SAIB/BB/EtOH/триацетин/ Полоксамер 188/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)
C209	SAIB/BB/EtOH/ATEC/ Полоксамер 188/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)
C210	SAIB/BB/EtOH/ATEC/ Полоксамер 188/SRL (38,8/38,8/4,9/13,6/1/3)
C211	SAIB/BB/EtOH/ATEC/ Полоксамер 188/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)

В таблице 10 представлено сравнение данных химической устойчивости препаратов с и без Полоксамера.

Таблица 10

Химическая устойчивость сиролимуса

в обработанных раствором препаратах через 2 недели

Препараты из фармацевтических композиций	Остаточный % SRL при 5°C	Остаточный % SRL при 40°C
C116 (без Полоксамера 188)	100,3	86,1
C204 (1% Полоксамера 188)	101,0	94,3

Пример 3

Испытание на вязкость:

Вязкость носителей была измерена с использованием программируемого реометра Brookfield DVIII+. Измерения проводились с использованием конуса и пластины с шпинделем CPE-52. Вязкость измеряли при $25 \pm 0,5^\circ\text{C}$, поддерживаемой посредством охлажденной водяной бани Brookfield TC-602D программируемого контроллера.

Испытание на химическую устойчивость

Около 2 мл препаратов сиролимуса поместили в соответствующие 2 мл обжимные герметичные стеклянные флаконы при влажности окружающей среды и хранили при 5°C , 25°C и 40°C , защищенными от воздействия света.

Получение препаратов

1% Поллоксамер 188 растворили в смеси бензилбензоата и этанола (см. таблицу 13) и перемешали до однородности. Добавили SAIB (с соотношениями, приведенными в таблице 13) и перемешали при 50°C до образования однородного раствора. После охлаждения раствора до комнатной температуры добавили PEG 400 или ацетилтрибутилцитрат (соотношения приведены в таблице 13) и тщательно перемешали. Добавили витамин E и тщательно перемешали. Добавили сиролимус с концентрацией 3% и перемешали до полного растворения.

Композиции, приведенные в таблице 11, оценили на вязкость, химическую устойчивость и высвобождение сиролимуса (до 24 часов) в водной среде для высвобождения. Эти композиции имели низкую вязкость, как показано в таблице 12.

Таблица 11

Фармацевтическая композиция Препарат	Композиция препаратов, (массовая доля)
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46,5/43,6/4,9/1/1/3)
C302	SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47,5/43,6/4,9/1/3)
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)
C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)

Дальнейшая оценка препарата ацетил-трибутиловый цитрат (АТВС) С304	
Влияние SAIB (0, 10%)	C305 BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43,6/4,9/47,7/1/3)
	C306 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (9,7/38,8/4,9/44,7/1/3)
Влияние PLXM (1%)	C307 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL (1/42,7/4,9/46,5/1/1/3)
Влияние витамина E (0, 10%)	C308 SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43,6/4,9/47,9/3)
	C309 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38,8/4,9/42,7/9,7/3)

Таблица 12

Препарат фармацевтической композиции	Композиция носителя (массовая доля)	Вязкость, сП	
		Скорость сдвига, 1/с	Вязкость, сП
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE (48/45/5/1/1)	50	41
		362	43
C302	SAIB/BB/EtOH/VE (49/45/5/1)	46	45
		340	46
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE (10/40/5/44/1)	80	29
		500	29
C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE (1/45/5/48/1)	200	11
		500	11
C305	BB/EtOH/ATBC/VE (45/5/49/1)	200	11
		500	12
C306	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE (10/40/5/44/1)	150	14
		500	14
C307	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PL XM (1/44/5/48/1/1)	156	13
		500	15
C308	SAIB/BB/EtOH/ATBC (1/45/5/49)	200	11
		500	11
C309	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE (1/40/5/44/10)	160	14
		500	14

Химическая устойчивость препаратов сиролимуса после 1 и 2 недель хранения при 5°C, 25°C и 40°C приведена в таблице 13.

Таблица 13

Композиция препарата	Композиция носителя (массовая доля)	Темп. °C	Время, недели	% SRL	% Остаточн ого SRL
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46,5/43,6/4,9/1/1/3)	Нет данных	T0	3,0 8	100,0

		5	2	3,0 8	100,0
		25	2	3,0 4	98,7
		40	1	2,9 2	94,8
			2	2,8 0	90,9
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)	Нет данных	T0	3,0 5	100,0
		5	2	3,0 3	99,3
		25	2	3,0 4	99,7
		40	1	3,0 3	99,3
2	3,0 5		100,0		
C302	SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47,5/43,6/4,9/1/3)	Нет данных	T0	3,0 8	100,0
		5	2	3,0 8	100,0
		25	2	-	-
		40	1	3,0 9	100,3
2	3,0 6		99,4		
C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)	Нет данных	T0	3,1	100,0
		5	2	3,0 8	99,4
		25	2	-	-
		40	1	3,1 0	100,0
2	3,0 4		98,1		
C305	BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43,6/4,9/47,7/1/3)	Нет данных	T0	3,1	100,0
		5	2	3,1	100,0
		25	2	3,0 7	99,0
		40	1	3,0 2	97,4
2	3,0 1		97,1		
C306	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (9,7/38,8/4,9/44,7/1/3)	Нет данных	T0	3,0 8	100,0
		5	2	3,0 7	99,7
		25	2	3,0 5	99,0
		40	1	3,0 3	98,4
2	3,0 1		97,7		
C307	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLX	Нет	T0	3,0	100,0

	M/SRL (1/42,7/4,9/46,5/1/1/3)	данных		8	
		5	2	3,1	100,7
		25	2	3,0 8	100,0
		40	1	3,0 5	99,0
2	3,0 3		98,4		
C308	SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43,6/4,9/47,9/3)	Нет данных	T0	3,0 8	100,0
		5	2	3,0 7	99,7
		25	2	2,8 5	92,5
		40	1	2,8 1	91,2
2	2,7 8		90,3		
C309	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38,8/4,9/42,7/9,7/3)	Нет данных	T0	3,0 6	100,0
		5	2	3,1	101,3
		25	2	3,0 5	99,7
		40	1	3,0 3	99,0
2	3,0 1		98,4		

Сводные показатели химической устойчивости препаратов сиролимуса после хранения в течение 2 недель при 40°C, а также % кумулятивного высвобожденного сиролимуса через 24 часа в PBS, содержащем 0,1% SDS при 37°C, приведены в таблицах 14 и на Фиг. 3.

Таблица 14а

Фармацевтическая композиция Препарат	Композиция препаратов, (массовая доля)	% Восстановле ния 2 недели при 40°C	% Кумулятивного высвобожденно го сиролимуса через 24 часа
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/ SRL (46,5/43,6/4,9/1/1/3)	90,9	15,2
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/ 3)	100,0	22,5*
C302	SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47,5/43,6/4,9/1/3)	99,4	47,7
C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/ SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)	98,1	51,6

*Значение может быть занижено из-за возможного осаждения в депо

Таблица 14b

Дальнейшая оценка АТВС препарата С304			% Восстановления сиролимуса 40°C, 2 недели	% Кумулятивного высвобожденного сиролимуса через 24 часа
Влияние SAIB (0, 1%, 10%)	C305 (0% SAIB)	BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43,6/4,9/47,7/1/3)	97,1	39,3
	C304 (1% SAIB)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)	98,1	51,6
	C306 (10% SAIB)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (9,7/38,8/4,9/44,7/1/3)	97,7	43,6
Влияние PLXM (1%)	C304 (0% PLXM)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)	98,1	51,6
	C307 (1% PLXM)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL (1/42,7/4,9/46,5/1/1/3)	98,4	20,4
Влияние витамина Е (0, 1%, 10%)	C308 (0% витами на Е)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43,6/4,9/47,9/3)	90,3	NT
	V304 (1% витами на Е)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)	98,1	51,6
	C309 (10% витами на Е)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38,8/4,9/42,7/9,7/3)	98,4	NT

VE - Витамин Е

NT - не испытано

По мере увеличения количества HVLCM вязкость композиции в целом повышалась. Например, по мере увеличения количества SAIB с 1% до 49%, вязкость композиции повысилась с 11 до 46 сП. Количество HVLCM, например, SAIB, как представляется, не влияет на химическую устойчивость сиролимуса. Количество HVLCM, например, SAIB, как представляется, лишь незначительно влияет на начальную скорость высвобождения лекарственного средства (например, сиролимуса). В присутствии АТВС, SAIB (1-10% мас.), по-видимому, практически не влияет на химическую устойчивость

Полимер, например, поллоксамер, по-видимому, снижает скорость первоначального высвобождения лекарственного средства

in vitro, например, сиролимуса. Полимер, например, полоксамер с 1% мас., по-видимому, не влияет на вязкость композиции. В препаратах, содержащих АТБК, 1% витамина Е в присутствии 1% полоксамера, по-видимому, практически не влияет на повышение химической устойчивости.

Среди оцененных усиливающих химическую устойчивость агентов, токоферол (например, витамин Е) оказался наиболее эффективным усиливающим химическую устойчивость агентом для сиролимуса. Токоферол, по-видимому, повышал устойчивость сиролимуса в присутствии АТВС, с или без полоксамера. Увеличение витамина Е от 1% мас. до 10% мас. в дальнейшем, по-видимому, значительно не улучшает химическую устойчивость.

Пример 4. ФК исследование *in vivo*

Были приготовлены фармацевтические композиции, содержащие компоненты и количества, приведенные в таблице 15.

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксibuпрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили одноразовую билатеральную интравитреальную инъекцию 20 или 30 микролитров препарата. Кроликов подвергли эвтаназии через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и 6 месяцев после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

Таблица 15

Испытуемые препараты для первого ФК исследования кролика

C402 (3%)	SAIB/BB/EtOH/PLXM (45/49/5/1)	3% мас. сиролимуса 43,7% мас. SAIB 47,5% мас. BB 4,8% мас. EtOH 1% мас. PLXM	0,6 мг (20 мкл/глаз)	оболочка- сетчатка) 1, 3, 6 мес.
C403 (3%)	SAIB/BB/PEG400/EtOH /PLXM (30/49/15/5/1)	3% мас. сиролимуса 29,1% мас. SAIB 47,5% мас. BB 14,6% мас. PEG400 4,8% мас. EtOH 1% мас. PLXM	0,6 мг (20 мкл/глаз)	
C404 (3%)	SAIB/BB/PEG400/EtOH (30/50/15/5)	3% мас. сиролимуса 29,1% мас. SAIB 48,5% мас. BB 14,6% мас. PEG400 4,8% мас. EtOH	0,6 мг (20 мкл/глаз)	
C405 (3%)	SAIB/BB/EtOH (15/80/5)	3% мас. сиролимуса 14,6% мас. SAIB 77,6% мас. BB 4,8% мас. EtOH	0,6 мг (20 мкл/глаз)	Кровь: такое же время, как указано выше
C406 (3%)	SAIB/BB/EtOH (1/94/5)	3% мас. сиролимуса 1% мас. SAIB 91,2% мас. BB 4,8% мас. EtOH	0,6 мг (20 мкл/глаз)	Стекловидное тело/RC: только 3 мес.
C407 (3%)	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)	3% мас. сиролимуса 48,5% мас. SAIB 43,7% мас. BB 4,8% мас. EtOH	0,9 мг (30 мкл/глаз)	Стекловидное тело/RC: только 3 мес.
C407 (3%)	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)	3% мас. сиролимуса 48,5% мас. SAIB 43,7% мас. BB 4,8% мас. EtOH	0,9 мг (30 мкл/глаз)	Стекловидное тело/RC (сосудистая оболочка- сетчатка) 1, 3, 6 мес.

Остаточные доли сиролимуса в жидкой части стекловидного тела приведены в таблице 16 (в расчете на 4-6 глаз). Концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке приведены в таблице 17 (в расчете на 3-6 глаз). Остаточные количества предложены в виде среднего значения \pm SD.

Таблица 16

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Остаточная доля сиролимуса (%)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С401	3	0,6 мг/ 20 мкл/ глаз	70,3±6,8	13,2±2,9	2,8±1,3
С404	3	0,6 мг/ 20 мкл/ глаз	47,1±11,1	7,7±3,0	0,8±0,3
С403	3	0,6 мг/ 20 мкл/ глаз	94,4±1,2	59,2±3,9	25,3±13,3
С402	3	0,6 мг/ 20 мкл/ глаз	105,5±5,0	60,7±6,3	23,2±1,0
С406	3	0,6 мг/ 20 мкл/ глаз	-	14,4±8,1	-
С405	3	0,6 мг/ 20 мкл/ глаз	-	2,2±1,8	-
С407	3	0,9 мг/ 30 мкл/ глаз	-	10,3±5,4	-
С407	3	0,9 мг/ 30 мкл/ глаз	91,8±3,6	73,3±9,9	30,0±11,1

Таблица 17

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке (нг/г)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С401	3	0,6 мг/20 мкл/глаз	248±92,3	156±50,1	551±218
С404	3	0,6 мг/20 мкл/глаз	414±243	126±93,9	164±69,9
С403	3	0,6 мг/20 мкл/глаз	281±147	320±255	3421±1980
С402	3	0,6 мг/20 мкл/глаз	385±157	269±41,4	4846±1957
С406	3	0,6 мг/20 мкл/глаз	-	262±269	-
С405	3	0,6 мг/20 мкл/глаз	-	65,5±103	-
С407	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	-	107±118	-
С407	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	896±484	445±113	413±92,4

На Фиг. 4 и 5 проиллюстрированы данные за период 6 месяцев по количеству сиролимуса, оставшегося в депо, и по концентрации сиролимуса в жидкой части стекловидного тела.

Препараты, обозначенные как С401 и С407, были изготовлены с одинаковыми компонентами и их соотношениями в отдельных случаях. Как приведено в таблицах 16 и 17 и на Фиг. 4 и 5, происходило

варьирование в профилях высвобождения сиролимуса препаратов С401 и С407, имеющих носитель, состоящий из SAIB, BB и EtOH.

Пример 5: ФК исследование in vivo

Были приготовлены фармацевтические композиции, содержащие компоненты и количества, приведенные в таблице 18.

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили одноразовую билатеральную интравитреальную инъекцию 20 или 30 микролитров препарата. Кроликов подвергли эвтаназии через 1 месяц, 2 месяца, 3 месяца и 6 месяцев после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

Таблица 18

Препарат (API% мас.)	Компонент носителя	Состав препаратов (массовая доля)	Доза	Задача	Период оценки (время выборки)
С501 (3% мас.)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/PLXM/VE (1/45/5/47/1/1)	3% мас. сиролимуса 1% мас. SAIB 43,6% мас. BB 4,8% мас. EtOH 45,6% мас. ATEC 1% мас. PLXM 1% мас. VE	0,9 мг/ глаз 30 мкл	оценить влияние поллоксамера (PLXM) и витамина E (VE)	Кровь: 2, 24 часа 3, 7, 14 дней 1, 2, 3, 6 мес. Стекловидное тело/RC: 1, 3, 6 мес.
С502 (3% мас.)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/PLXM (40/40/5/14/1)	3% мас. сиролимуса 38,8% мас. SAIB 38,8% мас. BB 4,8% мас. EtOH 13,6% мас. ATEC 1% мас. PLXM	0,9 мг/ глаз 30 мкл	оценить влияние PLXM	
С503 (4,5% мас.)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/PLXM (1/45/5/48/1)	4,5% мас. сиролимуса 1% мас. SAIB 43% мас. BB 4,7% мас. EtOH 45,8% мас. ATEC 1% мас. PLXM	1,35 мг/ глаз 30 мкл	оценить влияние PLXM и низкого уровня SAIB	
С504 (4,5% мас.)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/VE (1/45/5/48/1)	4,5% мас. сиролимуса 1% мас. SAIB 43% мас. BB 4,7% мас. EtOH 45,8% мас. ATEC 1% мас. VE	1,35 мг/ глаз 30 мкл	оценить влияние VE и низкого уровня SAIB	

C505 (3% мас.)	SAIB/BB/EtOH/PLXM (45/49/5/1)	3% мас. сиролимуса 43,7% мас. SAIB 47,5% мас. BB 4,8% мас. EtOH 1% мас. PLXM	0,9 мг/глаз 30 мкл	контроль	
C506 (2% мас.)	PEG400/EtOH (95/5)	2% мас. сиролимуса 93,1% мас. PEG 4,9% мас. EtOH	0,44 мг/глаз 20 мкл	контроль	Кровь: 2, 24 часа 3, 7, 14 дней 1, 2 мес. Стекловидное тело/RC: 1, 2 мес.

В таблице 19 приведена остаточная доля сиролимуса в депо внутри стекловидного тела. В таблице 20 приведена концентрация сиролимуса в сетчатке/сосудистой оболочке. Количества выражены в виде среднего значения \pm SD (в расчете на 2-4 глаза).

Таблица 19

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (%мас./мас.)	Доза	Остаточная доля сиролимуса (%)			
			1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
C505	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	82,4 \pm 1,4	-	72,7 \pm 4,3	33,8
C501	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	83,3 \pm 2,8	-	61,4 \pm 4,1	55,3
C502	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	65,3 \pm 34,9	-	58,1 \pm 2,7	31,3 \pm 3,6
C503	4,5	1,35 мг/30 мкл/глаз	64,6 \pm 6,0	-	58,8 \pm 18,3	23,0 \pm 11,3
C504	4,5	1,35 мг/30 мкл/глаз	61,9 \pm 6,8	-	63,8 \pm 2,6	56,2 \pm 15,2
C506	2	0,44 мг/20 мкл/глаз	18,5 \pm 13,2	9,3 \pm 6,0	-	-

Таблица 20

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (%мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/г)			
			1 месяц	2 месяца	3 месяца	6 месяцев
C505	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	406 \pm 338	-	549 \pm 381	201
C501	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	406 \pm 386	-	536 \pm 460	284
C502	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	302 \pm 183	-	507 \pm 238	609 \pm 733
C503	4,5	1,35 мг/30 мкл/глаз	1839 \pm 531	-	617 \pm 415	126 \pm 102
C504	4,5	1,35 мг/30 мкл/глаз	754 \pm 662	-	341 \pm 109	1060 \pm 928
C506	2	0,44 мг/20 мкл/глаз	719 \pm 359	644 \pm 505	-	-

На Фиг. 6 и 7 проиллюстрированы данные за период 6 месяцев по количеству сиролимуса, оставшегося в депо, и по концентрации сиролимуса в жидкой части стекловидного тела.

Уровни сиролимуса в крови измеряли с интервалом в 30 дней. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 8.

Пример 6: ФК исследование in vivo

Используемые растворители: SAIB и ацетил-трибутилцитрат (например, коммерчески доступный от Sigma-Aldrich), бензилбензоат и этанол (99,5) (например, коммерчески доступный от Nacalai Tesque, Inc.), витамин E (например, коммерчески доступный от Riken Vitamin).

Сиролимус является коммерчески доступным из ряда источников, в том числе от SantenPharmaceuticalCompany.

Получение препаратов с раствором сиролимуса:

В стандартной бутылке измерили 240 мг сиролимуса и растворили посредством добавления 4,4 мл предварительно смешанного SD/BB/EtOH (10/40/5, об./об./об.), 3,6 мл предварительно смешанного BB/EtOH (40/5, об./об.) или 3,68 мл предварительно смешанного VitE/BB/EtOH (1/40/5, об./об./об.). Затем добавили, соответственно, 3,6 мл, 4,4 мл или 4,32 мл ацетил-трибутилцитрата и смешали, получив таким образом препарат SD/BB/EtOH/ATBC (10/40/5/45, об./об./об./об.), BB/EtOH/ATBC (40/5/55, об./об./об.) или VitE/BB/EtOH/ATBC (1/40/5/54, об./об./об./об.). Также была приготовлена контрольная композиция, содержащая EtOH/PEG400/SRL (4/92/4, мас./мас./мас.). Композиции и дозы приведены в таблице 21.

Таблица 21

Фармацевтическая композиция Препарат	Композиция носителей (массовая доля)	Концентрация каждого компонента в расчете на массу композиции (мас. %)	Доза
C601	EtOH/PEG400 (4/92)	4% мас. сиролимуса 4% мас. EtOH 92% мас. PEG400	0,88 мг/20 мкл/глаз
C602	SD*/BB/EtOH/AT BC	2,7% мас. сиролимуса	0,9 мг/30 мкл/глаз

	(10/40/5/45)	10,4% мас. SAIB* 40,6% мас. BB 3,6% мас. EtOH 42,8% мас. ATBC	
C603	BB/EtOH/ATBC (40/5/55)	2,7% мас. сиролимуса 40,9% мас. BB 3,6% мас. EtOH 52,8% мас. ATBC	0,9 мг/30 мкл/глаз
C604	VitE/BB/EtOH/ATBC (1/40/5/54)	2,7% мас. сиролимуса 40,9% мас. BB 3,6% мас. EtOH 51,9% мас. ATBC 0,9% мас. витамина E	0,9 мг/30 мкл/глаз

*SD: SAIB чистый для анализа

ФК исследование кролика после интравитреальной инъекции препаратов с раствором сиролимуса:

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили однократную билатеральную интравитреальную инъекцию 30 микролитров тестируемого препарата или 20 микролитров 4% сиролимуса в PEG400/EtOH (94/2). Кроликов подвергли эвтаназии через 4 недели и 12 недель после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в стекловидном теле определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 22 приведены остаточные количества дозы в депо внутри стекловидного тела.

Таблица 22

Фармацевтическая композиция Препарат	Доза	Остаточный (% от количества дозы)	
		4 недели	12 недель
C601	0,88 мг/20 мкл/глаз	40,3±19,9	BLQ
C602	0,9 мг/30 мкл/глаз	59,4±8,4	25,5±12,3
C603	0,9 мг/30	71,1±14,4	29,4±3,8

	мкл/глаз		
C604	0,9 мг/30 мкл/глаз	83,7±7,7	73,8±4,3

Среднее значение±SD (3-4 глаза) BLQ: Ниже нижнего предела количественной оценки

На Фиг. 9 проиллюстрированы данные за период 12 недель по количеству сиролимуса, оставшегося в депо. Поскольку депо не может быть отдельно извлечен из жидкой части стекловидного тела, количество сиролимуса, остающегося в депо, как предполагается в данном раскрытии, эквивалентно количеству сиролимуса в жидкой части стекловидного тела и депо в совокупности.

Пример 7: Фармацевтические композиции

Композиции получены так же, как в таблицах 23а и 23б. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержат сиролимус в концентрации 3 мг/мл.

Таблица 23а

	C701	C702	C703	C704	C705	C706	C707	C708	C709
SRL	3	3	3	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	0	1	48	45	1	10	1	48
BB	45	45	45	45	49	45	40	45	45
EtOH	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PLXM	1	1	-	1	1	1	-	-	1
PEG400	-	-	-	-	-	-	44	48	-
VE	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ATEC	47	48	48	-	-	-	-	-	-
TEC	-	-	-	-	-	47	-	-	-

Таблица 23б

	C710	C711	C712	C713	C714	C715
SRL	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	10	10	1	49	1
BB	45	40	40	44,5	45	45
EtOH	5	5	5	5	5	5
PLXM	1	1	1	0,5		
VE	1	1	1	1	1	1
ATBC						48
TEC	47					
Лаурилглицоль 90	-	43				
Керафил 30	-		43			
Лабрафак PG				48		

Пример 8

Оценочное испытание на способность к замедленному высвобождению:

Была оценена способность к непрерывному высвобождению лекарственного средства депо-композиции по данному раскрытию в организме животного.

Приготовление испытуемых препаратов:

В стандартных бутылках взвесили 240 мг сиролимуса, а затем его растворили посредством добавления 0,8 мл диметилсульфоксида, 7,2 мл ацетилтриэтилцитрата и смешали с последующей фильтрационной стерилизацией с использованием фильтра с размером пор 0,20 мкм, в результате чего получили препараты сравнительной композиции С801.

В стандартных бутылках взвесили 240 мг сиролимуса, а затем его растворили посредством добавления 3,6 мл бензилбензоата/этанола (объемное соотношение 40:5) или 3,68 мл витамина Е/бензилбензоата/этанола (объемное соотношение 1:40:5), которые были предварительно смешаны, добавили 4,4 мл или 4,32 мл ацетилтри-н-бутилцитрата и смешали с последующей фильтрационной стерилизацией с использованием фильтра с размером пор 0,20 мкм, в результате чего получали препараты С802 и С803.

Оценка фармакокинетики кролика:

С использованием шприца Гамильтона, снабженного иглой 30G, в глаз кролика альбиноса внутримышечно ввели 0,03 мл депо-препаратов С801 (сравнительный), С802 и С803. Через четыре недели и через двенадцать недель после введения, провели эвтаназию с анестетиком посредством внутривенного введения пентобарбитала натрия, а глазные яблоки энуклеировали. Энуклеированные глазные яблоки немедленно заморозили, а стекловидные тела собрали в состоянии, когда они содержали депо-препарат. В каждый момент времени сбора измеряли концентрацию сиролимуса в стекловидном теле с использованием LC-MS/MS и оценивали остаточное количество лекарственного средства после введения.

Результаты испытаний и анализ:

Результаты испытаний приведены в таблице 24.

Таблица 24

Формула		C801	C802	C803
Сиролимус		240 мг	240 мг	240 мг
Ацетил-три-н-бутилцитрат		–	4,4 мл	4,32 мл
Ацетил-триэтилцитрат		7,2 мл	–	–
Бензилбензоат		–	3,2 мл	3,2 мл
Диметилсульфоксид		0,8 мл		
Этанол		–	0,4 мл	0,4 мл
Витамин Е		–	–	0,08 мл
Остаточная скорость сиролимуса (%)	Через 4 недели	10,0	71,1	83,7
	Через 12 недель	0,2	29,4	73,8

Как показано в таблице 24, только 10,0% введенного количества сиролимуса осталось через четыре недели после введения для сравнительного препарата C801; при этом остался 71,1% введенного количества для препарата C802 и осталось 83,7% введенного количества для препарата C803.

В соответствии с приведенными выше результатами было подтверждено, что способность к замедленному высвобождению улучшается посредством данного депо-препарата.

Пример 9: Фармацевтические композиции и ФК исследование *in vivo*

Композиции получили так же, как в таблице 25. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержали сиролимус в концентрации 30 мг/г.

Таблица 25

	C901	C902	C903	C904	C905
SRL	3	3	3	3	3
SAIB	1	0	1	46,5	43,7
BB	43,6	43,7	43,7	43,7	47,5
EtOH	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
PLXM	1	1	–	1	1
VE	1	1	1	1	–
ATEC	45,6	46,5	46,5	–	–

ФК исследование кролика после интравитреальной инъекции препаратов с раствором сиролимуса:

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили однократную билатеральную интравитреальную инъекцию 30 микролитров тестируемого препарата.

Кроликов подвергли эвтаназии через 4 недели и 12 недель после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в стекловидном теле определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 26 приведены остаточные количества дозы в интравитреальных депо. На Фиг. 10 проиллюстрированы данные за период 6 месяцев, с участием препаратов С901-С905, по количеству сиролимуса, оставшегося в депо. Как отмечалось выше, количество сиролимуса, остающегося в депо, как предполагается в данном раскрытии, эквивалентно количеству сиролимуса в жидкой части стекловидного тела и депо в совокупности.

Таблица 26 (остаточные доли сиролимуса в жидкой части стекловидного тела)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Остаточное соотношение сиролимуса к первоначально введенному сиролимусу (%)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С901	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	88,8±6,4	65,8±8,9	26,9±5,9
С902	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	88,2±10,6	73,1±7,5	21,2±9,6
С903	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	93,3±5,6	79,3	54,8±19,8
С904	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	107,2±3,9	92,0±15,7	38,6±2,1
С905	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	114,4±6,4	94,8±9,1	34,2±1,3

В таблице 27 и на Фиг. 11 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препаратов С901-С905, по концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке.

Таблица 27 (концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/г)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С901	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1033±421	1721±1360	273±52,0
С902	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1418±975	1424±1612	486±424
С903	3	0,9 мг/30	3339±301	804	772±851

		мкл/глаз	6		
C904	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	510±185	1130±414	456±154
C905	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	584±381	1280±930	513±421

Уровни сиролимуса в крови измеряли с интервалами в 30 дней для препаратов C901–C905. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 12.

Пример 10:

Фармацевтические композиции и композиции для исследования PKin vivo были получены так же, как в таблице 28. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержали сиролимус в концентрации 30 мг/г.

Таблица 28

	C906	C907	C908	C909
SRL	3	3	3	3
SAIB	1	9,7	1	46,5
BB	43,7	38,8	43,7	43,7
EtOH	4,8	4,8	4,8	4,8
PLXM	1	–	–	1
PEG400	–	42,7	46,5	–
VE	1	1	1	1
TEC	45,6	–	–	–

ФК исследование кролика после интравитреальной инъекции препаратов с раствором сиролимуса:

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили однократную билатеральную интравитреальную инъекцию 30 микролитров тестируемого препарата. Кроликов подвергли эвтаназии через 4 недели и 12 недель после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в стекловидном теле определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 29 приведены остаточные количества дозы в депо внутри стекловидного тела. На Фиг. 13 проиллюстрированы данные за период 6 месяцев, с участием препаратов C906–C909, по количеству сиролимуса, оставшегося в депо. Как отмечалось выше,

количество сиролимуса, остающегося в депо, как предполагается в данном раскрытии, эквивалентно количеству сиролимуса в жидкой части стекловидного тела и депо в совокупности.

Таблица 29 (остаточные доли сиролимуса в жидкой части стекловидного тела)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Остаточное соотношение сиролимуса к первоначально введенному сиролимусу (%)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С906	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	82,8±9,9	67,7±12,0	30,0±30,7
С907	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	92,8±5,5	74,1±9,8	26,0±7,0
С908	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	94,4±8,4	75,8±21,9	25,9±14,0
С909	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	95,7±1,6	82,2±18,3	37,9±2,8

В таблице 30 и на Фиг. 14 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препаратов С906-С909, по концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке.

Таблица 30 (концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/г)		
			1 мес.	3мес.	6мес.
С906	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1614±1406	708±1008	905±616
С907	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	905±679	417±237	442±244
С908	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1080±334	466±227	261±229
С909	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1381±639	467±331	444±281

Уровни сиролимуса в крови были измерены с интервалами в 30 дней для препаратов С906-С909. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 15.

Пример 11: Фармацевтические композиции и ФК исследование *in vivo*

Композиции получили так же, как в таблице 31. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержали сиролимус в концентрации 30 мг/г.

Таблица 31

	C907	C908	C914	C915	C909
SRL	3	3	3	3	3
SAIB	9,7	1	47,5	1	46,5
BB	38,8	43,7	43,7	43,7	43,7
EtOH	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
PLXM	-	-	-	-	1
PEG400	42,7	46,5	-	-	-
VE	1	1	1	1	1
ATBC	-	-	-	46,5	-

ФК исследование кролика после интравитреальной инъекции препаратов с раствором сиролимуса:

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили однократную билатеральную интравитреальную инъекцию 30 микролитров тестируемого препарата. Кроликов подвергли эвтаназии через 4 недели и 12 недель после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в стекловидном теле определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 32 и на Фиг. 16 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препаратов C907-C909, C914 и C915 по количеству сиролимуса, оставшегося в стекловидном теле.

Таблица 32 (остаточные соотношения сиролимуса в жидкой части стекловидного тела)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Остаточное соотношение сиролимуса к первоначально введенному сиролимусу (%)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
C907	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	82,8±3,0	56,3	24,5±7,6
C908	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	86,9±1,8	63,4±18,0	34,4±5,3
C914	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	91,4±2,8	72,1±4,9	31,6±5,2
C915	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	82,7±14,3	73,7±6,0	36,3±24,6
C909	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	94,2±2,3	76,8±2,5	32,8±4,0

В таблице 33 и на Фиг. 17 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препаратов С907-С909, С914 и С915 по концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке.

Таблица 33 (концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/г)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С907	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	780±889	709	196±97,5
С908	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	263±198	441±73,7	276±55,1
С914	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1693±1653	1015±411	420±590
С915	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	2877±2668	769±160	393
С909	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	974±343	744±270	164±40,0

Уровни сиролимуса в крови были измерены с интервалами в 30 дней для препаратов С907-С909, С914 и С915. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 18.

Пример 12: Фармацевтические композиции и ФК исследование *in vivo*

Композиции получили так же, как в таблице 34. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержали сиролимус в концентрации 30 мг/г.

Таблица 34

	С914
SRL	3
SAIB	47,5
BB	43,7
EtOH	4,8
VE	1

ФК исследование кролика после интравитреальной инъекции препаратов с раствором сиролимуса:

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,5%). Кролики получили однократную билатеральную интравитреальную инъекцию 30 микролитров тестируемого препарата. Кроликов подвергли эвтаназии через 4 недели и 12 недель после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили

стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в стекловидном теле определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 35 и на Фиг. 19 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препарата С914, по количеству сиролимуса, оставшегося в стекловидном теле.

Таблица 35 (остаточные соотношения сиролимуса в жидкой части стекловидного тела)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Остаточное соотношение сиролимуса к первоначально введенному сиролимусу (%)		
			1 мес.	3 мес.	6 мес.
С914	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	124,2	74,8±1,1	31,7±1,5

В таблице 36 и на Фиг. 20 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препарата С914, по концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке.

Таблица 36 (концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/г)		
			1 месяц	3 месяца	6 месяцев
С914	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	705	1135±573	554±189

Уровни сиролимуса в крови были измерены с интервалами в 30 дней для препарата С914. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 21.

Пример 13

Композиции представлены в таблице 37. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержали сиролимус в концентрации в интервале между 10 и 35 мг/г.

Приготовление испытуемых препаратов:

Бензилбензоат, этанол и ацетил-три-н-бутилцитрат взвесили в бутылке и хорошо перемешали. Добавили витамин Е и перемешали. Добавили сиролимус в концентрациях, приведенных в таблице 37, раствор перемешали до полного растворения. Полученные растворы

стерильно отфильтровали с использованием стерильных фильтров с размером пор 0,2 мкм.

Таблица 37

Препарат	C1001	C1002	C1003	C1004	C1005	C1006
SRL	3	3	3	3	3,5	1
BB	38,8	39,7	35	81,5	38,6	39,6
EtOH	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,9
Ацетил три-н- бутилцитрат	52,4	52,4	52,4	9,7	52,1	53,5
VE	1	0,1	4,8	1	1	1

ФК исследование кролика после интравитреальной инъекции препаратов с раствором сиролимуса:

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали, и после этого оба глаза подвергли анестезии на поверхности посредством введения глазных капель оксибупрокаина гидрохлорид (0,4%). Кролики получили однократную билатеральную интравитреальную инъекцию 30 или 50 микролитров тестируемого препарата. Кровь собрали через аурикулярную артерию. Кроликов подвергли эвтаназии через 4 недели после введения. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили стекловидное тело и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в жидкой части стекловидного тела, в сетчатке-сосудистой оболочке и в цельной крови определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 38 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препаратов C1001-C1006, по количеству сиролимуса, оставшегося в жидкой части стекловидного тела.

Таблица 38 (остаточные доли сиролимуса в жидкой части стекловидного тела)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Остаточное соотношение сиролимуса к первоначально введенному сиролимусу (%)		
			1 мес.	3 мес.	6 мес.
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	79,1±9,6	67,3±12,4	49,7±12,3
C1002	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	78,9±10,8	73,6±21,6	70,1±33,2
C1003	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	73,6±7,9	75,4±13,9	31,4±12,0

C1005	3,5	1,05 мг/30 мкл/глаз	82,4±9,4	63,6±9,1	43,5±8,0
C1006	1	0,3 мг/30 мкл/глаз	78,4±8,5	0,3±6,7	46,4±6,1
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	83,4±3,2	78,5±13,5	60,1
C1001	3	1,5 мг/50 мкл/глаз	90,5±10,0	91,0±13,0	54,0±15,0
C1004	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	88,3±30,3	84,3±25,4	42,0±20,0

В таблице 39 приведены данные за период 6 месяцев, с участием препаратов C1001-C1006, по концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке.

Таблица 39 (концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (µг/г)		
			1 мес.	3 мес.	6 мес.
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,792±0,979	1,92	0,958± 0,900
C1002	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1,42	2,11±2,15	1,14± 0,402
C1003	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	3,77±2,89	3,05±2,19	1,99± 1,43
C1005	3,5	1,05 мг/30 мкл/глаз	1,54±1,74	1,54±0,414	1,31± 1,47
C1006	1	0,3 мг/30 мкл/глаз	1,88±1,55	0,325±0,263	0,558± 0,465
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	2,33±1,47	2,75	0,419
C1001	3	1,5 мг/50 мкл/глаз	2,52±1,70	2,84±2,50	1,48± 1,83
C1004	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	6,16	4,37±4,87	0,783± 0,964

Уровни сиролимуса в крови были измерены для препаратов C1001-C1006. Результаты представлены в таблице 40.

Таблица 40 (концентрация сиролимуса в цельной крови (нг/мл))

Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/мл)						
			0,083 дня	1 день	3 дня	7 дней	14 дней	28 дней	57 дней
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,487 ±0,08 3	0,905 ±0,59 7	0,437 ±0,48 8	0,366 ±0,18 5	0,228 ±0,05 2	0,389 ±0,19 1	0,752 ±0,12 9
C1002	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,713 ±0,29 2	1,18± 0,70	0,491 ±0,07 7	0,423 ±0,15 0	0,231 ±0,23 7	0,456 ±0,15 7	0,680 ±0,44 0
C1003	3	0,9 мг/30	0,731 ±0,43	0,910 ±0,43	0,691 ±0,28	0,391 ±0,20	0,383 ±0,21	0,548 ±0,15	0,728 ±0,22

		мкл/глаз	0	2	1	1	0	1	4
C1005	3,5	1,05 мг/30 мкл/глаз	0,873 ±0,24 8	0,994 ±0,85 6	0,526 ±0,27 3	0,402 ±0,16 1	0,461 ±0,13 7	0,530 ±0,13 6	0,776 ±0,33 2
C1006	1	0,3 мг/30 мкл/глаз	0,367 ±0,31 4	0,491 ±0,18 6	0,239 ±0,06 7	0,271 ±0,05 7	0,168 ±0,03 1	0,142 ±0,09 6	0,255 ±0,08 4
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,991 ±0,10 7	1,10± 0,02	0,541 ±0,11 6	0,539 ±0,04 6	0,403 ±0,04 7 ^a	0,563 ±0,09 8	0,799 ±0,10 1 ^b
C1001	3	1,5 мг/50 мкл/глаз	0,933 ±0,65 2	2,60± 0,46	1,19± 0,14	0,964 ±0,48 3	0,658 ±0,40 4 ^a	0,760 ±0,33 9	1,02± 0,58 ^b
C1004	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	1,02± 0,25	2,02± 0,37	0,689 ±0,30 8	0,520 ±0,14 5	0,321 ±0,06 7 ^a	0,389 ±0,10 2	0,559 ±0,02 4 ^b

a: 15 день

b: 56 день

Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Доза	Концентрация сиролимуса (нг/мл)			
			91 день	119 дней	147 дней	182 дня
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,598±0,265	0,555	0,480	0,551
C1002	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,437±0,245	0,650	0,463	0,416
C1003	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,276±0,220	0,739	0,481	0,381
C1005	3.,5,5	1,05 мг/30 мкл/глаз	0,536±0,263	0,656	0,380	0,257
C1006	1	0,3 мг/30 мкл/глаз	0,198±0,039	0,257	0,195	0,202
C1001	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,460±0,101	0,480 ^c	0,366	0,305
C1001	3	1,5 мг/50 мкл/глаз	0,677±0,347	0,768 ^c	0,599	0,683
C1004	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	0,869±0,351	1,31 ^c	1,05	1,65

c: 122 день

Пример 14. Фармацевтические композиции

Композиции получены так же, как в таблице 41. Количества эксципиентов выражены в виде массовой доли. Фармацевтические композиции содержат сиролимус в концентрации 30 мг/г.

Таблица 41

	C1101	C1102	C1103
SRL	3	3	3
SAIB	9,7	9,7	1
BB	38,8	38,8	43,2
EtOH	4,8	4,8	4,8
PLXM	1	1	0,5
VE	1	1	1
Лаурилгликоль 90	41,7	-	-

Керафил 30	-	41,7	-
Лабрафак PG	-	-	46,5

Пример 15: Смеси SAIB/витамин E

Получение смесей SAIB/витамин E:

SAIB растворили в витамине E (с массовыми соотношениями, приведенными в таблице 42), и смесь перемешали до однородности.

Испытание на плотность:

Около 2 мл смеси ввели в измеритель плотности для измерения плотности смеси при 25°C.

Как показано в таблице 42, плотность увеличивалась в зависимости от массового соотношения SAIB:витамин E. Кроме того, имелась линейная корреляция массового соотношения SAIB:витамин E и плотности при 25°C, как проиллюстрировано на Фиг. 22. Согласно уравнению линейной аппроксимации,

Плотность (при 25°C) = 0,0016 x (массовое соотношение SAIB:витамин E) + 0,9445,

массовое соотношение SAIB:витамин E составляет около 34,7% при плотности, составляющей 1. Таким образом, смесь может плавать в воде, когда массовое соотношение SAIB:витамин E ниже около 34,7%.

Жидкая часть стекловидного тела имеет чуть более высокую плотность, чем плотность воды (около 1,0053 г/мл) и, как правило, при температуре тела (37°C), а не при 25°C. Представленные депо-препараты, содержащие SAIB и витамин E, вводятся в жидкую часть стекловидного тела и высвобождают API и другие эксципиенты. К концу срока высвобождения депо состоит в основном из SAIB, витамина E и API, поскольку почти все другие эксципиенты были высвобождены. Если массовое соотношение SAIB:витамин E в депо-препарате составляет менее около 38%, то депо может плавать в жидкой части стекловидного тела, вызывая дискомфорт у пациентов.

Таблица 42

№ образца смеси	Массовое соотношение SAIB: витамин E (%)	Массовое соотношение витамин E:SAIB (%)	Всего (%)	Плотность при 25°C (г/см ²)
-----------------	--	---	-----------	---

1	0	100	100	0,9462
2	10	90	100	0,9588
3	25	75	100	0,9859
4	40	60	100	1,0049
5	50	50	100	1,0283

Пример 16: Композиции флуоцинолон ацетонида

Композиции, представленные в таблице 43, были получены посредством добавления 3% мас./мас. флуоцинолона к носителям. Результирующими препаратами были растворы с некоторым избытком твердого вещества. Количества эксципиентов в таблице 43 выражены в виде массовой доли.

Таблица 43. Препараты флуоцинолон ацетонида в носителях

	C1721	C1722	C1723
Флуоцинолон	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

Испытание флуоцинолоновых препаратов на высвобождение *in vitro*:

50 мкл препаратов инъецировали в 5 мл среду высвобождения (PBS, содержащий 0,2% SDS, уравновешенный при 37°C) с использованием 1 мл шприца Egel с иглой 23G. Образцы поместили на орбитальный шейкер, вращающийся со скоростью 50 оборотов в минуту при 37°C. В каждый момент времени 4,5 мл среды извлекали и заменяли свежими 4,5 мл. Были приняты меры, чтобы не трогать лекарственное депо-средство в процессе отбора проб. Образцы проанализировали с использованием ВЭЖХ для определения концентрации флуоцинолона. Изготовили три совершенно одинаковых образца. Профили высвобождения препаратов флуоцинолона проиллюстрированы на Фиг. 23.

Пример 17: Препараты триамцинолона

Композиции, представленные в таблице 44, были получены посредством добавления 3% мас./мас. триамцинолона к носителям. Результирующими препаратами были растворы с некоторым избытком

твердого вещества. Количества эксципиентов в таблице 44 выражены в виде массовой доли.

Таблица 44. Препараты триамцинолона в носителях

	C1724	C1725	C1726
Триамцинолон	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

Испытание триамцинолоновых препаратов на высвобождение *in vitro*:

50 мкл препаратов инъектировали в 5 мл среду высвобождения (PBS, содержащий 0,2% SDS, уравновешенный при 37°C) с использованием 1 мл шприца Egel с иглой 23G. Образцы поместили на орбитальный шейкер, вращающийся со скоростью 50 оборотов в минуту при 37°C. В каждый момент времени 4,5 мл среды извлекали и заменяли свежими 4,5 мл. Были приняты меры, чтобы не трогать лекарственное депо-средство в процессе отбора проб. Образцы проанализировали с использованием ВЭЖХ для определения концентрации триамцинолона. Изготовили три совершенно одинаковых образца. Профили высвобождения препаратов триамцинолона проиллюстрированы на Фиг. 24.

Пример 18: Препараты ибупрофена

Композиции, представленные в таблице 45, были получены посредством добавления 3% мас./мас. ибупрофена к носителям. Результатирующими препаратами были чистые растворы. Количества эксципиентов в таблице 45 выражены в виде массовой доли.

Таблица 45. Препараты ибупрофена в носителях

	C1727	C1728	C1729
Ибупрофен	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44

VE	1	1	1
TEC	-	47	-

Испытание препаратов ибупрофена на высвобождение *in vitro*:

50 мкл препаратов инъецировали в 5 мл среду высвобождения (PBS, содержащий 0,2% SDS, уравновешенный при 37°C) с использованием 1 мл шприца Ekel с иглой 23G. Образцы поместили на орбитальный шейкер, вращающийся со скоростью 50 оборотов в минуту при 37°C. В каждый момент времени 4,5 мл среды извлекали и заменяли свежими 4,5 мл. Были приняты меры, чтобы не трогать лекарственное депо-средство в процессе отбора проб. Образцы анализировали с помощью ВЭЖХ для определения концентрации ибупрофена. Изготовили три совершенно одинаковых образца. Профиль высвобождения препаратов ибупрофена проиллюстрирован на Фиг. 25.

Пример 19: Фармацевтические композиции

Композиции были получены, как показано в таблицах 46 и 47. Количества компонентов носителей выражены в виде массовых частей на 100 частей указанных композиций. Все композиции в таблицах 46 и 47 имеют концентрации сиролимуса, составляющие 30 мг/г.

Таблица 46

	C170 1	C170 2	C170 3	C170 4	C170 5	C170 6	C170 7	C170 8	C170 9	C171 0
SRL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	2	3	4	4,9	5,9	6,8	7,8	8,8	9,7
BB	43,7	42,7	41,7	40,7	39,8	38,8	37,9	36,9	35,9	35
PEG400	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5
EtOH	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
VE	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Таблица 47

	C171 1	C171 2	C171 3	C171 4	C171 5	C171 6	C171 7	C171 8	C171 9	C172 0
SRL	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	2	2,9	3,9	4,9	5,8	6,8	7,8	8,7	9,7
BB	90,2	89,2	88,3	87,3	86,3	85,4	84,4	83,4	82,5	81,5
EtOH	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
VE	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Пример 20: Фармацевтические композиции ФК исследование *in vivo*

Композиции были получены, как в таблице 48. Количества компонентов носителей выражены в виде массовых частей на 100

частей указанных композиций. Все композиции в таблице 48 имеют концентрации сиролимуса, составляющие 30 мг/г.

Таблица 48

	C1701	C1711
SRL	3	3
SAIB	1	1
BB	43,7	90,2
PEG	46,5	0
EtOH	4,8	4,8
VE	1	1

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали посредством внутривенного введения пентобарбитала натрия, и после этого глазные капли оксибупрокаина гидрохлорида (0,4%) ввели местно в оба глаза для терминальной анестезии. Кролики получили одноразовую билатеральную интравитреальную инъекцию 10 или 30 микролитров испытуемого препарата. Через ушную артерию собрали кровь. Кроликов подвергли эвтаназии через 1 месяц после введения препаратов. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили жидкую часть стекловидного тела и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в жидкой части стекловидного тела, сетчатке-сосудистой оболочке и в цельной крови определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 49 и на Фиг. 26 показаны данные за период 1 месяц с участием препаратов C1701 и C1711 для количества сиролимуса, оставшегося в жидкой части стекловидного тела.

Таблица 49 (остаточные доли сиролимуса в жидкой части стекловидных тел)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (% мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Остаточное соотношение сиролимуса через 1 месяц к первоначально введенному сиролимусу (%)
C1701	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	75,3±3,4
C1701	3	0,3 мг/10	84,1±3,8

		мкл/глаз	
C1711	3	0,9 мг/30 мкл/глаз	77,8±6,3
C1711	3	0,3 мг/10 мкл/глаз	78,4±4,1

В таблице 50 показаны данные за период 1 месяц участием препаратов C1701 и C1711 для концентрации сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке.

Таблица 50 (концентрация сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (%мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Концентрация сиролимуса в сетчатке-сосудистой оболочке за 1 месяц (нг/г)
C1701	3	0,9 мг/глаз/30 мкл	1302±1527
C1701	3	0,3 мг/глаз/10 мкл	334±7689
C1711	3	0,9 мг/глаз/30 мкл	9996±1527
C1711	3	0,3 мг/глаз/10 мкл	665±178

Уровни сиролимуса в крови измеряли в течение 30 дней для препаратов C1701 и C1711. Результаты проиллюстрированы на Фиг. 27.

Пример 21: Фармацевтические композиции ФК исследование *in vivo*

Композиции были получены, как в таблице 51. Количества компонентов носителей выражены в виде массовых частей на 100 частей указанных композиций.

Таблица 51

	C2101	C2102	C2103	C2104	C2105	C2106	C2107	C2108	C2109	C2110
SRL	3	3	1	0,30	3	3	1	0,3	0,2	2
SAIB	1	1	1	1	1	1	1	1	-	-
BB	44,5	44,6	44,6	44,9	91,1	91,2	92,1	92,7	-	-
PEG	46,6	46,6	47,5	47,9	-	-	-	-	95,8	94
EtOH	4,9	4,9	5	5	4,9	4,9	5	5	4	4
VE	0,2	0,03	1	1	0,2	0,03	1	1	-	-

Организм в целом самцов японских белых кроликов анестезировали посредством внутривенного введения пентобарбитала

натрия, и после этого глазные капли оксипрокаи́на гидрохлори́да (0,4%) ввели местно в оба глаза для терминальной анестезии. Кролики получили одноразовую билатеральную интравитреальную инъекцию 10 или 30 микролитров препаратов С2101-2108 или 20 микролитров препаратов С2109 и С2110. Через ушную артерию собрали кровь. Кроликов подвергли эвтаназии через 1 месяц после введения препаратов. Энуклеированные глаза вскрыли замороженными и отделили жидкую часть стекловидного тела и сетчатку-сосудистую оболочку. Количество сиролимуса в жидкой части стекловидного тела, сетчатке-сосудистой оболочке и в цельной крови определили с использованием жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией.

В таблице 52 и на фиг. 28 представлены данные за период 1 месяц с участием препаратов, перечисленных в таблице 51 для количества сиролимуса, оставшегося в жидкой части стекловидного тела.

Таблица 52 (остаточные доли сиролимуса в жидкой части стекловидных тел)

Фармацевтическая композиция Препарат	Концентрация сиролимуса (%мас./мас.)	Установка дозы (Установочное значение: вводимое количество сиролимуса)	Остаточное соотношение сиролимуса через 1 месяц к первоначально введенному сиролиму́су (%)
С2101	3	0,9мг/30мкл/глаз	92,4±7,4
С2102	3	0,9мг/30мкл/глаз	92,0±12,3
С2103	1	0,3мг/30мкл/глаз	66,3
С2104	0,3	0,09мг/30мкл/глаз	80,5±3,2
С2105	3	0,9мг/30мкл/глаз	90,5±9,1
С2106	3	0,9мг/30мкл/глаз	91,4±22,9
С2107	1	0,3мг/30мкл/глаз	86,9
С2108	0,3	0,09мг/30мкл/глаз	99,2±5,2
С2109	0,2	0,044 мг/20мкл/глаз	Н/О
С2110	2	0,44 мг/20мкл/глаз	27,6±17,1

Н/О: ниже предела обнаружения

VE	1	0,8	0,6	0,4	0,2	0	0,02	0,00 2
----	---	-----	-----	-----	-----	---	------	-----------

Эти композиции объемом 30 микролитров инъецировали в стеклянные флаконы объемом 4 мл, наполненные водой. Указанные образцы хранили при 37°C и 60°C и отбирали со временем. Аименно, из образцов после хранения отбирали 1 мл воды в качестве пробы воды. Кроме того, 7 мл ацетонитрила добавляли в оставшиеся 3 мл воды и депо, чтобы растворить депо в образце и довести объем до 10 мл. Около 1 мл образца, в котором был растворен депо, отбирали в качестве образца смеси. Количества сиролимуса в этих образцах определяли с использованием жидкостной хроматографии, а количество сиролимуса в депо определяли на основе количества в пробе воды и в образце смеси.

В таблице 55 и на Фиг. 30 представлены количества сиролимуса, оставшегося после хранения при 60°C.

Таблица 55

		Оставшийся сиролимус при 60°C (%)							
Препарат №		C2201	C2202	C2203	C2204	C2205	C2207	C2208	C2206
Время (день)	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	7	96,0	97,1	96,1	96,2	95,2	97,2	93,0	2,3
	14	88,0	88,0	89,3	89,6	89,9	93,1	14,6	0,0
	28	75,2	77,0	75,6	77,9	77,4	80,8	Н/О	Н/О

Н/О: ниже предела обнаружения

В таблице 56 и на Фиг. 31 представлены количества сиролимуса, оставшегося после хранения при 37°C.

Таблица 56

		Оставшийся сиролимус при 37°C (%)							
Препарат №		C2201	C2202	C2203	C2204	C2205	C2207	C2208	C2206
Время (день)	0	100	100	100	100	100	100	100	100
	7	100,0	103,0	102,2	101,2	101,7	99,4	98,5	93,3
	30	97,9	96,5	98,6	96,7	95,6	88,4	89,9	3,6
	90	101,9	98,3	99,0	99,7	93,6	97,7	98,0	0,0

Все композиции (фармацевтические средства и носители), описанные в предыдущих Примерах и сообщенные в данном раскрытии, могут быть использованы в доклинических и/или клинических исследованиях, включая исследования *in vitro*, исследования на животных и/или клинические исследования, любые из которых могут направлены на, например, свойства (например, скорость

высвобождения лекарственного средства), фармакокинетику, фармакодинамику, токсикологию, безопасность и/или эффективность. Указанные композиции могут быть терапевтически использованы в организме человека (клиническое применение) или животных (ветеринарное использование), в организме человека или животных, нуждающихся в такой терапии.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для применения в способе лечения болезни глаз у человека, при этом:

- указанная композиция содержит от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 5,1% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и от 0,01 до 1,5% мас. Витамина Е; а также

- указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в стекловидное тело субъекта в объеме, составляющем от 5 до 100 мкл без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

2. Композиция для применения по п. 1, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

3. Композиция для применения по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 43,4 до 44,2% мас. бензилбензоата, от 4,7 до 4,9% мас. этанола и от 46,2 до 47,0% мас. полиэтиленгликоля.

4. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 1% мас. Витамина Е.

5. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 1% мас. Витамина Е.

6. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит 0,5% мас. или менее витамина Е.

7. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит менее чем 0,1% мас. Витамина Е.

8. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 0,09% мас. Витамина Е.

9. Композиция для применения по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит около 3%

мас. сиролимуса, около 1% мас. SAIB, около 43,7% мас. бензилбензоата, около 4,8% мас. этанола, около 46,5% мас. Полиэтиленгликоля и около 1% мас. витамина Е.

10. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный полиэтиленгликоль представляет собой PEG400.

11. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

12. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

13. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в объеме, составляющем от 10 мкл до 30 мкл, в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

14. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в объеме, составляющем 19 мкл или ниже, в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

15. Указанная композиция для применения по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции в объеме, составляющем 51 мкл или выше, в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

16. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

17. Указанная композиция для применения по п. 16, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит.

18. Указанная композиция для применения по п. 16, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой диабетический отек желтого пятна.

19. Указанная композиция для применения по п. 16, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

20. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 2 месяцев.

21. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 3 месяцев.

22. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное инъектирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта происходит по меньшей мере через месяц после любого предыдущего введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта.

23. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное инъектирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело субъекта происходит по меньшей мере через два месяца после любого предыдущего введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта.

24. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанное инъектирование указанного объема указанной композиции в стекловидное тело

субъекта происходит по меньшей мере через три месяца после любого предыдущего введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта.

25. Указанная композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции одной дозой.

26. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанная композиция находится в виде лекарственной формы с однократной дозировкой, причем указанная лекарственная форма с однократной дозировкой включает в себя однократную дозу указанной композиции, которая равна объему указанной композиции, которую инъецируют указанным способом.

27. Указанная композиция для применения по п. 26, отличающаяся тем, что указанная однократная доза содержится в предварительно наполненном шприце или емкости, подходящей для перелива указанной однократной дозы в шприц.

28. Композиция для применения по любому из предшествующих пунктов, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанного объема указанной композиции из шприца, имеющего одну или большее количество из следующих характеристик:

(a) указанный шприц включает в себя стекло;

(b) указанный шприц включает в себя полимер, при этом указанный полимер необязательно включает в себя по меньшей мере один компонент, выбранный из указанных: циклический олефиновый полимер, циклический олефиновый сополимер и полипропилен;

(c) указанный шприц включает в себя металлический поршень, при этом указанный металлический поршень необязательно представляет собой поршень из нержавеющей стали; а также

(d) указанный шприц представляет собой шприц с наконечником-конусом типа «Люер».

29. Композиция, содержащая:

(i) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, полиэтиленгликоль, этанол и витамин Е в количествах по весу, как указано в любой из колонок А-Е:

Композиция	А	В	С	Д	Е
------------	---	---	---	---	---

Сиролимус	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1
SAIB	1,9-2,1	2,9-3,1	3,9-4,1	4,8-5,1	5,8-6,0
Бензилбензоат	42,4-44,0	41,4-43,0	40,4-42,0	39,5-41,0	38,5-40,0
Полиэтиленгликоль	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5
Композиция	F	G	H	I	
Сиролимус	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	
SAIB	6,7-7,0	7,7-8,0	8,7-9,0	9,6-10,1	
Бензилбензоат	37,6-39,0	36,6-38,0	35,6-37,0	34,7-36,0	
Полиэтиленгликоль	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	46,2-48,0	
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	

; или

(ii) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, этанол и витамин Е в количествах по весу, как указано в любой из колонок J-T:

Композиция	J	K	L	M	N
Сиролимус	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1
SAIB	0,9-1,1	1,9-2,1	2,8-3,0	3,8-4,0	4,8-5,1
Бензилбензоат	89,7-91,2	88,7-90,1	87,8-89,2	86,8-88,2	85,8-87,2
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5
Композиция	O	P	R	S	T
Сиролимус	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1	0,2-3,1
SAIB	5,7-6,0	6,7-7,0	7,7-8,9	8,6-9,0	9,6-10,0
Бензилбензоат	84,9-86,3	83,9-85,3	82,9-84,3	82,0-83,4	81,0-82,4
Этанол	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1	4,7-5,1
Витамин Е	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5	0,01-1,5

30. Композиция по п. 29, отличающаяся тем, что содержит от 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

31. Композиция по п. 29 или 30, отличающаяся тем, что указанная композиция содержит от 0,02 до 1% мас. Витамина Е.

32. Композиция по п. 29 или 30, содержащая:

(i) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, полиэтиленгликоль, этанол и витамин Е приблизительно в количествах по весу, как указано в любой из колонок A'-I':

Композиция	A'	B'	C'	D'	E'
Сиролимус	3	3	3	3	3
SAIB	2	3	4	4,9	5,9
Бензилбензоат	42,7	41,7	40,7	39,8	38,8
Полиэтиленгликоль	46,5	46,5	46,5	46,5	46,5
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1	1
Композиция	F'	G'	H'	I'	
Сиролимус	3	3	3	3	
SAIB	6,8	7,8	8,8	9,7	

Бензилбензоат	37,9	36,9	35,9	35
Полиэтиленгликоль	46,5	46,5	46,5	46,5
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1

; ИЛИ

(ii) сиролимус, изобутират ацетата сахарозы, бензилбензоат, этанол и витамин Е приблизительно в количествах по весу, как указано в любой из колонок J'-T':

Композиция	J'	K'	L'	M'	N'
Сиролимус	3	3	3	3	3
SAIB	1	2	2,9	3,9	4,9
Бензилбензоат	90,2	89,2	88,3	87,3	86,3
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1	1
Композиция	O'	P'	R'	S'	T'
Сиролимус	3	3	3	3	3
SAIB	5,8	6,8	7,8	8,7	9,7
Бензилбензоат	85,4	84,4	83,4	82,5	81,5
Этанол	4,8	4,8	4,8	4,8	4,8
Витамин Е	1	1	1	1	1

33. Композиция по любому из пп. 29-32, отличающаяся тем, что указанный полиэтиленгликоль представляет собой PEG400.

34. Композиция по любому из пп. 29-33, отличающаяся тем, что указанная композиция (i) состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е; и указанная композиция (ii) состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола и витамина Е.

35. Композиция по любому из пп. 29-34, отличающаяся тем, что указанная композиция (i) состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е; и указанная композиция (ii) состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола и витамина Е.

36. Лекарственная форма с однократной дозировкой, включающая в себя однократную дозу в объеме, составляющем от 5 до 100 мкл композиции, определенной в любом из пп. 29-35.

37. Лекарственная форма с однократной дозировкой по п. 36, отличающаяся тем, что объем указанной композиции составляет от 10 мкл до 30 мкл.

38. Композиция, определенная в любом из пп. 29-35 или лекарственная форма с однократной дозировкой, определенная в п.

36 или 37 для применения в способе лечения болезни глаз у человека.

39. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по п. 38, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции или лекарственной формы с однократной дозировкой в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

40. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по п. 38 или 39, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

41. Композиция, содержащая от 0,2 до 3,1% мас. сиролимуса, от 0,9 до 1,1% мас. изобутирата ацетата сахарозы (SAIB), от 43,4 до 45,0% мас. бензилбензоата, от 5,1 до 4,9% мас. этанола, от 46,2 до 48,0% мас. полиэтиленгликоля и по меньшей мере 0,01% мас., но менее чем 1% мас. витамина Е.

42. Композиция по п. 41, содержащая от 2,9 до 3,1% мас. сиролимуса.

43. Композиция по п. 41 или 42, содержащая от 0,02 до 0,9% мас. витамина Е.

44. Композиция по любому из пп. 41-43, содержащая 0,5% мас. или менее витамина Е.

45. Композиция по любому из пп. 41-44, содержащая менее чем 0,1% мас. витамина Е.

46. Композиция по любому из пп. 41-45, содержащая от 0,02 до 0,09% мас. витамина Е.

47. Композиция по любому из пп. 41-46, отличающаяся тем, что указанный полиэтиленгликоль представляет собой PEG400.

48. Композиция по любому из пп. 41-47, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит по существу из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

49. Композиция по любому из пп. 41-48, отличающаяся тем, что указанная композиция состоит из сиролимуса, SAIB, бензилбензоата, этанола, полиэтиленгликоля и витамина Е.

50. Лекарственная форма с однократной дозировкой, включающая в себя однократную дозу в объеме, составляющем от 5 мкл до 100 мкл композиции, определенной в любом из пп. 41-49.

51. Лекарственная форма с однократной дозировкой по п. 50, отличающаяся тем, что объем композиции составляет от 10 мкл до 30 мкл.

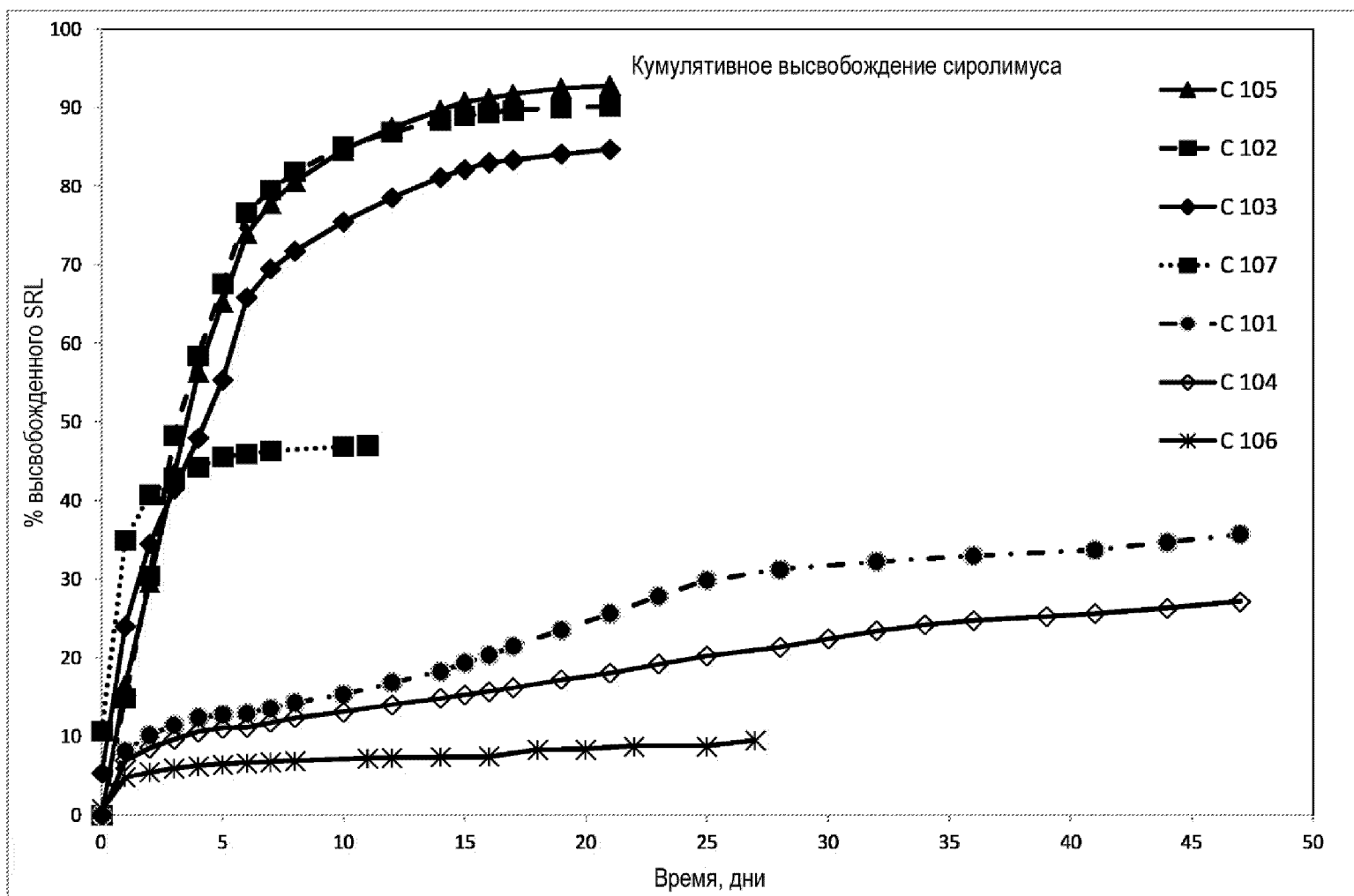
52. Композиция, определенная в любом из пп. 41-49 или лекарственная форма с однократной дозировкой, определенная в п. 50 или 51 для применения в способе лечения болезни глаз у человека

53. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по п. 52, отличающаяся тем, что указанный способ включает в себя инъектирование указанной композиции или лекарственной формы с однократной дозировкой в стекловидное тело субъекта без последующего дополнительного введения сиролимуса в указанное стекловидное тело указанного субъекта в течение по меньшей мере 1 месяца.

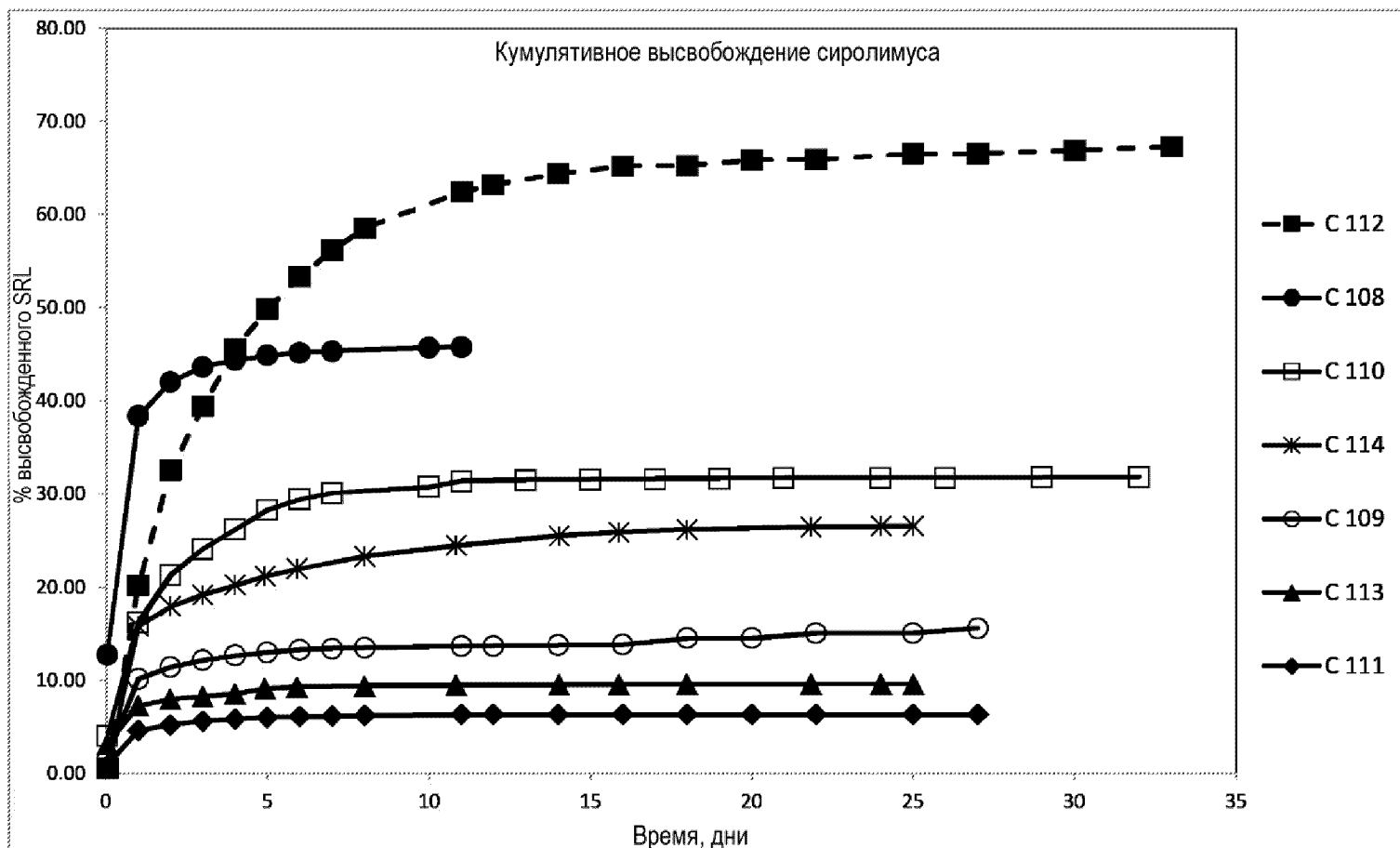
54. Композиция или лекарственная форма с однократной дозировкой для применения по п. 52 или 53, отличающаяся тем, что указанная болезнь глаз представляет собой увеит, диабетический отек желтого пятна или влажную возрастную дегенерацию желтого пятна.

По доверенности

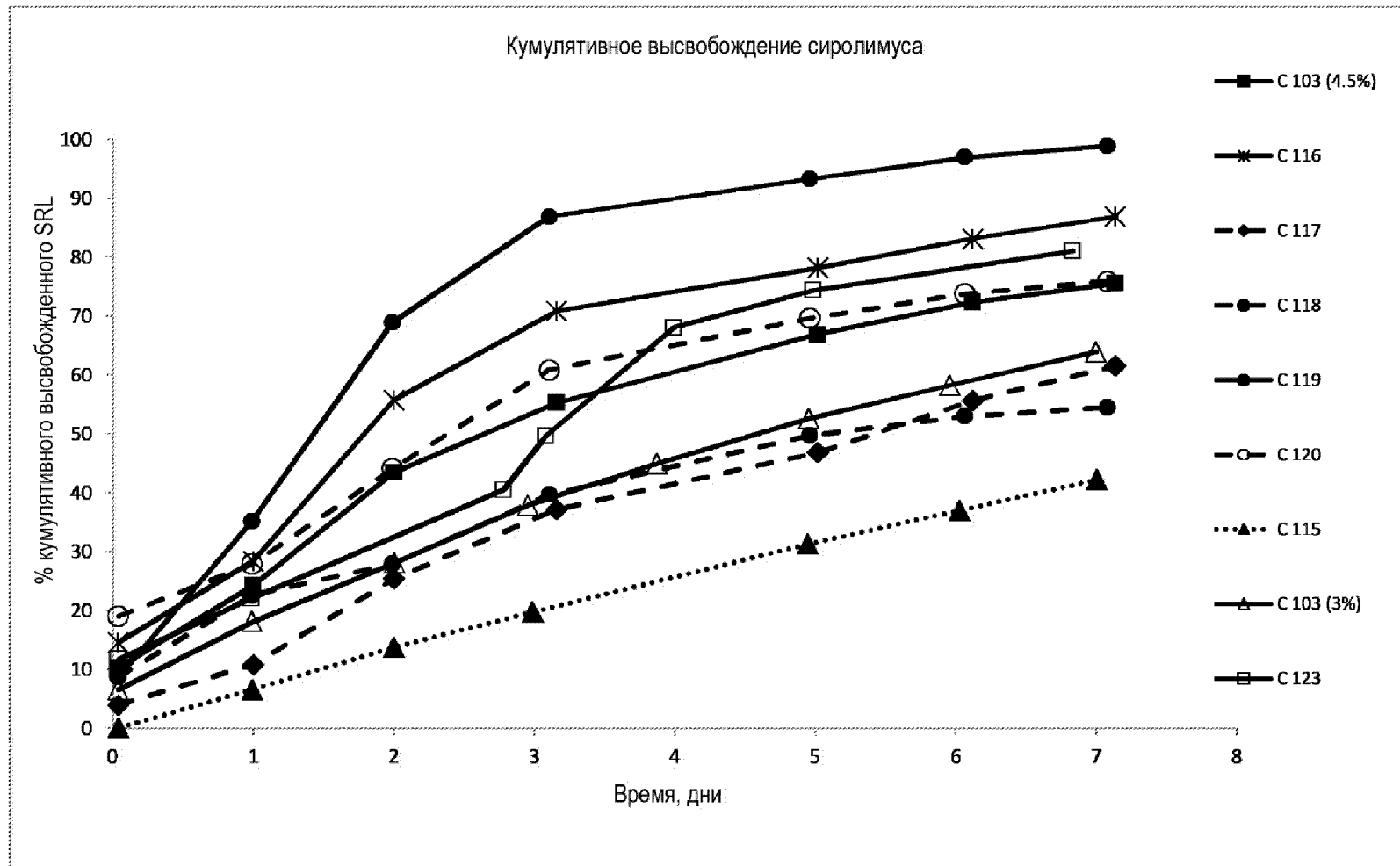
Фиг. 1а



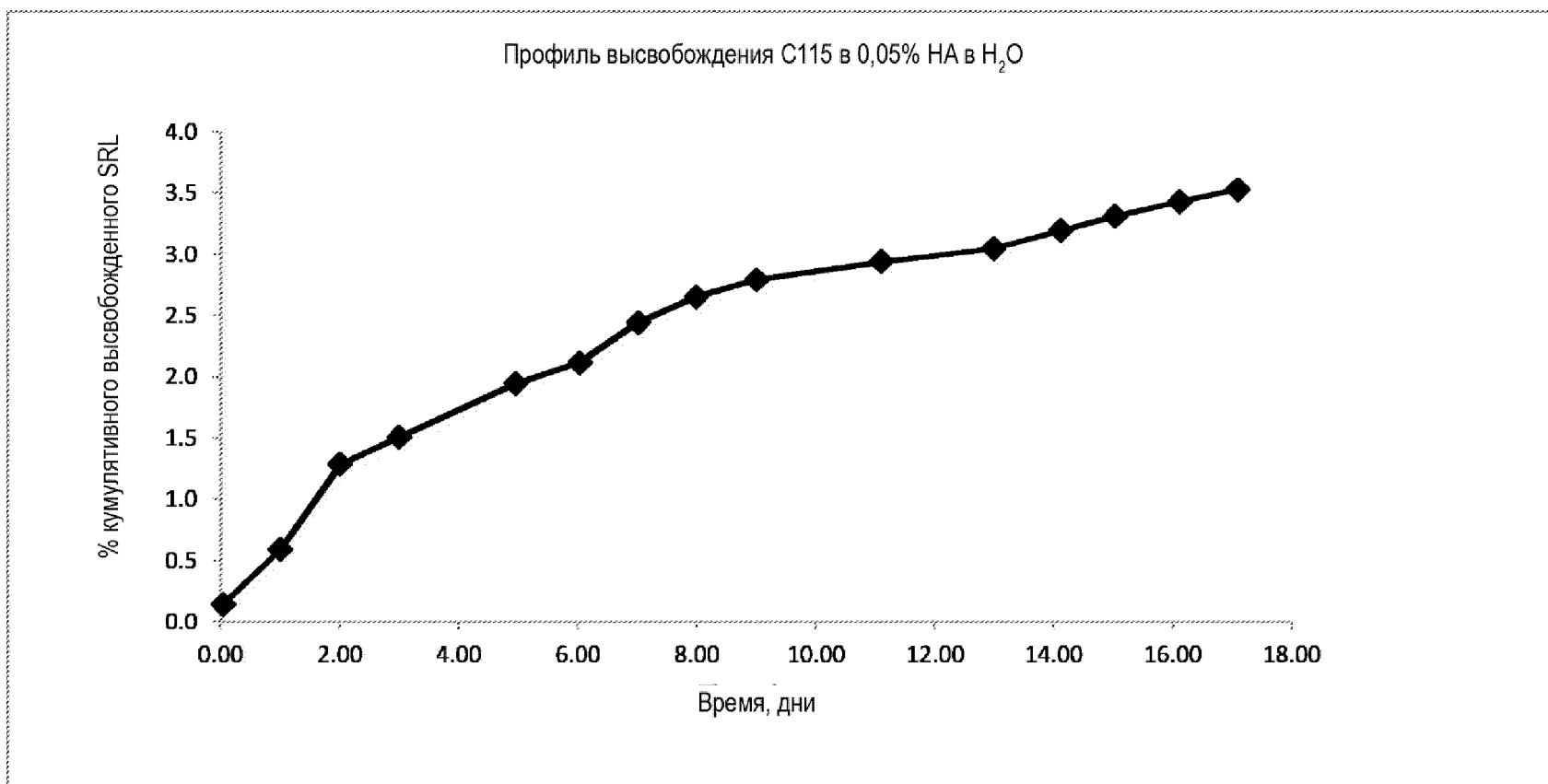
Фиг. 1b



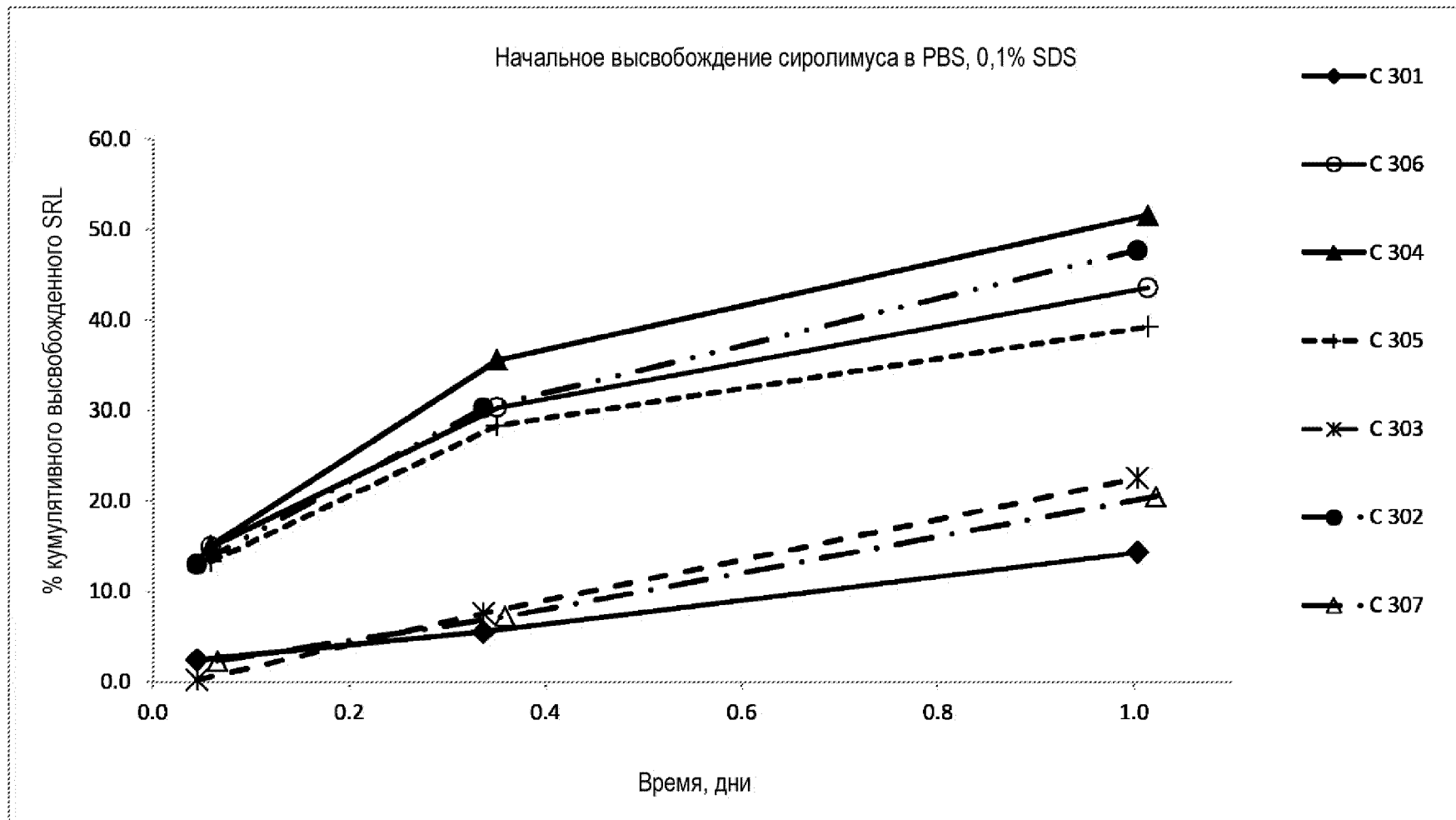
Фиг. 1с



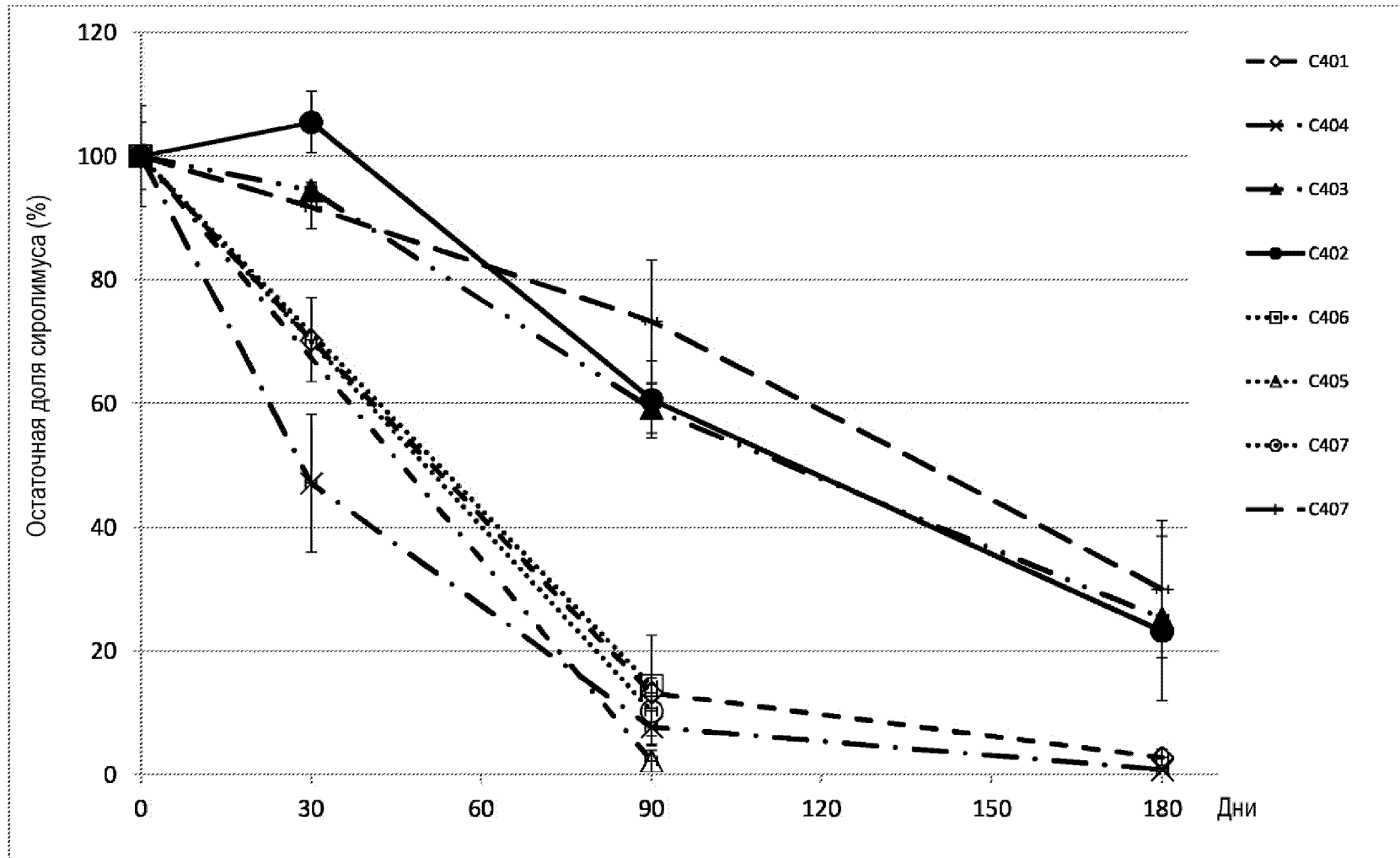
Фиг. 2



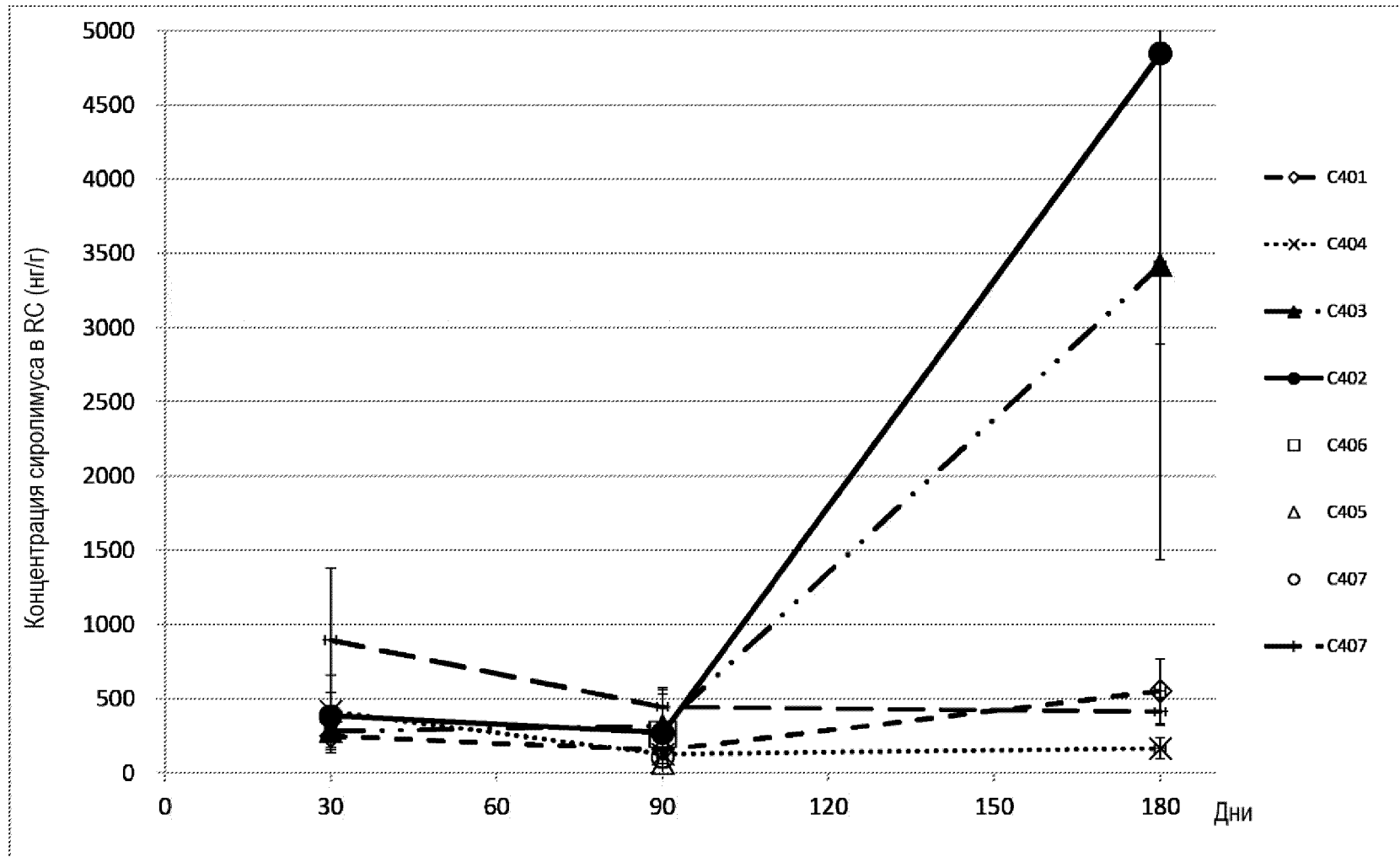
Фиг. 3



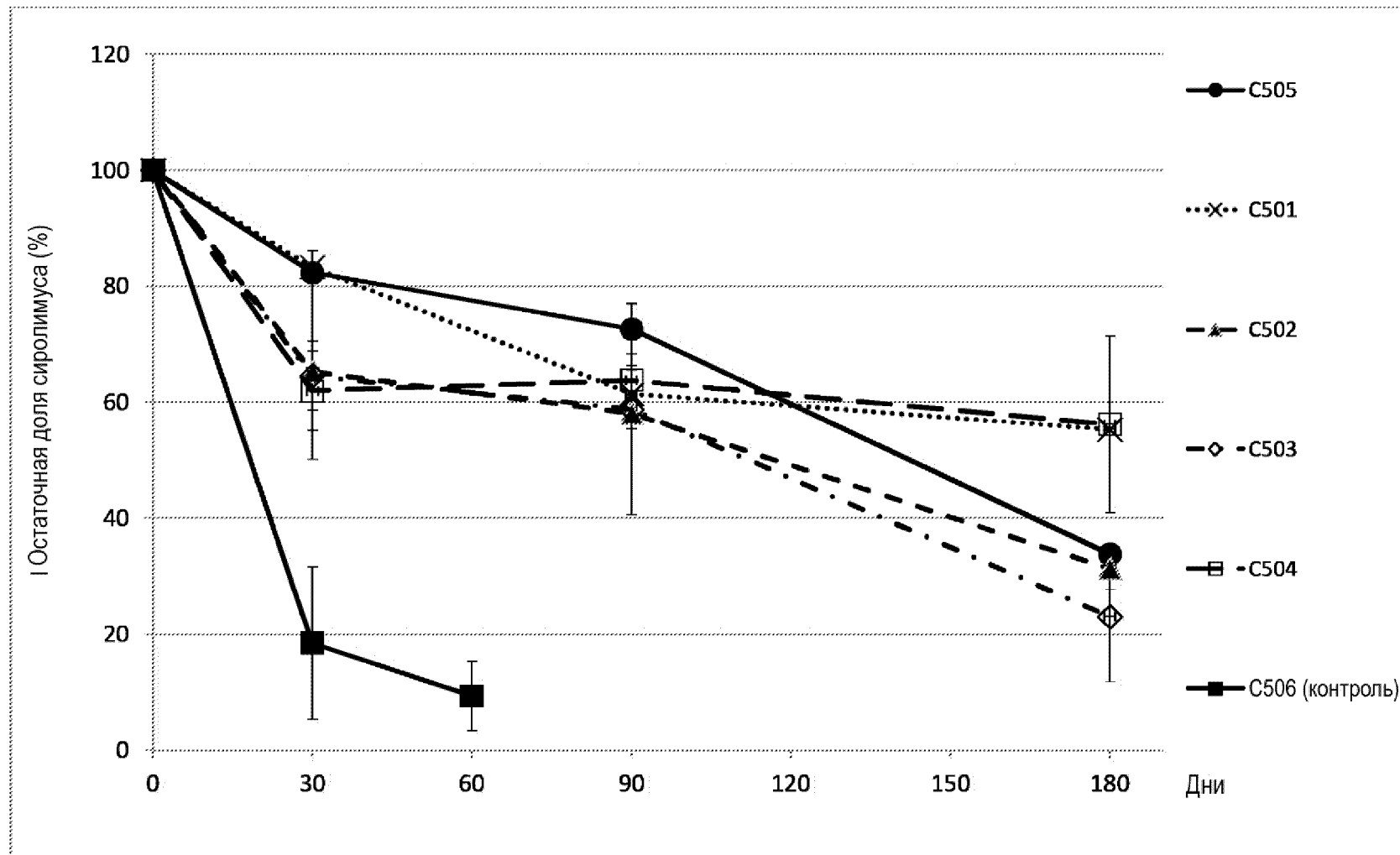
Фиг. 4



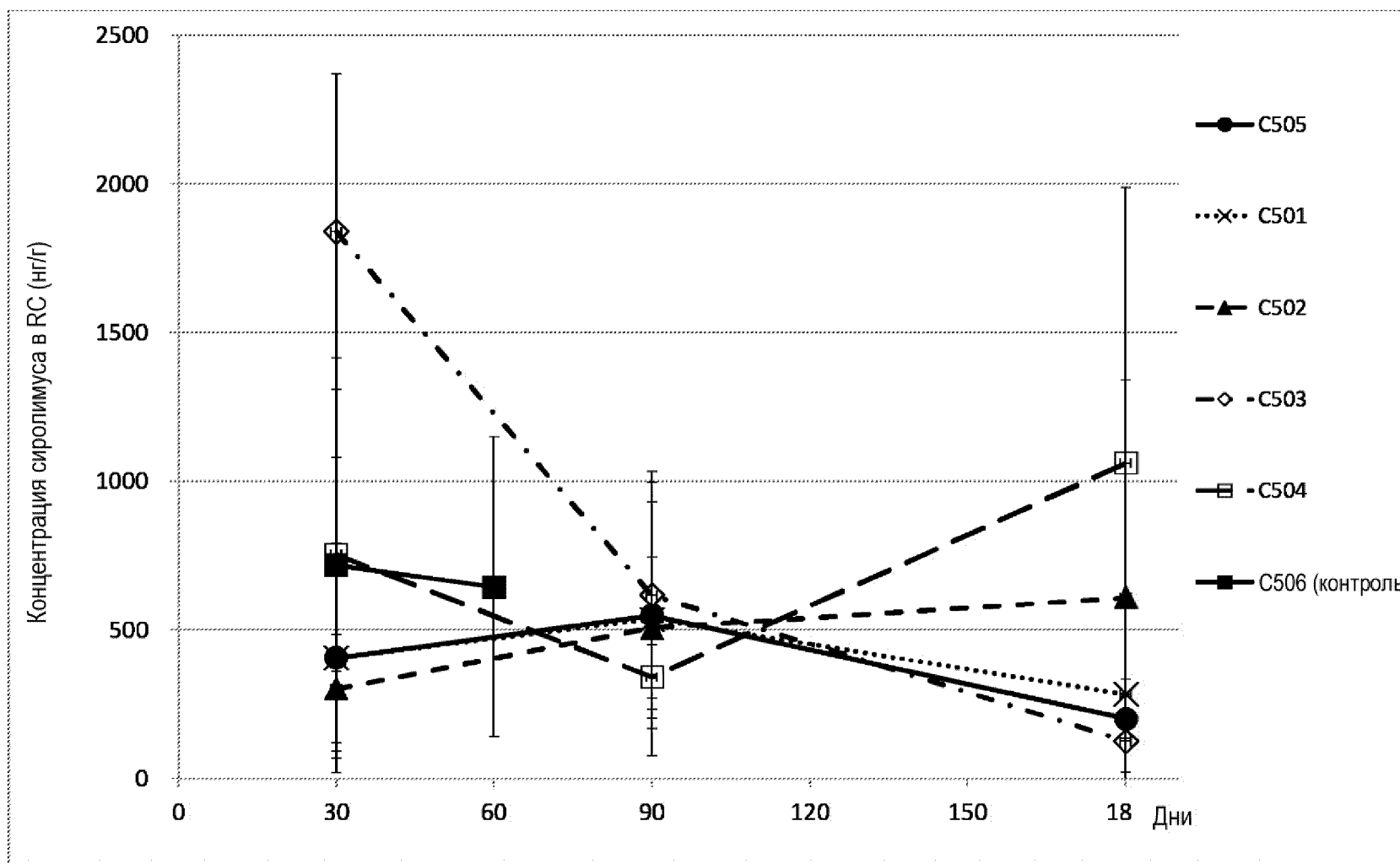
Фиг. 5



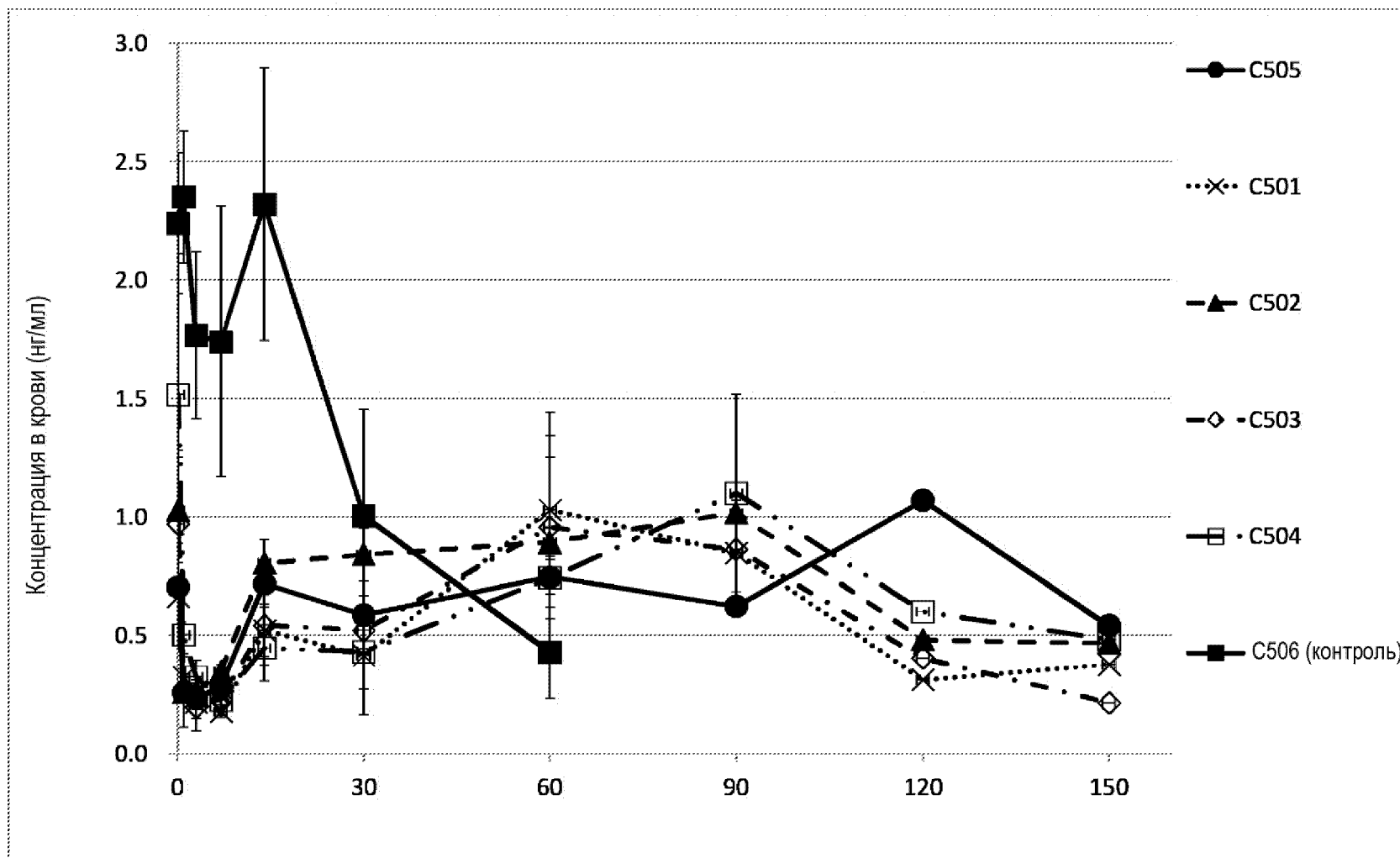
Фиг. 6



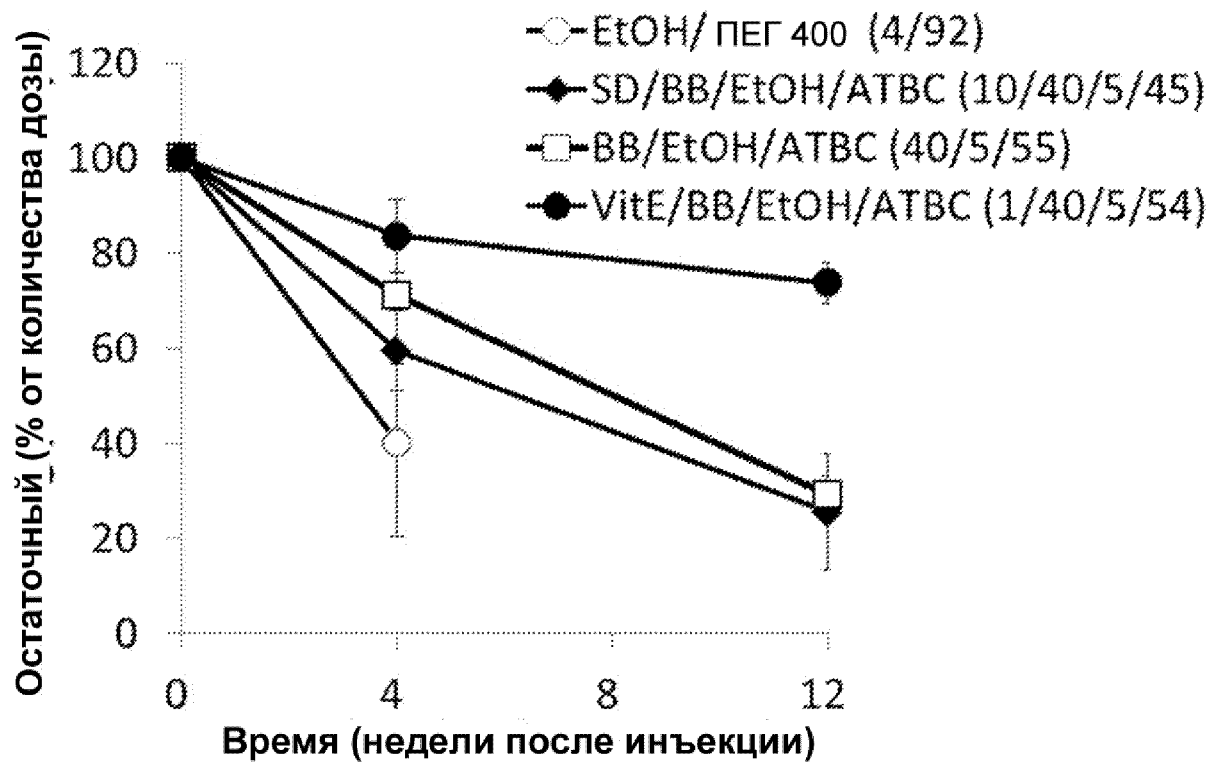
Фиг. 7



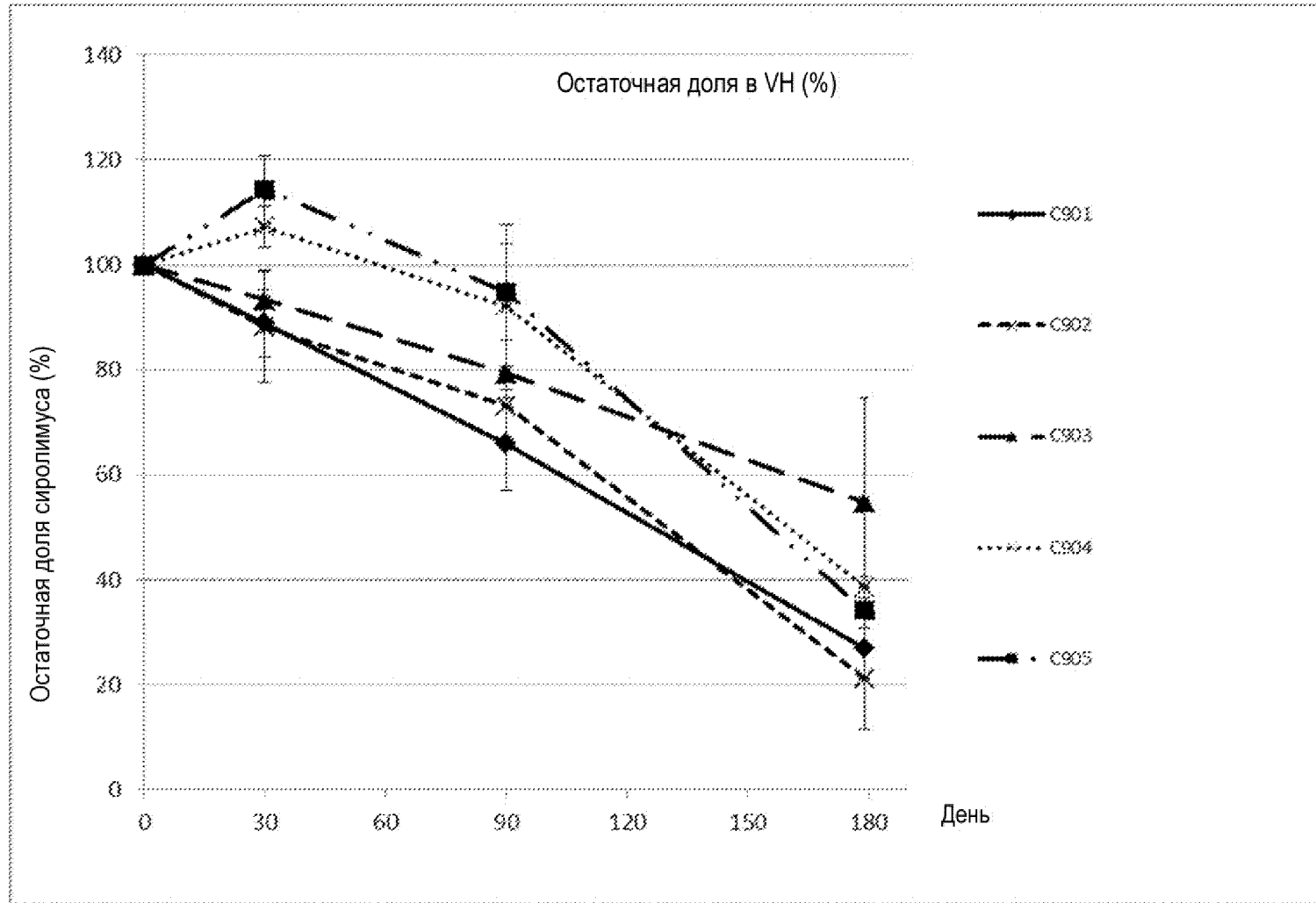
Фиг. 8



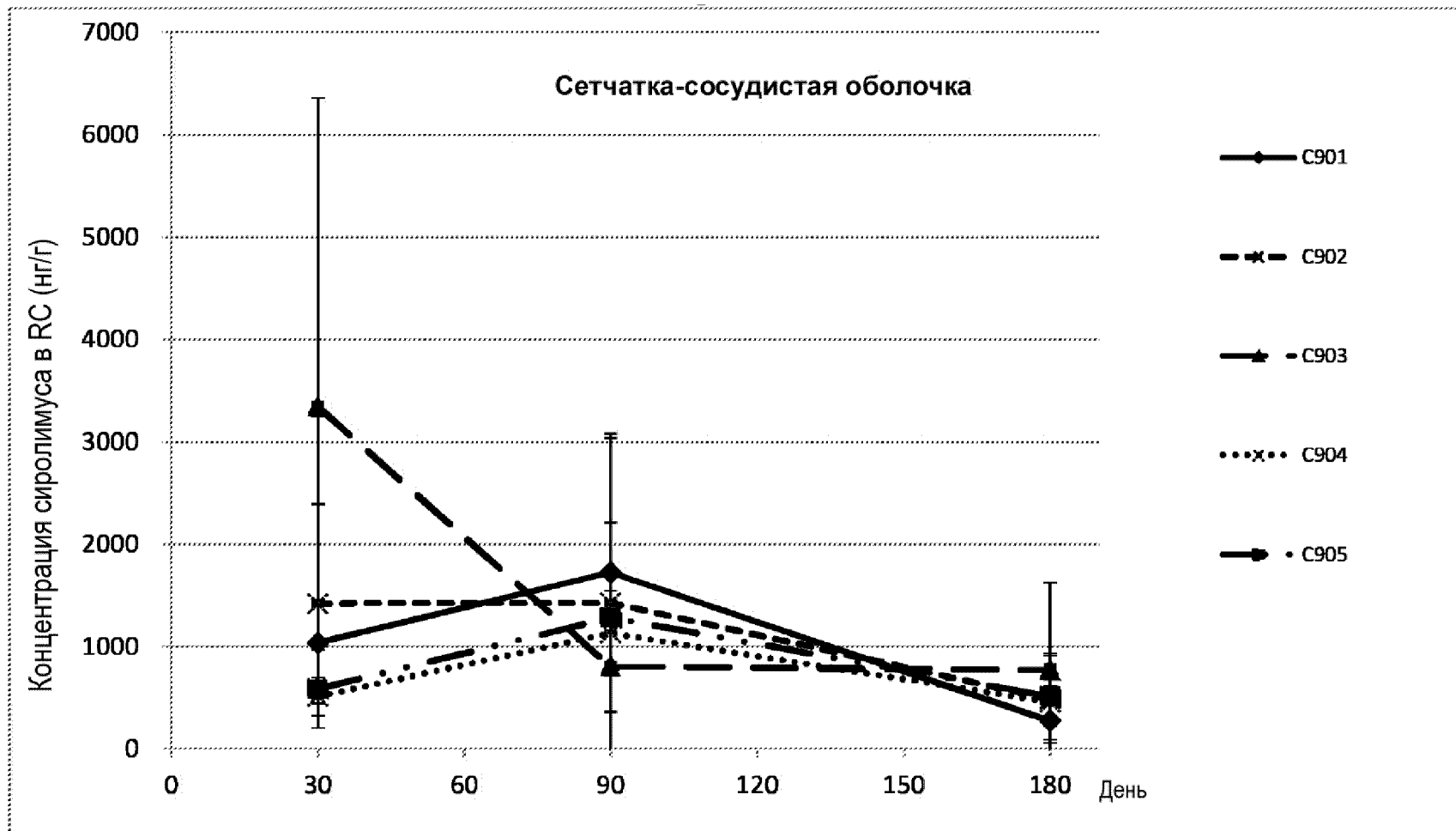
Фиг. 9



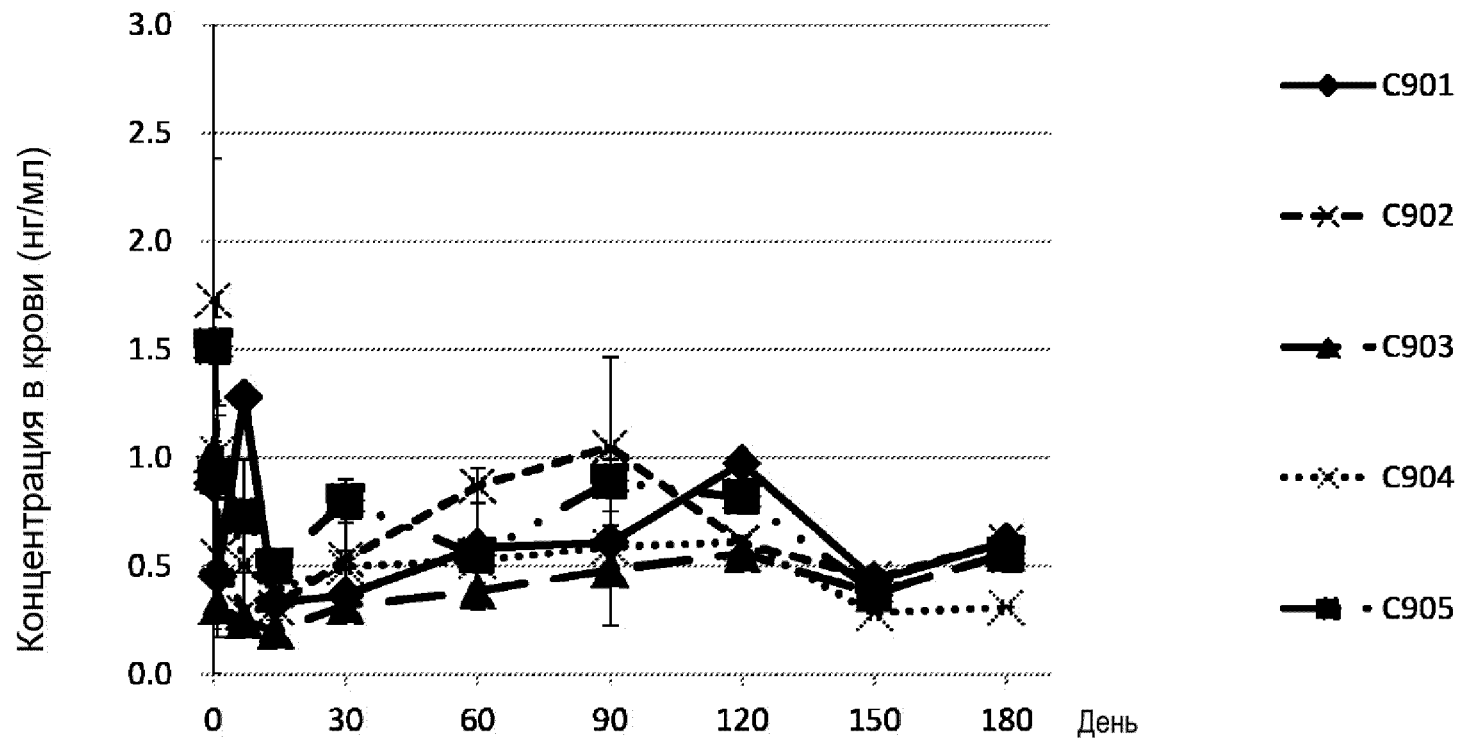
Фиг. 10



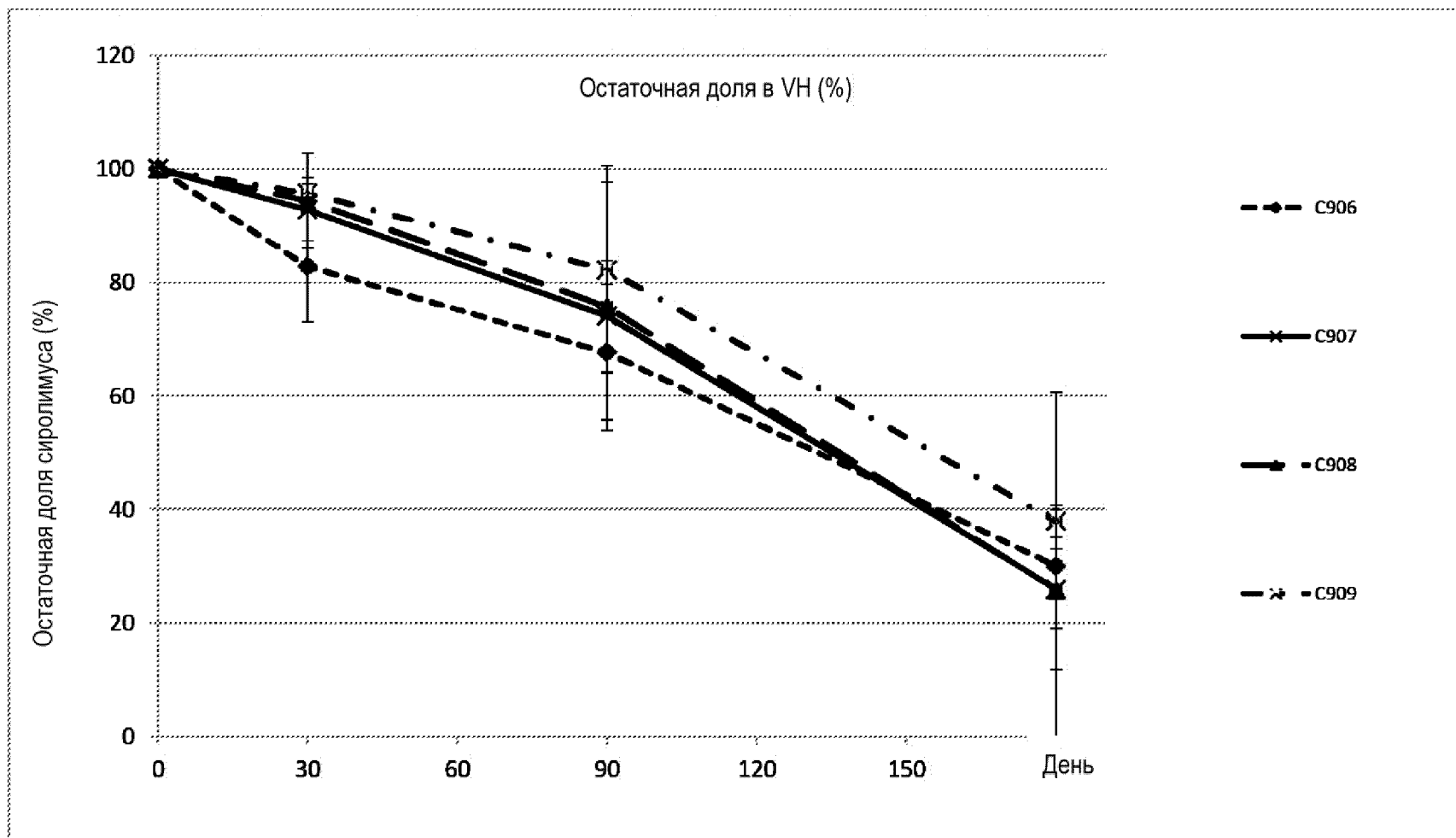
Фиг. 11



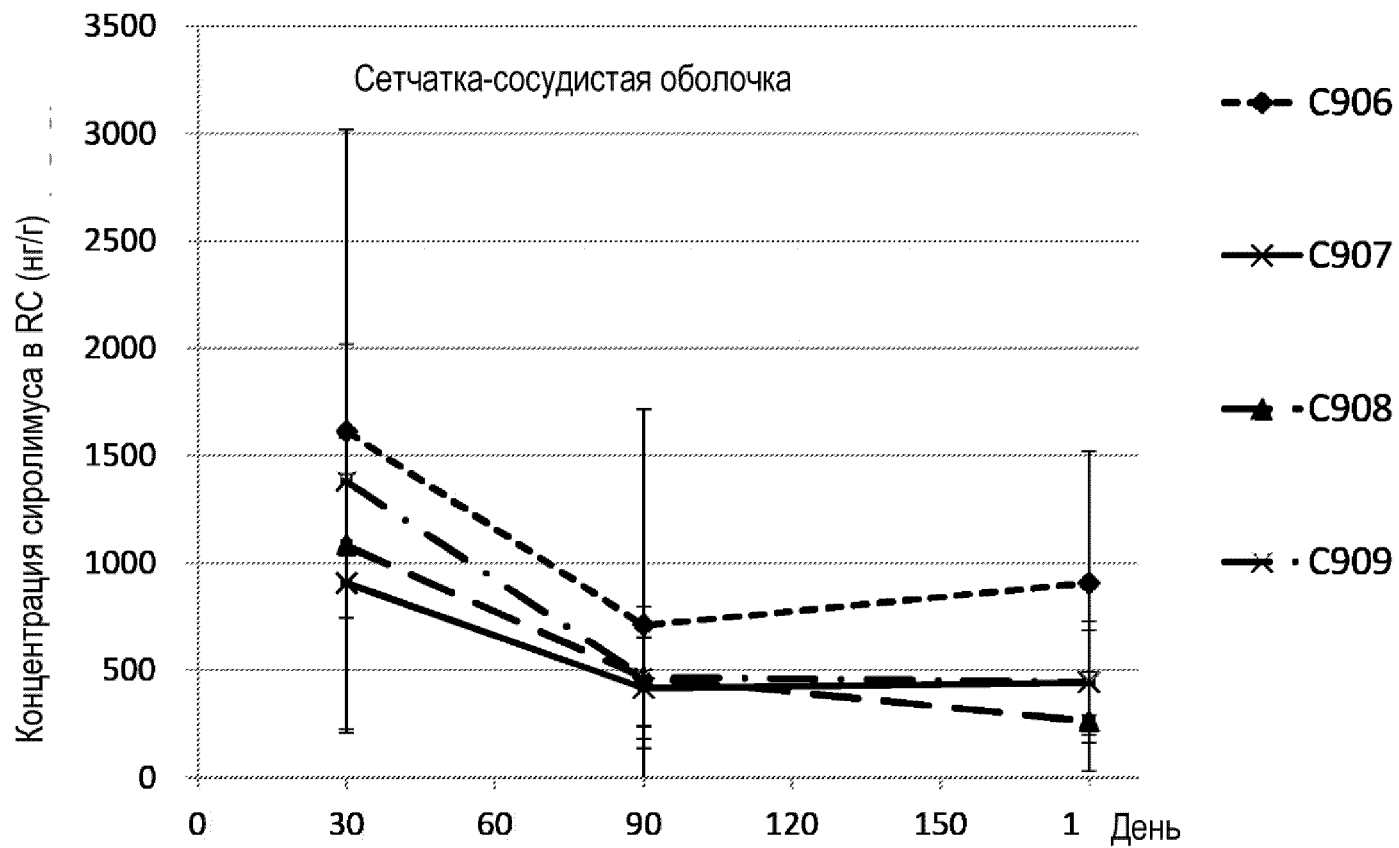
Фиг. 12



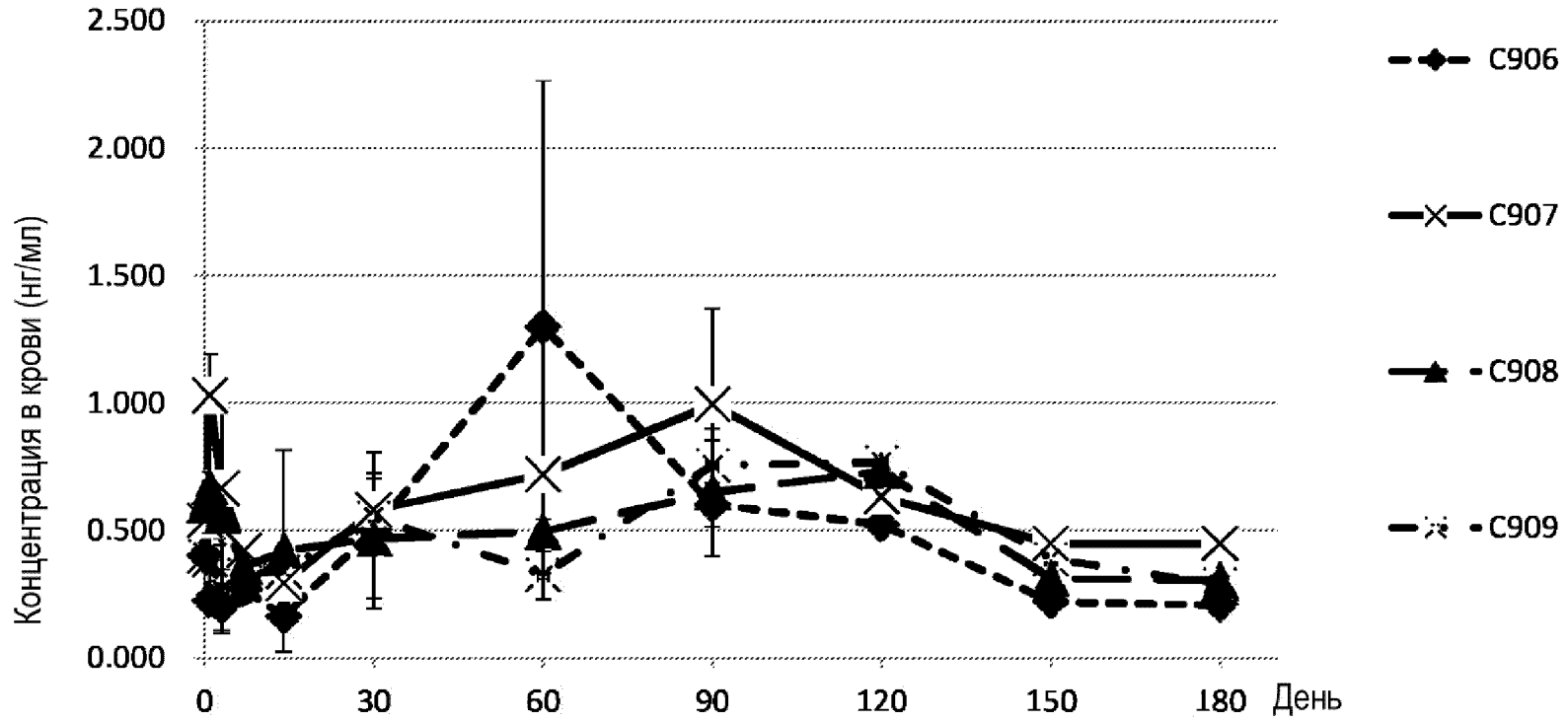
Фиг. 13



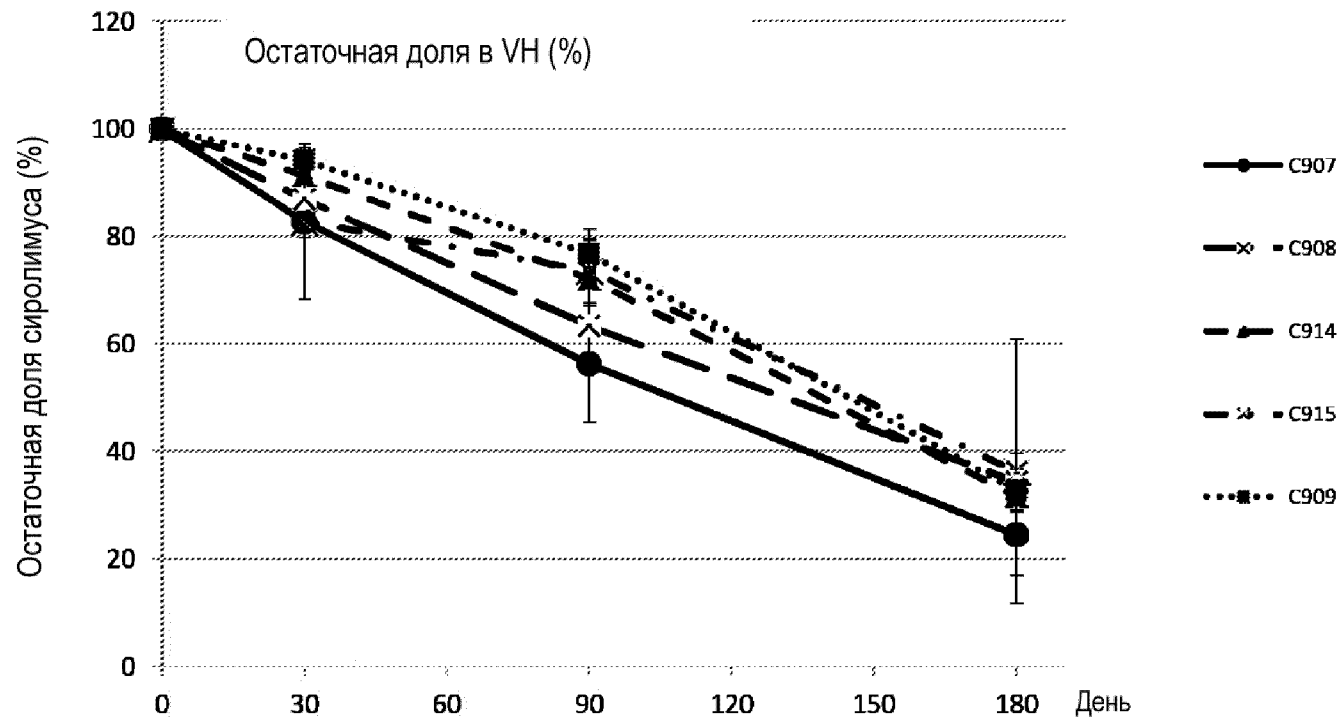
Фиг. 14



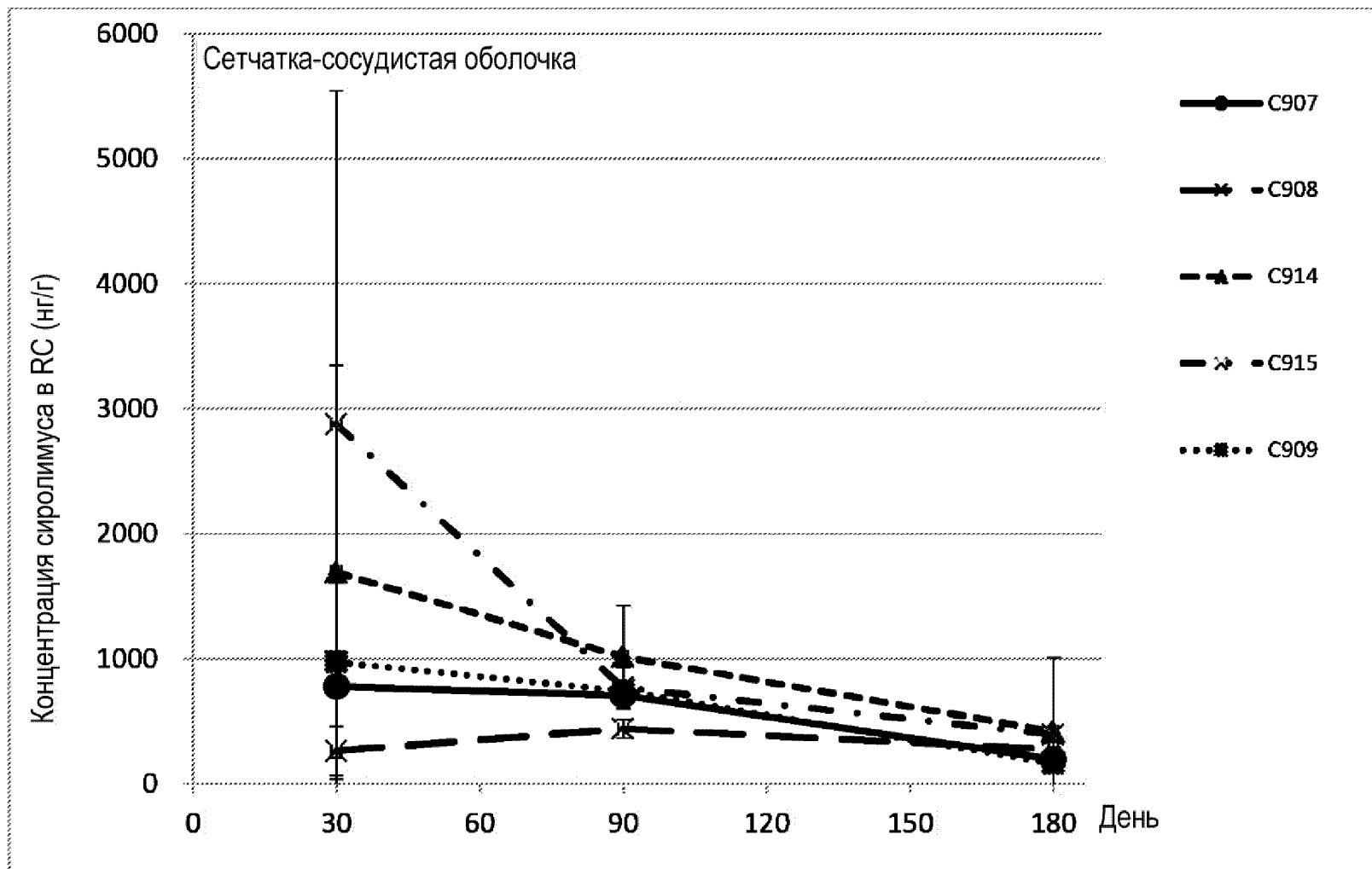
Фиг. 15



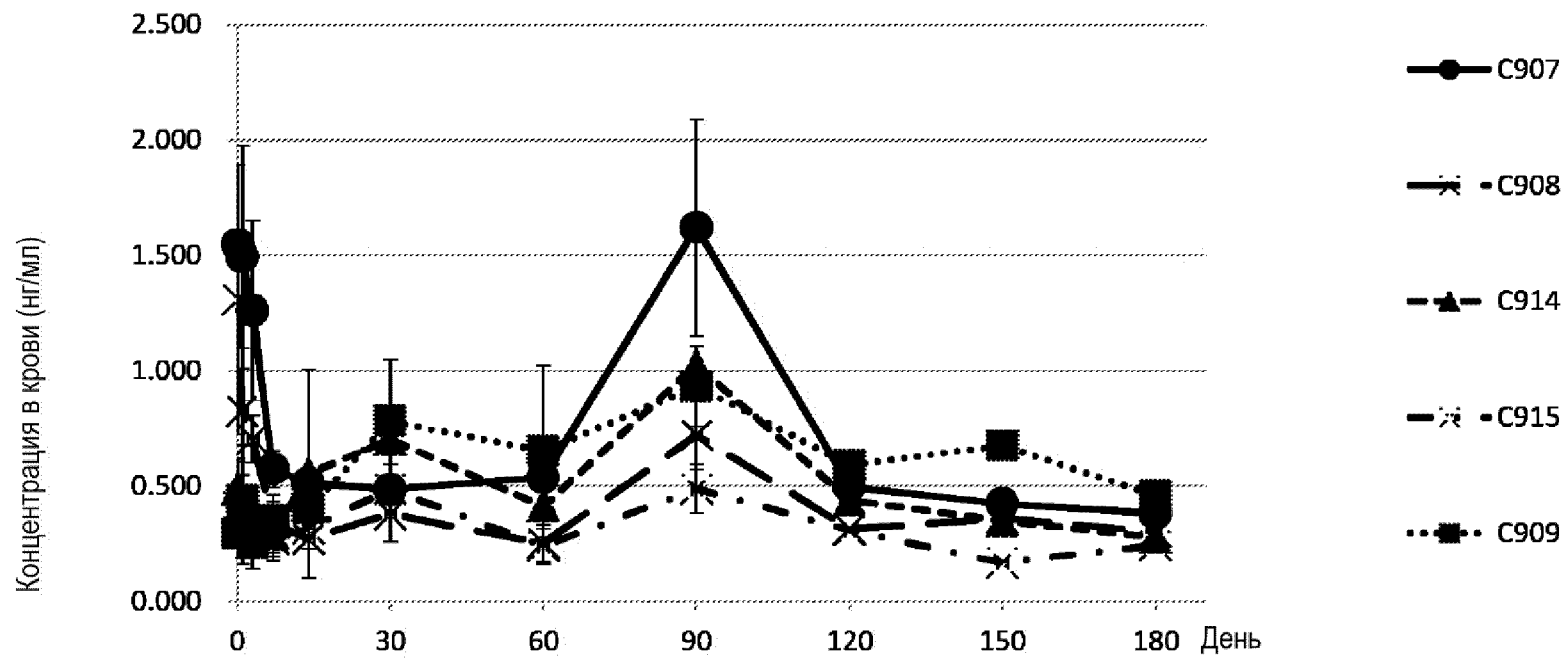
Фиг. 16



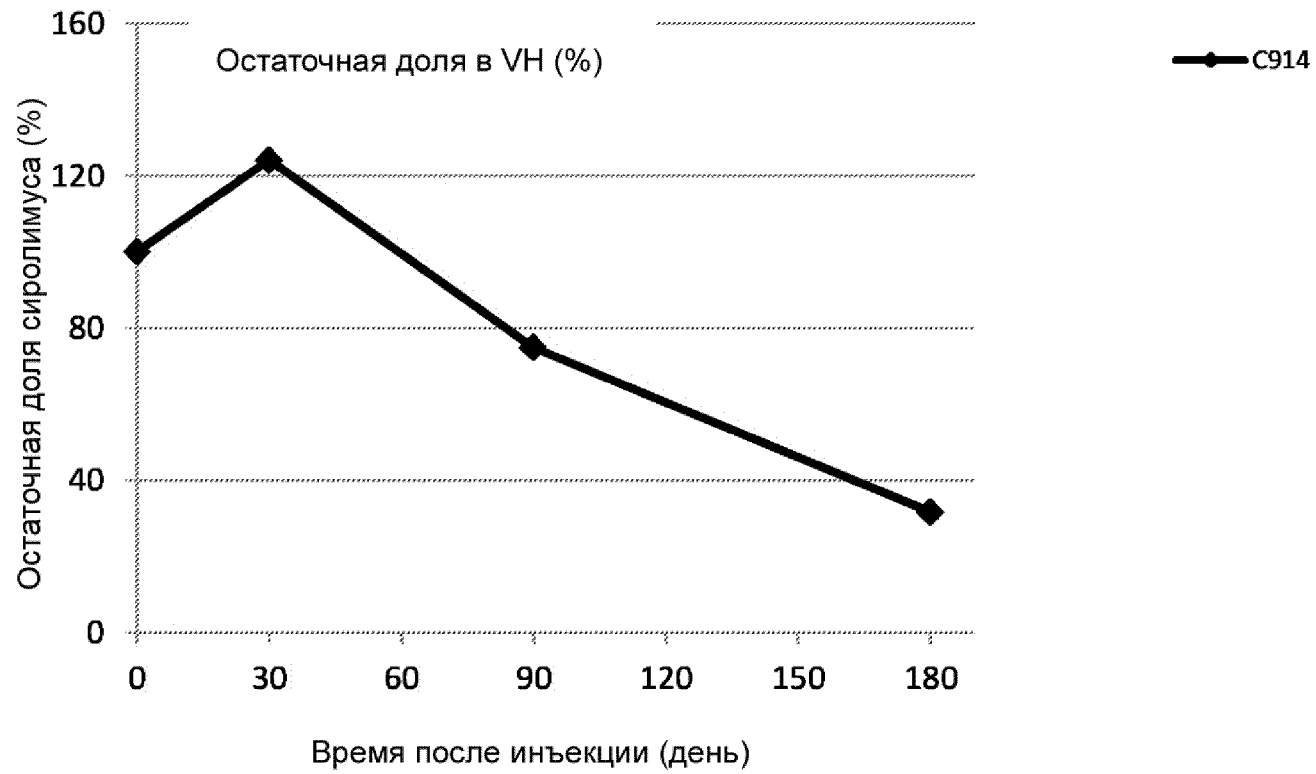
Фиг. 17



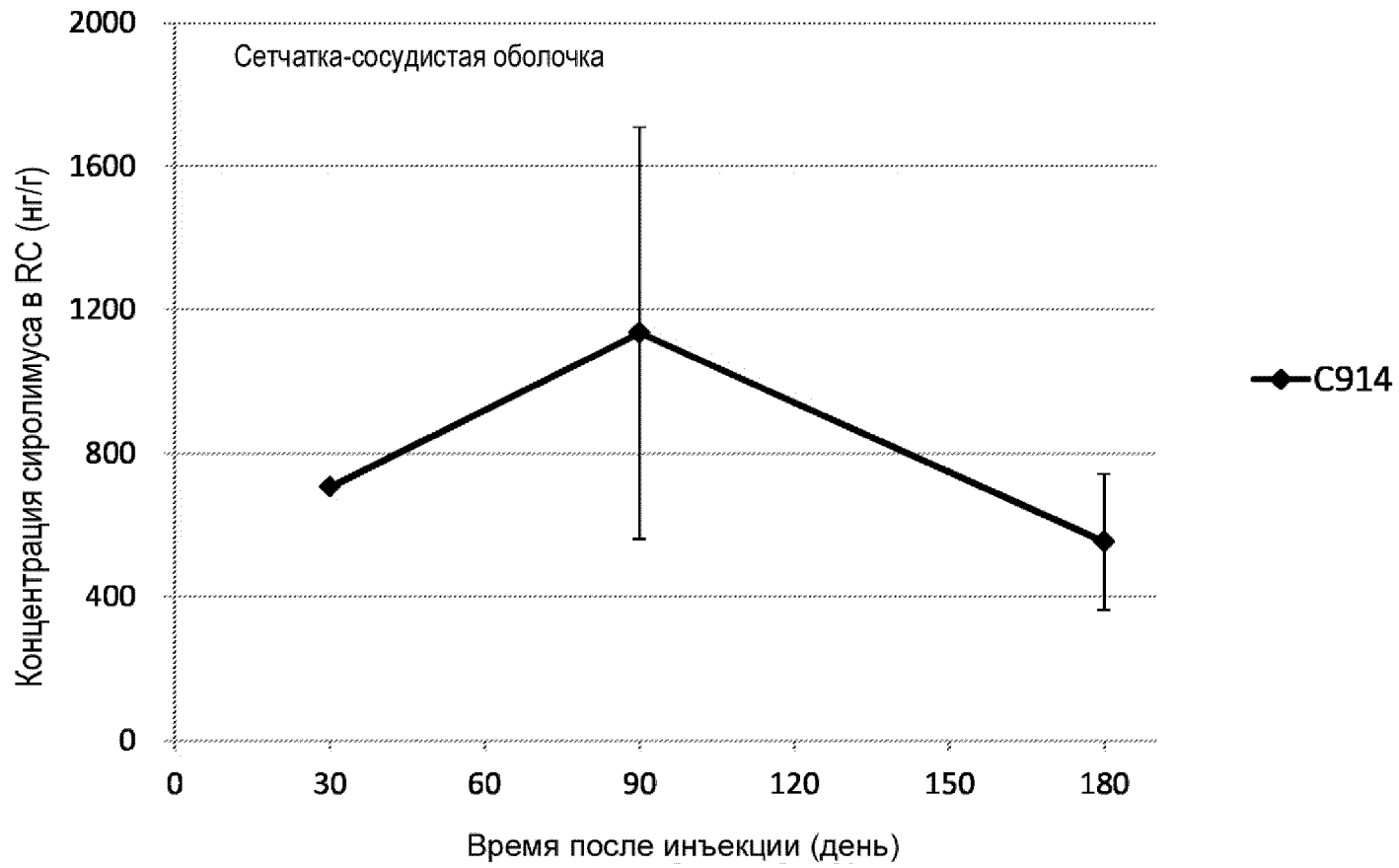
Фиг. 18



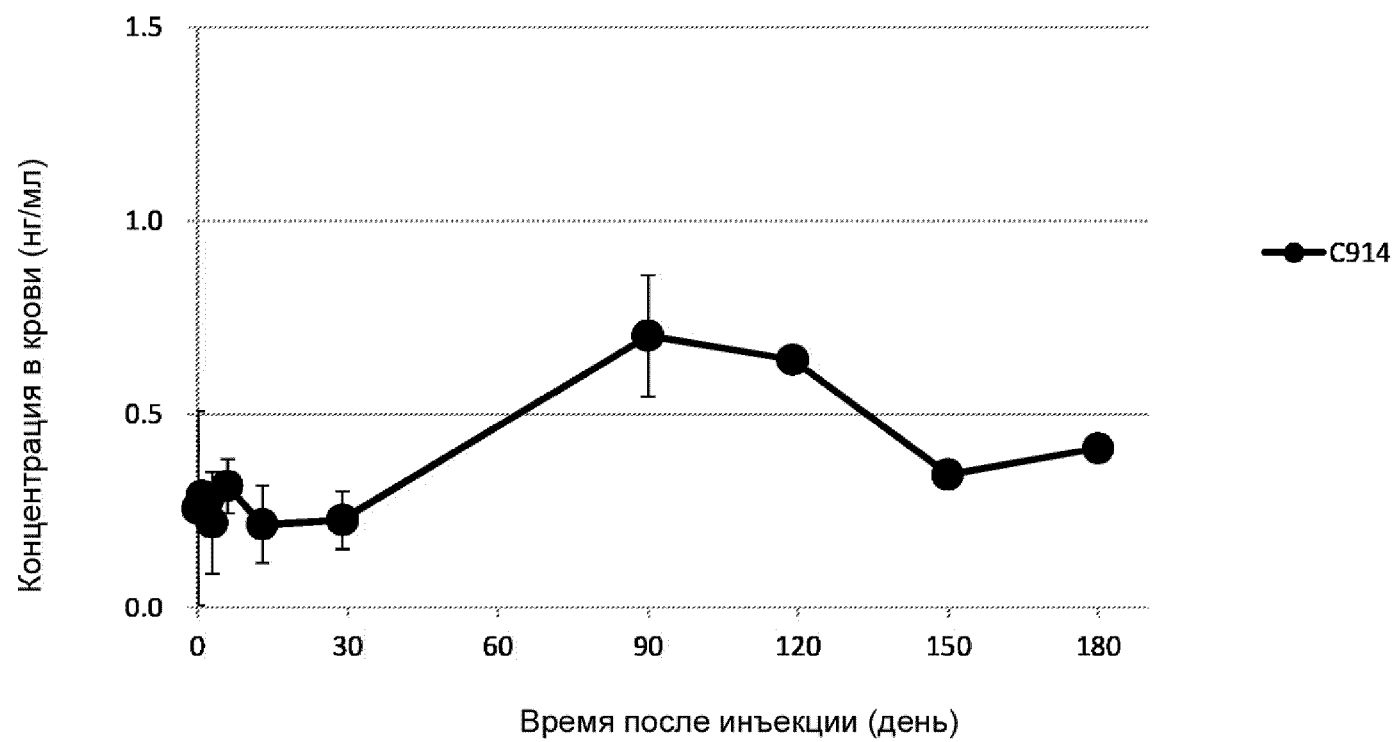
Фиг. 19



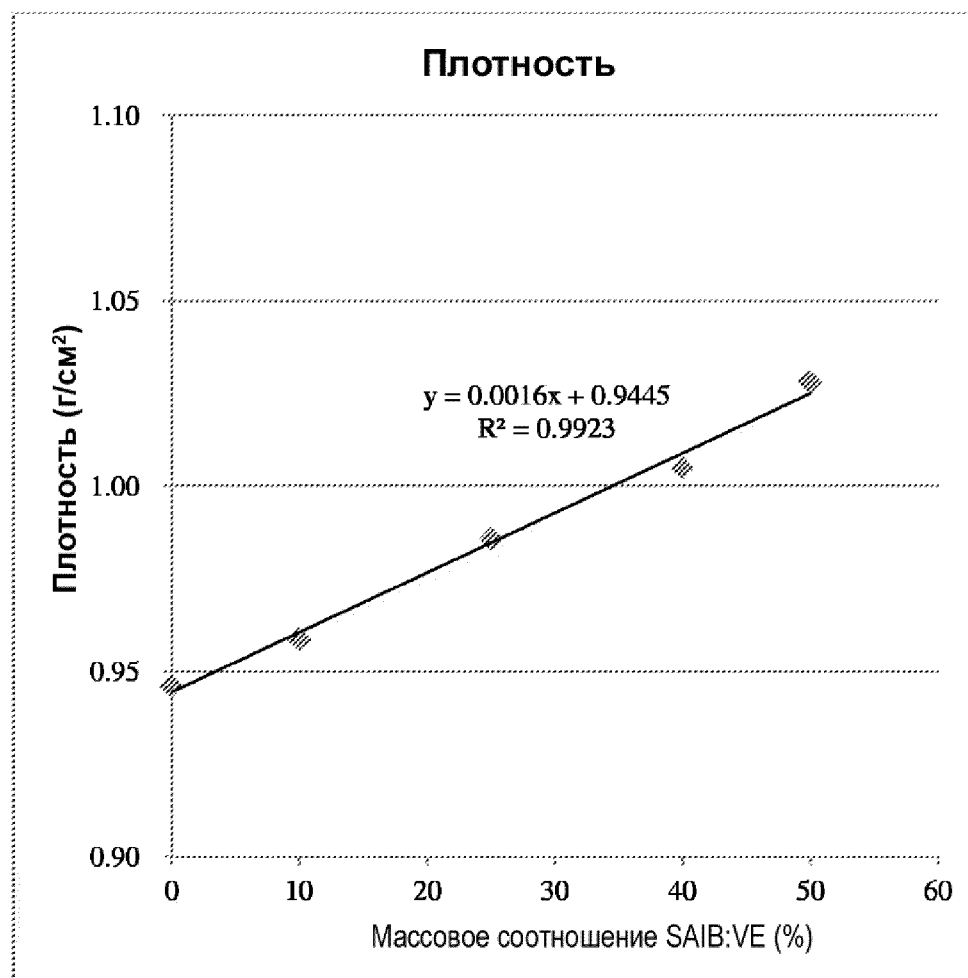
Фиг. 20



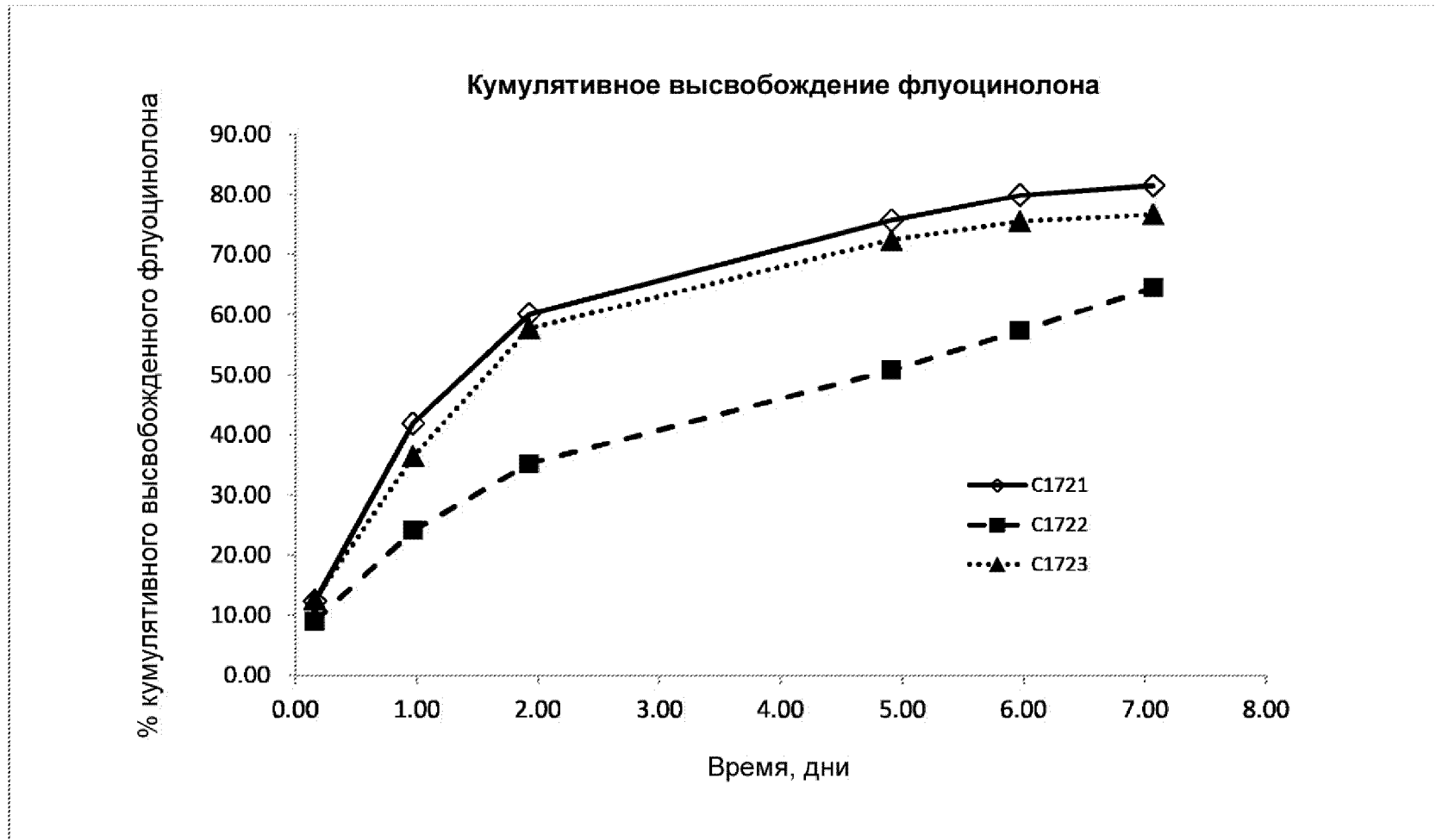
Фиг. 21



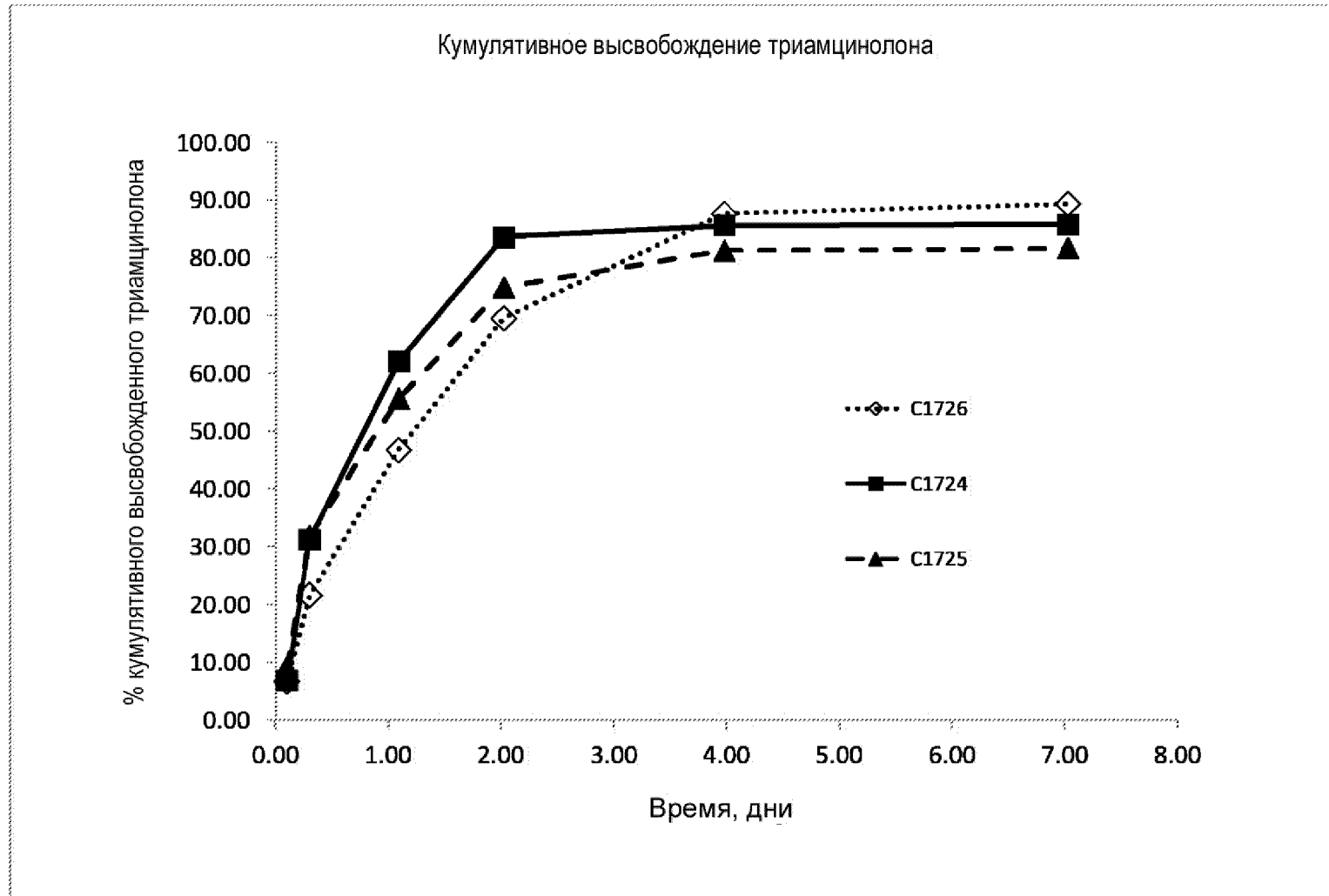
Фиг. 22



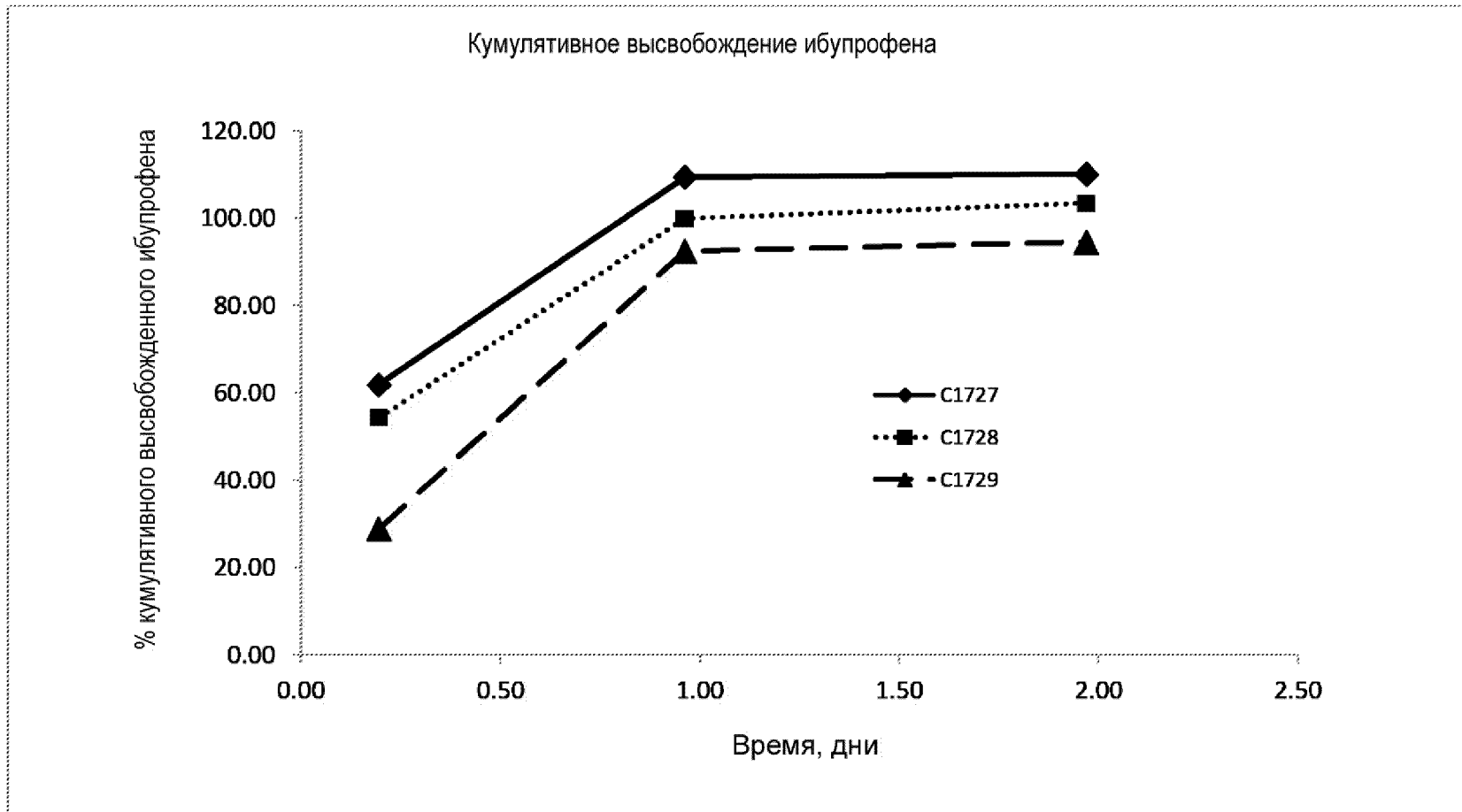
Фиг. 23



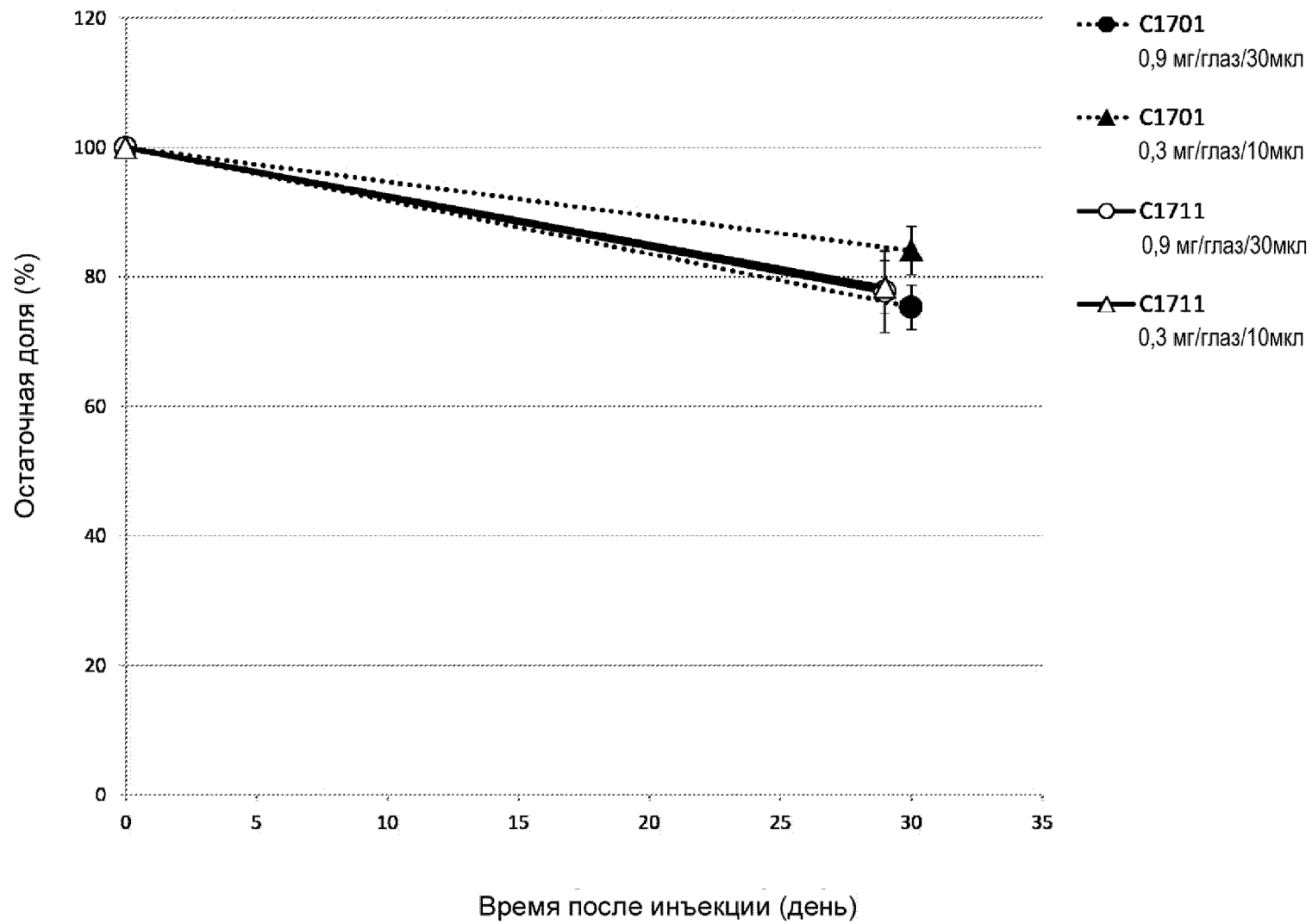
Фиг. 24



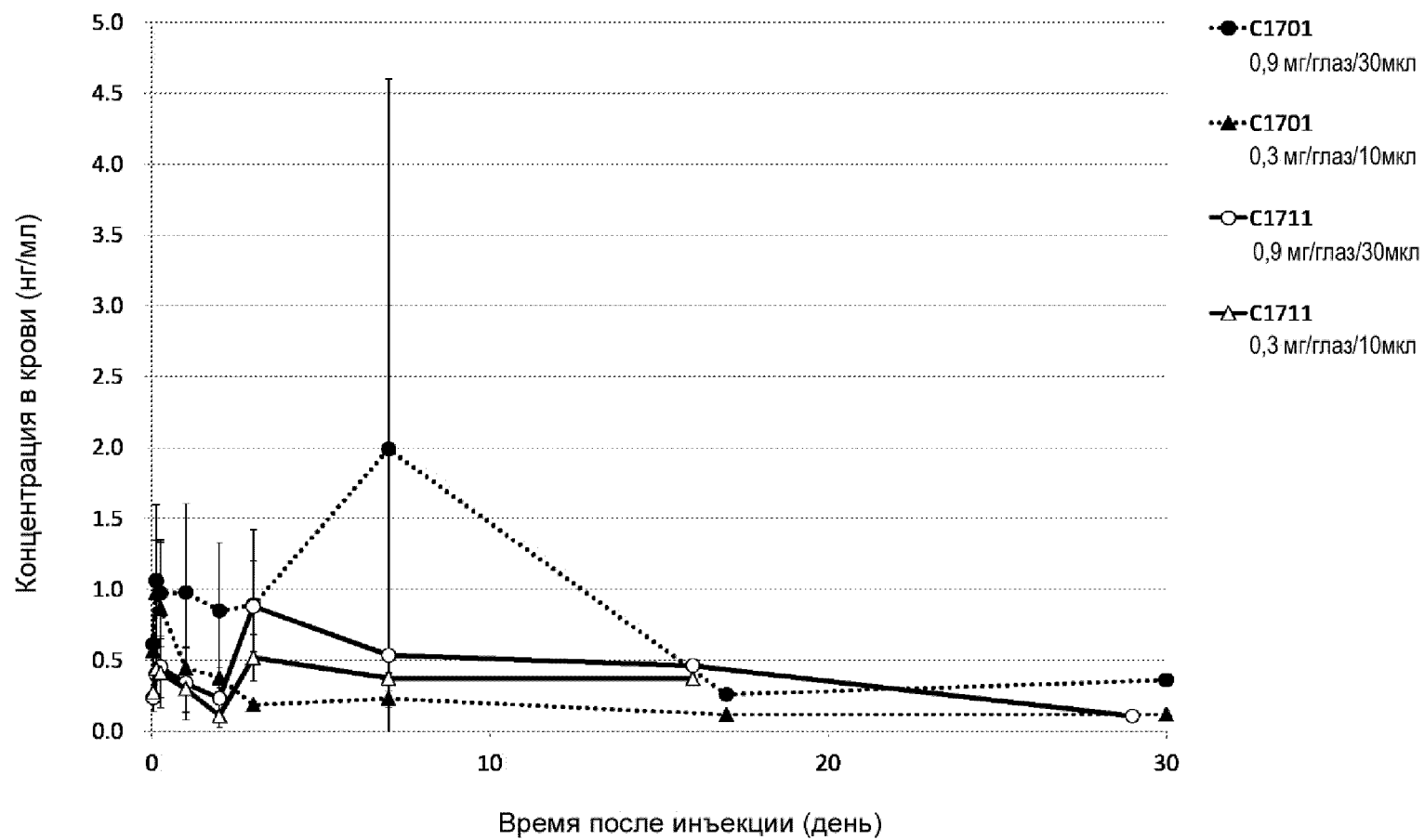
Фиг. 25



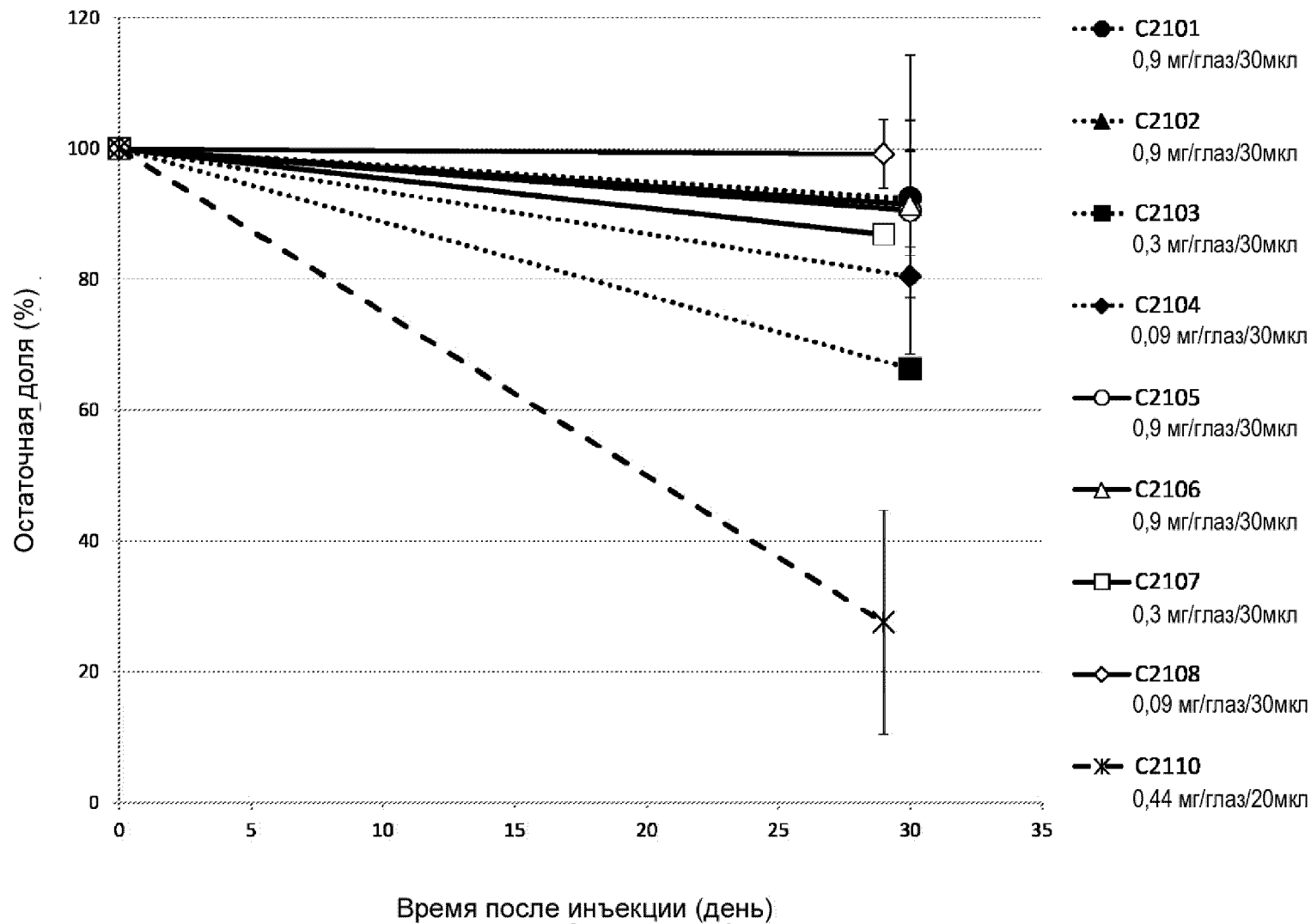
Фиг. 26



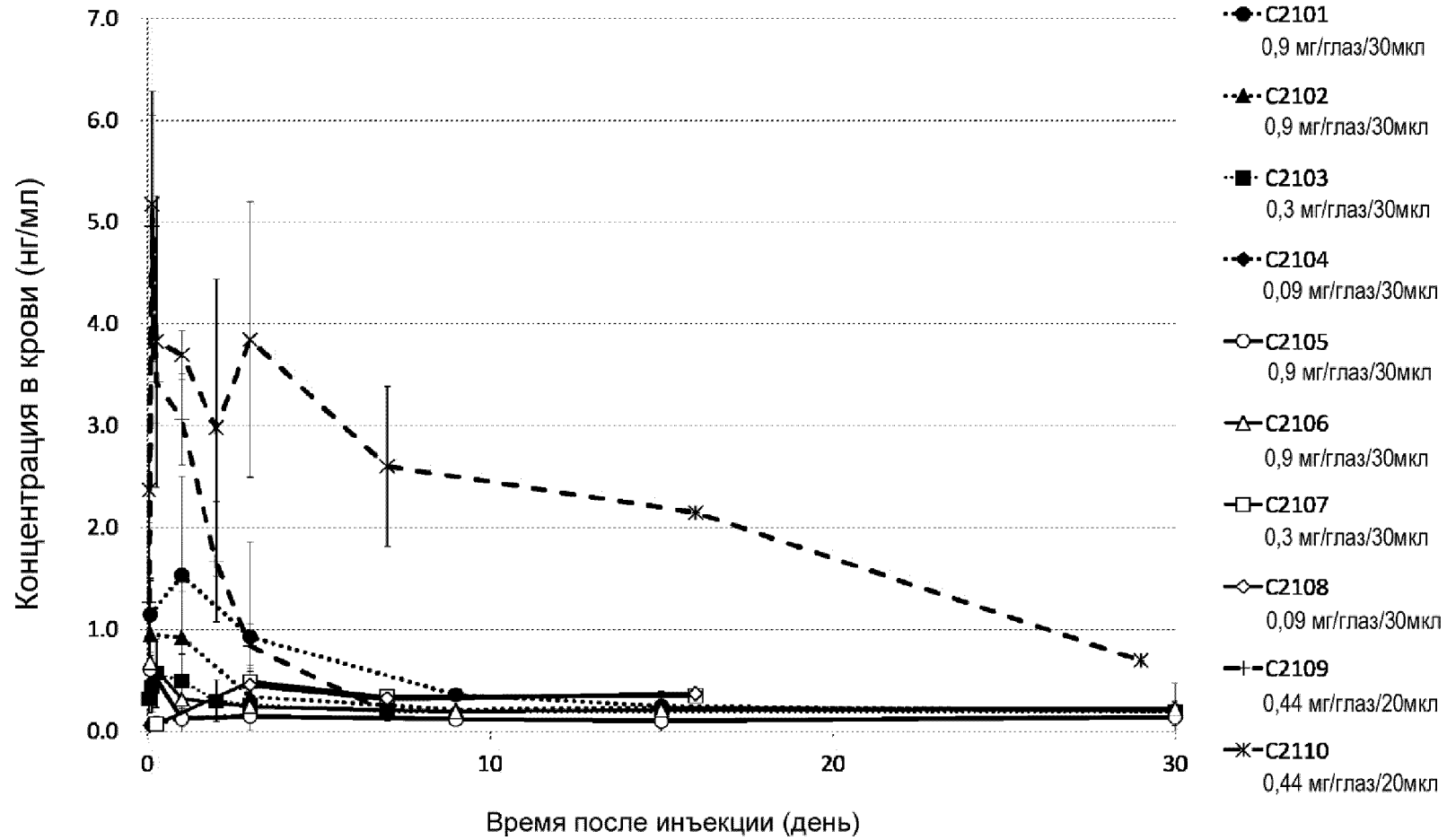
Фиг. 27



Фиг. 28

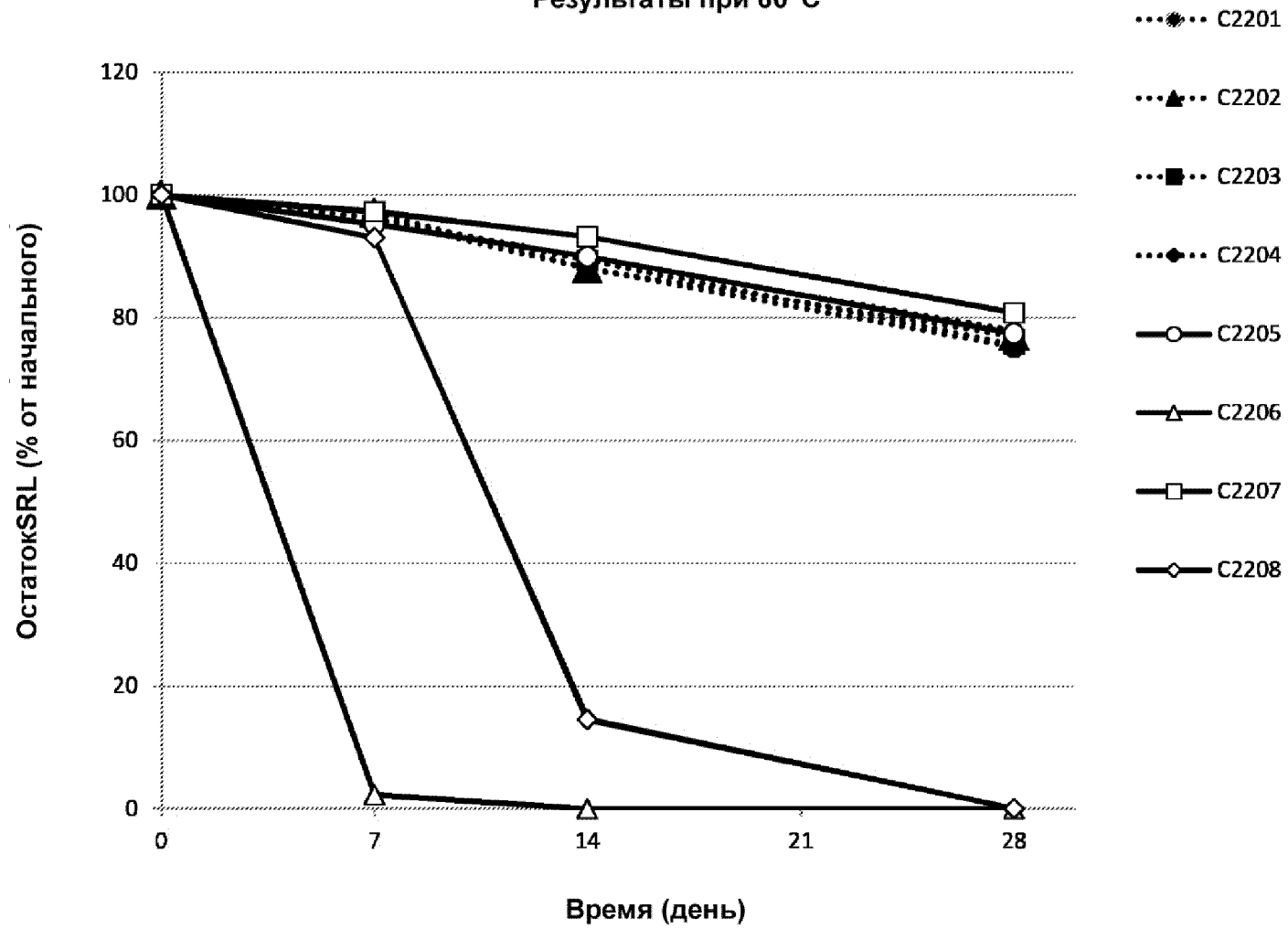


Фиг. 29



Фиг. 30

Результаты при 60°C



Фиг. 31

Результаты при 37°C

