



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/00 (2013.01); A61K 47/26 (2013.01); A61P 27/06 (2013.01)

(21)(22) Заявка: 2015132217, 13.03.2014

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
13.03.2014

Дата регистрации:
13.11.2019

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
15.03.2013 US 61/798,324

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2017 Бюл. № 11

(45) Опубликовано: 13.11.2019 Бюл. № 32

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 15.10.2015

(86) Заявка РСТ:
US 2014/025612 (13.03.2014)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2014/151381 (25.09.2014)

Адрес для переписки:
190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125,
"ПАТЕНТИКА"

(72) Автор(ы):

БАРНЕТТ Кристиан (GB),
ЭШТОН Пол (US),
КЭНЭМ Лей Т. (GB)

(73) Патентообладатель(и):

АЙПОИНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ ЮЭС,
ИНК. (US),
ПСИМЕДИКА ЛИМИТЕД (GB)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 2012177695 A1, 12.07.2012.
Jennifer S. Andrew Sustained Release of a
Monoclonal Antibody from Electrochemically
Prepared Mesoporous Silicon Oxide / Advanced
Functional Materials, 2010, Vol.20, pp.4168-4174.
RU 2233105 C2, 27.07.2004.

(54) БИОРАЗЛАГАЕМЫЕ КОМПОЗИЦИИ НА ОСНОВЕ КРЕМНИЯ ДЛЯ ДОСТАВКИ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к области медицины, а именно к способу получения инъектируемой композиции для замедленного и контролируемого высвобождения терапевтического агента, включающему загрузку пор биоразлагаемого пористого материала-носителя на основе кремния комбинацией терапевтического агента и аморфного сахара путем приведения в контакт пористого материала-носителя на основе кремния с по меньшей мере одним терапевтическим агентом с крупными молекулами и аморфным сахаром

инкубацией с последующей лиофильной сушкой по меньшей мере одного терапевтического агента с крупными молекулами и аморфного сахара, а также к инъектируемой композиции для замедленного высвобождения терапевтического агента и относится к способу лечения или профилактики заболевания у пациента. Группа изобретений обеспечивает получение лекарственных форм для контролируемого высвобождения терапевтического агента, при этом лекарственные формы являются биосовместимыми и способны доставлять

большие молекулы в устойчивой форме. 3 н. и 33

з.п. ф-лы, 3 ил., 6 пр.

R U 2 7 0 5 9 8 6 C 2

R U 2 7 0 5 9 8 6 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)*A61K 47/04* (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61P 27/06* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(52) CPC

A61K 9/00 (2013.01); A61K 47/26 (2013.01); A61P 27/06 (2013.01)(21)(22) Application: **2015132217, 13.03.2014**(24) Effective date for property rights:
13.03.2014Registration date:
13.11.2019

Priority:

(30) Convention priority:
15.03.2013 US 61/798,324(43) Application published: **20.04.2017 Bull. № 11**(45) Date of publication: **13.11.2019 Bull. № 32**(85) Commencement of national phase: **15.10.2015**(86) PCT application:
US 2014/025612 (13.03.2014)(87) PCT publication:
WO 2014/151381 (25.09.2014)Mail address:
**190000, Sankt-Peterburg, BOX 1125,
"PATENTIKA"**

(72) Inventor(s):

**BARNETT Kristian (GB),
ESHTON Pol (US),
KENEM Lej T. (GB)**

(73) Proprietor(s):

**AJPOINT FARMASYUTIKALZ YUES, INK.
(US),
PSIMEDIKA LIMITED (GB)**(54) **BIODEGRADABLE SILICONE-BASED COMPOSITIONS FOR DELIVERING THERAPEUTIC AGENTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: group of inventions refers to medicine, namely to a method for preparing an injectable composition for delayed and controlled release of a therapeutic agent comprising loading pores of a biodegradable porous carrier material based on silicon with a combination of a therapeutic agent and amorphous sugar by bringing into contact a porous carrier material based on silicon with at least one therapeutic agent with coarse molecules and amorphous sugar incubation followed by freeze-drying of at least

one therapeutic agent with coarse molecules and amorphous sugar, as well as to an injectable composition for delayed release of a therapeutic agent and relates to a method of treating or preventing a disease in a patient.

EFFECT: group of inventions provides preparing dosage forms for controlled release of therapeutic agent, wherein dosage forms are biocompatible and capable of delivering large molecules in stable form.

36 cl, 3 dwg, 6 ex

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании предварительной заявки на патент США №61/798324, поданной 15 марта 2013 г., содержание которой полностью включено в настоящую заявку посредством ссылки.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

В фармацевтической промышленности существует значительный интерес в разработке лекарственных форм, которые обеспечивают контролируемое высвобождение терапевтических агентов в течение периода времени. Высвобождение активного вещества, таким образом, может помочь улучшить биодоступность и гарантировать, что соответствующие концентрации агента поступают в течение длительного периода без необходимости повторного приема. В свою очередь, это также помогает свести к минимуму последствия несоблюдения пациентами режима лечения, которое часто является проблемой при других формах введения.

Пациенты могут неохотно соблюдать режим их лечения, так как соблюдение режима лечения может быть болезненным и травматичным. Например, на данный момент существуют терапевтические агенты, которые могут лечить офтальмологические состояния с хорошим клиническим успехом, такие как возрастная макулярная дистрофия, диабетический макулярный отек, диабетическая ретинопатия, хориоидальная неоваскуляризация и другие состояния, которые могут привести к слепоте или почти полной слепоте. Часто пораженное население представляет собой старшую возрастную группу пациентов, которые должны корректировать свои действия в повседневной жизни, чтобы справиться с ранними стадиями этих заболеваний. Тем не менее, так как болезнь прогрессирует, возникают необратимые повреждения глаз, и многие клинически эффективные методы лечения являются только профилактическими, а не восстановительными. Таким образом, системное соблюдение режима лечения является практически обязательным, чтобы предотвратить потерю зрения.

К сожалению, режимы лечения, как правило, требуют, чтобы пациент оставался неподвижным, в то время как врач прокалывает глаз пациента иглой для подкожных инъекций, чтобы доставить терапевтический агент в глаз, обычно, в стекловидное тело глаза. Это может быть травмирующим и болезненным, и, соответственно, пациент может проявить нежелание получать данные инъекции. Способность обеспечить долгосрочный лечебно-профилактический эффект каждой инъекции, и, таким образом, уменьшить боль и травму, нанесенную пациенту, зависит от необходимой фармакокинетики терапевтического агента и носителя для доставки, который несет и высвобождает агент.

Некоторые известные носители для доставки имеют активные ингредиенты, которые включены в полимерные и золь-гель системы посредством задерживания в процессе синтеза матричной фазы. Методики микрокапсулирования биоразлагаемых полимеров включают такие методы, как отливка пленки, формование, сушка распылением, экструзия, дисперсия расплава, поверхностное осаждение, разделение фаз посредством эмульгирования и испарения растворителя, воздушно-суспензионное покрытие, дражирование и локальная полимеризация. Методики дисперсии расплава описаны, например, в патенте США №5807574 и патенте США №5665428.

В альтернативном подходе, активный ингредиент загружают после завершения формирования пористой матрицы. Такие системы носителя в целом имеют поры скорее размера в микрометрах, чем в нанометрах, для того, чтобы позволить агентам войти в поры. Патент США №6238705, например, описывает загрузку макропористых полимерных композиций посредством простого замачивания в растворе активного

ингредиента, и патенты США №5665114 и 6521284 раскрывают применение давления для загрузки пор имплантируемых протезов из политетрафторэтилена (ПТФЭ). Хотя такой подход может быть эффективным для небольших органических молекул, крупные молекулы, такие как белки, имеют тенденцию собираться в больших порах и не эффективно высвобождаться *in vivo* контролируемым способом.

При меньших порах оказалось трудно включать высокие концентрации терапевтических агентов из-за блокирования узких пор. Осаждение материала в направлении открытия пор, как правило, имеет тенденцию препятствовать занимать систему пор большой долей материала. Проблема достижения высокой загрузки действующего вещества ограничивает эффективность многих известных в настоящее время систем доставки.

Еще одной проблемой при доставке терапевтических агентов посредством носителя для доставки является биосовместимость носителя для доставки после высвобождения лекарственного средства. Биоразлагаемые или рассасывающиеся материалы носителя для доставки будут привлекательной альтернативой для носителей для доставки, которые требуют удаления после высвобождения лекарственного средства. Начато исследование дизайна и получения биоразлагаемых носителей для доставки терапевтических агентов. В публикации РСТ № WO 2009/009563 описана система доставки лекарственного средства, содержащая пористый материал кремния.

Таким образом, остается постоянная потребность в разработке улучшенных лекарственных форм для контролируемого высвобождения терапевтических агентов, которые являются биосовместимыми и способны доставлять большие молекулы в форме с замедленным высвобождением.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к композиции, содержащей биоразлагаемый пористый материал-носитель на основе кремния, причем материал-носитель содержит по меньшей мере одну большую молекулу терапевтического агента и по меньшей мере один аморфный сахар, которая необязательно дополнительно содержит ингибитор кристаллизации. В некоторых вариантах реализации композицию получают с применением вакуумной распылительной сушки.

Раскрытые композиции представляют собой композиции для доставки терапевтических агентов, в частности крупных молекул, таких как белки, пептиды, антитела, углеводы, полимеры, вакцины, малые интерферирующие РНК (миРНК) или полинуклеотиды, контролируемым способом. Данные композиции включают пористый материал-носитель на основе кремния, в который загружен терапевтический агент и аморфный сахар. В некоторых вариантах реализации композиции включают пористый материал-носитель на основе кремния, в который загружен терапевтический агент и смесь аморфных сахаров. В некоторых вариантах реализации композиции включают пористый материал-носитель на основе кремния, в который загружен терапевтический агент и смесь аморфных сахаров и ингибитор кристаллизации. Композиции можно применять для доставки терапевтического агента *in vitro* или *in vivo*, предпочтительно контролируемым образом в течение предполагаемого периода времени, например, в течение нескольких дней, недель или месяцев. Материал-носитель предпочтительно сформирован из биоразлагаемого или рассасывающегося материала, например, материала на основе кремния, такого как элементарный кремний или диоксид кремния, благодаря чему последующее высвобождение терапевтического агента не является необходимым. В некоторых подобных вариантах реализации материал-носитель и продукты его распада являются биосовместимыми, поэтому биологические побочные

эффекты из-за биоразложения материала-носителя являются минимальными или безвредными.

В некоторых вариантах реализации материал-носитель содержит пористый диоксид кремния, такой как мезопористый диоксид кремния. Средний размер пор материала-носителя, как правило, выбирают таким образом, чтобы он мог доставлять терапевтический агент, а примерные размеры пор составляют от 2-50 нм в диаметре, например, от примерно 15 до примерно 40 нм в диаметре, от примерно 20 до примерно 30 нм в диаметре, от примерно 2 до примерно 15 нм в диаметре или от примерно 5 до примерно 10 нм в диаметре. Материалы на основе кремния также описаны в патенте США 20120177695, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

В некоторых вариантах реализации терапевтический агент представляет собой белок с молекулярной массой от примерно 500 а.е.м. до примерно 200000 а.е.м., и, возможно, от примерно 800 а.е.м. до примерно 200000 а.е.м., от примерно 1000 а.е.м. до примерно 200000 а.е.м., от примерно 1500 а.е.м. до примерно 200000 а.е.м., от примерно 2000 а.е.м. до примерно 200000, от примерно 5000 а.е.м. до примерно 200000 а.е.м., от примерно 10000 до примерно 150000 а.е.м., от примерно 10000 до примерно 50000 а.е.м., от примерно 50000 до примерно 100000 а.е.м. или от примерно 100000 до примерно 200000 а.е.м.

Размер терапевтического агента кроме того может характеризоваться молекулярным радиусом, который может быть определен, например, с помощью рентгеноструктурного анализа или с помощью гидродинамического радиуса. Терапевтический агент может представлять собой белок, например, имеющий молекулярный радиус, выбранный из от 0,5 нм до 20 нм, например, от примерно 0,5 нм до 10 нм, даже примерно от 1 до 8 нм. Предпочтительно, подходящий радиус пор, чтобы обеспечить доступ к конкретным агентам, например белкам, выбран в соответствии с дифференциалом поры-терапевтического агента (агента), определенным в настоящем документе как разница между радиусом агента и радиусом поры. Например, дифференциал поры-агента для инсулина, имеющего гидродинамический радиус 1,3 нм и поры с минимальным радиусом 4,8 нм, имеет дифференциал поры-белка 3,5 нм. Дифференциал поры-агента можно применять, чтобы определить минимальный подходящий средний размер пор для размещения белка определенного радиуса. Дифференциал поры-белка может быть выбран, как правило, от примерно 3,0 до примерно 5,0 нм.

Обычно композиции выбирают таким образом, чтобы средний размер пор вмещал терапевтический агент. Средний размер пор материала-носителя может быть выбран на основании молекулярной массы или молекулярного радиуса терапевтического агента для загрузки в поры материала-носителя. Например, терапевтический агент с молекулярной массой, выбранной от 100000 до 200000 а.е.м., можно применять с материалом-носителем с более крупным средним размером пор, например, от примерно 15 нм до примерно 40 нм. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент с молекулярной массой, выбранной от 5000 до 50000 а.е.м., можно применять с материалом-носителем с меньшим средним размером пор, например, от примерно 2 нм до примерно 10 нм.

В конкретных вариантах реализации сахара, которые применяют отдельно или в комбинации, выбраны из сахарозы, фруктозы, глюкозы, эритрита, мальтита, лактита, сорбита, маннита, ксилита, D-тагатозы, трегалозы, безводной трегалозы, галактозы, глицерина, рамнозы, циклодекстрина, рафинозы, рибулозы, рибозы, треозы, арабинозы, ксилозы, ликсозы, аллозы, альтрозы, маннозы, идозы, лактозы, мальтозы, инвертного сахара, изотрегалозы, неотрегалозы, палатинозы или изомальтулозы, эритрозы,

дезоксирибозы, гулозы, идозы, талозы, эритролозы, ксилулозы, психозы, туранозы, целлобиозы, глюкозамина, маннозамина, фукозы, глюкуроновой кислоты, глюконовой кислоты, глюконолактона, абекозы, галактозамина, ксило-олигосахаридов, гентии-олигосахаридов, галакто-олигосахаридов, сорбозы, нигеро-олигосахаридов, фруктоолигосахаридов, мальтотетраола, малототриола, мальтодекстрина, мальто-олигосахаридов, лактулозы, мелибиозы или любых их комбинаций. В предпочтительных вариантах реализации сахар выбран из трегалозы, трегалозы дигидрата, сахарозы, маннита, сорбита, ксилита или глицерина или их комбинации.

В конкретных вариантах реализации композиции получают сначала формированием пористого материала-носителя, и затем загрузкой пор терапевтическим агентом и аморфной или растворенной формой сахара или множества сахаров или комбинацией сахара и ингибитора кристаллизации. В предпочтительных вариантах реализации терапевтический агент загружают до аморфной или растворенной формы сахара или ингибитора кристаллизации.

Настоящее изобретение включает способы загрузки терапевтического агента в поры пористого материала-носителя на основе кремния, включающие контактирование пористого материала-носителя на основе кремния с терапевтическим агентом. Один примерный способ для загрузки терапевтического агента в поры пористого материала-носителя на основе кремния включает выбор пористого носителя на основе кремния, имеющего размеры пор, адаптированные по размерам для того, чтобы позволить загрузить в поры единственный белок таким образом, что противоположные стороны белка включены в противоположные стороны поры. Один способ загрузки терапевтического агента в поры пористого материала-носителя на основе кремния включает выбор пористого носителя на основе кремния, имеющего размеры пор, адаптированные по размерам для того, чтобы принимать только один агент в ширину одной поры в одно время (т.е. не исключены продольные модификации по длине поры), например, два агента не могут быть вмещены, если расположены в поре параллельно (в поперечном направлении). Способы загрузки агента в поры материала на основе кремния и выбора подходящих материалов-носителей для интересующего агента также описаны в патенте США 20120177695, который включен в настоящую заявку посредством ссылки.

Композиции можно помещать на кожу или на поверхность глаза. Кроме того, композиции можно помещать внутрь тела млекопитающего, например, в глаз пациента или в любую другую ткань или орган тела пациента. В конкретных вариантах применения композиции помещают подкожно, субконъюнктивально или в стекловидное тело глаза. Композиции можно применять для лечения или профилактики состояний у пациента, таких как хронические заболевания. В конкретных вариантах реализации композиции предназначены для лечения или профилактики заболеваний глаз, таких как глаукома, макулярная дегенерация, диабетический макулярный отек и возрастная макулярная дистрофия. Терапевтический агент может высвобождаться контролируемым способом в течение нескольких недель или месяцев, например, для лечения или профилактики заболеваний глаз, таких как макулярная дегенерация.

Настоящее изобретение включает стабилизированные составы, содержащие аморфные сахара, и способы стабилизации терапевтических агентов в пористом материале-носителе, как описано в настоящем документе. В конкретных вариантах реализации настоящее изобретение включает стабилизированные биомолекулы, такие как антитела, в порах материала-носителя, такого, что период полураспада или период хранения биомолекулы превосходит период полураспада или период хранения биомолекулы за

пределами материала-носителя. В конкретных вариантах реализации белки стабилизированных составов являются устойчивыми к высушиванию при пониженном давлении в условиях окружающей среды при комнатной температуре. В конкретных вариантах реализации пористый материал-носитель, содержащий терапевтический агент и аморфный сахар, покрыт полимером. В предпочтительных вариантах реализации пористый материал-носитель, содержащий терапевтический агент и аморфный сахар, имеет покрытие полимером с контролируемым высвобождением.

В некоторых вариантах реализации композиций, как описано в настоящем документе, аморфные формы сахаров из композиций, описанных в настоящем документе, при контакте с пористыми материалами-носителями, описанными в настоящем документе, сохраняют их аморфный характер при 25°C/60% относительной влажности после 90 дней, чем в аналогичных условиях без пористых материалов-носителей. В конкретных вариантах реализации аморфными сахарами стабилизируют биомолекулы, например, антитела, при температуре 25°C в течение по меньшей мере 15 дней, по меньшей мере 1 месяца, по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 1,5 лет, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 2,5 лет, по меньшей мере 3 лет или по меньшей мере 4 лет.

В некоторых вариантах реализации стабилизированные составы согласно настоящему изобретению являются стабильными при воздействии неводного растворителя, такого как дихлорметан или любой растворитель, не способный растворять сахар.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

На фигуре 1 представлена стабилизация аморфных сахаров в мезопористом окисленном анодированном кремнии (например, как получено в примерах 1-3) в течение 90 дней при 25°C и относительной влажности 60%.

На фигуре 2 представлена стабильность бевацизумаба после вакуумной сушки на мезопористом окисленном анодированном кремнии относительно коммерческой сублимационной сушки.

На фигуре 3 представлено растворение миоглобина, комбинированного с сахарозой, в покрытых 60 Å мезопористых окисленных анодированных частицах кремния.

Обзор

Замедленная и контролируемая доставка терапевтических агентов пациентам, особенно пациентам с хроническими состояниями, такими, как глаукома или рак, становится все более важной в современной медицинской терапии. Многие методы лечения являются наиболее эффективными при введении через частые интервалы для поддержания почти постоянного присутствия активного агента в организме. В случае, когда может быть рекомендовано частое введение, лечение данным способом может эффективно предотвратить неудобства и трудности, связанные соблюдением пациентом режима лечения. В результате, композиции с замедленным высвобождением, которые высвобождают терапевтические агенты контролируемым образом, являются очень привлекательными в таких областях, как терапия рака и лечение других хронических заболеваний.

Композиции, которые высвобождают терапевтические агенты *in vivo* или *in vitro*, могут быть сформированы из различных биосовместимых или по меньшей мере по существу биосовместимых материалов. В одном типе композиции применяют материал-носитель на основе кремния. Материалы-носители на основе кремния могут включать, например, элементарный кремний и окисленный кремний в формах, таких как двуокись кремния (диоксид кремния) или силикаты. Некоторые композиции на основе кремния показали высокую биосовместимость и благоприятное разрушение в биологических

системах, устраняя необходимость в удалении материала-носителя после высвобождения терапевтического агента.

Испытания показали, что материалы на основе кремния с высокой пористостью, например, пористостью 80%, ресорбируются быстрее, чем материалы на основе кремния со средней пористостью, например, пористостью 50%, которые в свою очередь ресорбируются быстрее, чем насыпной материал на основе кремния, который показывает от незначительного до отсутствия биоразложения или ресорбции в биологических системах. Более того, следует понимать, что средний размер пор материала-носителя влияет на скорость ресорбции. Посредством регулирования среднего размера пор материала-носителя, а также пористости материала, можно отрегулировать и подобрать скорость биоразложения.

Материалы-носители на основе кремния часто получают с применением высоких температур и органических растворителей или кислой среды с образованием пористого материала, и загрузкой терапевтического агента в поры. Данные условия могут подходить для некоторых молекул, таких как соли, элементов и некоторых высокостабильных малых органических молекул. Тем не менее, при загрузке больших органических молекул, таких как белки или антитела, щелочные и/или жесткие условия при получении или загрузке матрицы могут привести к денатурации и деактивации, если не полному разложению активного агента. Загрузка больших молекул, таких как антитела, в материал-носитель при мягких условиях является особенностью способов, описанных в настоящем документе, которые особенно благоприятны для больших органических молекул, таких как белки.

Размер частиц материала-носителя на основе кремния может также влиять на скорость, с которой поры материала носителя могут быть загружены терапевтическим агентом. Более мелкие частицы, например, частицы, в которых наибольший диаметр составляет 20 мкм или менее, можно загрузить быстрее, чем частицы, в которых наибольший диаметр превышает 20 мкм. Это особенно очевидно, когда диаметр пор имеет одинаковые размеры с диаметром молекул или размером терапевтических агентов. Быстрая загрузка мелких частиц может быть связана с более короткой средней глубиной пор, таким образом, терапевтический агент должен проникать в более мелкие частицы.

Определения

В настоящей заявке артикли единственного числа неопределенной формы означают один или более. В настоящем документе в формуле изобретения, когда используется в сочетании со словом «содержащий», артикли единственного числа неопределенной формы могут означать один или более одного. В настоящем документе «другой» может означать по меньшей мере второй или более.

Термины «антитело» и «антитела» в широком смысле охватывают природные формы антител и рекомбинантные антитела, такие как одноцепочечные антитела, камелизованные антитела, химерные и гуманизированные антитела и мульти-специфические антитела, а также фрагменты и производные всех вышеприведенных, предпочтительно фрагменты и производные, имеющие по меньшей мере антигенный участок связывания. Производные антител могут содержать белок или химический фрагмент, конъюгированный с антителом. Термин «антитело» используют в самом широком смысле, и он охватывает полностью собранные антитела и рекомбинантные пептиды, включающие их.

«Фрагменты антител» содержат часть интактного антитела, предпочтительно антиген-связывающую или вариабельную область интактного антитела. Примеры фрагментов антител включают фрагменты Fab, Fab', F(ab')₂ и Fv; ди-антитела; линейные

антитела (Zapata et al. (1995) Protein Eng. 8(10): 1057-1062); одноцепочечные молекулы антител и мультиспецифические антитела, образованные из фрагментов антител. Расщепление антител папаином дает два идентичных антиген-связывающих фрагмента, называемых «Fab» фрагментами, имеющих один антиген-связывающий участок каждый, и остаточный «Fc» фрагмент, чье название отражает его способность легко кристаллизоваться. Обработка пепсином дает F(ab')₂ фрагмент, который имеет два антиген-связывающих участка, и все еще способен к перекрестному связыванию антигена.

Биоэрозия или биоразложение в настоящем документе относится к постепенному распаду или разрушению структуры или оболочки в течение периода времени в биологической системе, например, посредством одного или более физических или химических процессов деструкции, например, ферментативного действия, гидролиза, ионного обмена или растворения посредством солубилизации, образования эмульсии или мицеллообразования.

Термин «профилактика» является признанным в данной области, и в случае, когда его используют в отношении состояния, такого как местный рецидив (например, боль), болезни, такой как рак, комплекса синдромов, такого как сердечная недостаточность или любое другое заболевание, является хорошо известным в данной области и включает введение композиции, которая снижает частоту или задерживает наступление симптомов заболевания у субъекта относительно субъекта, который не получает данную композицию. Таким образом, профилактика рака включает, например, сокращение количества обнаруживаемых раковых опухолей у популяции пациентов, получающих профилактическое лечение, по сравнению с необработанной контрольной популяцией, и/или задержку появления обнаруживаемых раковых опухолей у обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией, например, с помощью статистически и/или клинически значимых значений. Профилактика инфекции включает, например, сокращение числа диагнозов инфекции у обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией, и/или задержку начала симптомов инфекции у обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией. Профилактика боли включает, например, уменьшение величины, или, кроме того, задержку болевых ощущений, испытываемых субъектами у обработанной популяции по сравнению с необработанной контрольной популяцией.

Термин «профилактическое или терапевтическое» лечение является признанным в данной области и включает введение хозяину одной или более композиций субъекта. Если их вводят до клинического проявления нежелательного состояния (например, болезни или другого нежелательного состояния животного-хозяина), то лечение является профилактическим, (т.е., оно защищает хозяина от развития нежелательного состояния), тогда как, если их вводят после проявления нежелательного состояния, лечение является терапевтическим (т.е. оно предназначено, чтобы уменьшить, облегчить или стабилизировать существующее нежелательное состояние или побочные эффекты).

Ресорбция или ресорбировать в настоящем документе относится к разложению материала при введении в или на физиологический орган, ткань или жидкость живого человека или животного.

Термин «терапевтически эффективное количество» соединения по отношению к способу лечения субъекта относится к количеству соединения(й) в лекарственном средстве, которое при введении в составе необходимого режима дозирования (млекопитающему, предпочтительно человеку) снимает симптом, улучшает состояние или замедляет возникновение состояний заболеваний согласно клинически приемлемым

стандартам для расстройства или состояния, подлежащего лечению, или с косметической целью, например, с приемлемым соотношением польза/риск, которое применимо к любому лечению.

В настоящем документе, термин «обработка» или «лечение» включают обращение, уменьшение или прекращение симптомов, клинических признаков и основной патологии состояния с тем, чтобы улучшить или стабилизировать состояние субъекта.

Если не указано иное, термин большая терапевтическая молекула относится к молекулам, имеющим молекулярные веса, равные или более чем 2000 а.е.м., или даже более чем 3000 а.е.м.

Если не указано иное, термин «маленькая молекула» относится к органической молекуле, имеющей молекулярную массу менее чем примерно 2000 а.е.м., предпочтительно менее чем примерно 1500 а.е.м., более предпочтительно менее чем примерно 1000 а.е.м., или наиболее предпочтительно менее чем примерно 750 а.е.м. Предпочтительно, маленькая молекула содержит один или более гетероатомов.

Если не указано иное, термин «сахар» относится к моносахаридам, дисахаридам, олигосахаридам или сахароспиртам. Примеры термина «сахар» представляют собой, но не ограничиваются ими, сахарозу, фруктозу, глюкозу, эритрит, мальтит, лактит, сорбит, маннит, ксилит, D-тагатозу, трегалозу, безводную трегалозу, галактозу, глицерин, рамнозу, циклодекстрин, рафинозу, рибулозу, рибозу, треозу, арабинозу, ксилозу, ликсозу, аллозу, альтрозу, маннозу, идозу, лактозу, мальтозу, инвертный сахар, изотрегалозу, неотрегалозу, палатинозу или изомальтулозу, эритрозу, дезоксирибозу, гулозу, идозу, талозу, эритролозу, ксилулозу, псикозу, туранозу, целлобиозу, глюкозамин, маннозамин, фукозу, глюкуроновую кислоту, глюконовую кислоту, глюконолактон, абекозу, галактозамин, ксило-олигосахариды, гентиио-олигосахариды, галакто-олигосахариды, сорбозу, нигеро-олигосахариды, фруктоолигосахариды, мальтотетраол, малототриол, мальтодекстрин, мальто-олигосахариды, лактулозу, мелибиозу или любые их комбинации.

Материалы-носители на основе кремния

Устройства и способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают, кроме всего прочего, композиции, содержащие пористый материал-носитель на основе кремния, причем в порах материала-носителя расположены по меньшей мере один терапевтический агент и аморфный сахар. В описанных способах такие композиции применяют для лечения или профилактики заболеваний, в частности хронических заболеваний. Более того, описанные способы получения композиций обеспечивают композиции, которые характеризуются замедленным и контролируемым высвобождением терапевтических агентов, особенно крупных молекул, таких как белки или антитела.

Данная композиция обычно содержит материал-носитель на основе кремния, такой как элементарный кремний, двуокись кремния (диоксид кремния), монооксид кремния, силикаты (соединения, содержащие анион, несущий кремний, например, SiF_6^{2-} , $\text{Si}_2\text{O}_7^{6-}$ или SiO_4^{4-}) или любую комбинацию из таких материалов. В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит полную или частичную матрицу из элементарного кремния, и эта матрица по существу или полностью покрыта поверхностным слоем диоксида кремния. В других вариантах реализации материал-носитель полностью или по существу полностью представляет собой диоксид кремния.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит диоксид кремния, как, например, более чем примерно 50% диоксида кремния, более чем примерно 60

масс. % диоксида кремния, более чем примерно 70 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 80 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 90 масс. % диоксида кремния, более чем примерно 95 масс. % диоксида кремния, более чем 99 масс. % диоксида кремния или даже более чем 99,9 масс. % диоксида кремния. Пористый диоксид кремния может быть приобретен у поставщиков, таких как Davisil, Salicycle и Macherey-Nagel.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит элементарный кремний, более чем 60 масс. % кремния, более чем 70 масс. % кремния, более чем 80 масс. % кремния, более чем 90 масс. % кремния или даже более чем 95% кремния.

Кремний может быть приобретен у поставщиков, таких как Vesta Ceramics.

Чистоту материала на основе кремния можно количественно оценить с применением таких методов, как энергодисперсионный рентгеноспектральный анализ, рентгеновская флюоресценция, оптическая эмиссионная спектроскопия с индуктивно-связанной плазмой или массовая спектроскопия тлеющего разряда.

Материал-носитель может содержать другие компоненты, такие как металлы, соли, минералы или полимеры. Материал-носитель может иметь покрытие (такое как полимерное покрытие), расположенное по меньшей мере на части поверхности, например, для того, чтобы улучшить биосовместимость материала-носителя и/или повлиять на кинетику высвобождения.

Материал-носитель на основе кремния может содержать элементарный кремний или его соединения, например, диоксид кремния или силикаты, в аморфной форме. В некоторых вариантах реализации материал-носитель на основе кремния содержит коллоидный диоксид кремния. В конкретных вариантах реализации элементарный кремний или его соединения присутствуют в кристаллической форме. В других вариантах реализации материал-носитель содержит аморфный диоксид кремния и/или аморфный кремний. В конкретных вариантах реализации материал на основе кремния является более чем примерно на 60 масс. % аморфным, более чем примерно на 70 масс. % аморфным, более чем примерно на 80 масс. % аморфным, более чем примерно на 90 масс. % аморфным, более чем примерно на 92 масс. % аморфным, более чем примерно на 95 масс. % аморфным более чем примерно на 99 масс. % аморфным или даже более чем на 99,9 масс. % аморфным.

Рентгеноструктурный анализ можно применять для идентификации кристаллической фазы материала на основе кремния. Порошковую дифракцию можно проводить, например, на дифрактометре Scintag PAD-X, например, оснащенном твердотельным германиевым детектором, охлаждаемым жидким азотом, с применением Cu K-альфа радиации.

Материал на основе кремния может иметь пористость от примерно 40% до примерно 95%, например, от примерно 60% до примерно 80%. Пористость в настоящем документе является мерой пустот в материале, и представляет собой часть объема пустот от общего объема материала. В конкретных вариантах реализации материал-носитель имеет пористость по меньшей мере примерно 10%, по меньшей мере примерно 20%, по меньшей мере примерно 30%, по меньшей мере примерно 40%, по меньшей мере примерно 50%, по меньшей мере примерно 60%, по меньшей мере примерно 70%, по меньшей мере примерно 80% или даже по меньшей мере примерно 90%. В конкретных вариантах реализации пористость составляет более чем примерно 40%, например, более чем примерно 50%, более чем примерно 60% или даже более чем примерно 70%.

Материал-носитель данных композиций может иметь соотношение площади поверхности к массе, выбранное из примерно от 20 м²/г до примерно 2000 м²/г,

например, от примерно $20 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $1000 \text{ м}^2/\text{г}$ или даже от примерно $100 \text{ м}^2/\text{г}$ до примерно $300 \text{ м}^2/\text{г}$. В конкретных вариантах реализации площадь поверхности составляет более чем примерно $200 \text{ м}^2/\text{г}$, более чем примерно $250 \text{ м}^2/\text{г}$ или более чем примерно $300 \text{ м}^2/\text{г}$.

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент распределен в глубину поры от поверхности материала-носителя по меньшей мере примерно на 10 микрон, по меньшей мере примерно на 20 микрон, по меньшей мере примерно на 30 микрон, по меньшей мере примерно на 40 микрон, по меньшей мере примерно на 50 микрон, по меньшей мере примерно на 60 микрон, по меньшей мере примерно на 70 микрон, по меньшей мере примерно на 80 микрон, по меньшей мере примерно на 90 микрон, по меньшей мере примерно на 100 микрон, по меньшей мере примерно на 110 микрон, по меньшей мере примерно на 120 микрон, по меньшей мере примерно на 130 микрон, по меньшей мере примерно на 140 микрон или по меньшей мере примерно на 150 микрон. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент распределен в порах материала-носителя по существу равномерно.

Терапевтический агент может быть загружен в материал-носитель на глубину, которую определяют как отношение к общей ширине материала-носителя. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент распределен в глубину по меньшей мере примерно на 10% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 20% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 30% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 40% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 50% в материал-носитель или по меньшей мере примерно на 60% в материал-носитель.

Аморфный сахар может быть загружен в материал-носитель на глубину, которую определяют как отношение к общей ширине материала-носителя. В конкретных вариантах реализации аморфный сахар распределен в глубину от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 9%, от по меньшей мере 10% в материал-носитель до по меньшей мере примерно 20% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 30% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 40% в материал-носитель, по меньшей мере примерно на 50% в материал-носитель или по меньшей мере примерно на 60% в материал-носитель. В некоторых вариантах реализации аморфный сахар может запечатывать поры.

Аморфный сахар может быть загружен в материал-носитель на массу, которую определяют как отношение общей массы материала-носителя и терапевтического агента. В конкретных вариантах реализации аморфный сахар загружают на массу от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 80%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 70%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 60%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 50%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 40%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 30%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 20%, от до по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 15%, от примерно 1% до по меньшей мере примерно 10%, от примерно 1% до по меньшей мере примерно 5%, от примерно 1% до по меньшей мере примерно 4%, от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 3%, или от по меньшей мере примерно 1% до по меньшей мере примерно 2%. В конкретных вариантах реализации аморфный сахар загружают на массу от по меньшей мере примерно 5% до по меньшей мере примерно 10%, от по меньшей мере примерно 10% до по меньшей мере примерно 20%, от по меньшей мере примерно 10% до по

5 меньшей мере примерно 30%, от по меньшей мере примерно 30% до по меньшей мере
 примерно 40%, от по меньшей мере примерно 40% до по меньшей мере примерно 50%,
 от по меньшей мере примерно 50% до по меньшей мере примерно 60%, от по меньшей
 мере примерно 60% до по меньшей мере примерно 70%, или от по меньшей мере
 10 примерно 70% до по меньшей мере примерно 80%. В конкретных вариантах реализации
 аморфный сахар может быть загружен на массу от примерно 30%. Количественное
 определение общей загрузки может быть достигнуто с помощью ряда аналитических
 методов, например, гравиметрического, EDX (энергодисперсионного анализа
 15 посредством рентгеновских лучей), инфракрасной спектроскопии с преобразованием
 Фурье (FTIR) или Раменовской спектроскопии фармацевтической композиции, или с
 помощью УФ-спектрофотометрии, титриметрического анализа, ВЭЖХ или масс-
 спектроскопии элюированного терапевтического агента в растворе. Количественное
 определение равномерности загрузки можно достичь с помощью композиционных
 приемов, которые обладают пространственным разрешением, например, поперечного
 20 EDX, определения глубины профиля методом электронной Оже-спектроскопии, микро-
 рамановской и микро-FTIR спектроскопии.

Пористые материалы на основе кремния согласно настоящему изобретению можно
 подразделять на категории по среднему диаметру размера пор. Микропористый
 материал на основе кремния имеет средний размер пор менее 2 нм, мезопористый
 25 материал на основе кремния имеет средний размер пор от 2-50 нм и макропористый
 материал на основе кремния имеет размер пор более чем 50 нм. В конкретных вариантах
 реализации более чем 50% пор материала на основе кремния имеет размер пор 2-50 нм,
 более чем 60% пор материала на основе кремния имеет размер пор 2-50 нм, более чем
 70% пор материала на основе кремния имеет размер пор 2-50 нм, более чем 80% пор
 30 материала на основе кремния имеет размер пор 2-50 нм или даже более чем 90% пор
 материала на основе кремния имеет размер пор 2-50 нм.

В конкретных вариантах реализации материал-носитель содержит пористый диоксид
 кремния, такой как мезопористый диоксид кремния. В конкретных вариантах реализации
 средний размер пор материала-носителя выбран из 2-50 нм, например, от примерно 15
 35 до примерно 40 нм, например, от примерно 20 до примерно 30 нм. В конкретных
 вариантах реализации средний размер пор выбран от примерно 2 до примерно 15 нм,
 например, от примерно 5 до примерно 10 нм. В конкретных вариантах реализации
 средний размер составляет примерно 30 нм.

Размер пор может быть предварительно выбран по размерным характеристикам
 40 терапевтического агента для контроля скорости высвобождения терапевтического
 агента в биологической системе. Как правило, размеры пор, которые являются слишком
 маленькими, исключают загрузку терапевтического агента, в то время как слишком
 большие поры не взаимодействуют с терапевтическим агентом достаточно сильно,
 чтобы контролировать скорость высвобождения. Например, средний диаметр пор
 материала-носителя может быть выбран из более крупных пор, например, от 15 нм до
 40 нм для молекул с более высокой молекулярной массой, например, 200000-500000
 а.е.м., и более мелких пор, например, от 2 нм до 10 нм, для молекул с более низкой
 молекулярной массой, например, 10000-500000 а.е.м. Например, средний размер пор
 45 примерно 6 нм в диаметре может подходить для молекул с молекулярной массой от
 примерно 14000 до 15000 а.е.м. например, примерно 14700 а.е.м. Средний размер пор
 примерно 10 нм в диаметре может быть выбран для молекул с молекулярной массой
 от примерно 45000 до 50000 а.е.м. например, примерно 48000 а.е.м. Средний размер
 пор примерно 25-30 нм в диаметре может быть выбран для молекул с молекулярной

массой примерно 150000 нм.

Размер пор может быть предварительно выбран, чтобы адаптировать его к молекулярному радиусу терапевтического агента для контроля скорости высвобождения терапевтического агента в биологической системе. Например, средний размер пор от

примерно 25 нм до примерно 40 нм в диаметре может подходить для молекул с наибольшим молекулярным радиусом от примерно 6 нм до примерно 8 нм. Молекулярные радиусы могут быть вычислены с помощью любого подходящего способа, например, с применением физических размеров молекулы на основе данных рентгеновской кристаллографии или с применением гидродинамического радиуса, который представляет собой размер молекулы в растворенном состоянии. Так как расчет в растворенном состоянии зависит от природы раствора, в котором производится расчет, для некоторых измерений может быть предпочтительно применять физические размеры молекулы на основе данных рентгеновской кристаллографии. В настоящем документе самый крупный молекулярный радиус отражает половину наибольшего

размера терапевтического агента. В конкретных вариантах реализации средний диаметр пор выбирают, чтобы лимитировать агрегацию молекул, например, белков, внутри поры. Было бы предпочтительно предотвратить агрегацию биомолекул, таких как белки, в материале-носителе, так как это, как полагают, препятствует контролируемому высвобождению молекул в биологической системе. Таким образом, пора, которая из-за соотношения между ее размером и размером биомолекулы, дает возможность, например, войти в пору только одной биомолекуле в любой момент времени, будет предпочтительной относительно поры, которая дает возможность войти в пору нескольким биомолекулам вместе и объединяться в пору. В конкретных вариантах реализации в поры могут быть загружены множество биомолекул, но из-за глубины поры, белки, распределенные по всей этой глубине этой поры, будут объединяться в меньшей степени.

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент выбран из любого агента, подходящего для лечения или профилактики заболеваний. В конкретных вариантах реализации агент выбран из терапевтических агентов с маленькими молекулами, т.е., соединений с молекулярными массами менее 1000 а.е.м. В предпочтительных вариантах реализации терапевтические агенты выбраны из больших молекул с молекулярной массой, равной или более чем 1000 а.е.м. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент согласно настоящему изобретению представляет собой биомолекулу. Биомолекулы в настоящем документе относятся к любым молекулам, которые продуцируют живые организмы, включая большие полимерные молекулы, такие как белки, полисахариды и нуклеиновые кислоты, а также маленькие молекулы, такие как первичные метаболиты, вторичные метаболиты и природные продукты или их синтетические вариации. В частности, в качестве терапевтических агентов согласно настоящему изобретению можно применять белки, такие как антитела, лиганды и ферменты. В конкретных вариантах реализации биомолекулы согласно настоящему изобретению имеют молекулярную массу в диапазоне от примерно 10000 а.е.м. до примерно 500000 а.е.м. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент выбран из одного или более моноклональных антител, таких как ранибизумаб (Lucentis) и бевацизумаб (Avastin).

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент имеет молекулярную массу от 10000 до 50000 а.е.м., от 50000 до 100000 а.е.м. или от 100000 до 150000 а.е.м. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент представляет собой белок с молекулярной массой от 5000 а.е.м. до 200000 а.е.м., например, примерно 10000 до

примерно 150000 а.е.м.

Размер терапевтического агента кроме того может характеризоваться молекулярным радиусом, который может быть определен, например, с помощью рентгеноструктурного анализа или с помощью гидродинамического радиуса. Терапевтический агент может представлять собой белок, например, имеющий молекулярный радиус, выбранный из от 0,5 нм до 20 нм, например, примерно от 0,5 нм до 10 нм, даже примерно от 1 до 8 нм.

Терапевтический агент с молекулярным радиусом от 1 до 2,5 нм можно преимущественно применять с материалом-носителем с минимальным радиусом пор от 4,5 до 5,8 нм. Терапевтический агент с молекулярным радиусом 7 нм можно преимущественно применять с материалом-носителем с минимальным радиусом пор от 11 до 13 нм, например, от примерно 12 нм. Например, инсулин с гидродинамическим радиусом от 1,3 нм можно применять с материалом-носителем, который имеет средний минимальный радиус пор 4,8 нм.

Дифференциал белок-пора можно применять, чтобы выбрать подходящий материал-носитель для размещения терапевтического агента. Эта оценка основана на вычитании молекулярного радиуса из радиуса пор. Как правило, радиус терапевтического агента представляет собой гидродинамический радиус или наибольший радиус, определенный посредством рентгеновского кристаллографического анализа. Радиус пор, как правило, представляет собой средний радиус пор материал-носитель. Например, дифференциал пора-белок для инсулина с гидродинамическим радиусом 1,3 нм и поры с минимальным радиусом 4,8 нм имеет дифференциал белок-пора, составляющий 3,5 нм. В конкретных вариантах реализации дифференциал белок-пора выбран из от 3 до 6 нм, например, от 3,2 до 4,5 нм. Дифференциал белок-пора может составлять примерно 3,2 нм, примерно 3,3 нм, примерно 3,4 нм, примерно 3,5 нм, примерно 3,6 нм, примерно 3,7 нм, примерно 3,8 нм, примерно 3,9 нм, примерно 4,0 нм, примерно 4,1 нм, примерно 4,2 нм, примерно 4,3 нм, примерно 4,4 нм или примерно 4,5 нм.

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент представляет собой антитело, и средний размер пор материала-носителя выбран из от примерно 20 нм до примерно 40 нм, например, от примерно 25 нм до 35 нм, например, примерно 30 нм. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент представляет собой антитело, выбранное из бевацизумаба или ранибизумаба, и средний размер пор материала-носителя выбран из от примерно 20 нм до примерно 40 нм, например, от примерно 25 нм до 35 нм, например, примерно 30 нм. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент представляет собой бевацизумаб, и средний размер пор материала-носителя составляет примерно 30 нм.

В конкретных вариантах реализации стенки материала-носителя, которые разделяют поры, имеют среднюю толщину менее 5 нм, например, примерно 4,8 нм, примерно 4,6 нм, примерно 4,4 нм, примерно 4,2 нм, примерно 4,0 нм, примерно 3,8 нм, примерно 3,6 нм, примерно 3,4 нм, примерно 3,2 нм, примерно 3,0 нм, примерно 2,8 нм или даже примерно 2,6 нм. В конкретных вариантах реализации стенки материала-носителя, которые разделяют поры, имеют среднюю толщину менее примерно 3 нм, например, примерно 2,8 нм, примерно 2,6 нм, примерно 2,4 нм, примерно 2,2 нм, примерно 2,0 нм, примерно 1,8 нм, примерно 1,6 нм, примерно 1,4 нм, примерно 1,2 нм, примерно 1,0 нм или даже примерно 0,8 нм.

Размеры и морфологию материала-носителя можно определить, например, с помощью трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) с применением электронного микроскопа 2000 JEOL, работающего, например, при 200 кэВ. Образцы для ТЭМ можно

получать диспергированием большого количества частиц пористого материала-носителя на ячеистой углеродной пленке на металлической сетке в разбавленной суспензии.

В конкретных вариантах реализации поры материала-носителя определяют пространство, имеющее объем от примерно 0,1 мл/г до примерно 5 мл/г материала-носителя. В конкретных вариантах реализации объем пор составляет от примерно 0,2 мл/г до примерно 3 мл/г, например, от примерно 0,4 мл/г до примерно 2,5 мл/г, например, от примерно 1,0 мл/г до примерно 2,5 мл/г.

В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет не более 80% по массе в расчете на общую массу материала-носителя и терапевтического агента. Уровень загрузки рассчитывают посредством деления массы загруженного терапевтического агента на общую массу загруженного терапевтического агента и материала-носителя, и умножения на 100. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет более чем 1%, например, более чем 3%, например, более чем 5%, например, более чем 10%, например, более чем 15%, более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, более чем 35%, более чем 40%, более чем 45%, например, более чем 50%, например, более чем 60% или более чем 70%. Уровень загрузки может составлять от примерно 5% до примерно 10%. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 30% до примерно 40%, от примерно 40% до примерно 50%, от примерно 50% до примерно 60%, от примерно 60% до примерно 70% или от примерно 70% до примерно 80% по массе.

В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет не более 40% по массе в расчете на массу композиции. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет более чем 1%, например, более чем 3%, например, более чем 5%, например, более чем 10%, например, более чем 15%, более чем 20%, более чем 25%, более чем 30%, или более чем 35%. Уровень загрузки может составлять от примерно 5% до примерно 10%. В конкретных вариантах реализации уровень загрузки материала-носителя составляет от примерно 10% до примерно 20%, от примерно 20% до примерно 30%, от примерно 30% до примерно 40% по массе. Уровень загрузки рассчитывают посредством деления массы загруженного терапевтического агента на массу композиции, и умножения на 100. Композиция может содержать материал-носитель, терапевтический агент, аморфный сахар и необязательно другие компоненты, такие как ингибитор кристаллизации. В некоторых вариантах реализации композиция содержит:

терапевтический агент (например, белок) в диапазоне от 1% до 40% по массе, аморфный сахар в диапазоне от 1% до 50% по массе, и материал-носитель в диапазоне от 10% до 30% по массе.

Объем загрузки материалов-носителей, описанных в настоящем документе, можно оценить в условиях объема пор в пористом материале, занятом терапевтическим агентом. Процент от максимальной емкости загрузки, которая занята терапевтическим агентом (он составляет процент от общего объема пор в пористом материале-носителе, который занят терапевтическим агентом) для материалов-носителей согласно настоящему изобретению может составлять от примерно 30% до примерно 100%, например, от примерно 50% до примерно 90%. Для любого данного материала-носителя этот объем можно определить посредством деления объема терапевтического агента, поглощенного в течение процесса загрузки, на незаполненный объем материала-носителя до загрузки, и умножения на сто.

В конкретных вариантах реализации материалы-носители согласно настоящему

изобретению представляют собой частицы, которые, при измерении наибольшего диаметра, имеют средний размер от примерно 1 до примерно 500 микрон, например, примерно 5 до примерно 100 микрон. В конкретных вариантах реализации единичная частица материала-носителя при измерении наибольшего диаметра составляет от

5 примерно 1 до примерно 500 микрон, например, от примерно 5 до примерно 500 микрон.

Для увеличения степени загрузки частиц согласно настоящему изобретению может быть предпочтительно применять относительно маленькие частицы. Так как более маленькие частицы имеют поры с меньшей глубиной для проникновения терапевтического агента, количество времени, необходимого для загрузки частиц,

10 может быть снижено. Это может быть особенно выгодно, когда диаметры пор аналогичны по размерам с диаметрами молекул или размерами терапевтических агентов. Более маленькие частицы могут составлять от 1-20 микрон, например, примерно 10-20 микрон, например, примерно 15-20 микрон при измерении максимального размера.

В некоторых аспектах более чем 60%, более чем 70%, более чем 80% или более чем

15 90% частиц имеют размер частиц от 1-20 микрон, предпочтительно 5-15 микрон, при измерении максимального размера. Частицы могут иметь средний размер частиц от 1 до 20 микрон, например, от 5-15 микрон или примерно 15 микрон, примерно 16 микрон, примерно 17 микрон, примерно 18 микрон, примерно 19 микрон.

Распределение по размеру частиц, включая средний диаметр частиц, можно

20 определить, например, с применением анализатора размера частиц Malvern, модель Mastersizer, от Malvern Instruments, UK. Лазерный луч гелий-неонового газа может быть спроецирован через оптическую кювету, содержащую суспензию материала-носителя. Световые лучи, сталкивающиеся с материалом-носителем, рассеиваются под углами, которые обратно пропорциональны размеру частиц. Матрица фотодетектора измеряет

25 интенсивность света на нескольких предварительно заданных углах, и электрические сигналы, пропорциональные измеряемым величинам светового потока, затем обрабатываются микропроцессорной системой относительно картины рассеяния, предполагаемой индексом преломления образца материала-носителя и водного диспергирующего вещества.

Более крупные частицы материала-носителя или имплантата также предусматривают контролируемую доставку терапевтических агентов. Частицы/имплантаты согласно

30 настоящему изобретению могут иметь средний размер от примерно 1 мм до примерно 5 см при измерении максимального размера. В конкретных вариантах реализации частицы/имплантаты имеют средний размер от примерно 5 мм до примерно 3 см при

35 измерении максимального размера. Частицы более 1 мм при измерении максимального размера могут подходить для внутримышечной, подкожной, интравитреальной или подкожной доставки лекарственного средства.

В конкретных вариантах реализации аморфные сахара, описанные в настоящем документе, присутствующие в порах, применяют для стабилизации чувствительных

40 терапевтических соединений, например, биомолекул, например, антител. В конкретных вариантах реализации биомолекулы, которые являются частично или полностью нестабильными при повышенных температурах, например, при комнатной температуре или выше, могут быть стабилизированы при комнатной температуре в течение

45 пролонгированного периода времени. Например, биомолекула, приготовленная с аморфными сахарами в пределах материала-носителя, является стабильной при высушивании при пониженном давлении при комнатной температуре.

В конкретных вариантах реализации пористые материалы-носители, описанные в настоящем документе, применяют для стабилизации чувствительных терапевтических

соединений, например, биомолекул, например, антител. В конкретных вариантах реализации биомолекулы, которые являются частично или полностью нестабильными при повышенных температурах, например, при комнатной температуре или выше, могут быть стабилизированы при комнатной температуре в течение пролонгированного периода времени. Биомолекулы могут быть загружены в материал-носитель, таким образом, водная суспензия биомолекул, загруженных в материал-носитель, является более стабильной, чем соответствующий водный раствор биомолекулы (т.е., идентичный водный раствор с добавлением и без добавления пористого материала-носителя). Например, биомолекула в пределах материала-носителя может иметь период полураспада при комнатной температуре (например, примерно 23°C), который составляет более периода полураспада биомолекулы без материала-носителя при одинаковых условиях. В конкретных вариантах реализации биомолекула в порах материала-носителя имеет период полураспада, который является по меньшей мере в два раза больше, чем биомолекула за пределами материала-носителя при одинаковых условиях, более предпочтительно, по меньшей мере в пять раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 40 раз, по меньшей мере в 50 раз, по меньшей мере в 60 раз или по меньшей мере в 100 раз более, чем биомолекула за пределами материала-носителя. Например, антитело в пределах пор материала-носителя может иметь период полураспада, который является по меньшей мере в 10 раз больше, чем антитело за пределами материала-носителя, более предпочтительно, по меньшей мере в 20 раз больше.

Аналогичным образом, биомолекулы, приготовленные с аморфными сахарами, могут иметь более длинный период хранения в пределах пор материала-носителя, чем в соответствующем водном растворе, предпочтительно, по меньшей мере в два раза дольше, по меньшей мере в пять раз дольше, по меньшей мере в 10 раз дольше, по меньшей мере в 20 раз дольше, по меньшей мере в 30 раз дольше, по меньшей мере в 40 раз дольше, по меньшей мере в 50 раз дольше, по меньшей мере в 60 раз дольше или по меньшей мере в 100 раз дольше. Например, антитело в пределах пор материала-носителя может иметь более длинный период хранения, чем антитело за пределами материала-носителя, предпочтительно в 10 раз дольше, по меньшей мере в 20 раз дольше.

В конкретных вариантах реализации пористые композиции, содержащие материал-носитель и биомолекулы, такие как антитела и аморфные сахара, проявляют стабильность при температуре 25°C в течение по меньшей мере 15 дней или даже в течение примерно 1 месяца. Кроме всего прочего или кроме того, в конкретных вариантах реализации материалы-носители, загруженные антителами, являются стабильными при 25°C в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 1,5 лет, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 2,5 лет, по меньшей мере 3 лет или по меньшей мере 4 лет. Стабильность можно оценить, например, посредством высокоэффективной эксклюзионной хроматографии (HPSEC) или путем сравнения биологической активности композиций, загруженных биомолекулами, при хранении относительно образца свежеприготовленных композиций, загруженных биомолекулами или относительно активности композиций, измеренной до хранения. Активность антител, например, можно оценить посредством множества иммунобиологических анализов, включая, например, твердофазный иммуноферментный анализ (ELISA) и радиоиммунологический анализ. Предпочтительно, по окончании периода хранения, активность хранящихся композиций составляет по меньшей мере

75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 90%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98%, по меньшей мере 99%, по меньшей мере 99,5%, по меньшей мере 99,8% или даже по меньшей мере 99,9% от активности соответствующих свежеприготовленных композиций. Соответственно, настоящее изобретение

5 предусматривает способы лечения, причем композиции, загруженные биомолекулами, хранят при 25°C в течение по меньшей мере 6 месяцев, по меньшей мере 1 года, по меньшей мере 1,5 лет, по меньшей мере 2 лет, по меньшей мере 2,5 лет, по меньшей мере 3 лет или по меньшей мере 4 лет до введения композиций пациенту.

Настоящее изобретение дополнительно включает способы стабилизации биомолекул.

10 Способы согласно настоящему изобретению включают загрузку биомолекул в поры материала-носителя посредством любого подходящего способа с получением композиций согласно настоящему изобретению.

Способы получения

Согласно настоящему изобретению также предложены способы получения

15 материалов-носителей на основе кремния. В конкретных вариантах реализации пористый материал-носитель на основе кремния может быть получен синтетическим путем.

Например, пористый диоксид кремния можно синтезировать посредством

взаимодействия тетраэтилортосиликата с матрицей из мицеллярных стержней. В конкретных вариантах реализации результатом является сбор сфер или стержней,

20 которые заполнены порами с регулярным расположением. Матрица затем может быть удалена, например, путем промывки растворителем, доведенным до надлежащего pH.

В конкретных вариантах реализации пористый материал-носитель на основе кремния можно получать с применением способа золь-гель или способа распылительной сушки.

В конкретных вариантах реализации пористый материал-носитель на основе кремния
25 можно получать посредством пламенного гидролиза тетрахлорида кремния в пламени кислорода-водорода. В конкретных вариантах реализации получение материала-носителя включает одну или несколько методик, подходящих для получения пористого материала на основе кремния.

Поры могут быть введены в материал-носитель на основе кремния посредством

30 методик, таких как анодирование, окрашивающее травление или электрохимическое травление. В примерном варианте реализации для анодирования применяют платиновый катод и кремниевую пластину-анод, погруженный во фтористый водород (HF)

электролита. Коррозию анода, производящую поры в материале, производят

35 посредством пропускания электрического тока через ячейку. В конкретных вариантах реализации пропускание постоянного тока, как правило, производят для обеспечения устойчивой конечной концентрации HF, дающей в результате более однородную пористость слоя.

В конкретных вариантах реализации поры вводят в материал-носитель на основе кремния посредством окрашивающего травления фтористоводородной кислотой,

40 азотной кислотой и водой. В конкретных вариантах реализации применяют комбинацию одного или более реагентов для травления, например, фтористоводородной кислоты и азотной кислоты. В конкретных вариантах реализации для формирования пор в материале на основе кремния применяют раствор фтористоводородной кислоты и азотной кислоты.

45 Пористость материала можно определить посредством определения массы. Анализ по методу БЭТ можно применять для определения любого одного или более из объема пор, размера пор, распределения пор по размерам и площади поверхности материала-носителя. Теория БЭТ, названная объединенными инициалами фамилий авторов теории,

относится к физической адсорбции молекул газа на поверхности твердого тела и служит в качестве основы для важной методики анализа для измерения удельной площади поверхности материала (J. Am. Chem. Soc. v. 60, p 309 (1938)). Анализ по методу БЭТ можно проводить, например, с применением инструмента Micromeritics ASAP 2000, доступного от Micromeritics Instrument Corporation, Norcross, Джорджия. В примерной процедуре образец материала-носителя можно дегазировать под вакуумом при температуре, например, более чем 200°C, в течение периода времени, например, примерно 2 ч или более до проведения измерений. В конкретных вариантах реализации кривую распределения пор по размерам получают посредством анализа по выходной кривой адсорбционной ветви изотермы. Объем пор можно определять в одной точке $P/P_0=0,985$.

Для получения пористых материалов на основе кремния согласно настоящему изобретению можно применять одну или более методик сушки. Например, для предотвращения растрескивания пористого материала на основе кремния, материал может быть высушен посредством сверхкритической сушки, лиофильной сушки, сушки пентаном, медленного выпаривания, распылительной сушки или вакуумной распылительной сушки. Сверхкритическая сушка включает перегрев жидкостной поры выше критической точки, чтобы избежать межфазного натяжения. Лيوфильная сушка включает замораживание и сублимацию любых растворителей под вакуумом. Для сушки пентаном применяют пентан в качестве осушающей жидкости вместо воды, и в результате может привести к снижению капиллярного стресса из-за низкого поверхностного натяжения. Медленное выпаривание представляет собой способ, который можно осуществлять после промывки водой или этанолом, и может быть эффективным при уменьшении плотности центров растворителя внутри материала. Распылительная сушка представляет собой способ, посредством которого раствор белка и сахара сушат распылением таким образом, что вода испаряется достаточно быстро, чтобы позволить сахару перейти из раствора в твердое вещество без повторного упорядочивания в кристалл. Вакуумная распылительная сушка представляет собой способ, посредством которого пористая матрица помогает быстрому высыханию состава при пониженном давлении при стабилизации аморфного сахара. Вакуумная распылительная сушка может быть проведена при комнатной температуре, что является необходимым для физически стабилизированных аморфных систем, таких как биомолекулы и сахара.

Поверхность пористого материала на основе кремния можно модифицировать для того, чтобы проявить свойства, такие как улучшенная стабильность, клеточная адгезия или биосовместимость. Необязательно, материал может быть подвергнут действию окислительных условий, например, посредством термического окисления. В примерном варианте реализации процесс термического окисления включает нагревание материала на основе кремния до температуры выше 1000°C для обеспечения полного окисления материала на основе кремния. Кроме того, поверхность материала-носителя может быть окислена, таким образом материал-носитель частично состоит из каркаса элементарного кремния, по существу или полностью покрытого окисленной поверхностью, такой как поверхность из диоксида кремния.

Поверхность пористого материала на основе кремния или ее часть может быть модифицирована. В примерном варианте реализации поверхность пористого материала на основе кремния можно модифицировать посредством органических групп, таких как алканы или алкены. В конкретном варианте реализации поверхность материала-носителя может быть модифицирована посредством гидросилилирования кремния. В

конкретных вариантах реализации модифицированные материалы-носители могут функционировать в качестве биоматериалов при помещении в живую ткань.

Любое одно или более из электростатических взаимодействий, капиллярного действия и гидрофобных взаимодействий может позволить загрузку терапевтического агента в поры материала-носителя. В конкретных вариантах реализации материал-носитель и терапевтические молекулы помещают в раствор, и крупные молекулы, например, белки или другие антитела, проникают из раствора в поры материала-носителя, напоминая способность молекулярного сита вбирать воду из органической жидкости. Гидрофобные лекарственные средства могут лучше подходить для загрузки в материалы-носители, преимущественно сформированные из кремния (например, более чем 50% материала представляет собой кремний), в то время как гидрофильные лекарственные средства могут лучше подходить для загрузки в материал-носитель, который характеризуется в основном диоксидом кремния (например, более 50% материала-носителя представляет собой диоксид кремния). В конкретных вариантах реализации загрузка крупных молекул в поры материала-носителя обусловлена внешними факторами, такими, как ультразвук или тепло. Материал-носитель может иметь электростатический заряд и/или терапевтический агент может иметь электростатический заряд. Предпочтительно, материал-носитель имеет противоположный электростатический заряд относительно терапевтического агента, таким образом, адсорбция терапевтического агента в поры материала-носителя облегчается посредством электростатических сил притяжения. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент или сам материал-носитель не имеет электростатического заряда в нейтральных условиях, но является поляризуемым или ионизируемым. Например, в таких вариантах реализации материал-носитель и/или терапевтический агент может быть ионизирован, чтобы облегчить адсорбцию терапевтического агента в поры материала-носителя. Например, в организме, при физиологическом значении pH, диоксид кремния обладает отрицательно заряженной поверхностью, что способствует электростатической адсорбции положительно заряженных пептидов. Аналогичным образом, молекулы карбоновых кислот, фосфорной и/или сульфокислот при увеличении pH ионизируются до отрицательно заряженных карбоксилатных, фосфатных и/или сульфонатных солей, в то время как азотосодержащие молекулы (например, несущий амин, гуанидин или другие основные заместители) при уменьшении pH протонируются до аммония, гуанидиния или других положительно заряженных солей.

Материал-носитель может содержать покрытие или модификацию поверхности, чтобы притягивать терапевтический агент в поры. В конкретных вариантах реализации материал-носитель полностью или частично покрыт или модифицирован материалом, содержащим фрагменты, которые заряжены для притягивания белка или антитела в поры материала-носителя. В других вариантах реализации фрагменты могут быть присоединены непосредственно к материалу-носителю. Например, аминокислоты могут быть ковалентно присоединены на поверхность материала-носителя, таким образом, при протонировании при физиологическом значении pH поверхность материала-носителя несет положительный заряд, тем самым, например, притягивая белок или антитело с отрицательно заряженной поверхностью. В других вариантах реализации материал-носитель может быть модифицирован остатками карбоновых кислот, таким образом, при депротонировании при физиологическом значении pH, материал-носитель несет отрицательный заряд, тем самым притягивая в поры белки или антитела с положительно заряженными поверхностями.

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент может быть включен в

материал-носитель после полного формирования материала-носителя. Кроме того, терапевтический агент может быть включен в материал-носитель в одну или несколько стадий получения материала-носителя. Например, терапевтический агент может быть введен в материал-носитель перед стадией сушки материала-носителя или после сушки материала-носителя или на обеих стадиях. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент может быть введен в материал-носитель после стадии термического окисления материала-носителя.

В материал-носитель могут быть включены более одного терапевтического агента. В некоторых таких вариантах реализации каждый терапевтический агент может быть индивидуально выбран из небольших органических молекул и крупных молекул, таких как белки и антитела. Например, материалы-носители для глаз могут быть пропитаны двумя терапевтическими агентами для лечения глаукомы или одним терапевтическим агентом для лечения макулярной дегенерации и другим агентом для лечения глаукомы.

В некоторых аспектах, например, когда как терапевтические агенты с маленькими молекулами, так и терапевтические агенты с более крупными молекулами, такими как белки, включены в материал-носитель, терапевтические агенты могут быть включены в материал-носитель на разных стадиях получения композиции. Например, терапия маленькими молекулами может быть введена в материал-носитель до стадии окисления или сушки, и терапевтический агент с крупными молекулами может быть включен после стадии окисления или сушки. Аналогичным образом, несколько различных терапевтических агентов одного или разных типов могут быть введены в готовый материал-носитель в различном порядке или по существу одновременно.

Когда материал-носитель содержит один материал или комбинацию из нескольких материалов с разными размерами пор, более крупный терапевтический агент предпочтительно добавляют в материал-носитель перед добавлением меньшего терапевтического агента, чтобы избежать заполнения более крупных пор меньшим терапевтическим агентом и препятствования адсорбции более крупного терапевтического агента. Например, если материал-носитель содержит один материал или комбинацию нескольких материалов, которые имеют некоторое количество хорошо определенных пор, которые являются примерно 6 нм в диаметре (т.е., подходят для молекул с молекулярной массой от около 14000 до 15000 а.е.м.) и некоторое количество хорошо определенных пор, которые являются примерно 10 нм в диаметре (т.е., подходят для молекул с молекулярной массой от около 45000 до 50000 а.е.м.), последний терапевтический агент (т.е., агент, имеющий молекулы с молекулярной массой от около 45000 до 50000 а.е.м.) предпочтительно добавляют к материалу-носителю до добавления более маленького терапевтического агента (т.е., агента, имеющего молекулы с молекулярной массой от около 14000 до 15000 а.е.м.). Кроме того и более того, в варианте реализации, в котором два различных пористых материала вместе образуют устройство, каждый материал-носитель может быть загружен различным терапевтическим агентом, а затем материалы-носители могут быть объединены с образованием устройства.

Терапевтический агент может быть введен в материал-носитель в смеси или растворе с одним или более фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами. Терапевтический агент может быть приготовлен для введения любым подходящим способом, как правило, в форме композиции, подходящей для подкожного, внутримышечного, внутрибрюшинного или эпидермального введения или для имплантации в орган (например, печень, легкое или почку). Терапевтические агенты согласно настоящему изобретению могут быть приготовлены для парентерального

введения в форме инъекции, например, интраокулярно, внутривенно, интраваскулярно, подкожно, внутримышечно, или инфузии или для перорального введения.

Материал-носитель может находиться в любой подходящей форме до загрузки терапевтическим агентом, например, в форме сухого порошка или частиц, или
 5 приготовлен в форме водной суспензии, например, с буферным раствором или другой фармацевтически приемлемой жидкостью. Терапевтический агент может находиться в любой подходящей форме до загрузки в материал-носитель, например, в форме раствора, суспензии или в твердой форме, например в форме лиофилизата. Материал-носитель и/или терапевтический агент могут быть приготовлены с другими
 10 компонентами, такими как вспомогательные вещества, консерванты, стабилизаторы, например, сахара, или терапевтические агенты, например, антибиотики.

Терапевтический агент может быть приготовлен (и упакован и/или распространен) в форме раствора с концентрацией >50 мг/мл, например, >60 мг/мл, например, >75 мг/мл. В примерном варианте реализации терапевтический агент представляет собой
 15 бевацизумаб, и бевацизумаб может быть приготовлен с концентрацией >50 мг/мл, например, >60 мг/мл, например, >75 мг/мл, например, в растворе фосфатного буфера. Терапевтический агент может быть приготовлен (и упакован и/или распространен) с поверхностно-активным веществом и/или стабилизатором, например, сахарами, причем терапевтический агент имеет максимальную концентрацию 50 мг/мл. Фрагмент белка,
 20 например фрагмент антитела, может быть приготовлен (и упакован и/или распространен) в форме раствора с концентрацией >10 мг/мл, >15 мг/мл или >20 мг/мл.

Терапевтический агент может быть приготовлен (и упакован и/или распространен) со стабилизаторами, вспомогательными веществами, поверхностно-активными веществами или консервантами. В некоторых вариантах реализации стабилизаторы,
 25 вспомогательные вещества, поверхностно-активные вещества или консерванты представляют собой сахара. В конкретных вариантах реализации сахара выбраны из трегалозы, сахарозы, маннита, сорбита, ксилита или глицерина. В других вариантах реализации терапевтический агент приготовлен (и упакован и/или распространен) по существу свободным от какого-либо одного или более стабилизаторов, вспомогательных
 30 веществ, поверхностно-активных веществ и консервантов, например, содержит менее 1 мг/мл или предпочтительно менее 0,1 мг/мл стабилизатора, вспомогательного вещества, поверхностно-активного вещества или консерванта. Состав терапевтического агента может содержать менее 1 мг/мл поверхностно-активных веществ, например, менее 0,1 мг/мл поверхностно-активных веществ.

В конкретных вариантах реализации композиция может содержать покрытие, окружающее частицы (например, комплекс материал-носитель/агент/сахар), чтобы
 35 регулировать высвобождение терапевтического агента. Например, частицы могут быть покрыты полимерным покрытием (например, посредством распылительной сушки) вспомогательного вещества, такого как масло какао, чтобы получить необходимый
 40 профиль высвобождения терапевтического агента из носителя для доставки. Полимерное покрытие может быть биоразлагаемым или не биоразлагаемым, проницаемым или непроницаемым для высвобождения агента. Специалисту в данной области будет понятно, что предпочтительно, чтобы полимер был проницаемым, биоразлагаемым или и тем, и другим, для того, чтобы агент высвобождался из частиц.

В конкретных вариантах реализации частицы композиции могут быть покрыты множеством полимеров/растворителей, таких как полиуретан, полисиликон, поли
 45 (этилен-со-винилацетат), поливиниловый спирт, полиангидрид, полимолочная кислота (PLA), поли(молочная-со-гликолевая кислота) (PLGA), полиортоэфир,

полиалкилцианоакрилат, поликапролактон, полимеры, полученные на основе целлюлозы, и их производные и сополимеры, такие как сополимеры на основе полиметакрилата, для получения необходимого профиля высвобождения терапевтического агента из материала-носителя.

5 Способы применения

В конкретных вариантах реализации композиции применяют для профилактики или лечения состояния пациента. Различные варианты реализации, предложенные в настоящем документе, в целом предложены для доставки терапевтически эффективного количества терапевтического агента локально, т.е., на болевом участке, болезненном
10 участке и т.д., пациента. В конкретных вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению могут быть доставлены на любой участок на поверхности или внутри тела пациента. Например, композиции согласно настоящему изобретению можно применять на поверхности кожи или глаза или можно имплантировать под кожу, в мышцы, в орган, около кости, в глаз или в любое другое место, где будет
15 благоприятным контролируемое высвобождение терапевтического агента. Композиции могут быть введены интравитреально, подкожно, субконъюнктивально, внутрибрюшинно, внутримышечно или субретинально. В конкретных вариантах реализации композицию согласно настоящему изобретению доставляют на поверхность глаза или в глаз, например, в склеру глаза или в стекловидное тело глаза.

В конкретных вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению применяют для лечения внутриглазных заболеваний, таких как заболевания задней части глаз. Примерные внутриглазные заболевания включают глаукому, возрастную макулярную дистрофию, например, влажную возрастную макулярную дистрофию, диабетический макулярный отек, географическую атрофию, хориоидальную
20 неоваскуляризацию, увеит, диабетическую ретинопатию, ретиноваскулярную болезнь и другие виды поражения сетчатки.

В конкретных вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению применяют для лечения заболеваний на поверхности глаза. Примерные заболевания включают вирусный кератит и хронический аллергический конъюнктивит.

В конкретных вариантах реализации способ лечения глазного состояния включает нанесение состава на поверхность глаза или внутрь глаза, например, в стекловидное тело или внутриглазную жидкость глаза. В конкретных вариантах реализации композицию вводят или вводят хирургическим путем в глаз пациента. В конкретных вариантах реализации композицию вводят внутрь глаза пациента, например, в
35 стекловидное тело глаза. В конкретных вариантах реализации композицию вводят в форме композиции. В конкретных вариантах реализации композиция содержит частицы нескольких материалов-носителей. Композиция может содержать частицы со средним размером от примерно 1 микрона до примерно 500 микрон. В конкретных вариантах реализации композиция содержит частицы со средним размером частиц от 5 микрон до
40 300 микрон, например, от примерно 5 микрон до 100 микрон.

В некоторых аспектах, композиции согласно настоящему изобретению можно применять для введения любых терапевтических агентов в форме с замедленным высвобождением пациенту, которому это необходимо. Композиции согласно настоящему изобретению не ограничены применением в глаза и внутри глаз и могут быть
45 использованы в любой части тела. Например, композиции согласно настоящему изобретению можно применять для введения терапевтических агентов подкожно, аналогично противозачаточному устройству Norplant. В других вариантах реализации композиции согласно настоящему изобретению применяют для введения биомолекул

в течение длительного периода времени для лечения хронических заболеваний, таких как артрит. Например, композиции согласно настоящему изобретению можно применять для доставки терапевтических агентов, таких как этанерцепт или адалимумаб для пациентов, нуждающихся в такой терапии. Композиции согласно настоящему изобретению можно размещать в любом месте организма, например, в мышце. Композиция может содержать множество маленьких частиц, например, множество частиц 500 микрон или менее. Композиции могут содержать более крупные частицы, например, более 500 микрон, или одну или более частиц более 1 мм по размеру, например, более 10 мм.

Терапевтический агент может представлять собой маленькую молекулу или биомолекулу. Терапевтический агент может высвобождаться у пациента в течение до четырех, шести или даже до двенадцати месяцев после введения. В некоторых вариантах реализации терапевтический агент высвобождается у пациента в течение от 1 месяца до 6 месяцев. В предпочтительных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается у пациента в течение от 2 дней до 2 недель. В предпочтительных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается у пациента в течение от 4 дней до 12 дней. В предпочтительных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается у пациента в течение от 6 дней до 10 дней. В предпочтительных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается у пациента в течение 7 дней.

В конкретных вариантах реализации композицию вводят или вводят хирургическим путем подкожно. В других вариантах реализации композицию доставляют пациенту внутривенно или внутрисуставно.

В некоторых вариантах реализации композицию вводят перорально. В некоторых вариантах реализации композицию вводят перорально и она содержит вакцину. Пероральную композицию можно применять, например, для доставки активных агентов в желудок, тонкий кишечник и толстый кишечник. Составы для перорального введения могут находиться в форме капсул, саше, пилюль, таблеток, пастилок (с применением вкусовой основы, обычно сахарозы и аравийской камеди или трагакантовой камеди), порошков, гранул и им подобных, каждый содержит предварительно определенное количество активного ингредиента. Твердые лекарственные формы для перорального введения (капсулы, таблетки, пилюли, драже, порошки, гранулы и им подобные) могут содержать устройство и одно или более фармацевтически приемлемых носителей, например, цитрат натрия и дикальций фосфат и/или любые из следующих: (1) наполнители или разбавители, например, крахмалы, лактозу, сахарозу, глюкозу, маннит и/или кремниевую кислоту; (2) связывающие вещества, например, например, карбоксиметилцеллюлозу, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахарозу и/или аравийскую камедь; (3) влагоудерживающие агенты, например, глицерин; (4) разрыхляющие агенты, например, агар-агар, карбонат кальция, крахмал картофельный и тапиока, альгиновую кислоту, некоторые силикаты и карбонат натрия; (5) агенты, замедляющие растворение, например, парафин; (6) усилители абсорбции, например, соединения четвертичных аминов; (7) смачивающие агенты, такие как, например, цетиловый спирт и глицерин моностеарат; (8) абсорбенты, например, каолиновую и бентонитовую глину; (9) смазывающие вещества, например, тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси; и (10) красители. В случае капсул, таблеток и пилюль фармацевтические композиции могут также содержать буферизующие агенты. Твердые композиции подобного типа можно применять в качестве наполнителей в мягких и твердых наполненных желатиновых

капсулах с применением таких вспомогательных веществ, как лактоза или молочные сахара, а также высокомолекулярные полиэтиленгликоли и им подобные. Пероральные композиции могут также содержать подсластители, ароматизаторы, отдушки и консерванты.

5 В конкретных вариантах реализации совокупности множества частиц доставляют пациенту, например, две совокупности частиц, три совокупности частиц, четыре совокупности частиц или пять совокупностей частиц или более. Совокупности частиц могут быть по существу идентичными по размерам, или композиции или могут иметь различные размеры, выполнены из различных материалов-носителей или быть
10 загружены различными терапевтическими агентами. Многочисленные совокупности частиц можно вводить пациенту одновременно или в течение определенного периода времени, и в одном или нескольких участках тела пациента.

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается из композиции в окружающую биологическую систему в течение периода нескольких
15 дней, недель, месяцев или лет. В некоторых таких вариантах реализации терапевтический агент высвобождается в течение времени, выбранного от одного дня до двух лет, например, от двух недель до примерно одного года, например, примерно от одного месяца до примерно одного года. Композиция может высвобождать лекарственное средство в глаз в течение от 1 дня до 12 месяцев, например, от 1 дня до 6 месяцев,
20 например, в течение от 1 недели до 3 месяцев. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается в пределах двух лет, например, в течение 18 месяцев, в течение 15 месяцев, в течение одного года, в течение 6 месяцев, в течение трех месяцев или даже в течение двух месяцев. В конкретных вариантах реализации высвобождение терапевтического агента из композиции происходит контролируемым
25 образом, таким образом, большой процент от общего пропитанного терапевтического агента не высвобождается немедленно или в течение короткого промежутка времени, например, в течение минут или часов после введения. Например, если необходимое время доставки лекарственного средства составляет 2 месяца, общее количество пропитанного терапевтического агента может, например, быть высвобождено со
30 скоростью приблизительно 1/60 от количества пропитанного терапевтического агента в день. В конкретных вариантах реализации контролируемое высвобождение включает высвобождение терапевтического агента в течение, например, 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев или 8 месяцев, причем количество высвобожденного агента линейно относительно полного процесса доставки. В
35 некоторых вариантах реализации может быть «взрывной» эффект терапевтического агента в скором времени после введения, а затем, по существу, постоянное высвобождение в течение последующего периода времени. «Взрывной» эффект может длиться, например, от 1-10 дней, в течение которого высвобождается процент
40 загруженного лекарственного средства. После «взрыва», остаток терапевтического агента может высвобождаться постоянно в течение определенного периода времени. Например, в конкретных вариантах реализации менее 10% терапевтического агента высвобождается в течение первого дня после введения, и еще 50% постоянно высвобождается в течение последующих 2-30 дней, например, по существу с постоянной скоростью высвобождения. В другом примерном варианте реализации менее 10%
45 терапевтического агента высвобождается в течение первых 5 дней после введения, после чего следует постоянное высвобождение 50% терапевтического агента в течение последующих 25 дней. По существу, постоянное высвобождение означает, что скорость высвобождения терапевтического агента из композиции по существу является

постоянной в течение определенного периода времени.

В конкретных вариантах реализации терапевтический агент начинает высвобождаться немедленно после введения. В конкретных вариантах реализации терапевтический агент высвобождается в течение приблизительно от 3 до 8 месяцев, например, в течение от
5 примерно 6 месяцев. В конкретных вариантах реализации дополнительные композиции согласно настоящему изобретению вводят пациенту в соответствующие периоды, чтобы обеспечить по существу непрерывный терапевтический эффект. Например, последовательные дозы композиции, которая высвобождает лекарственное средство в течение периода в шесть месяцев, можно вводить два раза в год, т.е., один раз каждые
10 шесть месяцев.

Высвобождение лекарственного средства из композиции и в организме может быть оценено посредством анализа сыворотки и стекловидного тела, например, с применением ИФА.

В конкретных вариантах реализации композиция может полностью или частично
15 подвергаться биоразложению в биологической системе. В конкретных вариантах реализации композиция может ресорбироваться биологической системой. В конкретных вариантах реализации композиция может как подвергаться биоразложению, так и ресорбироваться в биологической системе. В конкретных вариантах реализации материал-носитель может быть частично биологически активным, таким образом
20 материал встраивается в живую ткань. В некоторых вариантах реализации после имплантации материал-носитель по существу не минерализуется или не привлекает минеральные слои. Например, в некоторых вариантах реализации материал-носитель по существу не кальцинируется при размещении *in situ* в месте, где кальцификация нежелательна.

В конкретных вариантах реализации композиция может подвергаться биоразложению в биологической системе. В конкретных вариантах реализации более чем примерно
25 80% материала-носителя подвергается биоразложению в биологической системе, например, более чем примерно 85%, более чем примерно 90%, более чем примерно 92%, более чем примерно 95%, более чем примерно 96%, более чем примерно 97%,
30 более чем примерно 98%, более чем примерно 99%, более чем 99,5% или даже более чем 99,9%. В конкретных вариантах реализации, где материал-носитель подвергается биоразложению, он частично или полностью ресорбируется.

В конкретных вариантах реализации композиция может по существу подвергаться биоразложению в течение от 1 недели до 3 лет. В конкретных вариантах реализации по
35 существу биоразложение относится к разложению более чем 95% материала-носителя. В конкретных вариантах реализации по существу биоразложение происходит в течение от примерно 1 месяца до примерно 2 лет, например, примерно от 3 месяцев до 1 года. В конкретных вариантах реализации по существу биоразложение происходит в течение примерно 3 лет, например, в течение примерно 2 лет, в течение примерно 21 месяцев,
40 в течение примерно 18 месяцев, в течение примерно 15 месяцев, в течение примерно 1 года, в течение примерно 11 месяцев, в течение примерно 10 месяцев, в течение примерно 9 месяцев, в течение примерно 8 месяцев, в течение примерно 7 месяцев, в течение примерно 6 месяцев, в течение примерно 5 месяцев, в течение примерно 4 месяцев, в течение примерно 3 месяцев, в течение примерно 2 месяцев, в течение примерно 1 месяца,
45 в течение примерно 3 недель, в течение примерно 2 недель, в течение примерно 1 недели или даже в течение примерно 3 дней. В конкретных вариантах реализации, где материал-носитель подвергается биоразложению, он частично или полностью ресорбируется.

В конкретных вариантах реализации степень биоразложения может быть оценена

посредством любого подходящего способа, используемого в данной области. В примерных вариантах реализации биоразложение оценивают посредством анализа *in vitro*, чтобы идентифицировать продукты разложения, или гистологии и анализа *in vivo*. Кинетика биоразлагаемости пористого материала-носителя может быть оценена *in vitro* посредством анализа концентрации принципа разложения продукта в соответствующей биологической жидкости. Для пористых материалов-носителей на основе кремния в задней части глаза, например, продукт разложения может включать ортокремниевую кислоту, количественно определенную, например, посредством анализа с молибденовой синью, и жидкость из организма может быть имитирована или представлять собой реальное стекловидное тело. Кинетика биоразлагаемости *in vivo* может быть определена посредством имплантации известного количества пористого материала на основе кремния в соответствующий участок тела и посредством контроля за его устойчивостью с течением времени с применением гистологии в сочетании, например, со стандартными методиками микроанализа.

Примеры

Материалы

Характеристики коммерческого пористого диоксида кремния

Поставщик	Коммерческое название	Номинальный размер пор (Å)	Площадь поверхности (м ² /г)	Объем пор (мл/г)
Grace Davison Discovery Sciences	Davisil	60	550	0,9
		150	330	1,2
		250	285	1,8
		500	80	1,1
		1000	40	1,1
SiliCycle	SiliaSphere PC	300	100	1,1

Пример 1: Получение состава из сахара и пористого диоксида кремния

Совместные составы маннита, сорбита или ксилита с 60-м пористым диоксидом кремния (например, Davisil) могут быть получены путем загрузки посредством плавления. Приблизительно равные массы диоксида кремния и сахара перемешивали вручную в пакете с замком-молнией; затем перемещали в подходящую колбу для образцов. Смесь нагревали до температуры плавления сахара в течение периода пять минут.

Пример 2: Получение состава из трегалозы и пористого диоксида кремния

Совместный состав трегалозы с 60-м пористым диоксидом кремния (например, Davisil) может быть получен посредством иммерсионной загрузки. Приблизительно 1000 мг пористого диоксида кремния погружали в 5 мл концентрированного раствора трегалозы (500 мг/мл) и инкубировали в течение периода двух часов при комнатной температуре и давлении при постоянном перемешивании. Раствор для загрузки может быть получен с применением кристаллов трегалозы дигидрата. Поэтому начальная масса данных кристаллов должна быть подобрана таким образом, чтобы конечная концентрация раствора составляла приблизительно 500 мг/мл. После инкубирования совместный состав извлекали из раствора для загрузки посредством спиновой фильтрации с применением PVDF фильтра (2 минуты при 13000 об/мин), замораживали при 20°C и лиофильно сушили. Для предотвращения повторной кристаллизации сахара в процессе центрифугирования, образцы нагревали приблизительно до 40°C в течение данного процесса. После загрузки сахара состав сушили.

Пример 3: Получение состава из сахарозы и пористого диоксида кремния

Совместный состав сахарозы с 60 μ пористым диоксидом кремния (например, Davisil) может быть получен посредством иммерсионной загрузки. Приблизительно 1000 мг пористого диоксида кремния погружали в 5 мл насыщенного раствора сахарозы (2 г/мл) и инкубировали в течение периода двух часов при комнатной температуре и давлении при постоянном перемешивании. Образец извлекали посредством спиновой фильтрации с применением PVDF фильтра, замораживали при 20°C и лиофильно сушили. Для предотвращения повторной кристаллизации сахара в процессе центрифугирования процедуру завершали при температуре приблизительно 40°C. После загрузки сахара состав сушили.

Пример 4: Получение составов из сахарозы и пористого диоксида кремния

Бевацизумаб (2 мл 1 мг/мл раствора) инкубировали с пористым диоксидом кремния 250 μ (например, Davisil) (40 мг) в течение 18 часов при комнатной температуре. Добавляли сахарозу (2 г) и композицию инкубировали в течение 20 часов. После инкубирования материал извлекали посредством центрифугирования через 0,45 мкм центрифужный фильтр при 16000 g. Композицию лиофильно сушили в течение 18 часов.

Контрольный состав получали посредством лиофильной сушки 100 мкл 1 мг/мл бевацизумаба в фосфатном буфере 50 mM pH 6,2 (без диоксида кремния). Контрольный совместный состав бевацизумаб-сахароза также получали посредством лиофильной сушки 100 мкл 1 мг/мл бевацизумаба и 300 мкл 1 г/мл сахарозы в фосфатном буфере 50 mM pH 6,2.

После сушки, три образца каждой композиции экстрагировали 200 mM карбонатного буфера pH 9,6 в течение 6 часов. После экстракции образцы центрифугировали и анализировали супернатант посредством SEC для анализа восстановления бевацизумаба. Результаты представлены на фигуре 2.

Пример 5: Получение составов, содержащих сахарозу и мезопористый окисленный анодированный материал на основе кремния

Мезопористый окисленный анодированный материал на основе кремния, как описано в патенте США 8318194 и патенте США 20120177695, успешно инкубировали с бевацизумабом и сахарозой, как описано в настоящем документе, после чего проводили вакуумную сушку для удаления остатков воды. Результаты представлены на фигуре 2.

Пример 6: Высвобождение миоглобина из частиц, покрытых полимером

Мезопористый окисленный анодированный материал на основе кремния (60 μ) загружали миоглобином и сахарозой по аналогии с предыдущими примерами и загруженные частицы покрывали полимолочной кислотой (PLA) или поли(молочной-со-гликолевой кислотой) (PLGA). Высвобождение миоглобина из данных покрытых частиц представлено на фигуре 3.

Эквиваленты

Специалистам в данной области будет понятно или они будут способны установить многочисленные эквиваленты соединений и способы их применения, не описанные в настоящем документе, с применением не более чем рутинных экспериментов. Такие эквиваленты считаются входящими в объем настоящего изобретения, и охвачены следующей формулой изобретения. Специалистам в данной области также будет понятно, что все комбинации описанных в настоящем документе вариантов реализации находятся в пределах объема настоящего изобретения.

В то время как вышеописанные варианты реализации в некоторых случаях описаны в терминах предпочтительных характеристик (например, предпочтительные диапазоны количества эффективного агента и предпочтительные толщины предпочтительных слоев), данные предпочтения ни в каком случае не предназначены для ограничения

изобретения. Как будет легко понятно специалисту в данной области, предпочтительные характеристики зависят от способа введения, предпочтительного вещества, используемых оболочки и материала-носителя, необходимой скорости высвобождения и тому подобного.

5 Все из вышеуказанных патентов США и других публикаций специально полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки.

(57) Формула изобретения

1. Способ получения инъектируемой композиции для замедленного и
10 контролируемого высвобождения терапевтического агента, включающий загрузку пор биоразлагаемого пористого материала-носителя на основе кремния комбинацией терапевтического агента и аморфного сахара путем приведения в контакт пористого материала-носителя на основе кремния с по меньшей мере одним терапевтическим агентом с крупными молекулами и аморфным сахаром инкубацией с последующей
15 лиофильной сушкой по меньшей мере одного терапевтического агента с крупными молекулами и аморфного сахара.

2. Способ по п. 1, отличающийся тем, что средний размер пор материала-носителя выбран, чтобы обеспечить попадание терапевтического агента и контролируемое
20 высвобождение терапевтического агента в биологическую среду в течение по меньшей мере трех дней.

3. Способ по п. 2, отличающийся тем, что средний размер пор составляет от 15 нм до 40 нм и терапевтический агент имеет молекулярную массу от 100000 до 200000 а.е.м.

4. Способ по п. 2, отличающийся тем, что средний размер пор составляет от 25 нм до 40
25 нм и терапевтический агент имеет радиус молекул от 6 до 8 нм.

5. Способ по п. 2, отличающийся тем, что средний размер пор составляет от 2 нм до 10 нм и терапевтический агент имеет молекулярную массу от 5000 до 50000 а.е.м.

6. Способ по п. 1, дополнительно включающий применение процесса сушки с применением вакуума.

7. Инъектируемая композиция для замедленного и контролируемого высвобождения
30 терапевтического агента, полученная способом по п. 1, содержащая биоразлагаемый пористый материал-носитель на основе кремния, при этом материал-носитель содержит по меньшей мере один терапевтический агент с крупными молекулами и аморфный сахар, которые распределены в его порах.

8. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что материал-носитель является
35 ресорбирующимся.

9. Композиция по п. 7 или 8, отличающаяся тем, что терапевтический агент выбран из белков, пептидов, антител, углеводов, полимеров и полинуклеотидов.

10. Композиция по п. 9, отличающаяся тем, что терапевтический агент представляет
40 собой антитело.

11. Композиция по любому из пп. 7-10, отличающаяся тем, что аморфный сахар выбран из трегалозы, трегалозы дигидрата, сахарозы, маннита, сорбита, ксилита или глицерина или их комбинации.

12. Композиция по любому из пп. 7-11, отличающаяся тем, что материал-носитель
45 на основе кремния является аморфным.

13. Композиция по любому из пп. 7-12, отличающаяся тем, что материал-носитель имеет пористость по меньшей мере 40%.

14. Композиция по п. 7, отличающаяся тем, что материал-носитель имеет пористость

по меньшей мере 70%.

15. Композиция по любому из пп. 7-12, отличающаяся тем, что материал-носитель имеет пористость в диапазоне от 40% до 80%.

16. Композиция по любому из пп. 7-15, отличающаяся тем, что средний размер пор находится в диапазоне 2-50 нм.

17. Композиция по п. 16, отличающаяся тем, что средний размер пор находится в диапазоне 10-50 нм.

18. Композиция по любому из пп. 7-17, отличающаяся тем, что площадь поверхности материала-носителя составляет от 20 до 1000 м²/г.

19. Композиция по п. 18, отличающаяся тем, что площадь поверхности материала-носителя составляет от 100 до 300 м²/г.

20. Композиция по любому из пп. 7-19, отличающаяся тем, что средняя толщина стенок в материале-носителе, которая разделяет поры, составляет менее 5 нм.

21. Композиция по п. 20, отличающаяся тем, что средняя толщина стенок составляет менее 3 нм.

22. Композиция по любому из пп. 7-21, отличающаяся тем, что длина материала-носителя, измеренная в его самой длинной точке, составляет от 1 до 500 микрон.

23. Композиция по п. 22, отличающаяся тем, что длина материала-носителя, измеренная в его самой длинной точке, составляет от 5 до 100 микрон.

24. Композиция по любому из пп. 7-23, отличающаяся тем, что пористый материал-носитель, содержащий терапевтический агент и аморфный сахар, покрыт полимером.

25. Композиция по п. 24, отличающаяся тем, что полимер представляет собой полимер, контролирующий высвобождение.

26. Способ лечения или профилактики заболевания у пациента, включающий введение композиции по любому из пп. 7-25 пациенту.

27. Способ по п. 26, отличающийся тем, что композицию инъецируют в кожу или глаз пациента.

28. Способ по п. 26, отличающийся тем, что композицию вводят интравитреально, подкожно, субконъюнктивально, внутрибрюшинно, внутримышечно или субретинально.

29. Способ по п. 26, отличающийся тем, что композицию вводят в глаз.

30. Способ по п. 29, отличающийся тем, что композицию вводят во внутриглазную жидкость глаза.

31. Способ по п. 29, отличающийся тем, что композицию вводят в стекловидное тело глаза.

32. Способ по п. 26, отличающийся тем, что заболевание выбрано из заболеваний глаза.

33. Способ по п. 32, отличающийся тем, что заболевание выбрано из глаукомы, макулярной дегенерации, диабетического макулярного отека, географической атрофии и возрастной макулярной дистрофии.

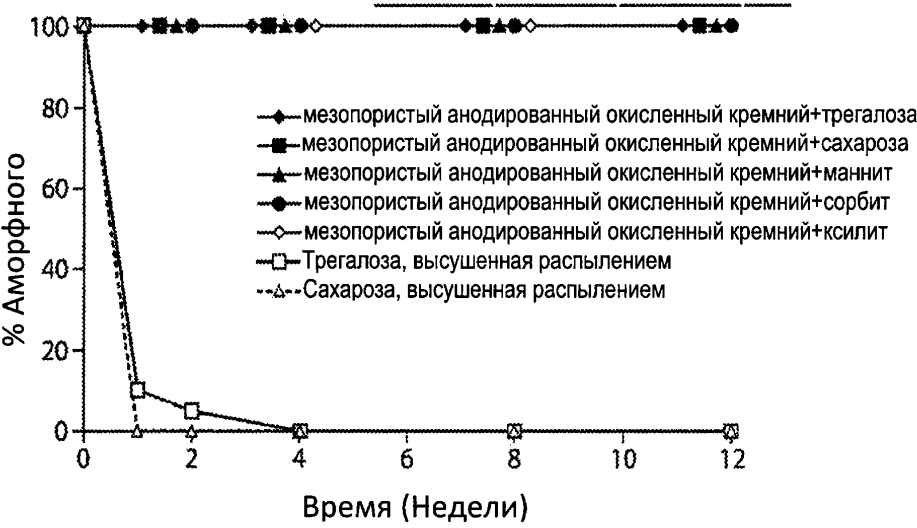
34. Способ по любому из пп. 26-33, отличающийся тем, что композиция высвобождает лекарственное средство в глаз в течение периода от 1 дня до 6 месяцев.

35. Способ по п. 34, отличающийся тем, что композиция высвобождает терапевтический агент в течение периода от 1 недели до 3 месяцев.

36. Способ по любому из пп. 26-35, отличающийся тем, что пористый материал-носитель на основе кремния вступает в контакт с раствором, содержащим терапевтический агент.

1

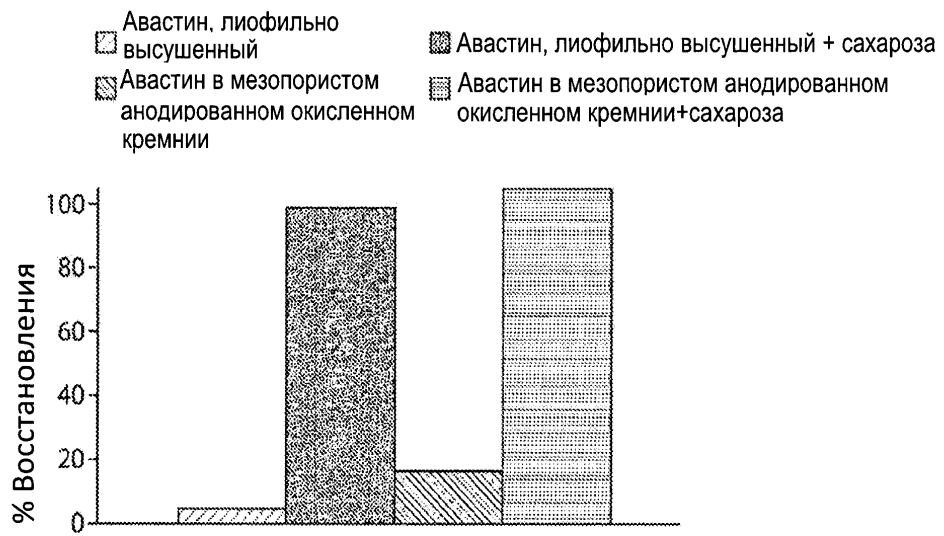
1/3



Фиг. 1

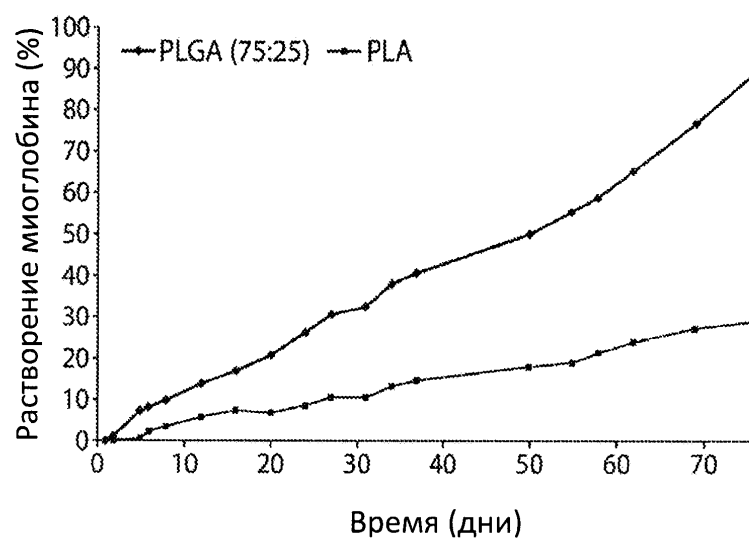
2

2/3



Фиг. 2

3/3



Фиг. 3