



(12) 发明专利

(10) 授权公告号 CN 109310680 B

(45) 授权公告日 2022.11.01

(21) 申请号 201780037977.2

专利权人 参天制药股份有限公司

(22) 申请日 2017.06.29

(72) 发明人 威玛·坦洛兹 苏林惠清 林伟琦

(65) 同一申请的已公布的文献号

山田和人 松本直树

申请公布号 CN 109310680 A

史尼凡苏·莫杜巴 冈部高明

(43) 申请公布日 2019.02.05

(74) 专利代理机构 北京坤瑞律师事务所 11494

(30) 优先权数据

专利代理人 岑晓东

62/356,613 2016.06.30 US

(51) Int.CI.

62/440,658 2016.12.30 US

A61K 31/436 (2006.01)

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

A61P 27/02 (2006.01)

2018.12.19

(56) 对比文件

(86) PCT国际申请的申请数据

US 2009074786 A1, 2009.03.19

PCT/US2017/039968 2017.06.29

US 20040101557 A1, 2004.05.27

(87) PCT国际申请的公布数据

CN 102131483 A, 2011.07.20

W02018/005777 EN 2018.01.04

CN 105163719 A, 2015.12.16

(73) 专利权人 度瑞公司

US 2012225033 A1, 2012.09.06

地址 美国加利福尼亚州

审查员 陈典

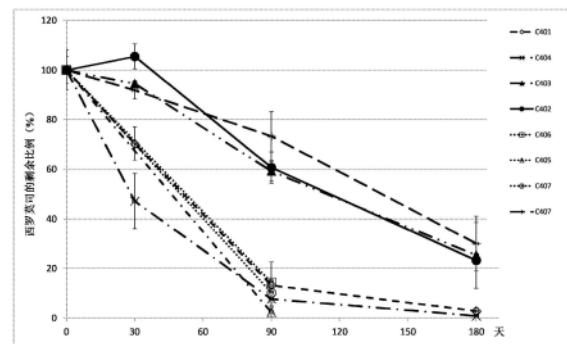
权利要求书2页 说明书60页 附图27页

(54) 发明名称

长效配制物

(57) 摘要

公开包含活性医药成分、高粘度液体载体材料、疏水性溶剂和亲水性溶剂的医药组合物。还公开制备和使用所述组合物的方法。所述组合物适合用作例如长效配制物。



1. 一种药物组合物, 其包含:

活性医药成分;

高粘度液体载体材料HVLCM;

第一疏水性溶剂; 和

亲水性溶剂;

其中:

所述活性医药成分的存在量范围为1重量%至10重量%, 所述活性医药成分包含西罗莫司;

以所述组合物的重量计, 所述HVLCM的存在量范围为0.1重量%至10重量%, 所述HVLCM包含乙酸异丁酸蔗糖酯SAIB;

以所述组合物的重量计, 所述第一疏水性溶剂的存在量范围为30重量%至60重量%, 所述第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;

所述亲水性溶剂至少包含乙醇和聚乙二醇PEG, 以所述组合物的重量计, 所述乙醇的存在量范围为1重量%至10重量%, 以所述组合物的重量计, 所述PEG的存在量范围为30重量%至60重量%及所述组合物进一步包含维生素E, 以所述组合物的重量计, 所述维生素E的存在量范围为小于或等于5重量%。

2. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述组合物包含1重量%至5重量%的所述活性医药成分。

3. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述第一疏水性溶剂的存在量范围为35重量%至45重量%。

4. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述乙醇的存在量范围为1重量%至7重量%。

5. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述PEG的存在量范围为35重量%至50重量%。

6. 根据权利要求5所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述PEG的存在量范围为40重量%至50重量%。

7. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述维生素E的存在量范围为0.1重量%至5重量%。

8. 根据权利要求7所述的药物组合物, 其中以所述组合物的重量计, 所述维生素E的存在量范围为0.5重量%至2重量%。

9. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中所述组合物具有范围为0.5至10的SAIB:维生素E的重量比。

10. 根据权利要求1所述的药物组合物, 其中:

以所述组合物的重量计, 所述西罗莫司的存在量在1重量%至5重量%范围内;

以所述组合物的重量计, 所述苯甲酸苄酯的存在量在30重量%至45重量%范围内;

以所述组合物的重量计, 所述PEG的存在量在40重量%至50重量%范围内; 并且

以所述组合物的重量计, 所述维生素E的存在量在0.5重量%至2重量%范围内。

11. 根据权利要求1所述的药物组合物, 所述组合物包含:

以所述组合物的重量计, 量在1重量%至5重量%范围内的西罗莫司;

以所述组合物的重量计,量在0.1重量%至10重量%范围内的SAIB;

以所述组合物的重量计,量在30重量%至45重量%范围内的苯甲酸苄酯;

以所述组合物的重量计,量在1重量%至10重量%范围内的乙醇;

以所述组合物的重量计,量在40重量%至50重量%范围内的PEG400;和

以所述组合物的重量计,量在0.5重量%至2重量%范围内的维生素E。

12.根据权利要求1所述的药物组合物,所述组合物包含:

以所述组合物的重量计,量在1重量%至5重量%范围内的西罗莫司;

SAIB;

所述PEG包含PEG400;和

量在0.5重量%至2重量%范围内的维生素E,其中SAIB与维生素E的重量比超过0.5。

13.根据权利要求1至12中任一项所述的药物组合物,其中所述组合物为医药学上可接受的。

14.根据权利要求13所述的药物组合物,其中所述组合物被配制用于注射。

15.根据权利要求1所述的药物组合物,其包含

以所述组合物的重量计量为3重量%的西罗莫司

以所述组合物的重量计量为1重量%的SAIB;

以所述组合物的重量计量为43.7重量%的苯甲酸苄酯;

以所述组合物的重量计量为4.8重量%的乙醇;

以所述组合物的重量计,存在量为46.5重量%的PEG400;和

以所述组合物的重量计,量为1重量%的维生素E。

16.一种根据权利要求1至15中任一项的药物组合物的用途,其用于制造用于治疗眼病的药剂。

17.根据权利要求16所述的用途,其中所述眼病包含葡萄膜炎、糖尿病性黄斑水肿,或湿性年龄相关性黄斑变性。

18.根据权利要求16所述的用途,其中所述治疗包含注射。

长效配制物

技术领域

[0001] 本公开涉及药物长效配制物和其用途，所述药物长效配制物包括眼科药物长效配制物。

背景技术

[0002] 某些眼科病症，如葡萄膜炎、湿性和干性年龄相关性黄斑变性 (wet and dry age-related macular degeneration; AMD)、糖尿病性黄斑水肿 (diabetic macular edema; DME)、糖尿病性视网膜病变 (diabetic retinopathy; DR) 和角膜真菌病需要长期治疗。虽然药物治疗可以全身给予 (例如口服)，但是这种治疗使整个身体暴露于药物，并且不能将治疗集中在最需要治疗的区域。眼科长效配制物应该能够将治疗集中在需要治疗的区域，同时减少患者身体对药物的全身暴露，并减少施用频率。

[0003] 然而，眼科长效配制物比其它植入物和长效配制物更具挑战性。眼科长效制剂必须最小化或优选完全避免影响视力，但眼睛空间有限，并且可能对压力和/或变形敏感。因此，眼科长效配制物 - 无论是例如幽门内还是结膜下 - 的物理尺寸 (即体积) 应当受限。然而，长效配制物应同时含有足够的活性医药成分 (active pharmaceutical ingredient; API) 以避免需要频繁重新施用 (因为施用方法通常具有侵入性并且不方便，例如通过在医院或临床环境中注射)。

[0004] 关于幽门内 (例如玻璃体内) 长效制剂，因为这些制剂被置于流体环境中，所以长效制剂保持粘结性也很重要。不具粘结性的长效制剂可以分解成许多单独的小球。这些小球具有比粘性长效制剂更大的集合表面积，这可以影响API释放速率。大量小球也有可能对视力产生不利影响。

[0005] 植入或注射的配制物，例如眼科 (例如玻璃体内) 长效制剂具有高度侵入性，为不方便的，并且可能需要由医疗保健专业人员施用。因此，通常认为长效配制物在将医药组合物施用患者后表现出控制或延长释放是有利的，并且优选地在长时间内表现出持续的药物功效。

[0006] 长期以来一直需要改进的长效配制物，包括眼科长效配制物和治疗眼科病症的方法。举例来说，长期以来一直需要西罗莫司长效配制物和其用于治疗眼科病症的方法。长期以来一直需要能够提供活性成分持续释放的长效配制物，包括眼科长效配制物。仍然需要长效配制物，优选眼科长效配制物，其经由基本上由活性医药成分、高粘度液体载体材料 (HVLCM)，疏水性溶剂和亲水性溶剂组成的组合物实现持续释放，所述组合物优选地不包含实质上影响持续释放速率或程度的其它赋形剂。

发明内容

[0007] 下文提供本公开的某些非限制性方面：

[0008] 1. 一种组合物，其包含：

[0009] 活性医药成分；

- [0010] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)；
- [0011] 第一疏水性溶剂；和
- [0012] 亲水性溶剂；
- [0013] 其中组合物在25°C和1个大气压下为溶液及/或其中组合物在25°C和1个大气压下的粘度范围为约1cP至约150cP。
- [0014] 2. 一种组合物，其包含：
 - [0015] 活性医药成分；
 - [0016] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)，其中以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约15重量%；
 - [0017] 第一疏水性溶剂，其中以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约50重量%；和
 - [0018] 亲水性溶剂；
 - [0019] 其中组合物在25°C和1个大气压下为溶液及/或其中组合物在25°C和1个大气压下的粘度范围为约1cP至约150cP。
- [0020] 3. 一种组合物，其包含：
 - [0021] 活性医药成分；
 - [0022] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)，其中以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约15重量%；
 - [0023] 第一疏水性溶剂，其中以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%；和
 - [0024] 亲水性溶剂；
 - [0025] 其中组合物在25°C和1个大气压下为溶液及/或其中组合物在25°C和1个大气压下的粘度范围为约1cP至约150cP。
- [0026] 4. 一种组合物，其包含：
 - [0027] 活性医药成分，其中活性医药成分包含西罗莫司；
 - [0028] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)；
 - [0029] 第一疏水性溶剂；和
 - [0030] 亲水性溶剂。
- [0031] 5. 一种组合物，其包含：
 - [0032] 活性医药成分，其中活性医药成分包含西罗莫司；
 - [0033] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)，其中以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约15重量%；
 - [0034] 第一疏水性溶剂，其中以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约50重量%；和
 - [0035] 亲水性溶剂。
- [0036] 6. 一种组合物，其包含：
 - [0037] 活性医药成分，其中活性医药成分包含西罗莫司；
 - [0038] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)，其中以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约15重量%；

- [0039] 第一疏水性溶剂,其中以组合物的重量计,第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%;和
- [0040] 亲水性溶剂。
- [0041] 7.一种组合物,其包含:
- [0042] 活性医药成分;
- [0043] 第一疏水性溶剂;
- [0044] 不同于第一疏水性溶剂的第二疏水性溶剂,所述第二疏水性溶剂包含柠檬酸三烷基酯和柠檬酸乙酰基三烷基酯中的至少一种,其中柠檬酸三烷基酯和柠檬酸乙酰基三烷基酯中的每一种的烷基相同或不同,并且具有3至5个碳原子数;和
- [0045] 亲水性溶剂。
- [0046] 8.一种组合物,其包含:
- [0047] 活性医药成分;
- [0048] 聚亚烷基二醇;
- [0049] 第一疏水性溶剂;和
- [0050] 不同于聚亚烷基二醇的亲水性溶剂。
- [0051] 9.一种组合物,其包含:
- [0052] 活性医药成分,其中活性医药成分包含西罗莫司;
- [0053] 聚亚烷基二醇,其中聚亚烷基二醇的存在量范围为约40重量%至约55重量%;
- [0054] 第一疏水性溶剂,其中以组合物的重量计,第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约50重量%;和
- [0055] 不同于聚亚烷基二醇的亲水性溶剂。
- [0056] 10.一种组合物,其包含:
- [0057] 活性医药成分;
- [0058] 泊洛沙姆 (poloxamer) ;
- [0059] 第一疏水性溶剂;和
- [0060] 亲水性溶剂。
- [0061] 11.一种组合物,其包含:
- [0062] 活性医药成分;
- [0063] 抗氧化剂;
- [0064] 第一疏水性溶剂;和
- [0065] 亲水性溶剂。
- [0066] 12.一种组合物,其包含:
- [0067] 活性医药成分;
- [0068] 抗氧化剂;
- [0069] 第一疏水性溶剂,其中以组合物的重量计,第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约50重量%;和
- [0070] 亲水性溶剂。
- [0071] 13.一种组合物,其包含:
- [0072] 活性医药成分;

- [0073] 抗氧化剂；
- [0074] 第一疏水性溶剂，其中以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%；和
- [0075] 亲水性溶剂。
- [0076] 14.根据方面7至13中任一项所述的组合物，其中组合物进一步包含高粘度液体载体材料(HVLCM)。
- [0077] 15.根据方面1、4和14中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约0.1重量%至约50重量%。
- [0078] 16.根据方面1、4和14中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约50重量%。
- [0079] 17.根据方面1、4和14中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约30重量%至约60重量%。
- [0080] 18.根据方面15所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约40重量%至约50重量%。
- [0081] 19.根据方面15所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约1重量%至约20重量%。
- [0082] 20.根据方面19所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约5重量%至约15重量%。
- [0083] 21.根据方面15所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约0.1重量%至约10重量%。
- [0084] 22.根据方面1至6和14中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约0.8重量%至约10重量%。
- [0085] 23.根据方面1至6和14中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约5重量%。
- [0086] 24.根据方面1至6和14至23中任一项所述的组合物，其中HVLCM包含乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB)。
- [0087] 25.根据方面1至24中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述组合物包含约1重量%至约10重量%的活性医药成分。
- [0088] 26.根据方面25所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述组合物包含约1重量%至约5重量%的活性医药成分。
- [0089] 27.根据方面1至26中任一项所述的组合物，其中活性医药成分包含抗生素。
- [0090] 28.根据方面1至3、7、8和10至27中任一项所述的组合物，其中所述活性医药成分包含西罗莫司。
- [0091] 29.根据方面1至28中任一项所述的组合物，其中所述活性医药成分包含除西罗莫司以外的物质。
- [0092] 30.根据方面1至28中任一项所述的组合物，其中所述活性医药成分不包含除西罗莫司以外的眼科药物。
- [0093] 31.根据方面1至30中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约10重量%至约95重量%。

[0094] 32. 根据方面31所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约60重量%。

[0095] 33. 根据方面32所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约40重量%至约50重量%。

[0096] 34. 根据方面1至31中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约35重量%至约55重量%。

[0097] 35. 根据方面34所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约35重量%至约50重量%。

[0098] 36. 根据方面35所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约35重量%至约45重量%。

[0099] 37. 根据方面31所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%。

[0100] 38. 根据方面1至37中任一项所述的组合物, 其中第一疏水性溶剂包含以下的至少一种: 苯甲酸甲酯、苯甲酸乙酯、苯甲酸正丙酯、苯甲酸异丙酯、苯甲酸丁酯、苯甲酸异丁酯、苯甲酸仲丁酯、苯甲酸叔丁酯、苯甲酸异戊酯和苯甲酸苄酯。

[0101] 39. 根据方面1至38中任一项所述的组合物, 其中第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯。

[0102] 40. 根据方面1至39中任一项所述的组合物, 其中第一疏水性溶剂不包含1,1,1,2-四氟乙烷。

[0103] 41. 根据方面1至39中任一项所述的组合物, 其中第一疏水性溶剂不包含氟化烃。

[0104] 42. 根据方面1至39中任一项所述的组合物, 其中第一疏水性溶剂不包含抛射剂。

[0105] 43. 根据方面1至42中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量范围为约1重量%至约70重量%。

[0106] 44. 根据方面1至42中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量范围为约2重量%至约60重量%。

[0107] 45. 根据方面43所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量范围为约1重量%至约10重量%。

[0108] 46. 根据方面1至45中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量小于10重量%。

[0109] 47. 根据方面46所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量范围为约1重量%至约7重量%。

[0110] 48. 根据方面1至47中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量小于约5重量%。

[0111] 49. 根据方面1至48中任一项所述的组合物, 其中亲水性溶剂包含以下中的至少一种: 乙醇、乙酰基柠檬酸三乙酯(ATEC)、二甲亚砜(DMSO)、N-甲基吡咯烷酮(NMP)、丙二醇、二甲基乙酰胺(DMA)和聚乙二醇(PEG)。

[0112] 50. 根据方面1至49中任一项所述的组合物, 其中亲水性溶剂包含乙醇。

[0113] 51. 根据方面1至49中任一项所述的组合物, 其中亲水性溶剂包含ATEC。

[0114] 52. 根据方面1至51中任一项所述的组合物, 其中亲水性溶剂至少包含乙醇和

ATEC。

[0115] 53. 根据方面1至52中任一项所述的组合物,其中亲水性溶剂包含PEG。

[0116] 54. 根据方面1至7和10至49中任一项所述的组合物,其中亲水性溶剂至少包含乙醇和PEG。

[0117] 55. 根据方面1至7和10至54中任一项所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述亲水性溶剂的存在量范围为约3重量%至约55重量%。

[0118] 56. 根据方面50、52、54和55中任一项所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%。

[0119] 57. 根据方面50、52、54和56中任一项所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述乙醇的存在量范围为约3重量%至约10重量%。

[0120] 58. 根据方面53至57中任一项所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述PEG的存在量范围为约30重量%至约60重量%。

[0121] 59. 根据方面58所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述PEG的存在量范围为约35重量%至约50重量%。

[0122] 60. 根据方面58所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述PEG的存在量范围为约40重量%至约55重量%。

[0123] 61. 根据方面59所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述PEG的存在量范围为约40重量%至约50重量%。

[0124] 62. 根据方面1至6和8至61中任一项所述的组合物,其进一步包含柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯,其中柠檬酸三烷基酯和柠檬酸乙酰基三烷基酯中的每一种的烷基相同或不同,并且具有3至5个碳原子数。

[0125] 63. 根据方面7或62所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯的存在量范围为约10重量%至约95重量%。

[0126] 64. 根据方面7或62所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯的存在量范围为约35重量%至约65重量%。

[0127] 65. 根据方面7或62所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯的存在量范围为约30重量%至约60重量%。

[0128] 66. 根据方面65所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯的存在量范围为约40重量%至约50重量%。

[0129] 67. 如方面7和62至66中任一项所述的组合物,其中柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯的烷基的碳原子数为4。

[0130] 68. 根据方面7和62至67中任一项所述的组合物,其中柠檬酸三烷基酯为柠檬酸三正丁酯,并且柠檬酸乙酰基三烷基酯为柠檬酸乙酰基三正丁酯。

[0131] 69. 根据方面7和62至67中任一项所述的组合物,其中柠檬酸三烷基酯和/或柠檬酸乙酰基三烷基酯包含柠檬酸乙酰基三正丁酯。

[0132] 70. 根据方面1至69中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含水。

[0133] 71. 根据方面1至70中任一项所述的组合物,其中所述组合物包含少于1重量%的水。

[0134] 72. 根据方面1至70中任一项所述的组合物,其中组合物包含少于0.5重量%的水。

[0135] 73. 根据方面1至7和11至52、55至57和62至72中任一项所述的组合物，其中所述组合物除了任选地包含聚合物的活性医药成分外不含聚合物。

[0136] 74. 根据方面1至72中任一项所述的组合物，其中所述组合物包括聚亚烷基二醇和泊洛沙姆中的至少一种，并且其中所述组合物另外除了任选地包含聚合物的活性医药成分外不含聚合物。

[0137] 75. 根据方面1至72中任一项所述的组合物，其进一步包含聚合物。

[0138] 76. 根据方面75所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述聚合物的存在量范围为约0.1重量%至约30重量%。

[0139] 77. 根据方面75或76所述的组合物，其中所述聚合物包含聚酯。

[0140] 78. 根据方面75至77中任一项所述的组合物，其中所述聚合物包含聚(乳酸)(乙醇酸)、聚(乳酸)和聚己内酯中的至少一种。

[0141] 79. 根据方面1至78中任一项所述的组合物，其进一步包含表面活性剂。

[0142] 80. 根据方面1至78中任一项所述的组合物，其进一步包含选自泊洛沙姆、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧乙基化羟基硬脂酸、脱水山梨糖醇单油酸酯和脱水山梨糖醇单月桂酸酯中的至少一种。

[0143] 81. 根据方面80所述的组合物，其中以组合物的重量计，至少一个成员的存在量范围为约0.1重量%至约10重量%。

[0144] 82. 根据方面1至81中任一项所述的组合物，其进一步包含柠檬酸三乙酯。

[0145] 83. 根据方面1至82中任一项所述的组合物，其进一步包含棕榈酸抗坏血酸酯。

[0146] 84. 根据方面1至9、11至72和75至83中任一项所述的组合物，其进一步包含泊洛沙姆。

[0147] 85. 根据方面10或84所述的组合物，其中所述泊洛沙姆的存在量范围为约0.5重量%至约10重量%。

[0148] 86. 根据方面10或84所述的组合物，其中所述泊洛沙姆的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0149] 87. 根据方面10或84所述的组合物，其中所述泊洛沙姆的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。

[0150] 88. 根据方面1至87中任一项所述的组合物，其进一步包含酸前体。

[0151] 89. 根据方面1至88中任一项所述的组合物，其中在5°C/60%RH下于2ml卷曲密封的玻璃小瓶中存储18周后，组合物中保留至少98%的活性医药成分。

[0152] 90. 根据方面1至89中任一项所述的组合物，其中在25°C/60%RH下于2ml卷曲密封的玻璃小瓶中存储18周后，组合物中保留至少90%的活性医药成分。

[0153] 91. 根据方面1至10和14至90中任一项所述的组合物，其中所述组合物进一步包含抗氧化剂。

[0154] 92. 根据方面11至13和91中任一项所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述抗氧化剂的存在量范围为约0.5重量%至约5重量%。

[0155] 93. 根据方面11至13、91和92中任一项所述的组合物，其中所述抗氧化剂包含维生素E。

[0156] 94. 根据方面93所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述维生素E的存在量范

围为约1重量%至约50重量%。

[0157] 95. 根据方面93和94中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述维生素E的存在量小于10重量%。

[0158] 96. 根据方面95所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述维生素E的存在量范围为约0.1wt%至约5wt%。

[0159] 97. 根据方面11至13和93至96中任一项所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述维生素E的存在量小于5重量%。

[0160] 98. 根据方面97所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述维生素E的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0161] 99. 根据方面93所述的组合物, 其中HVLCM与维生素E的重量比在约60:1至约1:2的范围内。

[0162] 100. 根据方面93所述的组合物, 其中HVLCM与维生素E的重量比在约10:1至约1:1.8的范围内。

[0163] 101. 根据方面93所述的组合物, 其中HVLCM与维生素E的重量比在约5:1至约1:1.5的范围内。

[0164] 102. 根据方面93所述的组合物, 其中HVLCM与维生素E的重量比在约2:1至约1:1.5的范围内。

[0165] 103. 根据方面99所述的组合物, 其中HVLCM包含SAIB。

[0166] 104. 根据方面100所述的组合物, 其中HVLCM包含SAIB。

[0167] 105. 根据方面101所述的组合物, 其中HVLCM包含SAIB。

[0168] 106. 根据方面102所述的组合物, 其中HVLCM包含SAIB。

[0169] 107. 根据方面93所述的组合物, 其中所述组合物包含SAIB, 并且所述组合物具有范围为约0.5至约10的SAIB:维生素E的重量比。

[0170] 108. 根据方面93至107中任一项所述的组合物, 其中HVLCM与维生素E的重量比为使得由呈所述重量比的所述HVLCM和所述维生素E组成的混合物在25℃和1atm的密度为至少1g/ml。

[0171] 109. 根据方面108所述的组合物, 其中所述密度至少为1.05g/ml。

[0172] 110. 根据方面1至109中任一项所述的组合物, 其中所述组合物进一步包含脂质酯。

[0173] 111. 根据方面1至110中任一项所述的组合物, 其中所述组合物进一步包含脂肪酯。

[0174] 112. 根据方面1至111中任一项所述的组合物, 其中所述组合物进一步包含乳酸月桂酯和月桂基二醇中的至少一种。

[0175] 113. 根据方面1至112中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在25℃和1个大气压下的密度在1.02g/ml至1.15g/ml范围内。

[0176] 114. 根据方面1至113中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在25℃和1个大气压下的粘度在约1cP至约150cP范围内。

[0177] 115. 根据方面1至113中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在25℃和1个大气压下的粘度在约5cP至约50cP范围内。

[0178] 116. 根据方面1至113中任一项所述的组合物, 其中所述组合物在25℃和1个大气压下的粘度在约10cP至约30cP范围内。

[0179] 117. 根据方面1至116中任一项所述的组合物, 其中所述组合物是除乳剂以外的其它。

[0180] 118. 根据方面1至117中任一项所述的组合物, 其中当通过将100μL所述组合物注射于5mL释放介质(由磷酸盐缓冲盐水以及0.1wt%十二烷基硫酸钠组成)以形成样品, 中并将其置于37℃下以30rpm旋转的轨道振荡器上来分析时, 来自所述组合物的活性医药成分的累积释放%在T=24hr下小于50%。

[0181] 119. 根据方面1至118中任一项所述的组合物, 其中所述活性医药成分包含西罗莫司, 并且其中所述亲水性溶剂包含乙醇。

[0182] 120. 根据方面119所述的组合物, 其中HVLCM包含乙酸异丁酸蔗糖酯。

[0183] 121. 根据方面119或120所述的组合物, 其中所述第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯。

[0184] 122. 根据方面119至121中任一项所述的组合物, 其包含维生素E.

[0185] 123. 根据方面119至122中任一项所述的组合物, 其包含柠檬酸乙酰基三正丁酯。

[0186] 124. 根据方面4所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约10重量%;

[0187] 以组合物的重量计, HVLCM的存在量范围为约30重量%至约60重量%;

[0188] HVLCM包含SAIB;

[0189] 以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约60重量%;

[0190] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;

[0191] 以组合物的重量计, 亲水性溶剂的存在量范围为约1重量%至约10重量%;

[0192] 亲水性溶剂包含乙醇;

[0193] 所述组合物进一步包含维生素E; 并且

[0194] 以组合物的重量计, 维生素E的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。

[0195] 125. 根据方面124所述的组合物, 其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0196] 126. 根据方面125所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为7重量%至约15重量%。

[0197] 127. 根据方面124至126中任一项所述的组合物, 其进一步泊洛沙姆, 其中以组合物的重量计, 所述泊洛沙姆的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。

[0198] 128. 根据方面4所述的组合物, 其中所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约10重量%;

[0199] 以组合物的重量计, HVLCM的存在量范围为约1重量%至约20重量%;

[0200] HVLCM包含SAIB;

[0201] 以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约60重量%;

[0202] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;

[0203] 亲水性溶剂至少包含乙醇和PEG;

[0204] 以组合物的重量计, 乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%;

- [0205] 以组合物的重量计,PEG的存在量范围为约30重量%至约60重量%;
- [0206] 所述组合物进一步包含维生素E;并且
- [0207] 以组合物的重量计,维生素E的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。
- [0208] 129.根据方面128所述的组合物,其中SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。
- [0209] 130.根据方面129所述的组合物,其中以组合物的重量计,用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.25重量%至约5重量%。
- [0210] 131.根据方面4所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约10重量%;
- [0211] 以组合物的重量计,HVLCM的存在量范围为约0.1重量%至约10重量%;
- [0212] HVLCM包含SAIB;
- [0213] 以组合物的重量计,第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约60重量%;
- [0214] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;
- [0215] 亲水性溶剂至少包含乙醇和PEG;
- [0216] 以组合物的重量计,乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%;
- [0217] 以组合物的重量计,PEG的存在量范围为约30重量%至约60重量%;
- [0218] 所述组合物进一步包含维生素E;并且
- [0219] 以组合物的重量计,维生素E的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。
- [0220] 132.根据方面1至131中任一项所述的组合物,其中:
 - [0221] 活性医药成分包含西罗莫司,其量以组合物的重量计在约1重量%至约5重量%范围内;
 - [0222] HVLCM包含乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB),其量以组合物的重量计在约0.1重量%至约10重量%范围内;
 - [0223] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯,其量以组合物的重量计在约30重量%至约45重量%范围内;
 - [0224] 亲水性溶剂包含(i)乙醇,其量以组合物的重量计在约1重量%至约10重量%范围内;和(ii)PEG,其量以组合物的重量计在约40重量%至约50重量%范围内;并且
 - [0225] 所述组合物进一步包含维生素E,其量以组合物的重量计在约0.5重量%至约2重量%范围内。
- [0226] 133.根据方面1至132中任一项所述的组合物,所述组合物基本上由以下组成:
 - [0227] 以组合物的重量计,量在约1重量%至约5重量%范围内的西罗莫司;
 - [0228] 以组合物的重量计,量在约0.1重量%至约10重量%范围内的SAIB;
 - [0229] 以组合物的重量计,量在约30重量%至约45重量%范围内的苯甲酸苄酯;
 - [0230] 以组合物的重量计,量在约1重量%至约10重量%范围内的乙醇;
 - [0231] 以组合物的重量计,量在约40重量%至约50重量%范围内的PEG400;和
 - [0232] 以组合物的重量计,量在约0.5重量%至约2重量%范围内的维生素E。
- [0233] 134.根据方面1至133中任一项所述的组合物,所述组合物基本上由以下组成:
 - [0234] 以组合物的重量计,量在约1重量%至约5重量%范围内的西罗莫司;
 - [0235] 以组合物的重量计量超过约10重量%的SAIB;

- [0236] 苯甲酸苄酯；
- [0237] 选自由乙醇和PEG400组成的群组的亲水性溶剂；和
- [0238] 量在约0.5重量%至约2重量%范围内的维生素E，其中SAIB与维生素E的重量比超过约0.5。
- [0239] 135.根据方面131至134中任一项所述的组合物，其中SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。
- [0240] 136.根据方面135所述的组合物，其中以组合物的重量计，用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.025重量%至约2.5重量%。
- [0241] 137.根据方面4所述的组合物，其中所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约10重量%；
- [0242] 以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.1重量%至约10重量%；
- [0243] HVLCM包含SAIB；
- [0244] 以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%；
- [0245] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯；
- [0246] 亲水性溶剂至少包含乙醇；
- [0247] 以组合物的重量计，乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%；
- [0248] 所述组合物进一步包含维生素E；并且
- [0249] 以组合物的重量计，维生素E的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。
- [0250] 138.根据方面137所述的组合物，其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。
- [0251] 139.根据方面138所述的组合物，其中以组合物的重量计，用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.025重量%至约2.5重量%。
- [0252] 140.根据方面7所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约10重量%；
- [0253] 活性医药成分包含西罗莫司；
- [0254] 所述组合物进一步包含高粘度液体载体材料(HVLCM)，其存在量以组合物的重量计在约0.1重量%至约10重量%范围内；
- [0255] HVLCM包含SAIB；
- [0256] 以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约60重量%；
- [0257] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯；
- [0258] 以组合物的重量计，第二疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约60重量%；
- [0259] 第二疏水性溶剂包含柠檬酸乙酰基三正丁酯(ATBC)；
- [0260] 以组合物的重量计，亲水性溶剂的存在量范围为约1重量%至约10重量%；
- [0261] 亲水性溶剂包含乙醇；
- [0262] 所述组合物进一步包含维生素E；并且
- [0263] 以组合物的重量计，维生素E的存在量范围为约0.1重量%至约5重量%。
- [0264] 141.根据方面140所述的组合物，其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。
- [0265] 142.根据方面141所述的组合物，其中以组合物的重量计，用两个乙酸和六个异丁

酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.025重量%至约2.5重量%。

[0266] 143.根据方面4所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约5重量%;

[0267] 以组合物的重量计,HVLCM的存在量范围为约40重量%至约50重量%;

[0268] HVLCM包含SAIB;

[0269] 以组合物的重量计,第一疏水性溶剂的存在量范围为约40重量%至约50重量%;

[0270] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;

[0271] 以组合物的重量计,亲水性溶剂的存在量范围为约1重量%至约7重量%;

[0272] 亲水性溶剂包含乙醇;

[0273] 所述组合物进一步包含维生素E;并且

[0274] 以组合物的重量计,维生素E的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0275] 144.根据方面143所述的组合物,其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0276] 145.根据方面144所述的组合物,其中以组合物的重量计,用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约10重量%至约13重量%。

[0277] 146.根据方面143所述的组合物,其中以组合物的重量计,所述活性医药成分在其中的存在量为约3重量%;

[0278] 以组合物的重量计,其中存在的HVLCM的量为约47.5重量%;

[0279] 以组合物的重量计,其中存在的第一疏水性溶剂的量为约43.7重量%;

[0280] 以组合物的重量计,其中存在的乙醇的量为约4.8重量%;并且

[0281] 以组合物的重量计,其中存在的维生素E的量为约1重量%。

[0282] 147.根据方面146所述的组合物,其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0283] 148.根据方面147所述的组合物,其中以组合物的重量计,用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量为约12重量%。

[0284] 149.根据方面4所述的组合物,其中以组合物的重量计,活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约5重量%;

[0285] 以组合物的重量计,HVLCM的存在量范围为约5重量%至约15重量%;

[0286] HVLCM包含SAIB;

[0287] 以组合物的重量计,第一疏水性溶剂的存在量范围为约35重量%至约45重量%;

[0288] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;

[0289] 亲水性溶剂至少包含乙醇和PEG;

[0290] 以组合物的重量计,乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%;

[0291] 以组合物的重量计,PEG的存在量范围为约35重量%至约50重量%;

[0292] 所述组合物进一步包含维生素E;并且

[0293] 以组合物的重量计,维生素E的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0294] 150.根据方面149所述的组合物,其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0295] 151.根据方面150所述的组合物,其中以组合物的重量计,用两个乙酸和六个异丁

酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约1重量%至约4重量%。

[0296] 152. 根据方面149所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述活性医药成分在其中存在的量为约3重量%;

[0297] 以组合物的重量计, 其中存在的HVLCM的量为约9.7重量%;

[0298] 以组合物的重量计, 其中存在的第一疏水性溶剂的量为约38.8wt%;

[0299] 以组合物的重量计, 其中存在的乙醇的量为约4.8重量%;

[0300] 以组合物的重量计, 其中存在的PEG的量为约42.7重量%; 并且

[0301] 以组合物的重量计, 其中的维生素E的量为约1重量%。

[0302] 153. 根据方面152所述的组合物, 其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0303] 154. 根据方面153所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量为约2.5重量%。

[0304] 155. 根据方面4所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约5重量%;

[0305] 以组合物的重量计, HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约5重量%;

[0306] HVLCM包含SAIB;

[0307] 以组合物的重量计, 第一疏水性溶剂的存在量范围为约35重量%至约50重量%;

[0308] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯;

[0309] 亲水性溶剂至少包含乙醇和PEG;

[0310] 以组合物的重量计, 乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%;

[0311] 以组合物的重量计, PEG的存在量范围为约40重量%至约50重量%;

[0312] 所述组合物进一步包含维生素E; 并且

[0313] 以组合物的重量计, 维生素E的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0314] 156. 根据方面155所述的组合物, 其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0315] 157. 根据方面156所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.1重量%至约1重量%。

[0316] 158. 根据方面155所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述活性医药成分在其中存在的量为约3重量%;

[0317] 以组合物的重量计, 其中存在的HVLCM的量为约1重量%;

[0318] 以组合物的重量计, 其中存在的第一疏水性溶剂的量为约43.7重量%;

[0319] 以组合物的重量计, 其中存在的乙醇的量为约4.8重量%;

[0320] 以组合物的重量计, 其中存在的PEG的量为约46.5重量%; 并且

[0321] 以组合物的重量计, 其中的维生素E的量为约1重量%。

[0322] 159. 根据方面158所述的组合物, 其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0323] 160. 根据方面159所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量为约0.25重量%。

[0324] 161. 根据方面4所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 所述活性医药成分的存在

量范围为约1重量%至约5重量%；

[0325] 以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约5重量%；

[0326] HVLCM包含SAIB；

[0327] 以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%；

[0328] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯；

[0329] 亲水性溶剂至少包含乙醇；

[0330] 以组合物的重量计，乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%；

[0331] 所述组合物进一步包含维生素E；并且

[0332] 以组合物的重量计，维生素E的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0333] 162.根据方面161所述的组合物，其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0334] 163.根据方面162所述的组合物，其中以组合物的重量计，用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.1重量%至约1重量%。

[0335] 164.根据方面7所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述活性医药成分的存在量范围为约1重量%至约5重量%；

[0336] 所述组合物进一步包含高粘度液体载体材料(HVLCM)，其存在量以组合物的重量计在约0.5重量%至约5重量%范围内；

[0337] HVLCM包含SAIB；

[0338] 以组合物的重量计，第一疏水性溶剂的存在量范围为约35重量%至约50重量%；

[0339] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯；

[0340] 以组合物的重量计，第二疏水性溶剂的存在量范围为约40重量%至约50重量%；

[0341] 第二疏水性溶剂包含柠檬酸乙酰基三正丁酯(ATBC)；

[0342] 亲水性溶剂包含乙醇；

[0343] 以组合物的重量计，乙醇的存在量范围为约1重量%至约10重量%；

[0344] 所述组合物进一步包含维生素E；并且

[0345] 以组合物的重量计，维生素E的存在量范围为约0.5重量%至约2重量%。

[0346] 165.根据方面164所述的组合物，其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0347] 166.根据方面165所述的组合物，其中以组合物的重量计，用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.1重量%至约1重量%。

[0348] 167.根据方面164所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述活性医药成分在其中存在的量为约3重量%；

[0349] 以组合物的重量计，其中存在的HVLCM的量为约1重量%；

[0350] 以组合物的重量计，其中存在的第一疏水性溶剂的量为约43.7重量%；

[0351] 以组合物的重量计，其中存在的第二亲水性溶剂的量为约46.5重量%；

[0352] 以组合物的重量计，其中存在的乙醇的量为约4.8重量%；并且

[0353] 以组合物的重量计，其中的维生素E的量为约1重量%。

[0354] 168.根据方面167所述的组合物，其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0355] 169. 根据方面168所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量为约0.25重量%量。

[0356] 170. 根据方面1至169中任一项所述的组合物, 其中:

[0357] 活性医药成分包含西罗莫司, 其量以组合物的重量计在约1重量%至约5重量%范围内;

[0358] HVLCM包含乙酸异丁酸蔗糖酯(SAIB), 其量以组合物的重量计在约0.1重量%至约10重量%范围内;

[0359] 第一疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯, 其量以组合物的重量计在约80重量%至约95重量%范围内;

[0360] 亲水性溶剂包含乙醇, 其量以组合物的重量计在约1重量%至约10重量%范围内; 并且

[0361] 所述组合物进一步包含维生素E, 其量以组合物的重量计在约0.5重量%至约2重量%范围内。

[0362] 171. 根据方面1至170中任一项所述的组合物, 所述组合物基本上由以下组成:

[0363] 以组合物的重量计, 量在约1重量%至约5重量%范围内的西罗莫司;

[0364] 以组合物的重量计, 量在约0.1重量%至约10重量%范围内的SAIB;

[0365] 以组合物的重量计, 量在约80重量%至约95重量%范围内的苯甲酸苄酯;

[0366] 以组合物的重量计, 量在约1重量%至约10重量%范围内的乙醇; 以及

[0367] 以组合物的重量计, 量在约0.5重量%至约2重量%范围内的维生素E。

[0368] 172. 根据方面170或171所述的组合物, 其中所述SAIB包含用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖。

[0369] 173. 根据方面172所述的组合物, 其中以组合物的重量计, 用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖的存在量范围为约0.025重量%至约1重量%。

[0370] 174. 一种组合物, 其包含:

[0371] 活性医药成分, 其中活性医药成分包含西罗莫司;

[0372] 当向有需要的患者施用组合物时, 用于延长药物活性成分的释放曲线的构件。

[0373] 175. 根据方面1至174中任一项所述的组合物, 其中当所述组合物以单眼剂量眼内施用于兔时, 所述组合物提供药物活性成分的中值释放曲线, 其在图13的C908的释放曲线的±20%内。

[0374] 176. 根据方面175所述的组合物, 其中所述单次剂量包含30μL。

[0375] 177. 根据方面175或176中任一项所述的组合物, 其中所述活性医药成分包含0.9mg西罗莫司。

[0376] 178. 根据方面1至177中任一项所述的组合物, 其中当所述组合物以单次剂量眼内施用于兔时, 在施用1月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的1%至20%或2%至15%范围内。

[0377] 179. 根据方面1至178中任一项所述的组合物, 其中当所述组合物以单次剂量眼内施用于兔时, 在施用3月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的10%至60%或20%至50%范围内。

[0378] 180. 根据方面1至179中任一项所述的组合物, 其中当所述组合物以单次剂量眼内

施用于兔时，在施用6月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的30%至100%或40%至90%范围内。

[0379] 181. 根据方面1至180中任一项所述的组合物，其中当所述组合物放置在处于37℃下的含0.1% (W/V) 十二烷基硫酸钠的磷酸盐缓冲盐水中时，在放置于磷酸盐缓冲盐水中第1天时，从组合物中释放的药物活性成分的量在组合物中药物活性成分总量的5%至50%或10%至40%范围内。

[0380] 182. 根据方面181所述的组合物，其中所放置的组合物包含75μL。

[0381] 183. 根据方面181或182所述的组合物，其中以组合物的重量计，所述活性医药成分包含3重量%。

[0382] 184. 根据方面1至183中任一项所述的组合物，其中当所述组合物放置在处于37℃下的含0.1% (W/V) SDS的磷酸盐缓冲盐水中时，在放置于磷酸盐缓冲盐水中第5天时，从组合物中释放的药物活性成分的量在组合物中药物活性成分总量的5%至75%或10%至50%范围内。

[0383] 185. 根据方面1至184中任一项所述的组合物，其中当所述组合物放置在处于37℃下的含0.1% (W/V) SDS的磷酸盐缓冲盐水中时，在放置于磷酸盐缓冲盐水中第10天时，从组合物中释放的药物活性成分的量在组合物中药物活性成分总量的5%至85%或15%至60%范围内。

[0384] 186. 根据方面1至185中任一项所述的组合物，其含有组分，在组合物以单次剂量眼内施用于人类患者时，所述组分的比值足以将活性医药成分的治疗有效浓度维持至少3个月的时段。

[0385] 187. 根据方面1至186中任一项所述的组合物，其含有组分，在组合物以单次剂量眼内施用于人类患者时，所述组分的比值足以将活性医药成分的治疗有效的视网膜-脉络膜浓度维持至少3个月的时段。

[0386] 188. 根据方面1至187中任一项所述的组合物，所述组合物包含SAIB和维生素E，所述组合物的SAIB:维生素E的重量比在约0.5至约20范围内。

[0387] 189. 根据方面1至188中任一项所述的组合物，其中所述组合物为医药学上可接受的。

[0388] 190. 根据方面1至189中任一项所述的组合物，其中所述组合物被配制成为注射。

[0389] 191. 根据方面1至190中任一项所述的组合物，其包含

[0390] 以组合物的重量计量为约3重量%的西罗莫司

[0391] 以组合物的重量计量为约1重量%的SAIB；

[0392] 以组合物的重量计量为约43.7重量%的苯甲酸苄酯；

[0393] 以组合物的重量计量为约4.8重量%的乙醇；

[0394] 以组合物的重量计，存在量为约46.5重量%的PEG400；和

[0395] 以组合物的重量计，量为约1重量%的维生素E。

[0396] 192. 一种治疗患有眼病的受试者的方法，所述方法包含：

[0397] 将组合物施用于有需要的受试者的眼睛，其中所述组合物包含有效量的能够治疗眼病的活性医药成分，所述组合物包含：

- [0398] 活性医药成分；
- [0399] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)；
- [0400] 第一疏水性溶剂；和
- [0401] 亲水性溶剂。
- [0402] 193. 一种治疗患有眼病的受试者的方法，所述方法包含：
[0403] 将组合物施用于有需要的受试者的眼睛，其中所述组合物包含有效量的能够治疗眼病的活性医药成分，所述组合物包含：
[0404] 活性医药成分；
[0405] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)，其中以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约15重量%；
[0406] 第一疏水性溶剂，其中以组合物的重量计，所述第一疏水性溶剂的存在量范围为约30重量%至约50重量%；和
[0407] 亲水性溶剂。
[0408] 194. 一种治疗患有眼病的受试者的方法，所述方法包含：
[0409] 将组合物施用于有需要的受试者的眼睛，其中所述组合物包含有效量的能够治疗眼病的活性医药成分，所述组合物包含：
[0410] 活性医药成分；
[0411] 高粘度液体载体材料 (HVLCM)，其中以组合物的重量计，HVLCM的存在量范围为约0.5重量%至约15重量%；
[0412] 第一疏水性溶剂，其中以组合物的重量计，所述第一疏水性溶剂的存在量范围为约80重量%至约95重量%；和
[0413] 亲水性溶剂。
[0414] 195. 一种治疗患有眼病的受试者，所述方法包含：
[0415] 将根据方面1至191中任一项所述的组合物施用于有需要的受试者的眼睛，其中所述组合物包含有效量的能够治疗眼病的活性医药成分。
[0416] 196. 根据方面192至195中任一项所述的方法，其中所述眼病包含葡萄膜炎、糖尿病性黄斑水肿，或湿性年龄相关性黄斑变性。
[0417] 197. 根据方面192至195中任一项所述的方法，其中所述眼病包含葡萄膜炎或湿性年龄相关的黄斑变性。
[0418] 198. 根据方面192至197中任一项所述的方法，其中所述施用包含注射。
[0419] 199. 根据方面198所述的方法，其中注射至多50μl组合物。
[0420] 200. 根据方面198所述的方法，其中注射约20μl至约30μl组合物。
[0421] 201. 根据方面192至200中任一项所述的方法，其中使用尺寸范围为27G至30G的针注射所述组合物。
[0422] 202. 根据方面192至201中任一项所述的方法，其中用长度在约1cm至约3cm范围内的针注射所述组合物。
[0423] 203. 方面192至202中任一项所述的方法，其中活性药物成分施用遗体的组合物中的后三个月受试者的玻璃体总量的至少20%被注入的玻璃体学科。
[0424] 204. 一种治疗患有眼病的受试者，所述方法含：

[0425] 将根据方面1至191中任一项所述的组合物施用于有需要的受试者的玻璃体,其中所述组合物包含有效量的能够治疗眼病的活性医药成分。

[0426] 205.一种方法,其包含:

[0427] 向患者施用如方面1至191中任一项所定义的组合物,

[0428] 其中所述组合物提供药物活性成分的中值释放曲线,其在图13的C908的释放曲线的±20%内。

[0429] 206.根据方面205所述的方法,其为如方面192至204中任一项所定义的方法。

[0430] 207.根据方面192至206中任一项所述的方法,其中所述组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用1月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的1%至20%或2%至15%范围内。

[0431] 208.根据方面192至207中任一项所述的方法,其中所述组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用3个月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的10%至60%或20%至50%范围内。

[0432] 209.根据方面192至208中任一项所述的方法,其中所述组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用6个月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的30%至100%或40%至90%范围内。

[0433] 210.根据方面192至209中任一项所述的方法,其中所述组合物包含0.1mg至500mg的药物活性成分。

[0434] 211.根据方面192至210中任一项所述的方法,其中药物活性成分的血浆C_{max}在1ng/mL至10ng/mL范围内。

[0435] 212.根据方面192至211中任一项所述的方法,其中药物活性成分的血浆C_{max}小于10ng/ml。

[0436] 213.根据方面1至191中任一项所述的组合物,其用作药剂。

[0437] 214.根据方面1至191中任一项所述的组合物,其用于治疗眼病,其中所述活性医药成分包含眼科药物。

[0438] 215.根据方面214所述的供使用的组合物,其中所述眼病包含葡萄膜炎、糖尿病性黄斑水肿,或湿性年龄相关性黄斑变性。

[0439] 216.根据方面214所述的供使用的组合物,其中所述眼病包含葡萄膜炎或湿性年龄相关的黄斑变性。

[0440] 217.根据方面213至216中任一项所述的供使用的组合物,其中所述活性医药成分包含西罗莫司。

[0441] 218.根据方面213至217中任一项所述的供使用的组合物,其中所述用途包含将组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用1月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的1%至20%或2%至15%范围内。

[0442] 219.根据方面213至218中任一项所述的供使用的组合物,其中所述用途包含将组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用3个月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的10%至60%或20%至50%范围内。

[0443] 220.根据方面213至219中任一项所述的供使用的组合物,其中所述用途包含将组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用6个月后从组合物中释放的药物活性成分

的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的30%至100%或40%至90%范围内。

[0444] 221. 根据方面213至220中任一项所述的供使用的组合物,其中所述组合物包含0.1mg至500mg的药物活性成分。

[0445] 222. 根据方面213至221中任一项所述的供使用的组合物,其中药物活性成分的血浆C_{max}在1ng/mL至10ng/mL范围内。

[0446] 223. 根据方面214至222中任一项所述的供使用的组合物,其中药物活性成分的血浆C_{max}小于10ng/mL。

[0447] 224. 一种组分组合在如方面1至191中任一项所定义的组合物中的用途或用于制造供眼病治疗用的药剂的组合物的用途,其中活性医药成分包含眼科药物。

[0448] 225. 根据方面224所述的用途,其中所述眼病包含葡萄膜炎、糖尿病性黄斑水肿,或湿性年龄相关性黄斑变性。

[0449] 226. 根据方面224所述的用途,其中所述眼病包含葡萄膜炎或湿性年龄相关的黄斑变性。

[0450] 227. 根据方面224至226中任一项所述的用途,其中所述活性医药成分包含西罗莫司。

[0451] 228. 根据方面224至227中任一项所述的用途,其中所述组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用1月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的1%至20%或2%至15%范围内。

[0452] 229. 根据方面224至228中任一项所述的用途,其中所述组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用3个月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的10%至60%或20%至50%范围内。

[0453] 230. 根据方面224至229中任一项所述的用途,其中所述组合物以单次剂量眼内施用于人类患者并且在施用6个月后从组合物中释放的药物活性成分的中值量在施用时组合物中药物活性成分总量的30%至100%或40%至90%范围内。

[0454] 231. 根据方面224至230中任一项所述的用途,其中所述组合物包含0.1mg至500mg的药物活性成分。

[0455] 232. 根据方面224至231中任一项所述的用途,其中所述药物活性成分的血浆C_{max}在1ng/mL至10ng/mL范围内。

[0456] 233. 根据方面224至232中任一项所述的用途,其中所述药物活性成分的血浆C_{max}小于10ng/ml。

[0457] 234. 一种用于形成长效制剂的方法,其包含使根据方面1至191中任一项所述的组合物与水、磷酸盐缓冲溶液、体液或模拟体液接触。

[0458] 235. 一种用于形成长效制剂的方法,其包含使根据方面1至191中任一项所述的组合物与受试者的玻璃体液接触。

[0459] 236. 一种单位剂型,其包含根据方面1至191中任一项所述的组合物,其中所述单位剂型包含0.4mg至1mg的药物活性成分。

[0460] 237. 根据方面236所述的单位剂量形式,其中所述组合物包含在小瓶中。

[0461] 238. 根据方面236所述的单位剂型,其中所述组合物包含在注射器内。

[0462] 239. 根据方面236所述的单位剂型,其中所述组合物包含在无针注射器内。

[0463] 240. 一种容器, 其含有根据方面1至191中任一项所述的组合物。

[0464] 241. 一种无针注射器, 其包含根据方面1至191中任一项所述的组合物, 其中所述组合物包含药物活性成分。

附图说明

[0465] 图1a、1b和1c展示来自本公开的若干组合物的体外药物释放。

[0466] 图2展示在0.05%透明质酸(HA)培养基中本公开的组合物的体外释放药物。

[0467] 图3展示西罗莫司配制物在含有0.1%SDS的PBS培养基中的累积释放曲线。

[0468] 图4展示从本公开的组合物的玻璃体内长效制剂获得的6个月内玻璃体液中剩余的西罗莫司。

[0469] 图5展示兔类视黄醇脉络膜(RC)中的西罗莫司(6个月数据)。

[0470] 图6展示在玻璃体液中剩余的西罗莫司, 如下文实例5中所更详细描述。

[0471] 图7展示随时间推移RC中的西罗莫司浓度, 如下文实例5中所更详细描述。

[0472] 图8展示放置玻璃体内长效制剂后的西罗莫司血液浓度, 如下文实例5中所更详细描述。

[0473] 图9展示玻璃体内长效制剂中的剩余剂量。每个点代表平均值±SD(3-4只眼睛)。时间0是标称值(100%)。

[0474] 图10展示在玻璃体液中剩余的西罗莫司, 如下文实例9中所更详细描述。

[0475] 图11展示随时间推移RC中的西罗莫司浓度, 如下文实例9中更详细描述。

[0476] 图12展示在放置玻璃体内长效制剂后的西罗莫司血液浓度, 如下文实例9中所更详细描述。

[0477] 图13展示在玻璃体液中剩余的西罗莫司, 如下文实例10中更详细描述。

[0478] 图14展示随时间推移RC中的西罗莫司浓度, 如下文实例10中所更详细描述。

[0479] 图15展示在放置玻璃体内长效制剂后的西罗莫司血液浓度, 如下文实例10中所更详细描述。

[0480] 图16展示在玻璃体液中剩余的西罗莫司, 如下文实例11中所更详细描述。

[0481] 图17展示随时间推移RC中的西罗莫司浓度, 如下文实例11中所更详细描述。

[0482] 图18展示在放置玻璃体内长效制剂后的西罗莫司血液浓度, 如下文实例11中所更详细描述。

[0483] 图19展示在玻璃体液中剩余的西罗莫司, 如下文实例12中所更详细描述。

[0484] 图20展示随时间推移RC中的西罗莫司浓度, 如下文实例12中所更详细描述。

[0485] 图21展示在放置玻璃体内长效制剂后的西罗莫司血液浓度, 如下文实例12中所更详细描述。

[0486] 图22绘制由SAIB和维生素E组成的混合物在25°C下随SAIB:VE重量比而变的密度。

[0487] 图23展示包含氟轻松作为活性医药成分的本发明组合物的释放曲线。

[0488] 图24展示包含曲安西龙(triamcinolone)作为活性医药成分的本发明组合物的释放曲线。

[0489] 图25展示包含布洛芬(ibuprofen)作为活性医药成分的本发明组合物的释放曲线。

具体实施方式

[0490] 在此可以将量描述为一组上优选值和一组下优选值。优选的范围包括由上优选值和下优选值,以及两个下优选值和两个下优选值形成的任何范围。实例还公开量(例如重量百分比、比率等)。优选的范围还包括由实例中公开的两个值形成的范围,和由实例中公开的一个值和一组上限值或下限值中所公开的另一值形成的范围。本文明确公开所有这些范围。

[0491] 根据本公开的配制物一般包含载体组合物中的活性医药成分(API)。在一些情况下,载体组合物包含以下中的一种或多种:高粘度液体载体材料(HVLCM)、疏水性溶剂、亲水性溶剂和抗氧化剂。在一些情况下,载体组合物包含以下中的一种或多种:高粘度液体载体材料(HVLCM)、疏水性溶剂、亲水性溶剂、聚合物、抗氧化剂和其它赋形剂。

[0492] 适用于长效配制物的任何生物活性物质(BAS)或活性医药成分(API)或活性化合物均可用于本公开的组合物中。此外,除非另外指出,否则如本文所用,关于BAS、API或活性化合物中的任一种在本文中所阐述的相关施用、剂量、重量%和本公开的类似方面的描述也意欲适用于其它物质、成分或化合物。API的一些示例性类别包括免疫抑制剂、抗炎剂和抗生素。本文所述的生物活性物质、API和活性化合物还包括其医药学上可接受的前药、衍生物、类似物、盐、衍生物和酯。

[0493] 本文所用的术语“生物活性物质”是指在体内施用于动物(包括但不限于鸟类和哺乳动物,包括人类)时引起生物效应的无机或有机分子,其包括药物、肽、蛋白质、碳水化合物(包括单糖、寡糖和多糖)、核蛋白、粘蛋白、脂蛋白、合成多肽或蛋白质、或与蛋白质、糖蛋白、类固醇、核酸(任何形式的DNA,包括cDNA或RNA,或其片段)、核苷酸、核苷、寡核苷酸(包括反义寡核苷酸)、基因、脂质、激素或组合相关的小分子。

[0494] 合适的蛋白质包括但不限于人生长激素、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor;FGF)、促红细胞生成素(EPO)、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor;PDGF)、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor;g-CSF)、牛生长激素(BST)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor;TNF)、转化生长因子- β (transforming growth factor-beta;TGF- β)、白细胞介素、胰岛素和干扰素,如 α -干扰素、 β -干扰素等。

[0495] 如本文所用的术语药物(或活性医药成分,API)是指内部或外部用作治疗、治愈或预防疾病或病症的药物的任何物质,其包括但不限于免疫抑制剂、麻醉剂、止痛药、化学治疗剂、类固醇(包括类视黄素)、激素、抗生素、抗病毒药、抗真菌药、抗增殖剂、抗组胺药、抗凝剂、抗光老化剂、促甲状腺肽、非甾体和甾体消炎化合物、抗精神病药和放射吸收剂,包括紫外线吸收剂。

[0496] 术语生物活性物质还包括例如以下的试剂:杀虫剂、农药、杀真菌剂、杀鼠剂和植物营养素和生长促进剂。

[0497] 术语医药学上可接受是指对药物使用为安全有效的,所述药物使用可包括人用或兽用,优选人用。医药学上可接受的组合物优选适用于治疗动物或人类中的医学病状。医药学上可接受的组合物优选地包含一种或多种活性医药成分和一种或多种医药学上可接受的赋形剂的组合、基本上由其组成或由其组成。

[0498] 免疫抑制剂包括适用于长效配制物的任何免疫抑制剂,其包括大环内酯类内酯、

环孢菌素等。免疫抑制剂包括具有免疫抑制活性的API,即使API在任何特定制剂或其用途中并非主要用作免疫抑制剂。

[0499] 可以使用的治疗剂包括但不限于通过结合细胞蛋白质的免疫亲和素家族成员起作用的化合物。这类化合物称为“免疫亲和素结合化合物”。免疫亲和素结合化合物包括但不限于大环内酯类内酯化合物的“limus”家族。可以使用的limus化合物的实例包括但不限于西罗莫司(雷帕霉素)和其水溶性类似物SDZ-RAD(诺华)、TAFA-93(Isotechnika)、他克莫司(tacrolimus)、依维莫司(everolimus)、RAD-001(诺华)、吡美莫司(pimecrolimus)、坦罗莫司(temsirolimus)、CCI-779(惠氏)、AP23841(阿瑞德公司)、AP23573(阿瑞德公司)和ABT-578(雅培实验室)。可以使用的Limus化合物类似物和衍生物包括但不限于美国专利第5,527,907号、第6,376,517号、第6,329,386号和第6,890,546号中所述的化合物,所述专利各自以全文引用的方式并入本文中。治疗剂还包括limus化合物的类似物、前药、盐、衍生物和酯。

[0500] 在本公开的一些组合物中,治疗剂包含limus化合物、基本上由limus化合物组成或由limus化合物组成。在本公开的一些组合物中,治疗剂包含免疫亲和素结合化合物、基本上由其组成或由其组成。在本公开的一些组合物中,治疗剂包含mTOR抑制剂或其类似物、衍生物、盐、酯或前药(例如TAFA93),基本上由其组成或由其组成。在本公开的一些组合物中,治疗剂包含免疫亲和素或FK-506结合蛋白(FKBP),基本上由其组成或由其组成。

[0501] 可以使用的其它西罗莫司衍生物包括但不限于7-表-雷帕霉素、7-硫代甲基-雷帕霉素、7-表-三甲氧基苯基-雷帕霉素、7-表-硫代甲基-雷帕霉素、7-去甲氧基-雷帕霉素、32-去甲氧基-雷帕霉素、2-去甲基-雷帕霉素、雷帕霉素的单酯和二酯衍生物、雷帕霉素的27-肟;雷帕霉素的42-氧代类似物;双环雷帕霉素;雷帕霉素二聚体;雷帕霉素的硅烷基醚;雷帕霉素芳基磺酸盐和氨基磺酸盐,31和42位置处的单酯和二酯和、30-去甲氧基雷帕霉素,以及以下各者中描述的其他衍生物:Vezina等人,《雷帕霉素(AY-22,989),一种新型抗真菌抗生素.I.制造链霉菌的分类和活性成分的分离(Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic.I.Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle)》《抗生素杂志(东京)(J.Antibiot.(Tokyo))》28:721-726(1975);Sehgal等人,《雷帕霉素(AY-22,989),一种新型抗真菌抗生素.II.发酵、分离和表征(Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic.II.Fermentation, Isolation And Characterization)》《抗生素杂志(东京)》28:727-732(1975);Sehgal等人,《脱甲氧基雷帕霉素(AY-24,668),一种新型抗真菌抗生素(Demethoxyrapamycin (AY-24,668), A New Antifungal Antibiotic)》《抗生素杂志(东京)》36:351-354(1983);和Paiva等人,《通过吸水链霉菌将乙酸酯、丙酸酯和甲硫氨酸合并到雷帕霉素中(Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomycetes hygrophilus)》《天然产物杂志(J Nat Prod)》54:167-177(1991);WO 92/05179;EP 467606;Caufield等人,《氢化雷帕霉素衍生物(Hydrogenated Rapamycin Derivatives)》美国专利第5,023,262号;Kao等人,《双环雷帕霉素(Bicyclic Rapamycins)》美国专利第5,120,725号;Kao等人,《雷帕霉素二聚体(Rapamycin Dimers)》美国专利第5,120,727号;Failli等人,《雷帕霉素的硅烷基醚(Silyl Ethers Of Rapamycin)》美国专利第5,120,842号;Failli等人,《适用于免疫抑制剂的雷帕霉素42-磺酸酯和42-(N-烷氧羰基)氨基磺酸酯(Rapamycin 42-

Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As Immunosuppressive Agents》美国专利第5,177,203号; Nicolaou等人,《雷帕霉素的全合成 (Total Synthesis Of Rapamycin)》《美国化学学会杂志 (J. Am. Chem. Soc.)》115:4419-4420 (1993); Romo等人,《使用 Evans-Tishchenko 片段偶合进行的 (-) 雷帕霉素的全合成 (Total Synthesis Of (-) Rapamycin Using An Evans-Tishchenko Fragment Coupling)》《美国化学学会杂志》115:7906-7907 (1993); 和 Hayward 等人,《经由新颖的钛介导的醇醛大环化反应进行的雷帕霉素的全合成 (Total Synthesis Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction)》《美国化学学会杂志》,115:9345-9346 (1993), 其中的每一者以全文引用的方式并入本文中。

[0502] 化合物的 limus 家族可用于治疗、预防、抑制、延迟本文所述的疾病和病状的发作或引起其消退的配制物和方法中。

[0503] 药理学材料的其他非限制性实例包括抗感染药,如呋喃西林,丙酸钠,抗生素(包括青霉素,四环素,土霉素,氯四环素,杆菌肽,制霉菌素,链霉素,新霉素,多粘菌素,短杆菌肽,氯霉素,红霉素和阿奇霉素),磺酰胺,磺胺醋酰,包括,磺胺甲,磺胺二甲嘧啶,磺胺嘧啶,磺胺甲基嘧啶,磺胺异恶唑和,和抗病毒剂,包括碘昔,更昔洛韦,三氟,和阿糖腺昔;抗炎药如NSAIDS(包括乙酰水杨酸,布洛芬,酮洛芬,萘普生,塞来昔布,双氯芬酸,二氟尼柳,乙哚乙酸,吲哚美辛,酮咯酸,萘丁酮,oxiprozin,吡罗昔康,salsalate 和 tolmetin),类固醇或糖皮质激素(包括泼尼松龙,泼尼松),medrol,beclomethsone,budesonide,flunisolide,fluticasone and triamcinolone);止痛药如NSAIDS,阿片类药物(包括吗啡,芬太尼,曲马多,羟考酮,美沙酮,氢可酮,氢吗啡酮,洛哌丁胺,哌替啶,他喷他多,羟吗啡酮,丙氧芬,瑞芬太尼,舒芬太尼,阿芬太尼,左啡烷,可待因和二氢可待因)和对乙酰氨基酚(对乙酰氨基酚);抗过敏原如安唑啉,甲基黄嘌呤,氯苯那敏,吡拉明苯丙胺,氢化可的松,可的松,醋酸氢化可的松,地塞米松,地塞米松21-磷酸,氟轻松,曲安奈德,金刚龙,泼尼松龙,泼尼松龙21-琥珀酸钠和醋酸泼尼松龙;脱敏剂如豚草花粉抗原,枯草热花粉抗原,粉尘抗原和乳抗原;天花,黄热病,瘟热,猪瘟,水痘,抗蛇毒血清,猩红热,白喉类毒素,破伤风类毒素,鸽痘,百日咳,流行性感冒,狂犬病,腮腺炎,麻疹,脊髓灰质炎和新城疫等疫苗;减充血剂如去氧肾上腺素,萘甲唑啉和四氢肼;缩瞳剂和毛细管内酯酶如毛果芸香碱,水杨酸长膦酸盐,卡巴胆碱,氟磷酸二异丙酯,碘化磷和溴化氘;副交感神经药如硫酸阿托品,环戊酸盐,后马托品,东莨菪碱,托吡卡胺,依卡托品和羟基苯丙胺;肾上腺素等拟交感神经药;抗精神病药,如奥氮平,利培酮;麻醉拮抗剂,如纳曲酮,纳洛酮,纳洛芬;镇静剂和催眠药如戌巴比妥钠,苯巴比妥,仲巴比妥钠,可待因,(α -溴异戊酰基)脲,碳水化合物;精神激励剂如3-(2-氨基丙基)吲哚乙酸酯和3-(2-氨基丁基)吲哚乙酸酯;镇静剂,如利血平,氯丙嗪和硫代丙酸盐;麻醉剂,如苯佐卡因,布比卡因,依替卡因,利多卡因,甲哌卡因,普拉莫星,丙胺卡因,普鲁卡因,丙美卡因,罗哌卡因,丁卡因,左布比卡因,氯普鲁卡因,丁卡因,丙氧卡因,苯丙卡因,己基卡因,异丁卡因,环甲基卡因,苯氧嘧啶,二哌啶,二丁卡因,meprylcaine,dimethisoquin,pramoxine,butaben,dyclonine(含和不含增强剂,如地塞米松或肾上腺素);三环类抗抑郁药,如阿米替林或去甲肾上腺素;雄激素类固醇,如甲基睾酮和氟睾酮;雌激素如雌酮,17-雌二醇,乙炔雌二醇和己烯雌酚;孕激素,如孕酮,甲地孕酮,美伦孕酮,氯美酮,乙炔酮,去甲肾上腺素,19-去甲孕酮,炔诺酮,甲羟孕酮和17-O-羟基

孕酮；前列腺素等体液因子，例如PGEI, PGE2和PGF2；阿司匹林，水杨酸钠和水杨酰胺等退热药；抗阿司匹林，甲基苯丙胺，罂粟碱和溴化东莨菪碱等抗痉挛药；抗疟药如4-氨基喹啉，8-氨基喹啉，氯喹和乙胺嘧啶；抗组胺药如苯海拉明，二甲基丙烯酸盐，三苯丙胺，奋乃静和氯苯那嗪；心脏活性剂如二苯并氢噻嗪，氟噻嗪，氯噻嗪和氨基丁酸盐；他汀类药物，如阿托伐他汀，西立伐他汀，氟伐他汀，洛伐他汀，普伐他汀，辛伐他汀及相关化合物；抗哮喘药，如色甘酸；骨吸收预防剂，例如二膦酸盐，包括阿仑膦酸盐，阿仑膦酸盐，唑来膦酸盐，帕米膦酸盐和伊班膦酸盐作为非限制性实例；钙调节激素，如降钙素；营养剂，如天然和合成的生物活性肽；和蛋白质，包括生长因子，细胞粘附因子，细胞因子和生物反应调节剂。

[0504] 在本公开的一些组合物中，活性医药成分能够治疗眼病，例如其包含能够治疗眼病的物质。这类物质也称为眼科药物。在本公开的一些组合物中，活性医药成分不包含除西罗莫司之外的眼科药物，并且在一些方面，活性医药成分不包含眼科药物。

[0505] 活性化合物以足以向人或动物宿主递送有效量以达到所需效果的量包括在组合物中。掺入组合物中的药物或生物活性剂的量取决于所需的释放曲线、生物效应所需的药物浓度和所需的药物释放时间。

[0506] 组合物中活性化合物的浓度还取决于药物的吸收、失活和排泄速率以及所属领域技术人员已知的其它因素。应注意，剂量值也将随待缓解的病症的严重程度而变化。应进一步理解，对于任何特定受试者，应根据个体需要和施用或监督组合物施用的人的专业判断随时间调整特定剂量方案，并且本文所述的浓度范围为仅为示例性的，并非旨在限制要求保护的组合物的范围或实践。组合物可以一个剂量施用，或者可以分成许多较小剂量，以不同的时间间隔施用。

[0507] 生物活性物质通常以能够向需要生物活性物质的患者施用有效量的量和/或浓度存在。量和/或浓度取决于所用的生物活性物质，并且还可能取决于施用部位。生物活性物质的量和/或浓度可以由所属领域普通技术人员使用本指导说明书来确定。一般而言，优选较高浓度，因为这可允许施用具有较小体积的长效制剂。浓度通常不应太高以至于BAS或其它组分具有高沉淀概率，因为这可能影响性能（例如生物利用度）和/或具有其它不利影响。就一些眼科长效制剂而言，优选高浓度/低体积，但应避免沉淀，因为这会影响BAS（例如西罗莫司）的视觉和/或影响生物利用度。在不限制本公开的情况下，以组合物的重量计，生物活性物质在本发明组合物中的存在量通常为至少0.05重量%、0.1重量%、0.5重量%、1重量%或2重量%。以组合物的重量计，生物活性物质在组合物中的存在量通常为至多20重量%、10重量%、7重量%、5重量%、4重量%或3重量%。在一些情况下，以组合物的重量计，生物活性物质包含西罗莫司，其存在量为1重量%至10重量%。

[0508] 本公开的组合物可包括一种或多种生物活性物质（BAS）、API或活性化合物。当使用两种或更多种BAS时，它们可以来自相同的治疗类，或来自不同的治疗类。举例来说，活性医药成分可包含西罗莫司和至少一种其它治疗剂，例如至少一种其它眼科药物。BAS的一些可能组合包括西罗莫司和他克莫司；西罗莫司和环孢菌素；以及西罗莫司和泼尼松龙。

[0509] 本公开的组合物优选地包含医学上可接受的高粘度液体载体材料（HVLCM），其优选地对于眼用长效制剂为医学上可接受的。HVLCM为非聚合的，非水溶性的，并且在37°C下具有至少5,000cP（和任选地至少10,000;15,000;20,000;25,000;或甚至50,000cP）的粘度。HVLCM优选地不在受试者的环境或生理条件下纯净结晶。术语非水溶性是指材料在环

境条件下(例如室温或23°C)可溶于水的程度小于1重量%。在此上下文中术语“非聚合的”是指酯或混合酯在酯的酸部分中基本上没有重复单元,以及酯或混合酯具有酸部分,其中酸部分中的官能单元少量重复(即低聚物)。通常,如本文所用的术语“非聚合物”排除在酯的酸部分中具有多于五个相同且相邻的重复单元-聚体的材料,但含有二聚体、三聚体、四聚体或五聚体的材料包括在这个术语的范围内。

[0510] HVLCM可包含乙酸异丁酸蔗糖酯(“SAIB”),基本上由其组成或由其组成。SAIB是示例性HVLCM。

[0511] 术语“SAIB”是指蔗糖分子,其八个天然羟基各自用- COCH_3 (乙酰基)或- $\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ (异丁酰基)部分酯化。SAIB是可商购的产品,例如以具有天然蔗糖羟基的不同模式的乙酰基和异丁酰基取代的化合物的混合物形式出售(例如乙酰基与异丁酰基部分的不同比例和/或乙酰基和异丁酰基部分的不同环位置)。熟练技术人员将理解,SAIB通常包含不同取代的“同种型”的混合物,其包括名义上优选地用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化的蔗糖分子。因此,HVLCM可包含SAIB,基本上由SAIB组成或由SAIB组成,其中天然蔗糖分子用两个乙酸和六个异丁酸部分酯化-其结构在美国专利5,747,058中阐述,其以全文引用的方式并入本文中。

[0512] SAIB口服无毒,并且用于稳定食品工业中的乳液。它是一种非常粘稠的液体,并且具有不寻常的特性:粘度随着少量的热量添加或溶剂添加而发生显着变化。它可溶于大量生物相容性溶剂中。当在溶液或乳液中时,SAIB可以经由注射或气溶胶喷雾施用。SAIB与纤维素酯和其它可影响物质输送速率的聚合物相容。

[0513] HVLCM可包含非聚合聚亚烷基多元醇,基本上由其组成或由其组成。非聚合的聚乙二醇(PEG)为优选的聚亚烷基多元醇。当HVLCM包含PEG时,PEG的分子量优选地为小于约220或200道尔顿。即,优选n≤5,其中n为PEG中的乙二醇单元的平均数目。包含PEG的HVLCM的n的优选值包括n=5、4、3或2。

[0514] 在其它实施例中,HVLCM可为硬脂酸酯,例如丙二醇、甘油基、二乙基氨基乙基和二醇的硬脂酸酯,硬脂酸酰胺和其它长链脂肪酸酰胺,例如N,N'-乙烯二硬脂酰胺、硬脂酰胺MEA和DEA、乙烯双硬脂酰胺、椰油酰胺氧化物、长链脂肪醇(例如鲸蜡醇和硬脂醇),长链酯,例如肉豆蔻酸肉豆蔻酯、芥酸芥酸酯和磷酸甘油酯。HVLCM可包含乙酰化蔗糖二硬脂酸酯(Crodesta A-10)。

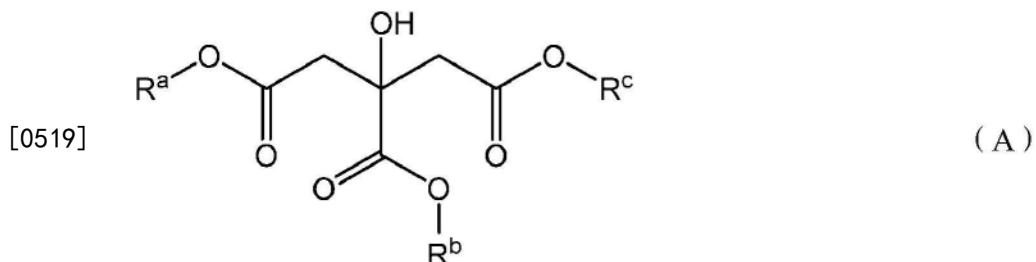
[0515] HVLCM以任何达到所需性质(例如粘度和/或粘结性)的量存在于组合物中。以医药组合物的重量计,HVLCM优选以等于或小于99.5重量%、95重量%、85重量%、60重量%或50重量%的量存在。以医药组合物的重量计,HVLCM优选以等于或大于0.1重量%、0.5重量%、1重量%、10重量%、25重量%或40重量%的量存在于本发明的医药组合物中。由这些量或实施例中公开的量的组合形成的所有范围,例如0.5重量%至50重量%、25重量%-85重量%和10重量%-40重量%也是优选的。在一些情况下,HVLCM包含SAIB,以组合物的重量计,其存在量范围为约0.1重量%至60重量%,例如约0.5重量%至约50重量%、约30重量%至约60重量%,和约0.1重量%至约10重量%(例如约0.5重量%至约5重量%)。

[0516] 本公开的组合物优选地包含医学上可接受的疏水性溶剂,包括对于眼用长效制剂医学上可接受的那些。有用的疏水性溶剂在水中的溶解度小于1重量%、优选小于0.5重量%、更优选小于0.1重量%。特别优选的是在水中的溶解度小于0.05重量%的疏水性溶

剂。在25°C下测量溶解度。疏水性溶剂的一些实例包括苯甲酸苄酯(BB)、肉豆蔻酸异丙酯(IPM)、棕榈酸异丙酯、柠檬酸乙酰基三烷基酯(例如柠檬酸乙酰基三丁基酯(ATBC))和柠檬酸三烷基酯(例如柠檬酸三丁酯(TBC))。BB和IPM是市售产品。苯甲酸苄酯是优选的疏水性溶剂。

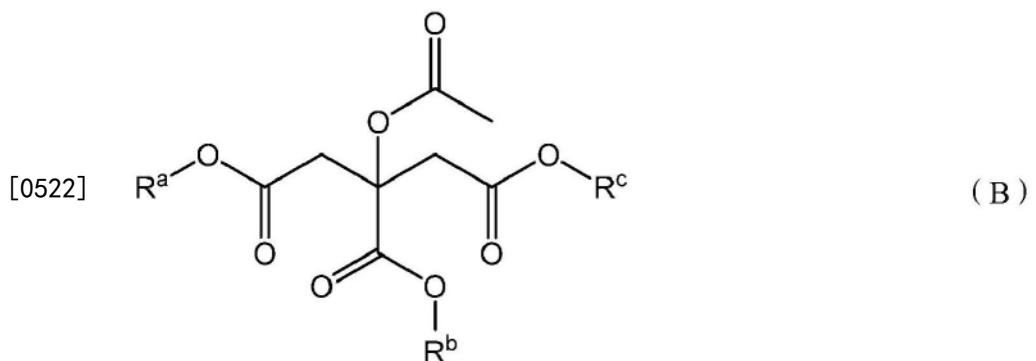
[0517] 其它合适的疏水溶剂包括三甘油酯(例如,辛酸/癸酸三甘油酯(Miglyol 810)), 和邻苯二甲酸二甲酯,以及脂肪酯和醚,如油酸乙酯和癸酸乙酯。

[0518] 使用时,柠檬酸三烷基酯(TAC)可包含由下式(A)表示的化合物,或基本上由其组成。在式(A)中,R^a、R^b和R^c表示相同或不同的烷基,每个烷基具有3至5个碳原子。烷基优选为直链或支链烷基,并且更优选为碳数为4的直链或支链烷基。一些优选的柠檬酸三烷基酯包括具有正丙基、正丁基、正戊基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基等的那些。具有三个正丁基的柠檬酸三烷基酯为更优选的(本文中称为柠檬酸三丁酯或TBC)。



[0520] 在式(A)中,R^a、R^b和R^c可以各自相同,或可以不同。优选地,R^a、R^b和R^c相同。

[0521] 当使用时,柠檬酸乙酰基三烷基酯(ATAC)可包含由下式(B)表示的化合物组成,或基本上由其组成,所述式(B)也称为柠檬酸三烷基乙酰基酯和2-乙酰氧基丙烷-1,2,3-三烷基三羧酸。在式(B)中,R^a、R^b和R^c各自表示碳数为3至5的烷基。烷基优选地为直链或支链烷基,优选碳数为4。一些优选的柠檬酸乙酰基三烷基酯包括具有正丙基、正丁基、正戊基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、异戊基等的那些。具有三个正丁基的柠檬酸乙酰基三烷基酯(本文中称为柠檬酸乙酰基三丁酯,或ATBC)为更优选的。



[0523] 在式(B)中,R^a、R^b和R^c可以分别相同,或可以不同。优选地,R^a、R^b和R^c相同。

[0524] 作为疏水性溶剂,TAC或ATAC可以单独使用,或可以相互组合使用。TAC和/或ATAC也可以与一种或多种其它疏水性溶剂组合使用。当组合使用时,可以使用任何比例的TAC:TAC:ATAC(体积:体积)的一些比率包括0:100、0.1:99.9、5:95、10:90、15:85、30:70、50:50、70:30、85:15、90:10、95:5、99.9:0.1和100:0。由这些比率中的任何两个形成的范围也是优选的。

[0525] 本公开的组合物可包含任何量的疏水性溶剂以赋予组合物合适的性质。当本公开

的组合物包含疏水性溶剂时,其优选地包含至少0.1重量%、1重量%、2重量%、10重量%、20重量%、30重量%和40重量%。当本公开的组合物包含疏水性溶剂时,其优选地包含至多99重量%、95重量%、90重量%、80重量%、70重量%、60重量%和50重量%。在一些情况下,以组合物的重量计,本公开的组合物含有约80重量%至约95重量%的疏水性溶剂。在一些情况下,疏水性溶剂包含苯甲酸苄酯,以组合物的重量计,其量在约30重量%至约60重量%,或约35重量%至约45重量%范围内。在其它情况下,疏水性溶剂包含ATBC,以组合物的重量计,其量在约30重量%至约60重量%,或约35重量%至约50重量%范围内。

[0526] 本公开的组合物优选地包含医药学上可接受的亲水性溶剂,其包括对于眼用长效制剂医药学上可接受的那些。当使用时,亲水性溶剂优选为非聚合的,例如,不同于聚亚烷基二醇或聚乙二醇。当在25℃下测量时,亲水性溶剂优选在水中具有至少1重量%、2重量%、10重量%、25重量%、50重量%,至多并包括与水的混溶性的溶解度。当使用疏水性溶剂时,亲水性溶剂在水中的溶解度大于疏水性溶剂。一些优选的亲水性溶剂包括乙醇、乳酸乙酯(EL)、二甲亚砜(DMSO)、N-甲基-2-吡咯烷酮(NMP)、聚亚烷基多元醇、乙酸乙酯、丙二醇、碳酸亚丙酯、甘油和三醋精(TA)。

[0527] 市售的亲水性溶剂可能含有少量水。当需要减少或消除本发明医药组合物中的水时,使用无水(或干燥)亲水性溶剂可能是有利的。亲水性溶剂可以以无水(或低含水)形式商购获得,和/或可以干燥含水的亲水性溶剂。这些相同的考虑适用于本发明组合物的其它组分,以及本公开的医药组合物。与水(例如乙醇)形成共沸物的组分优选地以无水形式使用。无水乙醇包括例如表示为99.5%EtOH,200标准和/或包含少于0.005%水的产物。

[0528] 乙醇、乳酸乙酯、二甲亚砜、N-甲基-2-吡咯烷酮、聚亚烷基多元醇和三醋精都是商业上广泛使用的商品。使用时,乙醇优选不变性。在一些情况下,以组合物的重量计,乙醇的存在量在约1重量%至约10重量%(例如,约1重量%至约7重量%,例如约1重量%至约5重量%)范围内。

[0529] 当亲水性溶剂包括聚亚烷基多元醇时,可以使用任何分子量(或聚合度),但需要注意的是,为了充当亲水性溶剂,聚亚烷基多元醇在环境温度(例如23℃)下应为液体。优选的聚亚烷基多元醇为聚乙二醇(PEG)。PEG 300(n为约7)、PEG 400(n为约9)和PEG 600(n为约13)在23℃下为液体,而PEG 800(n为约18)在23℃下为糊状物。优选的PEG(如亲水性溶剂)包括PEG 600、PEG 400和PEG 300,例如PEG 400。

[0530] 使用时,亲水性溶剂的存在量通常为组合物的最多70重量%、最多60重量%、最多50重量%、最多40重量%、最多30重量%、最多20重量%、最多15重量%,或至多10重量%。尽管通常没有下限,但当使用亲水性溶剂时,其存在量通常为至少0.1重量%、至少1重量%、至少2重量%、至少3重量%、至少4重量%,或至少5重量%。在一些情况下,亲水性溶剂包含乙醇,以组合物的重量计,其量在约1重量%至约20重量%,或约2重量%至约10重量%范围内。在一些情况下,亲水性溶剂包含PEG,以组合物的重量计,其量在约30重量%至约60重量%,或约40重量%至约50重量%范围内。在一些情况下,本发明的组合物可含有乙醇和PEG两者,例如其中乙醇和PEG的量分别属于本文概述的说明性量内。

[0531] 可能的是足够低分子量的PEG(例如n≤5)充当HVLCM和亲水性溶剂两者,在这种情况下,总量可以在两种组分之间进行分配,或可以仅用两种组分中的一种分类。

[0532] 在一些情况下,载剂配制物包含SAIB、BB和乙醇。在一些其它情况下,载剂配制物

包含SAIB、BB和乙醇以及另外的组分以提供具有更理想的释放曲线的配制物。在一些情况下，所述配制物提供西罗莫司从以单次剂量眼内施用于哺乳动物受试者(例如人类受试者(或患者))的组合物的可再现的释放。

[0533] 本公开的组合物任选地包括一种或多种聚合物。包括聚合物可赋予组合物有益的性质。举例来说，使用聚合物有助于减缓API释放，从而有助于提供更持久的释放速率。这有助于延长长效制剂的寿命。降低释放速率还可以有助于控制药物暴露，和/或有助于控制暴露至安全和有效的水平，和/或消除或减少过度暴露。

[0534] 一些优选的聚合物包括泊洛沙姆、聚亚烷基多元醇、聚(乳酸) (乙醇酸)、聚(乳酸) (或聚交酯)、聚己内酯、聚乙交酯、聚己内酯、聚碳酸酐、多元胺、聚氨基甲酸酯、聚酯酰胺、聚原酸酯、聚二恶烷酮、聚缩醛、聚缩酮、聚碳酸酯、多磷酸酯、聚氧酯、聚原碳酸酯、聚磷腈、琥珀酸酯、聚(苹果酸)、聚(氨基酸)、聚乙烯吡咯烷酮、聚乙二醇、聚羟基纤维素、甲壳素、壳聚糖、透明质酸，以及其共聚物、三元共聚物和混合物。在室温下为液体或在室温下可溶于所公开组合物中的聚合物是优选的。

[0535] 泊洛沙姆是非离子三嵌段共聚物，包含聚氧丙烯(聚(环氧丙烷))的中心疏水链和两个聚氧乙烯(聚(环氧乙烷))的亲水链。泊洛沙姆可商购获得，并以各种商品名出售，例如SYNPERONICS、PLURONICS和KOLLIPHOR。可以使用任何合适的等级，泊洛沙姆P188是优选的。

[0536] 当聚合物包括聚亚烷基多元醇时，可以使用任何分子量(或聚合度)，但需要注意的是，为了在本公开中作为聚合物而不是HVLCM，聚亚烷基多元醇应具有大于5的聚合度(即n>5)。优选的聚亚烷基多元醇为聚乙二醇(PEG)。PEG 300(n为约7)、PEG 400(n为约9)和PEG 800(n为约18)优选作为这类聚合物。

[0537] 合适分子量的PEG可以作为聚合物(例如n>5)和亲水性溶剂(例如n<18)，在这种情况下，总量可以在两种组分中分配，或可以仅用两种组分中的一种分类。

[0538] 聚交酯为基于乳酸的聚合物，其可以仅基于乳酸或可以是共聚物，例如基于乳酸、乙醇酸和/或己内酯，其可以包括少量基本上不影响可以根据本公开实现的有利结果的其它共聚单体。如本文所用，术语“乳酸”包括异构体L-乳酸、D-乳酸、DL-乳酸和丙交酯，而术语“乙醇酸”包括乙交酯。最优选的是一种或多种下列聚合物：聚交酯聚合物，通常称为PLA；聚(丙交酯-共-乙交酯)共聚物，通常称为PLGA；和聚(己内酯-共-乳酸)(PCL-co-LA)。所述聚合物的乳酸/乙醇酸单体比可为约100:0至约10:90，例如100:0至15:85，优选约75:25至约30:70，更优选约60:40至约40:60，并且特别有用的共聚物具有约50:50的乳酸/乙醇酸单体比。

[0539] 聚(己内酯-共-乳酸)(PCL-co-LA)聚合物的己内酯/乳酸的共聚单体比优选地为约10:90至约90:10、约50:50；优选约35:65至约65:35；更优选约25:75至约75:25。在某些实施例中，基于乳酸的聚合物可包含约0%至约90%己内酯，约0%至约100%乳酸和约0%至约60%乙醇酸的共混物。

[0540] 其它合适的聚合物包括PEG-PLGA、聚(乙醇酸)和聚(原酸酯)。

[0541] 如通过凝胶渗透色谱法(gel permeation chromatography；GPC)测定，聚合物的平均分子量可以为约1,000至约120,000，例如约5,000至约50,000，或约8,000至约30,000。举例来说，如通过凝胶渗透色谱法(GPC)测定，基于乳酸的聚合物的平均分子量优选地为约1,000至约120,000、优选约5,000至约50,000、更优选约8,000至约30,000。如美国专利第5,

242,910号中所指示,可以根据美国专利第4,443,340号的教示内容制备聚合物。或者,可以根据美国专利第5,310,865号中所述的技术直接由乳酸或乳酸和乙醇酸的混合物(有或没有其它共聚单体)制备乳酸基聚合物。所有这些专利的内容都以引用的方式并入本文中。合适的基于乳酸的聚合物可商购获得。举例来说,分子量为8,000、10,000、30,000和100,000的50:50乳酸:乙醇酸共聚物可从如下所述的Boehringer Ingelheim Chemicals公司(维多利亚州彼得斯堡)、Medisorb Technologies International L.P.(俄亥俄州辛辛那提)和Lactel Absorbable Polymers(以前称为Birmingham Polymers公司)获得。

[0542] 合适的丙交酯聚合物的实例包括但不限于聚(D,L-丙交酯)RESOMER L104、PLA-L104、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50RESOMER RG502、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50RESOMER RG502H、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50RESOMER RG503、聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)50:50RESOMER RG506、聚L-丙交酯MW 2,000(RESOMER L 206、RESOMER L 207、RESOMER L 209、RESOMER L 214);聚D,L-丙交酯(RESOMER R 104、RESOMER R 202、RESOMER R 203、RESOMER R 206、RESOMER R 207、RESOMER R 208);聚L-丙交酯-共-D,L-丙交酯90:10(RESOMER LR 209);聚乙交酯(RESOMER G 205);聚D,L-丙交酯-共-乙交酯50:50(RESOMER RG 504H、RESOMER RG 504、RESOMER RG 505);聚D-L-丙交酯-共-乙交酯75:25(RESOMER RG 752、RESOMER RG755、RESOMER RG 756);聚D,L-丙交酯-共-乙交酯85:15(RESOMER RG 858);和聚L-丙交酯-共-三亚甲基碳酸酯70:30(RESOMER LT 706)(Boehringer Ingelheim Chemicals公司,彼得斯堡,维多利亚州)。

[0543] 其它实例包括但不限于DL-丙交酯/乙交酯100:0(MEDISORB Polymer 100DL High、MEDISORB Polymer 100DL Low);DL-丙交酯/乙交酯85/15(MEDISORB Polymer 8515DL High、MEDISORB Polymer 8515DL Low);DL-丙交酯/乙交酯75/25(MEDISORB Polymer 7525DL High、MEDISORB Polymer 7525DL Low);DL-丙交酯/乙交酯65/35(MEDISORB Polymer 6535DL High、MEDISORB Polymer 6535DL Low);DL-丙交酯/乙交酯54/46(MEDISORB Polymer 5050DL High、MEDISORB Polymer 5050DL Low);和DL-丙交酯/乙交酯54/46(MEDISORB Polymer 5050DL 2A(3)、MEDISORB Polymer 5050DL 3A(3)、MEDISORB Polymer 5050DL 4A(3))(Medisorb Technologies International LP,辛辛那提,俄亥俄州);和聚D,L-丙交酯-共-乙交酯50:50;聚D,L-丙交酯-共-乙交酯65:35;聚D,L-丙交酯-共-乙交酯75:25;聚D,L-丙交酯-共-乙交酯85:15;聚DL-丙交酯;聚L-丙交酯;聚乙交酯;聚 ϵ -己内酯;聚DL-丙交酯-共-己内酯25:75;和聚DL-丙交酯-共-己内酯75:25(Birmingham Polymers公司,伯明翰,阿拉巴马州)。

[0544] 聚合物的存在量可高达医药组合物的40重量%、30重量%、20重量%或10重量%。当使用时,聚合物的存在量可为医药组合物的至少0.1重量%、1重量%、2重量%、3重量%、4重量%或5重量%。

[0545] 如上所述的泊洛沙姆具有表面活性剂特性。本公开的组合物可任选地包含一种或多种表面活性剂。表面活性剂在具有亲水和疏水组分(例如乙醇和SAIB或疏水溶剂)的组合物中特别有用。可以使用适用于长效配制物的任何表面活性剂,例如眼用长效配制物。非离子表面活性剂优先用于眼用组合物。一些合适的表面活性剂包括例如泊洛沙姆、聚乙氧基化蓖麻油、聚氧乙基化羟基硬脂酸、丙二醇脂肪酯和脱水山梨糖醇脂肪酯。泊洛沙姆是首选。在一些情况下,泊洛沙姆的存在量以组合物的重量计在0.1重量%至约5重量%范围内。

[0546] 一些聚乙氧基化蓖麻油包括聚烃氧5蓖麻油、聚烃氧9蓖麻油、聚烃氧15蓖麻油、聚烃氧35蓖麻油、聚烃氧40蓖麻油、聚烃氧40氢化蓖麻油和聚烃氧60氢化蓖麻油。一些优选的聚乙氧基化蓖麻油包括可获自密歇根州米德兰的巴斯夫公司 (BASF Corporation) 的聚烃氧35蓖麻油 (例如KOLLIPHOR EL)、聚烃氧40氢化蓖麻油 (例如CREMOPHOR RH40) 和聚烃氧60氢化蓖麻油 (例如CREMOPHOR RH60)。

[0547] 聚氧乙基化硬脂酸包括聚氧乙烯硬脂酸酯,也称为聚乙二醇硬脂酸酯,包含一系列硬脂酸的聚乙氧基化衍生物。其通常包括聚乙二醇硬脂酸酯和聚乙二醇二硬脂酸酯。适用于本公开的一些聚乙氧基化硬脂酸包括聚烃氧2硬脂酸酯、聚烃氧4硬脂酸酯、聚烃氧6硬脂酸酯、聚烃氧8硬脂酸酯、聚烃氧12硬脂酸酯、聚烃氧20硬脂酸酯、聚烃氧2硬脂酸酯、聚烃氧30硬脂酸酯、聚烃氧40硬脂酸酯、聚烃氧50硬脂酸酯、聚烃氧100硬脂酸酯、聚烃氧2硬脂酸酯、聚烃氧150硬脂酸酯、聚烃氧4二硬脂酸酯、聚烃氧8二硬脂酸酯、聚烃氧12二硬脂酸酯、聚烃氧32二硬脂酸酯和聚烃氧150二硬脂酸酯。聚乙二醇硬脂酸酯可从几个供应商商购获得,商品名包括MYRJ (Croda)、HODAG (Calgene) KESSCO (Stepan Co.) 和PROTAMATE (Protameen Chemicals)。

[0548] 其它合适的表面活性剂包括聚山梨醇酯80 (Tween 80)、Solutol HS-15、d-生育酚聚乙二醇1000琥珀酸酯 (TPGS)、聚烃氧8硬脂酸酯 (PEG 400单硬脂酸酯),和聚烃氧40硬脂酸酯 (PEG1750单硬脂酸酯)。

[0549] 脂肪酸酯为合适的表面活性剂。其中,丙二醇脂肪酸酯和脱水山梨糖醇脂肪酸酯为合适的非离子表面活性剂,并且包括单酯、倍半酯和二酯。脱水山梨糖醇脂肪酸酯可进一步包括三酯。这些酯的脂肪酸部分通常为C₁₂-C₁₈。优选的脂肪酸部分包括硬脂酸酯、异硬脂酸酯、月桂酸酯、棕榈酸酯和油酸酯。一些优选的酯包括脱水山梨糖醇单油酸酯、丙二醇单月桂酸酯和脱水山梨糖醇单月桂酸酯。

[0550] 羧酸的脂肪酸酯 (优选C₁₂-C₁₈) 也是优选的。这些包括乳酸、苹果酸、己二酸和肉豆蔻酸的酯。一些合适的表面活性剂包括Ceraphyl 31 (乳酸月桂酯,Ashland公司)、Labrafac PG (丙二醇二辛酸酯/二癸酸酯NF,Gattefosse) 和Lauroglycol 90 (丙二醇单月桂酸酯(II型)EP/NF;Gattefosse)。

[0551] 其它合适的表面活性剂包括PEG 300辛酸/癸酸甘油酯 (Softigen 767)、PEG 300亚油酸甘油酯 (LABRAFIL M-2125CS)、单油酸甘油酯 (PECEOL)、丙二醇单月桂酸酯 (LAUROGLYCOL FCC)。

[0552] 使用表面活性剂时,可以使用任何合适的量。本公开的药物组合物可包含最多50重量%的表面活性剂,最多40重量%的表面活性剂,最多30重量%的表面活性剂,最多20重量%的表面活性剂,最多10重量%的表面活性剂,最多5重量%的表面活性剂,基于组合物的重量,最多4重量%的表面活性剂,最多3重量%的表面活性剂,最多2重量%的表面活性剂,最多1.5重量%的表面活性剂,或最多1重量%的表面活性剂。以组合物的重量计,包含表面活性剂的本公开的医药组合物通常包含至少0.01重量%的表面活性剂、至少0.1重量%的表面活性剂、至少0.2重量%的表面活性剂、至少0.4重量%的表面活性剂、至少0.6重量%的表面活性剂、或至少0.8重量%的表面活性剂。举例来说,表面活性剂的量可以为0.01重量%至5重量%、0.2重量%至3重量%或0.6重量%至2重量%。

[0553] 这些赋形剂中的一些具有多种功能,例如作为疏水性溶剂和/或表面活性剂。当组

分具有多种功能时,例如具有表面活性剂性质的大分子(例如泊洛沙姆、聚乙氧基化蓖麻油等),所述组分可以在功能(例如表面活性剂和聚合物组分)中分配,或者可以仅用其中一种组分分类。

[0554] 本公开的组合物任选地包含至少一种抗氧化剂,优选适用于眼用长效制剂的抗氧化剂。当长效制剂可以在施用部位进行氧化时,抗氧化剂是特别优选的。举例来说,玻璃体长效制剂可以暴露于光,并因此可以经历光引发的自由基形成,使得优选包括能够中和自由基的抗氧化剂。在此类实施例中,至少一种抗氧化剂优选包含生育酚、生育三烯酚或其组合。抗氧化剂优选可溶于本公开的组合物中。其它合适的抗氧化剂可包括以下的一种或多种:谷胱甘肽、硫辛酸、尿酸、胡萝卜素(例如维生素A和其衍生物和类似物)、褪黑激素、泛醇(辅酶Q)、抗坏血酸、硫代硫酸钠、半胱氨酸、乙二胺四乙酸钠、棕榈酸抗坏血酸酯、丁基化羟基茴香醚(BHA)、丁基化羟基甲苯(BHT)、没食子酸丙酯、单硫代甘油、叔丁基氢醌(TBHQ)和偏亚硫酸氢钾。优选生育酚和其衍生物和类似物,其中维生素E是优选的。维生素E包括具有抗氧化特性的所有形式的生育酚,并包括维生素E乙酸酯、 α -生育酚和 γ -生育酚;并包括D-形式、L-形式和DL-形式,例如DL- α -生育酚。

[0555] 当使用抗氧化剂,例如生育酚时,它可以以任何量存在,其将赋予组合物有用的抗氧化性能一段合适的时间。优选的时间段是产品的保质期,例如,直至其有效期。优选的时间段包括3个月、6个月、12个月或1年、18个月或1.5年、24个月或2年、30个月或2.5年、3年和4年。

[0556] 当使用时,以组合物的重量计,抗氧化剂的存在量优选地为至多50重量%、10重量%、5重量%、1重量%、0.1重量%或0.01重量%。优选的范围包括由这些值和/或实例中的值形成的范围。在一些情况下,以组合物的重量计,维生素E的存在量在0.1重量%至5重量%范围内。

[0557] 当用于眼科长效配制物时,HVLCM,优选SAIB,似乎具有几种意想不到的有益特性。虽然HVLCM(例如SAIB)调节长效制剂的粘度和/或粘结性,但其存在也有助于延长的玻璃体内释放曲线,在所述曲线上,长效制剂的密度可以保持不会漂浮。包括至少约0.5重量%的HVLCM可能是特别有利的。

[0558] 在一优选的实施例中,当与溶剂混合时,HVLCM的粘度显着降低,以形成可与API组合以形成医药组合物的低粘度液体载体媒剂。低粘度医药组合物通常比高粘度组合物更容易放置在体内,因为例如它更容易流入和流出注射器或其它植入构件。医药组合物可具有任何所需粘度。已经发现,在25°C和1个大气压下,医药组合物的粘度范围小于约400cP,且更特别小于200cP、小于100cP、小于50cP或小于25cP,通常可用于体内应用。尽管没有较低的目标粘度,但在25°C和1个大气压下,粘度通常为至少1cP、至少2cP、至少4cP、至少6cP、至少8cP、至少10cP、或至少15cP。

[0559] 在包含SAIB和维生素E(VE)的组合物中,可以使用SAIB:VE的任何重量比,其提供安全有效的组合物。在本发明的一些方面,可以选择SAIB:VE的重量比来控制组合物的密度(在使用前、注射后和长期(例如,在1、2、4、6或12个月)密度)。举例来说,在包含SAIB和VE的眼用长效组合物中,SAIB:VE的重量比可以是10、7.5、5、3、2、1、0.8、0.6、0.5、0.4、0.3或0.2。对于SAIB:VE的比率的这些值中的每一个可以是开放或封闭的上限或下限(例如“至少1”,或“小于1”)。SAIB:VE的重量比的合适范围(具有开放或封闭的端点)包括由任何一对这

些值形成的范围。例如,SAIB:VE的重量比可以是0.5-10,0.5-5,0.5-2或1-3。选择SAIB/VE比率的一种方法是假设组合物不含任何其它可以保留在玻璃体中的赋形剂(例如,使组合物不漂浮在玻璃体中)。

[0560] 在某些情况下,医药组合物具有低过氧化物含量可能是有利的,因为过氧化物是已知的强效氧化剂,并且可导致化学不稳定性。在这类情况下,由具有低过氧化物含量的组分制备医药组合物可能是有利的。众所周知,SAIB制造工艺可导致过氧化物产生。当需要或期望包含SAIB的低过氧化物医药组合物时,使用低过氧化物SAIB可能是有利的。低过氧化物SAIB在美国专利公开案2012/0330005中公开,其公开内容以全文引用的方式并入本文中。

[0561] 当光线遇到材料时,它们可以通过几种不同的方式相互作用。这些相互作用取决于光的性质(其波长、频率、能量等)和材料的性质。光波通常通过例如吸收、反射和透射/折射的某种组合与物体相互作用。透明度是允许光非扩散地穿过材料的物理特性。半透明是指允许光扩散地穿过材料的特性。不透明是指不允许光线穿过材料的特性。光学透明材料允许落在其上的大部分光被透射,几乎没有光被漫射、反射或吸收。不允许光传输的材料称为不透明的。

[0562] 在本公开的某些方面,例如玻璃体内长效制剂,医药组合物的光学透明性是有益且优选的性质。在其它方面,医药组合物优选是半透明或不透明的。当需要光学透明时,本公开的组合物可以非扩散地透射至少约75%的光、约80%的光、约85%的光、约90%的光、约95%的光。本公开的组合物可以非扩散地透射高达100%的光、99%的光、98%的光、97%的光或96%的光。可以在特定频率(例如420-440nm、535-555nm和/或565-580nm)下测量非扩散透射的光的百分比,或者在可见光谱上取平均值。

[0563] 可以无菌过滤本公开的组合物。

[0564] 本公开的组合物可以在各种条件下存储。举例来说,本公开的组合物可以在约0°C至约30°C、例如约2°C至约25°C、约4°C至约20°C、约5°C至约15°C、或约7°C至约10°C范围内的温度下存储。本公开的组合物可以存储在各种容器中,例如玻璃容器中。

[0565] 本公开的组合物可用于治疗可用局部组合物或液体长效制剂治疗的任何病症。可用西罗莫司治疗的眼科病症包括美国专利8,367,097中公开的病症,所述专利以全文引用的方式并入本文中。本发明的贮库制剂可以是有用的作为药物,例如用于眼睛疾病,例如年龄相关性黄斑变性,retinopathy diabetica,早产儿视网膜病变,视网膜静脉阻塞,阻塞视网膜动脉的,息肉状脉络膜血管,视网膜血管瘤样增生,近视脉络膜新生血管形成,糖尿病性黄斑水肿,眼肿瘤,辐射性视网膜病,虹膜发红,rubeotic青光眼,增生性玻璃体视网膜病变(PVR),原发性开角型青光眼,继发性开角型青光眼,正常眼压性青光眼,青光眼,青光眼,原发性闭角型青光眼,继发性闭角型青光眼,高原虹膜青光眼,合并机制性青光眼,发育性青光眼,类固醇性青光眼,剥脱性青光眼,淀粉样变性青光眼,青光眼性青光眼,恶性青光眼,晶状体青光眼胶囊,高原虹膜综合征,张力过高症,葡萄膜炎,眼内感染等。作为该疾病,更优选用作年龄相关性黄斑变性,糖尿病性视网膜病变,原发性开角型青光眼,正常眼压性青光眼,原发性闭角型青光眼,高眼压,葡萄膜炎,眼内感染等的预防或治疗剂。首选病症包括葡萄膜炎,湿性和干性年龄相关性黄斑变性(AMD),糖尿病性黄斑水肿(DME),糖尿病性视网膜病变(DR)和角膜真菌病。

[0566] 如果组合物称为“基本上由”给定的特定组分清单“组成”，那么这可能表明所述组合物由指定的组分组成或包含指定的组分和一种或多种未指明的组分，条件是一种或多种未指定的组分不会使组合物不适合其预期用途。举例来说，对于包含适合于治疗给定病状的给定活性医药成分的这类组合物，可以存在一种或多种未指明的组分，条件是其不会使组合物不适合治疗所述病状。通常，在“基本上由”给定的特定组分列表“组成”的组合物中，以组合物的重量计，除指定组分之外的任何组分的总重量不超过20重量%、优选不超过10重量%、更优选不超过5重量%并且最优选不超过2重量%。

[0567] 当经眼使用时，本公开的组合物可以作为玻璃体和/或结膜下长效制剂施用。

[0568] 通常，组合物将从预先填充有医药组合物的标准皮下注射器、导管或套管针注射。通常优选使用最小尺寸的针（即最小直径）或导管进行注射，以在注射处于人类或动物的眼科、皮下、肌肉内、血管内（高/低流量）、心肌内、外膜、瘤内或脑内部分、伤口部位、紧密接合空间或体腔中时，减轻受试者的不适。在一些情况下，施用包含玻璃体内注射和/或结膜下注射。可以使用适合于注射部位的任何针或导管尺寸。通常优选较高的规格尺寸（例如，为了减少疼痛或损坏）。然而，过高的规格可能导致并发症，例如由于毛细作用和/或粘度导致的注射时间延长或注射力增加。希望能够通过在16规格或更高、20规格和更高、22规格和更高、24规格和更高、25规格和更高、26规格和更高、27规格和更高、28规格和更高、或29规格和更高范围内的针或导管注射医药组合物。针或导管通常为34规格和更低、33规格和更低、32规格和更低、31规格和更低、或30规格和更低。

[0569] 使用注射器时，可以使用适合注射部位的任何针头长度。针优选地足够长以允许尖端有效地到达目标长效制剂部位。针优选地足够短以便操作者（例如，医生或护士）保持对注射器和/或注射过程的控制。对于眼科长效制剂，针可以是至少0.5cm, 1cm, 1.5cm或2cm长。对于眼科长效制剂，针可以长达4厘米、3厘米或2.5厘米。

[0570] 所属领域普通技术人员可以使用本说明书作为指导来确定合适的针头尺寸（例如，规格和/或长度）。

[0571] 在连续施用本公开的长效配制物的情况下，对剂量间隔没有特别限制，只要所述间隔足以发挥所需的药效即可；然而，以3天一次至5年一次的间隔施用可能是优选的，例如每月一次至每9个月一次，或每6个月一次至每8个月一次。举例来说，组合物可以以3天一次、5天一次、1周一次、2周一次、1个月一次、2个月一次、3个月一次、4个月一次、5个月一次、6个月一次、7个月一次，8个月一次、9个月一次、1年一次、2年一次、3年一次、4年一次或5年一次的间隔施用，其可能是优选的，并且常常优选地以2个月一次、3个月一次、4个月一次、5个月一次、6个月一次或1年一次的间隔施用。另外，剂量间隔可以适当时改变。

[0572] 实例

[0573] 以下实例中引用的材料可从许多来源商购获得。本文公开了一些商业供应商。其它商业供应商可能会提供产品。命名可能的产品的商业供应商不以任何方式限制本公开。

[0574] 聚合物 (PLGA: 十二烷醇引发, L/G 85/15, MW 13.9KDa)、(PLA: 十二烷醇引发, MW 13.9KDa) 和 (聚己内酯PCL: 十二烷醇引发MW 95.3KDa) 可从Durect公司以LACTEL品牌商购获得。SAIB从Durect公司获得。

[0575] 溶剂包括苄醇 (BA)、苯甲酸苄酯、丙二醇和脱水未变性200标准乙醇, USP等级，例如可从Spectrum Chemicals商购获得。N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP) 可从ISP商购获得。超精制

PEG 400-LQ- (MH) 可从CRODA商购获得,并且二甲亚砜 (DMSO) 可从Gaylord商购获得。蓖麻油可从Spectrum Chemicals商购获得。KolliSolve®GTA(三醋精) 可从BASF商购获得,并且柠檬酸三乙酯 (TEC) 99% 可从Sigma Aldrich商购获得。高纯度柠檬酸乙酰基三丁酯 (ATBC) NF, USP Grade可从Mutchler公司商购获得。

[0576] Synperonic PE/F68-FL-CQ(泊洛沙姆188) 可从CRODA商购获得。可从Sigma-Aldrich商购获得的Dulbecco的磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 、透明质酸 (HA) 和十二烷基硫酸钠 (SDS) 用于释放介质制剂。

[0577] 维生素E (DL- α -生育酚) 可从BASF商购获得。

[0578] 西罗莫司可从Althea通过Santen Pharmaceutical Company商购获得。

[0579] 实例1

[0580] 参考下表1和2,在室温下在溶剂和苯甲酸苄酯与乙醇的混合物中测试西罗莫司的溶解度。

[0581] 表1

[0582] 在环境温度下西罗莫司在水介质和溶剂中的溶解度

介质/溶剂	溶解度, mg/mL
PBS, pH 7.4	没有检测到
PBS, 0.1% SDS, pH 7.4	0.23
PEG 400	10.7
苄醇 (BA)	≥ 387
N 甲基-2 吡咯烷酮 (NMP)	≥ 284
二甲亚砜 (DMSO)	≥ 243
丙二醇	11.8
蓖麻油	3.0
乙醇 (EtOH)	48.5

[0584] 苯甲酸苄酯 (BB) 37.0

[0585] 表2

[0586] 西罗莫司在苯甲酸苄酯/乙醇中的溶解度

BB/EtOH比率	溶解度, mg/mL
7	162.9
9	125.2
16	90.1
18	85.6

[0588] 参考下表4,将西罗莫司 (SRL) 溶解在各种溶剂中,并在室温下8天后测试浓度。使样品避光但暴露在环境湿度下。

[0589] 化学稳定性测试:

[0590] 将约2mL西罗莫司配制物置于环境湿度下的相应2mL卷曲密封玻璃瓶中,并在5°C和25°C下保存,避免光照。通过HPLC分析样品以测定西罗莫司浓度。HPLC仪器和参数如下:

[0591] 柱烤箱 Agilent 1100恒温柱温箱

泵	Agilent 1100四元梯度泵,内置真空脱气机						
探测器	Agilent 1100UV或二极管阵列检测器						
冷藏自动进样器	Agilent 1100						
管柱	YMC ODS-AQ, 4.6×250mm						

[0592] 移动相:

[0593] A:pH 4.0下的20mM甲酸铵

[0594] B:乙腈

[0595] 梯度表

[0596]	时间,分钟	0	18	40	45	50	51	60
	%B	65	65	70	90	90	65	65
	流速,mL/min	0.5	0.5	1.0	1.0	1.0	0.5	0.5

[0597] 检测: $\lambda=276\text{nm}$

[0598] 柱温:50°C

[0599] 西罗莫司溶液配制物的制备:

[0600] 将聚合物以表5中所示的重量比溶解在溶剂/溶剂混合物中并混合至均匀。将SAIB以表5中所示的重量比加入到聚合物/溶剂溶液中并在50°C下混合直至形成均匀的溶液。将浓度为3wt%至5wt%的西罗莫司溶解于各载体中。

[0601] 体外药物释放测试:

[0602] 将50-100μL西罗莫司配制物注入在37°C下平衡的5mL释放介质(包括0.1%SDS或0.05%HA的PBS)中。将样品置于在37°C下以30rpm或50rpm旋转的轨道振荡器上。通过在不同时间点(例如,对于一些配制物,1、4、8、24小时和最多50天)取出整个释放介质并用在37°C平衡的新鲜释放介质溶液替换来进行取样。在取样期间注意不要接触药物长效制剂。通过HPLC分析样品以测定西罗莫司的浓度。

[0603] 示例1结果:

[0604] 西罗莫司在水介质和溶剂中的溶解度:

[0605] 添加0.1%SDS可增强西罗莫司在PBS中的水溶解度(表1)。

[0606] 与在苯甲酸苄酯或乙醇中的溶解度相比,西罗莫司在苯甲酸苄酯/乙醇的混合物中的溶解度增加。如表2所见,当苯甲酸苄酯/乙醇的比例为7时,观察到最高的溶解度。

[0607] 西罗莫司在释放测试介质中的化学稳定性和与溶剂的相容性:

[0608] 表3展示在用作释放介质以用于药物释放测试的含有0.1%SDS的PBS中的稳定性。测试溶剂与西罗莫司的相容性。表4展示在室温下在溶剂中存储后的西罗莫司回收。

[0609] 表3

[0610] 西罗莫司在37°C下药物释放测试介质中的化学稳定性

[0611]	缓冲液	时间,	浓度, μg/mL	剩余药物百分比	包括所有 Deg Peaks 的剩余药物百分比
		天			
PBS, 0.1% SDS	T0	5.44	-	-	-
	4	4.47	82.2	93.8	
PBS, 0.1% SDS, 0.01% BHT	T0	5.72	-	-	
	4	4.70	82.1	90.6	

[0612] 表4

[0613] 西罗莫司在溶剂中的化学稳定性

溶剂	理论浓度, mg/mL	浓度 mg/mL, 在 RT 下 8 天	基于理论浓度回收的 SRL%
乙醇 (EtOH)	27.7	28.2	101.8
PEG 400	具有过量固体的溶 解度样品	10.7	104.9 ¹
苯甲酸苄酯 (BB)	22.1	22.3	101.8
苄醇 (BA)	43.1	42.3	98.1
N-甲基-2-吡咯烷酮 (NMP)	32.9	30.3	92.1
二甲亚砜 (DMSO)	30.3	30.9	101.9

[0615] ¹基于T0分析值

[0616] 原型配制物的评估:

[0617] 西罗莫司溶液配制物粘度低(可通过27G和30G针头注射)。在PBS中的体外药物释放测试,0.1%SDS显示在37°C下药物释放≥50天(图1a,1b和1c)和在HA中≥18天,图2(仅针对组合物C115测试)。在图1中,组合物C105b使用媒剂V105,但西罗莫司浓度为4.5重量%。

[0618] 表6数据表明,西罗莫司在25°C和5°C下暴露于环境湿度至少2个月的配制物中为稳定的,含有NMP(C107、C108和C110)的配制物除外。在25°C和5°C下存储是商业产品的优选条件。对于本公开的优选组合物,不需要在惰性条件和/或零下温度下存储西罗莫司配制物。

[0619] 制备下表5和6中列出的媒剂和医药组合物。

[0620] 表5

[0621] 包含SAIB的媒剂

媒剂 配制物	媒剂组成 (重量份)
V101	SAIB/BA/LA (10/80/10)
V102	SAIB/BA/BB/PLA (10/40/40/10)
V103	SAIB/BB/EtOH/PLGA (10/70/10/10)
V104	SAIB/BA/PLGA (10/80/10)
V105	SAIB/BA/BB/PLGA (10/40/40/10)
V106	SAIB/BA/PLA (10/70/20)
V107	SAIB/NMP/PLA (10/70/20)
V108	SAIB/PEG 400/NMP/PLA (10/20/50/20)
V109	SAIB/PEG 400/BA/PLA (10/20/50/20)
V110	SAIB/PG/NMP/PLA (10/20/50/20)
V111	SAIB/PG/BA/PLA (10/20/50/20)
V112	SAIB/BA/BB/PLA (10/60/10/20)
V113	SAIB/NMP/BA/PLA (10/40/30/20)
V114	SAIB/BA/PCL (10/85/5)
V115	SAIB/BB/PEG400/EtOH/PLA (10/40/43/2/5)
V116	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)
V117	SAIB/BB/DMSO/PLGA (10/75/10/5)
V118	SAIB/PEG400/DMSO/PLGA (10/50/35/5)
V119	SAIB/BB/DMSO (60/35/5)
V120	SAIB/PEG400/DMSO (46.4/23.0/30.6)
V121	SAIB/BB/PEG400/DMSO/PLGA (9.6/38.4/41.2/6.0/4.8)
V122	SAIB/BB/PEG400/DMSO (14.7/39.1/42.1/4.1)
V123	SAIB/BB/EtOH/PCL (15/78/5/2)
V124	SAIB/BB/PEG 400/EtOH (50/25/20/5)
V125	SAIB/BB/PEG 400/EtOH (50/33/15/2)
V126	SAIB/BB/PEG 400/EtOH (45/35/15/5)

[0622]

表6

[0623] 包含SAIB的医药组合物

医药组合物配方	医药组合物(重量份)
C101	SAIB/BA/PLA/SRL (9.7/77.6/9.7/3)
C102	SAIB/BA/BB/PLA/SRL (9.7/38.8/38.8/9.7/3)
C103	SAIB/BB/EtOH/PLGA/SRL (9.7/67.9/9.7/9.7/3)
C104	SAIB/BA/PLGA/SRL (9.7/77.6/9.7/3)
C105	SAIB/BA/BB/PLGA (9.7/38.8/38.8/9.7/3)
C106	SAIB/BA/PLA/SRL (9.7/67.9/19.4/3)
C107	SAIB/NMP/PLA/SRL (9.7/67.9/19.4/3)
C108	SAIB/PEG 400/NMP/PLA/SRL (9.7/19.4/48.5/19.4/3)
C109	SAIB/PEG 400/BA/PLA/SRL (9.7/19.4/48.5/19.4/3)
C110	SAIB/PG/NMP/PLA/SRL (9.7/19.4/48.5/19.4/3)
C111	SAIB/PG/BA/PLA/SRL (9.7/19.4/48.5/19.4/3)
C112	SAIB/BA/BB/PLA/SRL (9.7/58.2/9.7/19.4/3)
C113	SAIB/NMP/BA/PLA/SRL (9.7/38.8/29.1/19.4/3)
C114	SAIB/BA/PCL/SRL (9.7/82.4/4.9/3)
C115	SAIB/BB/PEG400/EtOH/PLA/SRL (9.7/38.8/41.7/1.9/4.9/3)
C116	SAIB/BB/EtOH/SRL (48.5/43.6/4.9/3)
C117	SAIB/BB/DMSO/PLGA/SRL (9.7/72.7/9.7/4.9/3)
C118	SAIB/PEG400/DMSO/PLGA/SRL (9.7/48.5/33.9/4.9/3)
C119	SAIB/BB/DMSO/SRL (58.2/33.9/4.9/3)
C120	SAIB/PEG400/DMSO/SRL (45/22.3/29.7/3)
C121	SAIB/BB/PEG400/DMSO/PLGA/SRL (9.3/37.2/40/5.8/4.7/3)
C122	SAIB/BB/PEG400/DMSO/SRL (14.3/37.9/40.8/4.0/3)
C123	SAIB/BB/EtOH/PCL/SRL (14.5/75.6/4.9/2/3)
C124	SAIB/BB/PEG 400/EtOH/SRL (48.5/24.2/19.4/4.9)
C125	SAIB/BB/PEG 400/EtOH/SRL (48.5/32/14.6/1.9/3)
[0625]	
[0626]	C126 SAIB/BB/PEG 400/EtOH/SRL (43.6/34/14.5/4.9/3)
[0627]	表7
[0628]	在原型配制物中的化学稳定性

医药组合物 配方	时间, 周	在 5°C下剩余的 SRL%	在 25°C下剩余的 SRL%
C101	9	-	-
C102		95.2	90.4
C103		95.8	93.7
C104		95.2	86.8
C105		95.9	90.1
C106		94.9	92.5
C107		78.6	15.1
C108		85.9	15.0
C109		95.5	93.9
C110		95.8	63.7
C111	7	96.4	93.9
C112		97.7	90.9
C113		97.1	96.8
C114		95.3	92.0
C115		98.3	90.9
C116	2	97.7	97.7
C117	2	98.0	96.0
C118	2	98.0	94.7
C119	2	97.7	98.4
C120	2	-	99.7
C121	1	-	99.6
C122	1	-	99.9
C123	-	-	-

[0630] 实例2

[0631] 西罗莫司溶液配制物的制备：

[0632] 将泊洛沙姆188溶解在苯甲酸苄酯和乙醇的混合物中(重量比示于表8中)并混合至均匀。加入SAIB(表8中所示的重量比)并在50°C下混合直至形成均匀的溶液。在溶液冷却后,加入三乙酸甘油酯或柠檬酸乙酰基三乙酯(表8中所示的重量比)并充分混合。将3重量%至4.5重量%的西罗莫司溶解在每种媒剂中。

[0633] 化学稳定性测试:

[0634] 将约2mL西罗莫司配制物置于环境湿度下相应的2mL卷曲密封玻璃瓶中,并在5°C和40°C下存储,避免光照。

[0635] 实例2结果:

[0636] 体外测试:

[0637] 经测试的配制物组成列于表9中。

[0638] 表8

[0639] 含泊洛沙姆188的媒剂组成

媒剂 配制物	媒剂组成 (重量份)
V201	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188 (30/64/5/1)
V202	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/泊洛沙姆 188 (40/40/5/15/0.2)
V203	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188 (15/79/5/0.2)
V204	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188 (45/49/5/1)
V205	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/泊洛沙姆 188 (30/49/5/15/1)
V206	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188 (49/45/5/1)
V207	SAIB/BB/EtOH /柠檬酸乙酰基三乙酯 ATEC/泊洛沙姆 188 (1/45/5/48/1)
V208	SAIB/BB/EtOH/三乙酸甘油酯/泊洛沙姆 188 (10/40/5/44/1)
V209	SAIB/BB/EtOH/ATEC/泊洛沙姆 188 (10/40/5/44/1)
V210	SAIB/BB/EtOH/ATEC/泊洛沙姆 188 (40/40/5/14/1)
V211	SAIB/BB/EtOH/ATEC/泊洛沙姆 188 (1/45/5/48/1)

[0641] 表9

[0642] 含泊洛沙姆188的配制物组成

医药组合物 配方	配方组成 (重量份)
C201	SAIB/BB/EtOH/Poloxamer 188/SRL (29.1/62/4.9/1/3)
C202	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/泊洛沙姆 188/SRL (38.7/38.7/4.9/14.5/0.2/3)
C203	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188/SRL (14.4/77.5/4.9/0.2/3)
C204	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188/SRL (43.6/47.5/4.9/1/3)
C205	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/泊洛沙姆 188/SRL (29.1/47.5/4.9/14.5/1/3)
C206	SAIB/BB/EtOH/泊洛沙姆 188/SRL (47.5/43.6/4.9/1/3)
C207	SAIB/BB/EtOH/柠檬酸乙酰基三乙酯 ATEC/泊洛沙姆 188/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)
C208	SAIB/BB/EtOH/三乙酸甘油酯/泊洛沙姆 188/SRL (9.7/38.8/4.9/42.7/1/3)
C209	SAIB/BB/EtOH/ATEC/泊洛沙姆 188/SRL (9.7/38.8/4.9/42.7/1/3)
C210	SAIB/BB/EtOH/ATEC/泊洛沙姆 188/SRL (38.8/38.8/4.9/13.6/1/3)
C211	SAIB/BB/EtOH/ATEC/泊洛沙姆 188/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)

[0645] 表10展示含有和不含泊洛沙姆的配制物的化学稳定性数据的比较。

[0646] 表10

[0647] 2周后西罗莫司在溶液配制物中的化学稳定性

[0648]	医药组合物配方	在 5°C 下剩余的 SRL%	在 40°C 下剩余的 SRL%
	C116 (无泊洛沙姆 188)	100.3	86.1
	C204 (1% 泊洛沙姆 188)	101.0	94.3

[0649] 实例3

[0650] 粘度测试:

[0651] 使用Brookfield DVIII+可编程流变仪测量媒剂粘度。使用具有CPE-52心轴的锥体和板进行测量。在由Brookfield TC-602D冷藏浴/可编程控制器维持的 $25 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ 下测量粘度。

[0652] 化学稳定性测试

[0653] 将约2mL西罗莫司配制物置于环境湿度下各自的2mL卷曲密封玻璃小瓶中，并在5°C、25°C和40°C下存储，避免光照。

[0654] 配制物的制备

[0655] 将1% 泊洛沙姆188溶解在苯甲酸苄酯和乙醇的混合物中(如表13所示)并混合至均匀。加入SAIB(以表13中所示的比例)并在50°C下混合直至形成均匀的溶液。将溶液冷却至室温后，加入PEG 400或柠檬酸乙酰基三丁酯(以表13中所示的比例)并充分混合。加入维生素E并彻底混合。以3%的浓度加入西罗莫司并搅拌直至全部溶解。

[0656] 评价表11中列出的组合物在水性释放介质中的粘度、化学稳定性和西罗莫司释放(最多24小时)。这些组合物具有低粘度，如表12所示。

[0657] 表11

医药组合物 配方	配方组成 (重量份)
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46.5/43.6/4.9/1/1/3)
C302	SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47.5/43.6/4.9/1/3)
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/42.7/1/3)
C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)
围绕柠檬酸乙酰基三丁酯 (ATBC) 配制物 C304 进行进一步评估	
[0658] SAIB 的影响 (0、10%)	C305 BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43.6/4.9/47.7/1/3)
	C306 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/44.7/1/3)
PLXM 的影响 (1%)	C307 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL (1/42.7/4.9/46.5/1/1/3)
[0659] 维生素 E 的影响 (0、10%)	C308 SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43.6/4.9/47.9/3)
	C309 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38.8/4.9/42.7/9.7/3)

[0659] 表12

医药组合物配方	媒剂组成 (重量份)	粘度, cP	
		剪切率, 1/s	粘度, 厘
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE (48/45/5/1/1)	50	41
		362	43

[0661]	C302	SAIB/BB/EtOH/VE (49/45/5/1)	46	45
			340	46
[0661]	C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE (10/40/5/44/1)	80	29
			500	29
[0661]	C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE (1/45/5/48/1)	200	11
			500	11
[0661]	C305	BB/EtOH/ATBC/VE (45/5/49/1)	200	11
			500	12
[0661]	C306	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE (10/40/5/44/1)	150	14
			500	14
[0661]	C307	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM (1/44/5/48/1/1)	156	13
			500	15
[0661]	C308	SAIB/BB/EtOH/ATBC (1/45/5/49)	200	11
			500	11
[0661]	C309	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE (1/40/5/44/10)	160	14
			500	14

[0662] 表13中列出在5℃、25℃和40℃下存储1周和2周后西罗莫司配制物的化学稳定性。

[0663] 表13

配方组合物 配方	媒剂组成 (重量份)	温度 ℃	时间, 周	SRL%	剩余的 SRL%
C301	SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46.5/43.6/4.9/1/1/3)	NA	T0	3.08	100.0
		5	2	3.08	100.0
		25	2	3.04	98.7
		40	1	2.92	94.8
			2	2.80	90.9
C303	SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/42.7/1/3)	NA	T0	3.05	100.0
		5	2	3.03	99.3
		25	2	3.04	99.7
		40	1	3.03	99.3
			2	3.05	100.0
C302	SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47.5/43.6/4.9/1/3)	NA	T0	3.08	100.0
		5	2	3.08	100.0
		25	2	-	-
		40	1	3.09	100.3
			2	3.06	99.4
[0664] C304	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/S RL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	NA	T0	3.1	100.0
		5	2	3.08	99.4
		25	2	-	-
		40	1	3.10	100.0
			2	3.04	98.1
C305	BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43.6/4.9/47.7/1/3)	NA	T0	3.1	100.0
		5	2	3.1	100.0
		25	2	3.07	99.0
		40	1	3.02	97.4
			2	3.01	97.1
C306	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SR L (9.7/38.8/4.9/44.7/1/3)	NA	T0	3.08	100.0
		5	2	3.07	99.7
		25	2	3.05	99.0
		40	1	3.03	98.4
			2	3.01	97.7
C307	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/ SRL (1/42.7/4.9/46.5/1/1/3)	NA	T0	3.08	100.0
		5	2	3.1	100.7
		25	2	3.08	100.0
		40	1	3.05	99.0
			2	3.03	98.4
C308	SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43.6/4.9/47.9/3)	NA	T0	3.08	100.0
		5	2	3.07	99.7
		25	2	2.85	92.5
		40	1	2.81	91.2
			2	2.78	90.3
[0665] C309	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38.8/4.9/42.7/9.7/3)	NA	T0	3.06	100.0
		5	2	3.1	101.3
		25	2	3.05	99.7
		40	1	3.03	99.0
			2	3.01	98.4

[0666] 在表4和图3中列出了在40℃下储存2周后西罗莫司制剂的化学稳定性以及24小时后在含有0.1% SDS的PBS中在37℃下释放的累积西罗莫司%的化学稳定性。

[0667] 表14a

医药组合物 配方	配方组成, (重量份)	回收% 在 40°C 下 2 周	在 24 小时后释放的累 积西罗莫司%
[0668]	C301 SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46.5/43.6/4.9/1/1/3)	90.9	15.2
	C303 SAIB/BB/EtOH/PEG 400/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/42.7/1/3)	100.0	22.5*
	C302 SAIB/BB/EtOH/VE/SRL (47.5/43.6/4.9/1/3)	99.4	47.7
	C304 SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6

[0669] *由于长效制剂可能沉淀,值可能被低估

[0670] 表14b

围绕 ATBC 配制物 C304 的进一步评估			西罗莫司 回收% 40°C, 2 周	在 24 小时 后释放的 累积西罗 莫司%	
[0671]	C305 (0% SAIB)	BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (43.6/4.9/47.7/1/3)	97.1	39.3	
	C304 (1% SAIB)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6	
	C306 (10% SAIB)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (9.7/38.8/4.9/44.7/1/3)	97.7	43.6	
PLXM 的 影响 (1%)	C304 (0% PLXM)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6	
	C307 (1% PLXM)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL (1/42.7/4.9/46.5/1/1/3)	98.4	20.4	
维生素 E	C308 (0% 维生素 E)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL (1/43.6/4.9/47.9/3)	90.3	NT	
[0672]	的影响 (0、1%、 10%)	V304 (1% 维生素 E)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/43.6/4.9/46.5/1/3)	98.1	51.6
		C309 (10% 维生素 E)	SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38.8/4.9/42.7/9.7/3)	98.4	NT

[0673] VE: 维生素E.

[0674] NT: 未经测试

[0675] 随着HVLCM的量增加,组合物的粘度通常增加。举例来说,随着SAIB的量从1%增加至49%,组合物的粘度从11cP增加至46cP。HVLCM(例如SAIB)的量似乎对西罗莫司的化学稳定性没有影响。HVLCM(例如SAIB)的量似乎仅对药物(例如西罗莫司)释放的初始速率具有轻微影响。在ATBC存在下,SAIB(1-10重量%)似乎对化学稳定性几乎没有影响。

[0676] 聚合物(例如泊洛沙姆)似乎降低药物(例如西罗莫司)的初始体外释放速率。聚合物,例如1重量%的泊洛沙姆,似乎不影响组合物的粘度。在含有ATBC的配制物中,在1%泊洛沙姆存在下1%维生素E似乎对提高化学稳定性具有极少影响或没有影响。

[0677] 在评估的化学稳定性增强剂中,生育酚(例如维生素E)似乎是西罗莫司化学稳定性最有效的增强剂。生育酚似乎在有或没有泊洛沙姆的情况下在ATBC存在下提高西罗莫司的稳定性。将维生素E从1重量%增加至10重量%似乎不显着进一步增强化学稳定性。

[0678] 实施例4: 体内PK研究

[0679] 制备具有表15中所示组分和量的医药组合物。

[0680] 将雄性日本白兔全身麻醉，并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)麻醉双眼。兔子接受20或30微升配制物的单次双侧玻璃体内注射。施用后1个月、2个月、3个月和6个月对兔子实施安乐死。解冻摘出的眼睛，同时冷冻，并分离出玻璃体液和视网膜-脉络膜。使用液相色谱结合串联质谱法测定西罗莫司的量。

[0681] 表15

[0682] 第一次兔PK研究的测试物品

配制物 (API 重量 %)	媒剂组分	配制物的组成 (重 量份)	剂量	评估期 (采样时间)
C401 (3%)	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)	3 重量% 西罗莫司 48.5 重量% SAIB 43.7 重量% BB 4.8 重量% EtOH	0.6 mg(20 微升/眼)	血液: 2 小时、24 小时 3、7、14 天 1 个月、2 个月、 3 个月、4 个月、5 个月、6 个月 (M) 玻璃体/RC (视网 膜脉络膜) 1、3、6 M
C402 (3%)	SAIB/BB/EtOH/PLXM (45/49/5/1)	3 重量% 西罗莫司 43.7 重量% SAIZ 47.5 重量% BB 4.8 重量% EtOH 1 重量% PLXM	0.6 mg(20 微升/眼)	
C403 (3%)	SAIB/BB/PEG400/EtOH /PLXM (30/49/15/5/1)	3 重量% 西罗莫司 29.1 重量% SAIB 47.5 重量% BB 14.6 重量% PEG400 4.8 重量% EtOH 1 重量% PLXM	0.6 mg(20 微升/眼)	
[0683]	C404 (3%)	SAIB/BB/PEG400/EtOH (30/50/15/5)	0.6 mg(20 微升/眼)	
	C405 (3%)	SAIB/BB/EtOH (15/80/5)	0.6 mg(20 微升/眼)	血液: 与上述时间相 同 玻璃体/RC: 仅 3 M
C406 (3%)	SAIB/BB/EtOH (1/94/5)	3 重量% 西罗莫司 1 重量% SAIB 91.2 重量% BB 4.8 重量% EtOH	0.6 mg(20 微升/眼)	玻璃体/RC: 仅 3 M
C407 (3%)	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)	3 重量% 西罗莫司 48.5 重量% SAIB 43.7 重量% BB 4.8 重量% EtOH	0.9 mg(30 微升/眼)	
C407 (3%)	SAIB/BB/EtOH (50/45/5)	3 重量% 西罗莫司 48.5 重量% SAIB 43.7 重量% BB 4.8 重量% EtOH	0.9 mg(30 微升/眼)	玻璃体/RC (视网 膜脉络膜) 1、3、6 M

[0684] 玻璃体液中西罗莫司的剩余比例如表16中所示(基于4-6只眼睛)。视网膜-脉络膜中西罗莫司的浓度展示在表17中(基于3-6只眼)。剩余量以平均值±SD提供。

[0685] 表16

医药组合物 配方	西罗莫司浓 度 (W/W%)	剂量	西罗莫司的剩余比例 (%)		
			1 个 月	3 个 月	6 个 月
[0686]	C401	3	0.6 毫克/20 微升/眼	70.3±6.8	13.2±2.9
	C404	3	0.6 毫克/20 微升/眼	47.1±11.1	7.7±3.0
	C403	3	0.6 毫克/20 微升/眼	94.4±1.2	59.2±3.9
	C402	3	0.6 毫克/20 微升/眼	105.5±5.0	60.7±6.3
	C406	3	0.6 毫克/20 微升/眼	-	14.4±8.1
	C405	3	0.6 毫克/20 微升/眼	-	2.2±1.8
	C407	3	0.9 毫克/30 微升/眼	-	10.3±5.4
	C407	3	0.9 毫克/30 微升/眼	91.8±3.6	73.3±9.9
					30.0±11.1

[0687] 表17

医药组合物 配方	西罗莫司浓 度 (W/W%)	剂量	视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度 (ng/g)		
			1 个 月	3 个 月	6 个 月
[0688]	C401	3	0.6 毫克/20 微升/眼	248±92.3	156±50.1
	C404	3	0.6 毫克/20 微升/眼	414±243	126±93.9
	C403	3	0.6 毫克/20 微升/眼	281±147	320±255
	C402	3	0.6 毫克/20 微升/眼	385±157	269±41.4
	C406	3	0.6 毫克/20 微升/眼	-	262±269
	C405	3	0.6 毫克/20 微升/眼	-	65.5±103
	C407	3	0.9 毫克/30 微升/眼	-	107±118
	C407	3	0.9 毫克/30 微升/眼	896±484	445±113
					413±92.4

[0689] 图4和图5展示6个月时段内在长效制剂中剩余的西罗莫司量以及玻璃体液中西罗莫司浓度的数据。

[0690] 称为C401和C407的配制物在不同的场合下用其相同的组分和比率制成。如表16和17以及图4和5所示,具有由SAIB、BB和EtOH组成的媒剂的配制物C401和C407的西罗莫司释放曲线存在差异。

[0691] 实例5:体内PK研究

[0692] 制备具有表18中所示组分和量的医药组合物。

[0693] 将雄性日本白兔全身麻醉,并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)麻醉双眼。兔子接受20或30微升配制物的单次双侧玻璃体内注射。施用后1个月、2个月、3个月和6个月对兔子实施安乐死。解冻摘出的眼睛,同时冷冻,并分离出玻璃体液和视网膜-脉络膜。使用液相色谱结合串联质谱法测定西罗莫司的量。

[0694] 表18

配制物 (API 重量%)	媒剂组分	配制物的组成 (重量份)	剂量	目的	评估期 (采样时 间)
C501 (3 重量%)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/PLXM/VE (1/45/5/47/1/1)	3 重量% 西罗 莫司 1 重量% SAIB 43.6 重量% BB 4.8 重量% EtOH 45.6 重量% ATEC 1 重量% PLXM 1 重量% VE	0.9 毫 克/眼 30 μL	评估泊洛 沙姆 (PLXM) 和 维生素 E (VE) 的影 响	
[0695]	C502 (3 重量%)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/PLXM (40/40/5/14/1)	3 重量% 西罗 莫司 38.8 重量% SAIB 38.8 重量% BB 4.8 重量% EtOH 13.6 重量% ATEC 1 重量% PLXM	0.9 毫 克/眼 30 μL	评估 PLXM 的影响
	C503 (4.5 重量%)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/PLXM (1/45/5/48/1)	4.5 重量% 西罗 莫司 1 重量% SAIB 43 重量% BB 4.7 重量% EtOH 45.8 重量% ATEC 1 重量% PLXM	1.35 毫 克/眼 30 μL	评估 PLXM 和低 SAIB 的影响

	C504 (4.5 重量%)	SAIB/BB/EtOH/ATEC/VE (1/45/5/48/1)	4.5 重量% 西罗莫司 1 重量% SAIB 43 重量% BB 4.7 重量% EtOH 45.8 重量% ATEC 1 重量% VE	1.35 毫克/眼 30 μL	评估 VE 和低 SAIB 的影响	
[0696]	C505 (3 重量%)	SAIB/BB/EtOH/PLXM (45/49/5/1)	3 重量% 西罗莫司 43.7 重量% SADS 47.5 重量% BB 4.8 重量% EtOH 1 重量% PLXM	0.9 毫克/眼 30 μL	对照	
	C506 (2 重量%)	PEG400/EtOH (95/5)	2 重量% 西罗莫司 93.1 重量% PEG 4.9 重量% EtOH	0.44 毫克/眼 20 μL	对照	血液: 2 小时、 24 小时 3、7、14 天 1、2 M 玻璃体/ RC: 1、2 M

[0697] 表19展示西罗莫司在玻璃体内长效制剂中的剩余比例。表20展示在视网膜/脉络膜中的西罗莫司浓度。数量表示为平均值±SD(基于2-4只眼睛)。

[0698] 表19

医药组合物配方	西罗莫司浓度 (W/W%)	剂量	西罗莫司的剩余比例 (%)			
			1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
C505	3	0.9 毫克/30 微升/眼	82.4±1.4	-	72.7±4.3	33.8
C501	3	0.9 毫克/30 微升/眼	83.3±2.8	-	61.4±4.1	55.3
C502	3	0.9 毫克/30 微升/眼	65.3±34.9	-	58.1±2.7	31.3±3.6
C503	4.5	1.35 毫克/30 微升/眼	64.6±6.0	-	58.8±18.3	23.0±11.3
C504	4.5	1.35 毫克/30 微升/眼	61.9±6.8	-	63.8±2.6	56.2±15.2
C506	2	0.44 毫克/20 微升/眼	18.5±13.2	9.3±6.0	-	-

[0700] 表20

医药组合物	西罗莫司	剂量	西罗莫司浓度 (ng/g)
-------	------	----	---------------

配方	浓度 (W/W%)		1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
C505	3	0.9 毫克/30 微升/眼	406±338	-	549±381	201
C501	3	0.9 毫克/30 微升/眼	406±386	-	536±460	284
C502	3	0.9 毫克/30 微升/眼	302±183	-	507±238	609±733
C503	4.5	1.35 毫克/30 微升/眼	1839±531	-	617±415	126±102
C504	4.5	1.35 毫克/30 微升/眼	754±662	-	341±109	1060±928
C506	2	0.44 毫克/20 微升/眼	719±359	644±505	-	-

[0703] 图6和图7展示6个月内长效制剂中剩余的西罗莫司量和玻璃体液中的西罗莫司浓度的数据。

[0704] 每隔30天测量西罗莫司的血液水平。结果示于图8中。

[0705] 实施例6:体内PK研究

[0706] 使用的溶剂如下:SAIB和柠檬酸乙酰基三丁酯(例如可从Sigma-Aldrich商购)、苯甲酸苄酯和乙醇(99.5)(例如可从Nacalai Tesque公司商购)、维生素E(例如可从Riken Vitamin商购)。

[0707] 西罗莫司可从许多来源商购,包括Santen Pharmaceutical Company。

[0708] 西罗莫司溶液配制物的制备:

[0709] 在标准瓶中,测量240mg西罗莫司,并通过添加4.4mL预混合的SD/BB/EtOH(10/40/5,v/v/v)、3.6mL预混合的BB/EtOH(40/5,v/v),或3.68mL预混合的VitE/BB/EtOH(1/40/5,v/v/v)来溶解。然后分别加入3.6mL、4.4mL或4.32mL柠檬酸乙酰基三丁酯并混合,从而制备SD/BB/EtOH/ATBC(10/40/5/45,v/v/v/v)、BB/EtOH/ATBC(40/5/55,v/v/v),或VitE/BB/EtOH/ATBC(1/40/5/54,v/v/v/v)的配制物。还制备包含EtOH/PEG400/SRL(4/92/4,w/w/w)的对照组合物。组合物和剂量示于表21中。

[0710] 表21

	医药组合物 配方	媒剂组成(重量份)	以组合物的重量计各组 分的浓度(重量%)	剂量
[0711]	C601	EtOH/PEG400 (4/92)	4重量%西罗莫司 4重量% EtOH 92重量% PEG400	0.88毫克/ μ 20升/眼
[0712]	C602	SD*/BB/EtOH/ATBC (10/40/5/45)	2.7重量%西罗莫司 10.4重量% SAIB * 40.6重量% BB 3.6重量% EtOH 42.8重量% ATBC	0.9毫克/ μ 30升/眼
	C603	BB/EtOH/ATBC (40/5/55)	2.7重量%西罗莫司 40.9重量% BB 3.6重量% EtOH 52.8重量% ATBC	0.9毫克/ μ 30升/眼
	C604	VitE/BB/EtOH/ATBC (1/40/5/54)	2.7重量%西罗莫司 40.9重量% BB 3.6重量% EtOH 51.9重量% ATBC 0.9重量%维生素E.	0.9毫克/ μ 30升/眼

[0713] *SD:SAIB试剂级

[0714] 在玻璃体内注射西罗莫司溶液配制物后的兔PK研究:

[0715] 将雄性日本白兔全身麻醉,并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)来麻醉双眼。兔子接受30微升测试配制物或PEG400/EtOH(94/2)中的20微升4%西罗莫司的单次双侧玻璃体内注射。施用4周和12周后对兔子实施安乐死。解冻摘除的眼睛,

同时冷冻并分离出玻璃体液。使用液相色谱结合串联质谱法测定玻璃体中西罗莫司的量。

[0716] 表22展示玻璃体内长效制剂中的剩余剂量。

[0717] 表22

医药组合物配方	剂量	剩余(剂量百分比)	
		4周	12周
C601	0.88 毫克/ μ 20 升/眼	40.3±19.9	BLQ
C602	0.9 毫克/ μ 30 升/眼	59.4±8.4	25.5±12.3
C603	0.9 毫克/ μ 30 升/眼	71.1±14.4	29.4±3.8
C604	0.9 毫克/ μ 30 升/眼	83.7±7.7	73.8±4.3

[0719] 平均值±SD(3-4眼)

[0720] BLQ: 低于量化的下限

[0721] 图9展示12天内在长效制剂中剩余的西罗莫司量的数据。因为不能从玻璃体液中单独除去长效制剂,所以在本公开中假定残留在长效制剂中的西罗莫司的量等于组合的玻璃体液和长效制剂中的西罗莫司的量。

[0722] 实例7:医药组合物

[0723] 如表23a和23b中制备的组合物。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为3mg/ml的西罗莫司。

[0724] 表23a

	C701	C702	C703	C704	C705	C706	C707	C708	C709
SRL	3	3	3	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	0	1	48	45	1	10	1	48
BB	45	45	45	45	49	45	40	45	45
EtOH	5	5	5	5	5	5	5	5	5
PLXM	1	1	-	1	1	1	-	-	1
PEG400	-	-	-	-	-	-	44	48	-
VE	1	1	1	1	1	1	1	1	1
ATEC	47	48	48	-	-	-	-	-	-
TEC	-	-	-	-	-	47	-	-	-

[0726] 表23b

	C710	C711	C712	C713	C714	C715
SRL	3	3	3	3	3	3
SAIB	1	10	10	1	49	1
BB	45	40	40	44.5	45	45
EtOH	5	5	5	5	5	5
PLXM	1	1	1	0.5		
VE	1	1	1	1	1	1
ATBC						48
TEC	47					
Lauroglycol 90	-	43				

Ceraphyl 30	-		43			
Labrafac PG				48		

[0728] 实例8

[0729] 持续的可释放性评估测试：

[0730] 评估了本公开的长效配制物在动物中的药物持续释放性。

[0731] 测试物品的准备：

[0732] 在标准瓶中,称取240mg西罗莫司,并添加0.8mL二甲亚砜、7.2mL柠檬酸乙酰基三乙酯并混合后溶解,然后用孔径为0.20μm的过滤器进行过滤灭菌,从而制备比较组合物C801的配制物。

[0733] 在标准瓶中,称取240mg西罗莫司,并在通过添加预先混合的3.6mL苯甲酸苄酯/乙醇(体积比40:5)或3.68mL维生素E/苯甲酸苄酯/乙醇(1:40:5体积比)溶解后,添加4.4mL或4.32mL柠檬酸乙酰基三正丁酯并混合,然后用孔径为0.20μm的过滤器进行过滤灭菌,从而制备调配物C802和C803。

[0734] 兔药代动力学评估：

[0735] 使用配备有30G针头的Hamilton注射器,对每只白兔的眼睛玻璃体内施用0.03mLC801(比较)、C802和C803的长效配制物。在施用四周和十二周后,通过静脉内施用戊巴比妥钠麻醉进行安乐死,并摘出眼球。立即冷冻摘除的眼球,并在含有长效配制物的状态下收集玻璃体。使用LC-MS/MS测量在每个收集时间点玻璃体中的西罗莫司浓度,并评价施用后的药物残留量。

[0736] 测试结果和注意事项:

[0737] 测试结果示于表24中。

[0738] 表24

配方	C801	C802	C803
西罗莫司	240 mg	240 mg	240 mg
柠檬酸乙酰基三正丁酯	-	4.4 mL	4.32 mL
柠檬酸乙酰基三乙酯	7.2 mL	-	-
苯甲酸苄酯	-	3.2 mL	3.2 mL
二甲亚砜	0.8 mL		
乙醇	-	0.4 mL	0.4 mL
维生素 E	-	-	0.08 mL
西罗莫司残留率 (%)	4周后 10.0	71.1	83.7
	12周后 0.2	29.4	73.8

[0740] 如表24中所示,对比较配制物C801施用四周后,西罗莫司的施用量仅剩余10.0%;然而,配制物C802的施用量剩余71.1%,并且配制物C803的施用量剩余83.7%。

[0741] 根据上述结果,证实本发明的长效配制物提高持续释放性。

[0742] 实施例9:医药组合物和体内PK研究

[0743] 如表25中制备组合物。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为30mg/g的西罗莫司。

[0744] 表25

[0745]

	C901	C902	C903	C904	C905
SRL	3	3	3	3	3
SAIB	1	0	1	46.5	43.7
BB	43.6	43.7	43.7	43.7	47.5
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
PLXM	1	1	-	1	1
VE	1	1	1	1	-
ATEC	45.6	46.5	46.5	-	-

[0746] 在玻璃体内注射西罗莫司溶液配制物后的兔PK研究：

[0747] 将雄性日本白兔全身麻醉，并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)来麻醉双眼。兔子接受30微升测试配制物的单次双侧玻璃体内注射。施用4周和12周后对兔子实施安乐死。解冻摘除的眼睛，同时冷冻并分离出玻璃体液。使用液相色谱结合串联质谱法测定玻璃体中西罗莫司的量。

[0748] 表26展示玻璃体内长效制剂的剩余剂量。图10展示在6个月期间涉及配制物C901至C905对于西罗莫司在长效制剂中的剩余量的数据。如上所述，在本公开中假定在长效制剂中剩余的西罗莫司的量等于组合的玻璃体液和长效制剂中的西罗莫司的量。

[0749] 表26(玻璃体液中西罗莫司的剩余比例)

[0750]

医药组合物 配方	西罗莫司 浓度 (W/W%)	设定剂量 (设定值：西罗莫司的施用量)	西罗莫司与初始西罗莫司的剩 余比例 (%)		
			1个月	3个月	6个月
C901	3	0.9 毫克/30 微升/眼	88.8±6.4	65.8±8.9	26.9±5.9
C902	3	0.9 毫克/30 微升/眼	88.2±10.6	73.1±7.5	21.2±9.6
C903	3	0.9 毫克/30 微升/眼	93.3±5.6	79.3	54.8±19.8
C904	3	0.9 毫克/30 微升/眼	107.2±3.9	92.0±15.7	38.6±2.1
C905	3	0.9 毫克/30 微升/眼	114.4±6.4	94.8±9.1	34.2±1.3

[0751] 表27和图11展示6个月期间涉及配制物C901至C905对于视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度的数据。

[0752] 表27(视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度)

[0753]

医药 组合物 配方	西罗莫司浓 度 (W/W%)	剂量	西罗莫司浓度 (ng/g)		
			1个月	3个月	6个月
C901	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1033±421	1721±1360	273±52.0
C902	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1418±975	1424±1612	486±424
C903	3	0.9 毫克/30 微升/眼	3339±3016	804	772±851
C904	3	0.9 毫克/30 微升/眼	510±185	1130±414	456±154
C905	3	0.9 毫克/30 微升/眼	584±381	1280±930	513±421

[0754] 对于配制物C901至C905，以30天间隔测量西罗莫司的血液水平。结果示于图12中。

[0755] 实施例10：医药组合物和体内PK研究如表28中制备组合物。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为30mg/g的西罗莫司。

[0756] 表28

[0757]

	C906	C907	C908	C909
--	------	------	------	------

SRL	3	3	3	3
SAIB	1	9.7	1	46.5
BB	43.7	38.8	43.7	43.7
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8
PLXM	1	-	-	1
PEG400	-	42.7	46.5	-
VE	1	1	1	1
TEC	45.6	-	-	-

[0758] 在玻璃体内注射西罗莫司溶液配制物后的兔PK研究：

[0759] 将雄性日本白兔全身麻醉，并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)来麻醉双眼。兔子接受30微升测试配制物的单次双侧玻璃体内注射。施用4周和12周后对兔子实施安乐死。解冻摘除的眼睛，同时冷冻并分离出玻璃体液。使用液相色谱结合串联质谱法测定玻璃体中西罗莫司的量。

[0760] 表29展示玻璃体内长效制剂的剩余剂量。图13展示6个月期间涉及配制物C906至C909对于在长效制剂中剩余的西罗莫司量的数据。如上所述，在本公开中假定在长效制剂中剩余的西罗莫司的量等于组合的玻璃体液和长效制剂中的西罗莫司的量。

[0761] 表29(玻璃体液中西罗莫司的剩余比例)

医药组合物 配方	西罗莫司 浓度 (W/W%)	设定剂量 (设定值：西罗莫司的施用量)	西罗莫司与初始西罗莫司的剩 余比例 (%)		
			1 个 月	3 个 月	6 个 月
C906	3	0.9 毫克/30 微升/眼	82.8±9.9	67.7±12.0	30.0±30.7
C907	3	0.9 毫克/30 微升/眼	92.8±5.5	74.1±9.8	26.0±7.0
C908	3	0.9 毫克/30 微升/眼	94.4±8.4	75.8±21.9	25.9±14.0
C909	3	0.9 毫克/30 微升/眼	95.7±1.6	82.2±18.3	37.9±2.8

[0763] 表30和图14展示6个月期间涉及配制物C906至C909对于视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度的数据。

[0764] 表30(视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度)

医药组合物 配方	西罗莫司浓 度 (W/W%)	剂量	西罗莫司浓度 (ng/g)		
			1 M	3 M	6 M
C906	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1614±1406	708±1008	905±616
C907	3	0.9 毫克/30 微升/眼	905±679	417±237	442±244
C908	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1080±334	466±227	261±229
C909	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1381±639	467±331	444±281

[0766] 对于配制物C906至C909，以30天间隔测量西罗莫司的血液水平。结果示于图15。

[0767] 实例11：医药组合物和体内PK研究

[0768] 如表31中制备组合物。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为30mg/g的西罗莫司。

[0769] 表31

	C907	C908	C914	C915	C909
SRL	3	3	3	3	3

SAIB	9.7	1	47.5	1	46.5
BB	38.8	43.7	43.7	43.7	43.7
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8
PLXM	-	-	-	-	1
PEG400	42.7	46.5	-	-	-
VE	1	1	1	1	1
ATBC	-	-	-	46.5	-

[0771] 在玻璃体内注射西罗莫司溶液配制物后的兔PK研究：

[0772] 将雄性日本白兔全身麻醉，并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)来麻醉双眼。兔子接受30微升测试配制物的单次双侧玻璃体内注射。施用4周和12周后对兔子实施安乐死。解冻摘除的眼睛，同时冷冻并分离出玻璃体液。使用液相色谱结合串联质谱法测定玻璃体中西罗莫司的量。

[0773] 表32和图16展示6个月期间涉及配制物C907至C909、C914和C915对于在玻璃体液中剩余的西罗莫司的量的数据。

[0774] 表32(玻璃体液中西罗莫司的剩余比例)

医药组合物 配方	西罗莫司 浓度 (W/W%)	设定剂量 (设定值：西罗莫司的施用量)	西罗莫司与初始西罗莫司的剩 余比例 (%)		
			1 个 月	3 个 月	6 个 月
C907	3	0.9 毫克/30 微升/眼	82.8±3.0	56.3	24.5±7.6
C908	3	0.9 毫克/30 微升/眼	86.9±1.8	63.4±18.0	34.4±5.3
C914	3	0.9 毫克/30 微升/眼	91.4±2.8	72.1±4.9	31.6±5.2
C915	3	0.9 毫克/30 微升/眼	82.7±14.3	73.7±6.0	36.3±24.6
C909	3	0.9 毫克/30 微升/眼	94.2±2.3	76.8±2.5	32.8±4.0

[0775] [0776] 表33和图17展示6个月期间涉及配制物C907至C909、C914和C915对于视网膜-脉络膜中西罗莫司浓度的数据。

[0777] 表33(视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度)

医药 组合物 配方	西罗莫司浓 度 (W/W%)	剂量	西罗莫司浓度 (ng/g)		
			1 个 月	3 个 月	6 个 月
C907	3	0.9 毫克/30 微升/眼	780±889	709	196±97.5
C908	3	0.9 毫克/30 微升/眼	263±198	441±73.7	276±55.1
C914	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1693±1653	1015±411	420±590
C915	3	0.9 毫克/30 微升/眼	2877±2668	769±160	393
C909	3	0.9 毫克/30 微升/眼	974±343	744±270	164±40.0

[0778] [0779] 对于配制物C907至C909、C914和C915，以30天间隔测量西罗莫司的血液水平。结果示于图18中。

[0780] 实例12:医药组合物和体内PK研究

[0781] 如表34中制备组合物。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为30mg/g的西罗莫司。

[0782] 表34

	C914
--	------

SRL	3
SAIB	47.5
BB	43.7
EtOH	4.8
VE	1

[0784] 在玻璃体内注射西罗莫司溶液配制物后的兔PK研究：

[0785] 将雄性日本白兔全身麻醉，并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.5%)来麻醉双眼。兔子接受30微升测试配制物的单次双侧玻璃体内注射。施用4周和12周后对兔子实施安乐死。解冻摘除的眼睛，同时冷冻并分离出玻璃体液。使用液相色谱结合串联质谱法测定玻璃体中西罗莫司的量。

[0786] 表35和图19展示3个月期间涉及配制物C914对于在玻璃体液中剩余的西罗莫司量的数据。

[0787] 表35(玻璃体液中西罗莫司的剩余比例)

[0788]	医药组合物配方	西罗莫司浓度(W/W%)	设定剂量 (设定值：西罗莫司的施用量)	西罗莫司与初始西罗莫司的剩余比例(%)		
				1 M	3 M	6 M
	C914	3	0.9 毫克/30 微升/眼	124.2	74.8±1.1	尚未获得

[0789] 表36和图20展示3个月期间涉及配制物C914对于视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度的数据。

[0790] 表36(视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度)

[0791]	医药组合物配方	西罗莫司浓度(W/W%)	剂量	西罗莫司浓度(ng/g)		
				1个月	3个月	6个月
	C914	3	0.9 毫克/30 微升/眼	705	1135±573	尚未获得

[0792] 对于配制物C914，以30天间隔测量西罗莫司的血液水平。结果示于图21中。

[0793] 实例13

[0794] 组合物列于表37中。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为10至35mg/g的西罗莫司。

[0795] 测试物品的准备：

[0796] 将苯甲酸苄酯、乙醇和柠檬酸乙酰基三正丁酯在瓶中称重并充分混合。加入维生素E并混合。以表37中列出的浓度加入西罗莫司，搅拌溶液直至全部溶解。使用0.2μm孔径的无菌过滤器对所得溶液进行无菌过滤。

[0797] 表37

配制物	C1001	C1002	C1003	C1004	C1005	C1006
SRL	3	3	3	3	3.5	1
BB	38.8	39.7	35	81.5	38.6	39.6
EtOH	4.8	4.8	4.8	4.8	4.8	4.9
柠檬酸						
乙酰基三正 丁酯	52.4	52.4	52.4	9.7	52.1	53.5
VE	1	0.1	4.8	1	1	1

[0799] 在玻璃体内注射西罗莫司溶液配制物后的兔PK研究：

[0800] 将雄性日本白兔全身麻醉，并且然后通过在表面上施用盐酸丁氧普鲁卡因滴眼液(0.4%)来麻醉双眼。兔子接受30或50微升的测试配制物的单次双侧玻璃体内注射。经由耳动脉收集血液。施用4周后对兔子实施安乐死。解冻摘出的眼睛，同时冷冻，并分离出玻璃体液和视网膜-脉络膜。使用液相色谱结合串联质谱法测定玻璃体液、视网膜脉络膜和全血中的西罗莫司量。

[0801] 表38展示在1个月期间涉及配制物C1001至C1006对于玻璃体液中剩余的西罗莫司量的数据。

[0802] 表38(玻璃体液中西罗莫司的剩余比例)

医药组合物 配方	西罗莫司浓 度 (W/W%)	剂量	西罗莫司与初始西罗莫司的剩余 比例 (%)		
			1 M	3 M	6 M

C1001	3	0.9 毫克/30 微升/眼	79.1±9.6	尚未获得
C1002	3	0.9 毫克/30 微升/眼	78.9±10.8	尚未获得
C1003	3	0.9 毫克/30 微升/眼	73.6±7.9	尚未获得
C1005	3.5	1.05 毫克/30 微升/眼	82.4±9.4	尚未获得
C1006	1	0.3 毫克/30 微升/眼	78.4±8.5	尚未获得
C1001	3	0.9 毫克/30 微升/眼	83.4±3.2	尚未获得
C1001	3	1.5 毫克/50 微升/眼	90.5±10.0	尚未获得
C1004	3	0.9 毫克/30 微升/眼	88.3±30.3	尚未获得

[0805] 表39展示1个月期间涉及配制物C1001至C1006对于视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度的数据。

[0806] 表39(视网膜-脉络膜中的西罗莫司浓度)

医药 组合物 配方	西罗莫司 浓度 (W/W%)	剂量	西罗莫司浓度 (克/克)		
			1 M	3 M	6 M
C1001	3	0.9 毫克/30 微升/眼	0.792±0.979	尚未获得	
C1002	3	0.9 毫克/30 微升/眼	1.42	尚未获得	
C1003	3	0.9 毫克/30 微升/眼	3.77±2.89	尚未获得	
C1005	3.5	1.05 毫克/30 微升/眼	1.54±1.74	尚未获得	
C1006	1	0.3 毫克/30 微升/眼	1.88±1.55	尚未获得	
C1001	3	0.9 毫克/30 微升/眼	2.33±1.47	尚未获得	
C1001	3	1.5 毫克/50 微升/眼	2.52±1.70	尚未获得	
C1004	3	0.9 毫克/30 微升/眼	6.16	尚未获得	

[0808] 测量配制物C1001至C1006的西罗莫司的血液水平。结果示于表40中。

[0809] 表40(全血中的西罗莫司浓度(ng/mL))

配制物	西罗莫司浓度(W/W%)	剂量	西罗莫司浓度(ng/mL)						
			0.083天	1天	3天	7天	14天	28天	57天
[0810]	C1001	3	0.9毫克/30微升/眼 0.487±0.083	0.905±0.597	0.437±0.488	0.366±0.185	0.228±0.052	0.389±0.191	0.752±0.129
	C1002	3	0.9毫克/30微升/眼 0.713±0.292	1.18±0.70	0.491±0.077	0.423±0.150	0.231±0.237	0.456±0.157	0.680±0.440
	C1003	3	0.9毫克/30微升/眼 0.731±0.430	0.910±0.432	0.691±0.281	0.391±0.201	0.383±0.210	0.548±0.151	0.728±0.224
	C1005	3.5	1.05毫克/30微升/眼 0.873±0.248	0.994±0.856	0.526±0.273	0.402±0.161	0.461±0.137	0.530±0.136	0.776±0.332
	C1006	1	0.3毫克/30微升/眼 0.367±0.314	0.491±0.186	0.239±0.067	0.271±0.057	0.168±0.031	0.142±0.096	0.255±0.084
	C1001	3	0.9毫克/30微升/眼 0.991±0.107	1.10±0.02	0.541±0.116	0.539±0.046	0.403±0.047 ^a	0.563±0.098	0.799±0.101 ^b

[0811]	C1001	3	1.5毫克/50微升/眼 0.933±0.652	2.60±0.46	1.19±0.14	0.964±0.483	0.658±0.404 ^a	0.760±0.339	1.02±0.58 ^b
	C1004	3	0.9毫克/30微升/眼 1.02±0.25	2.02±0.37	0.689±0.308	0.520±0.145	0.321±0.067 ^a	0.389±0.102	0.559±0.024 ^b

[0812] a:15天

[0813] b:56天

[0814] 实例14:医药组合物

[0815] 如表41制备组合物。赋形剂的量以重量份表示。医药组合物含有浓度为30mg/g的西罗莫司。

[0816] 表41

	C1101	C1102	C1103
SRL	3	3	3
SAIB	9.7	9.7	1
BB	38.8	38.8	43.2
EtOH	4.8	4.8	4.8
PLXM	1	1	0.5
VE	1	1	1
Lauroglycol 90	41.7	-	-
Ceraphyl 30	-	41.7	-
Labrafac PG	-	-	46.5

[0818] 实例15:SAIB/维生素E混合物

[0819] SAIB/维生素E混合物的制备:

[0820] 将SAIB溶解在维生素E中(以表42中所示的重量比),并将混合物混合至均匀。

[0821] 密度测试:

[0822] 将约2mL的混合物注入密度计中以测量25℃下混合物的密度。

[0823] 如表42所示,密度根据SAIB:维生素E的重量比而增加。此外,如图22所示,SAIB:维生素E的重量比与25℃下的密度呈线性相关。根据线性近似方程,

[0824] 密度(25°C) = 0.0016 × (SAIB:维生素E的重量比) + 0.9445,

[0825] 当密度为1时, SAIB:维生素E的重量比约为34.7%。因此,当SAIB:维生素E的重量比低于约34.7%时,混合物可在水中漂浮。

[0826] 玻璃体液的密度略高于水(约1.0053g/ml),并通常在体温(37°C)而不是25°C下。将包括SAIB和维生素E的本发明长效配制物注射到玻璃体液中并释放API和其它赋形剂。在释放时间结束时,长效制剂主要由SAIB、维生素E和API组成,因为已释放几乎所有其它赋形剂。如果在长效配制物中SAIB:维生素E的重量比低于约38%,那么长效制剂在玻璃体液中可漂浮,从而引起患者不适。

[0827] 表42

混合物样品 编号	SAIB:维生 素E的重量比 (%)	维生 素E:SAIB 的重 量比 (%)	总计 (%)	在 25°C 下的密度 (g/cm ²)
1	0	100	100	0.9462
2	10	90	100	0.9588
3	25	75	100	0.9859
4	40	60	100	1.0049
5	50	50	100	1.0283

[0829] 实例16:醋酸氟轻松配制物

[0830] 在表43中所列的组合物通过向媒剂添加3w/w%的氟轻松制备。所得配制物是含有一些过量固体的溶液。表43中的赋形剂的量以重量份表示。

[0831] 表43. 媒剂内醋酸氟轻松的配方

[0832]

	C1721	C1722	C1723
氟轻松	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

[0833] 氟轻松配制物的体外释放测试:

[0834] 使用具有23G针的1mL EXEL注射器将50μL配制物注射到5mL释放介质(含0.2%SDS的PBS,在37°C下平衡)中。将样品放置在37°C下以50rpm旋转的轨道振荡器上。在每个时间点,抽取4.5mL媒剂并用新鲜的4.5mL置换。在取样期间,小心不要接触药物长效制剂。通过HPLC分析样品以测定氟轻松的浓度。一式三份地制备样品。氟轻松配制物的释放曲线示于图23中。

[0835] 实例17:曲安西龙配制物

[0836] 在表44中所列的组合物通过向媒剂添加3w/w%的曲安西龙制备。所得配制物是含有一些过量固体的溶液。表44中的赋形剂的量以重量份表示。

[0837] 表44. 媒剂中曲安西龙的配方

[0838]

	C1724	C1725	C1726
曲安西龙	3	3	3
SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

[0839] 曲安西龙配制物的体外释放测试：

[0840] 使用具有23G针的1mL EXEL注射器将50μL配制物注射到5mL释放介质(含0.2%SDS的PBS,在37℃下平衡)中。将样品放置在37℃下以50rpm旋转的轨道振荡器上。在每个时间点,抽取4.5mL媒剂并用新鲜的4.5mL置换。在取样期间,小心不要接触药物长效制剂。通过HPLC分析样品,以测定曲安西龙的浓度。一式三份地制备样品。曲安西龙配制物的释放曲线示于图24中。

[0841] 实例18:布洛芬配制物

[0842] 在表45中所列的组合物通过向媒剂加入3w/w%布洛芬制备。所得配制物是澄清溶液。表45中赋形剂的量以重量份表示。

[0843] 表45. 媒剂中布洛芬的配方

[0844]

	C1727	C1728	C1729
布洛芬	3	3	3

[0845]

SAIB	48	1	10
BB	45	45	40
EtOH	5	5	5
PLXM	1	1	-
PEG400	-	-	44
VE	1	1	1
TEC	-	47	-

[0846] 布洛芬配制物的体外释放测试：

[0847] 使用具有23G针的1mL EXEL注射器将50μL配制物注射到5mL释放介质(含0.2%SDS的PBS,在37℃下平衡)中。将样品放置在37℃下以50rpm旋转的轨道振荡器上。在每个时间点,抽取4.5mL媒剂并用新鲜的4.5mL置换。在取样期间,小心不要接触药物长效制剂。通过HPLC分析样品,以测定布洛芬的浓度。一式三份地制备样品。布洛芬配制物的释放曲线示于图25中。

[0848] 在前述实例中公开并在本公开内容中教示的所有组合物(药物和媒剂)可用于临床前和/或临床研究,包括体外研究、动物研究和/或临床研究,其中任何一种都可以涉及例如性质(例如药物释放速率)、药代动力学、药效动力学、毒理学、安全性和/或功效。所述组合物可以治疗性地用于人类(临床用途)或动物(兽医用途),需要这类治疗的人或动物中。

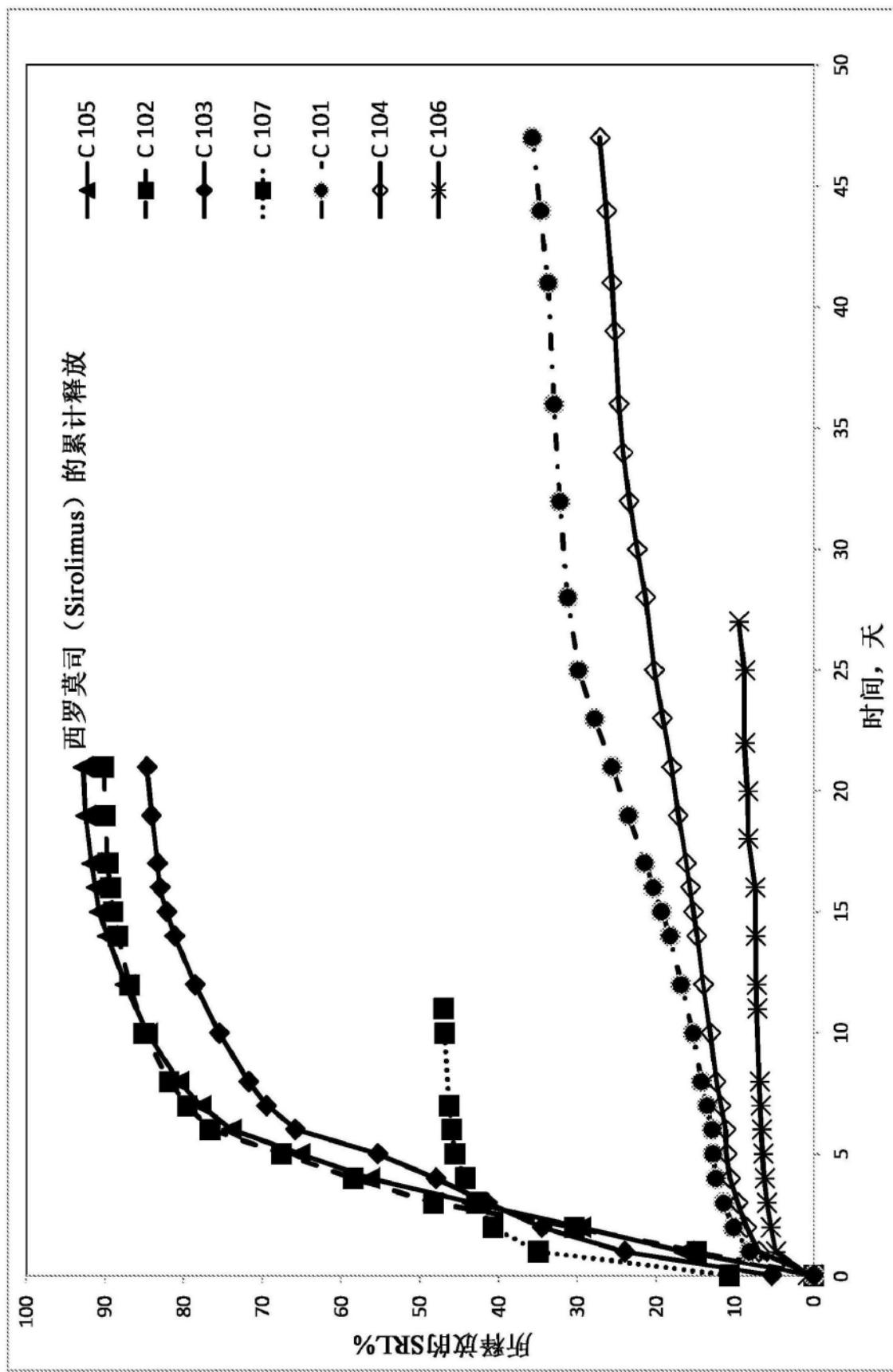


图1a

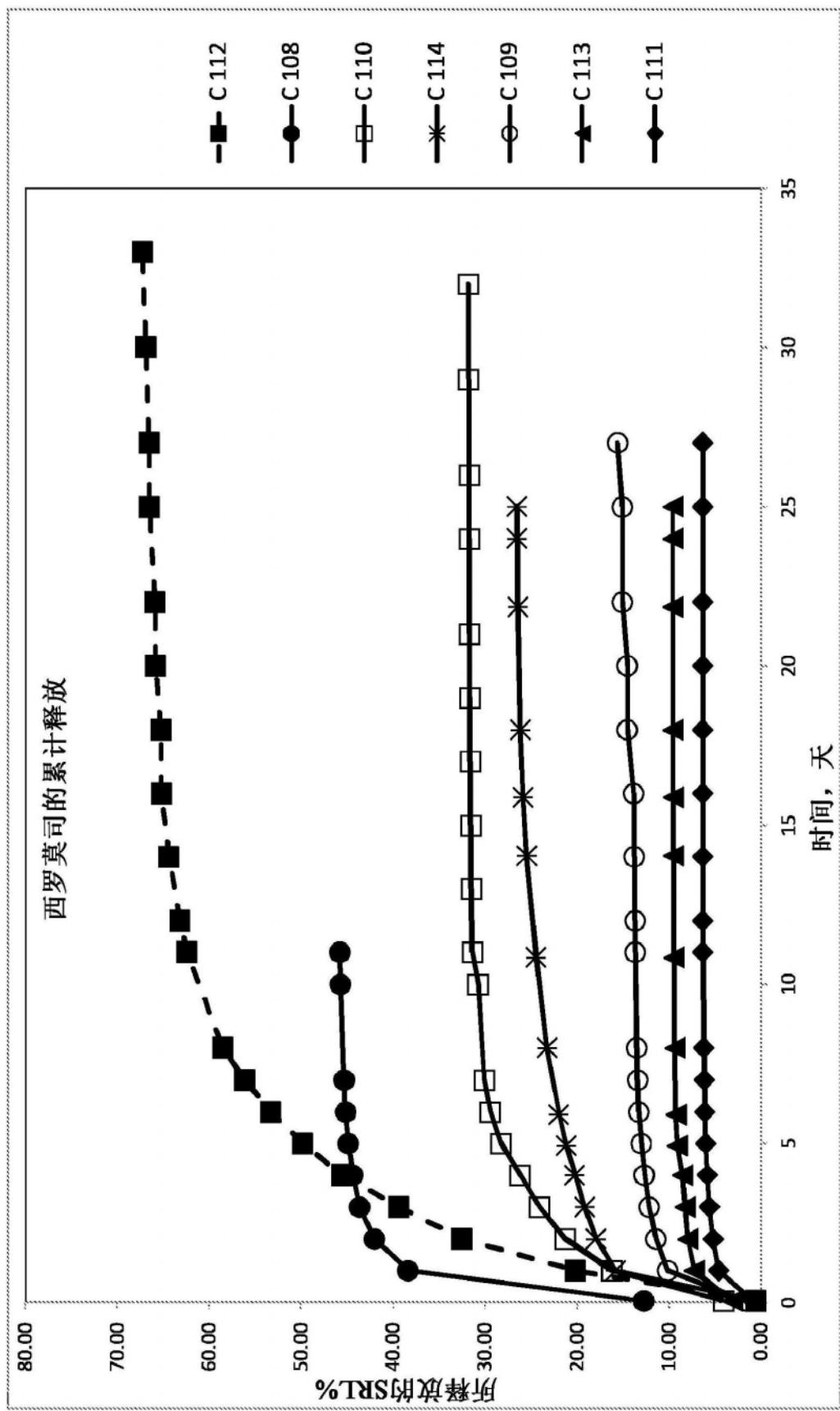


图1b

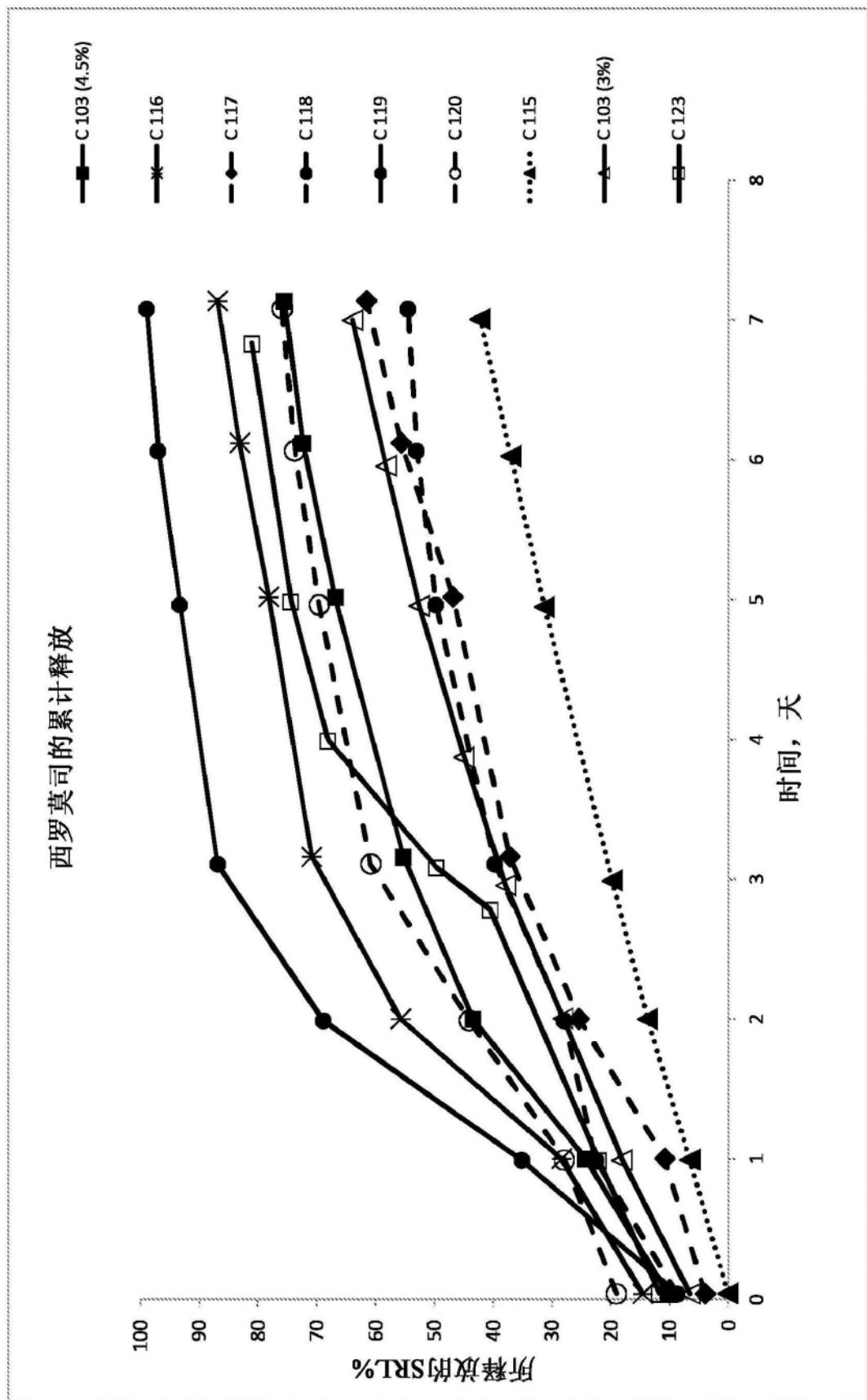


图1c

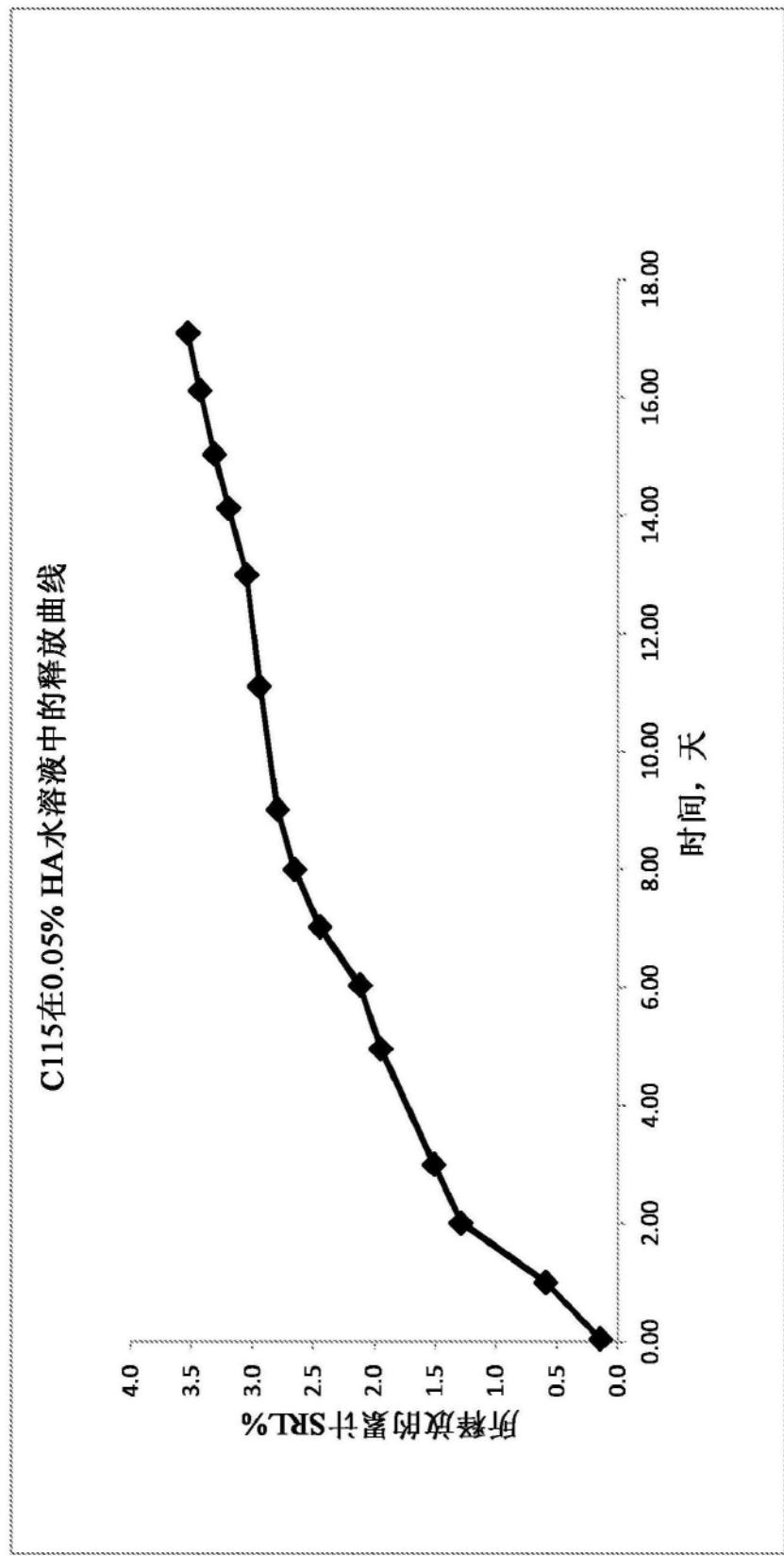


图2

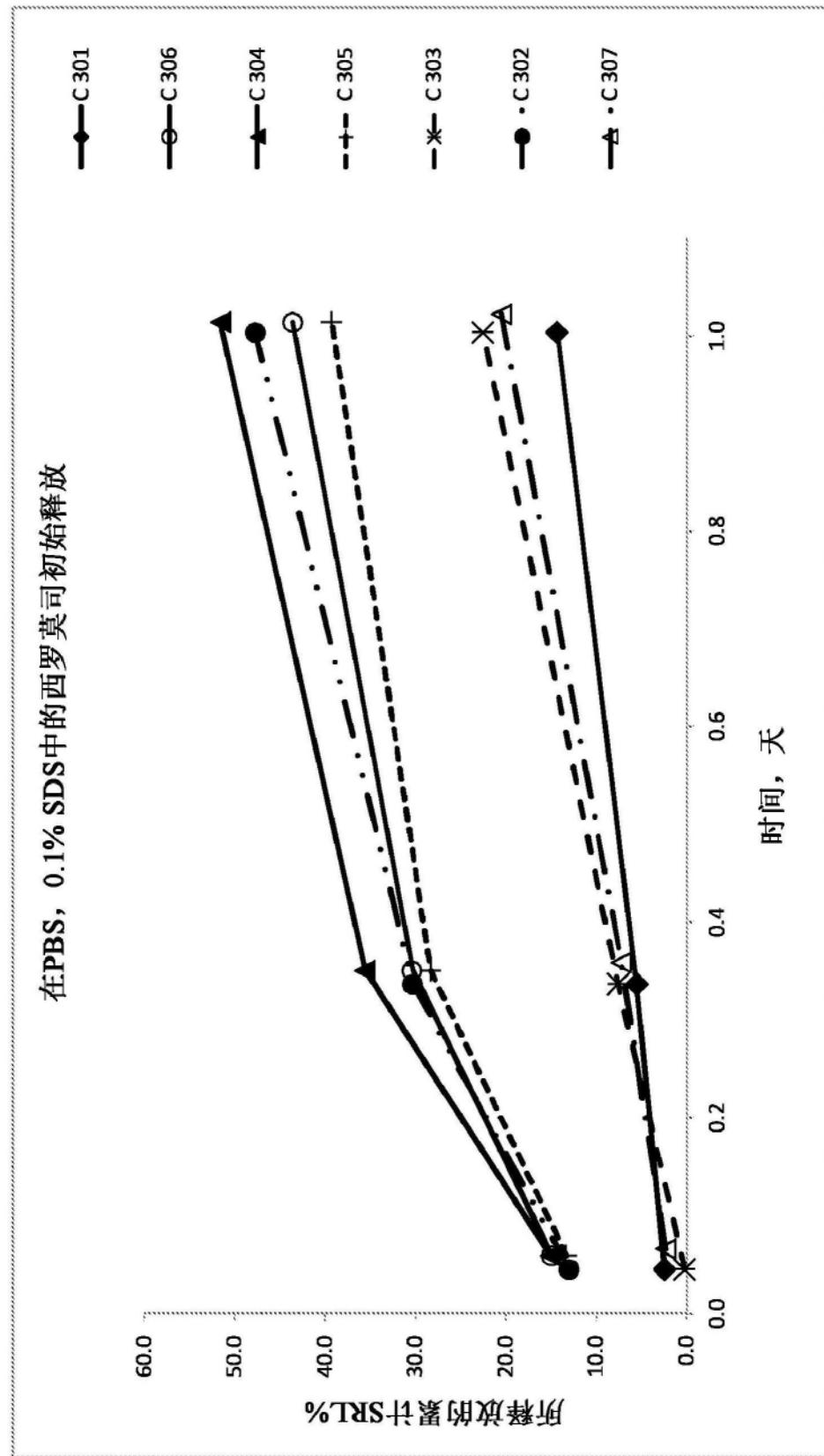


图3

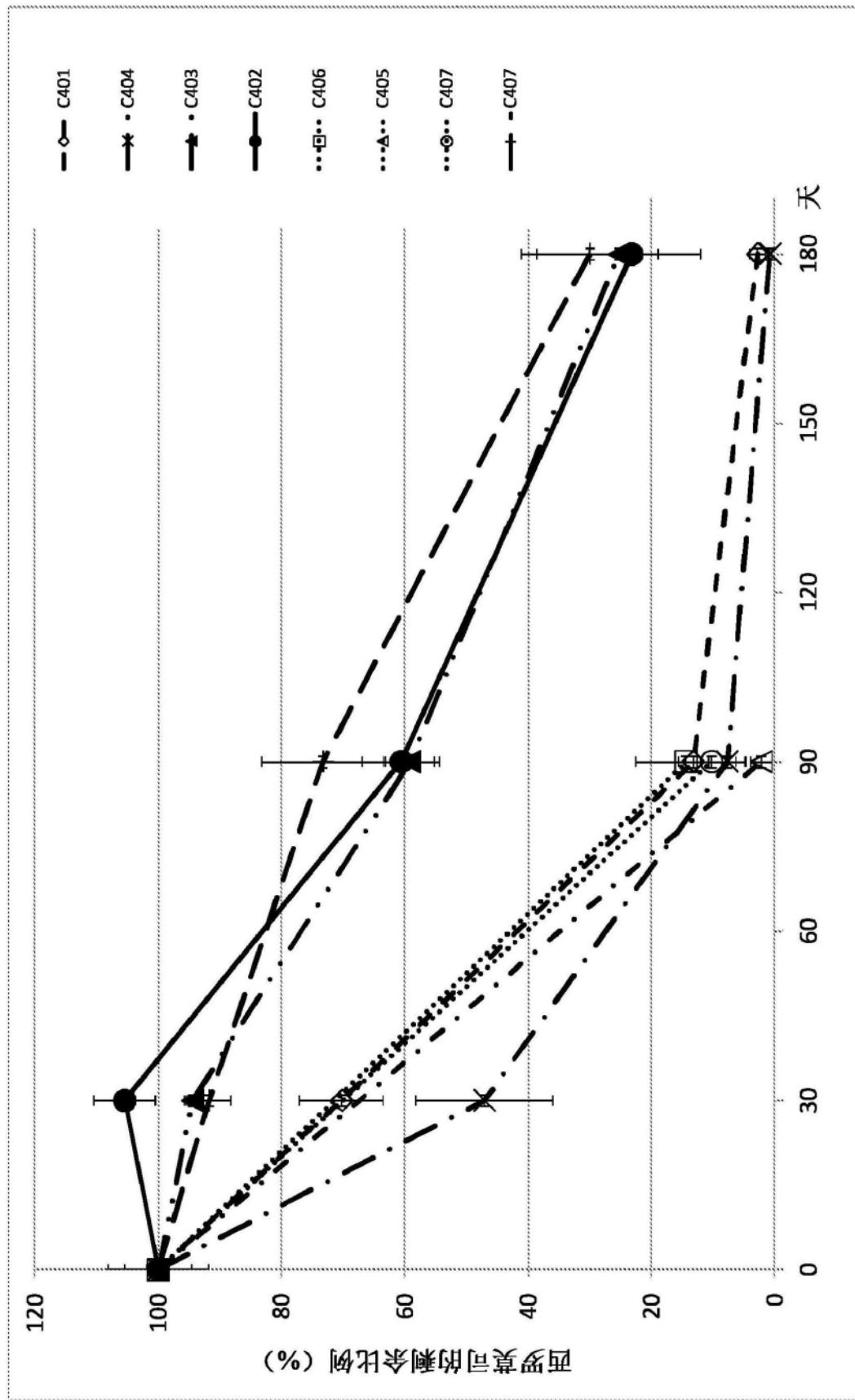


图4

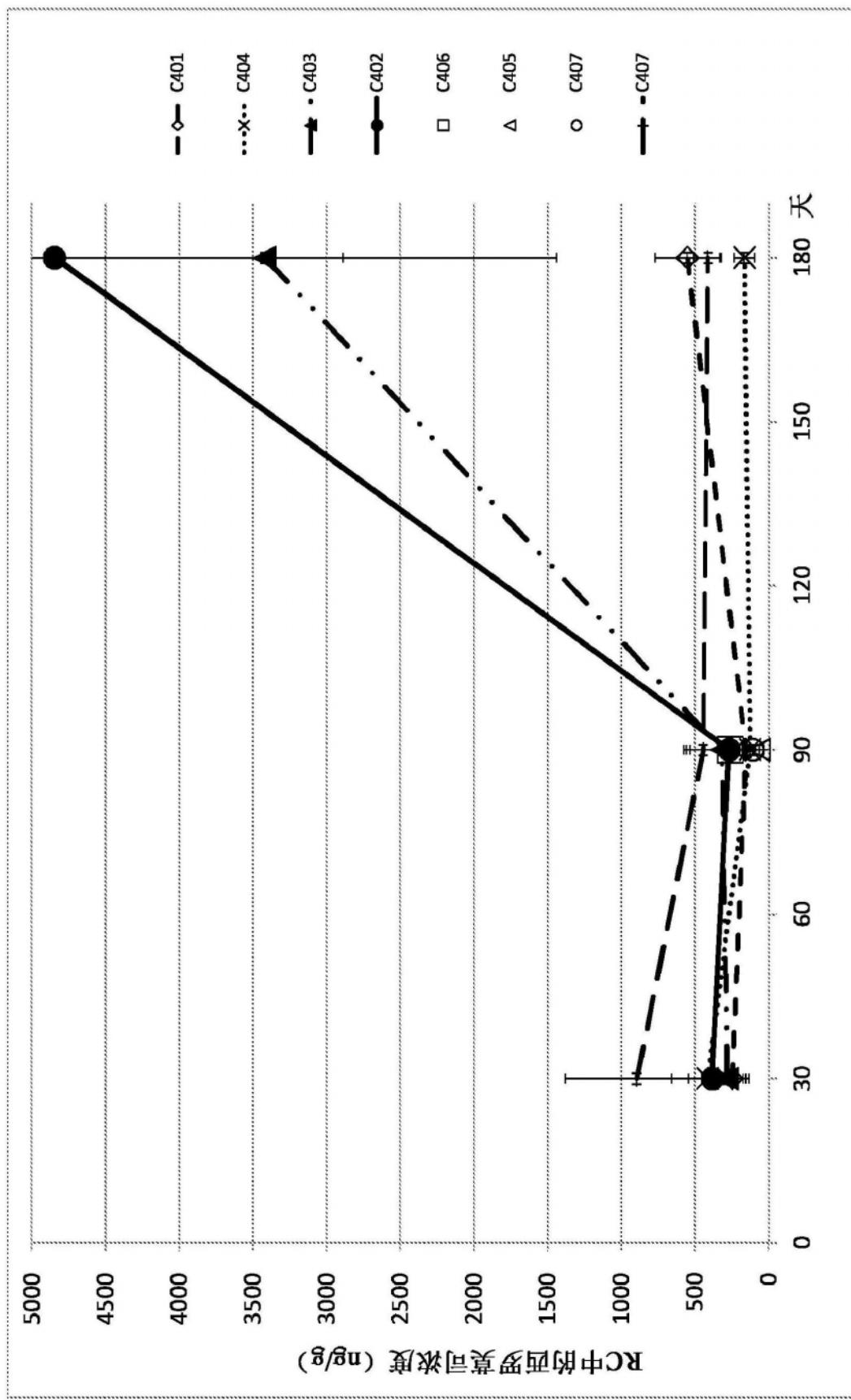


图5

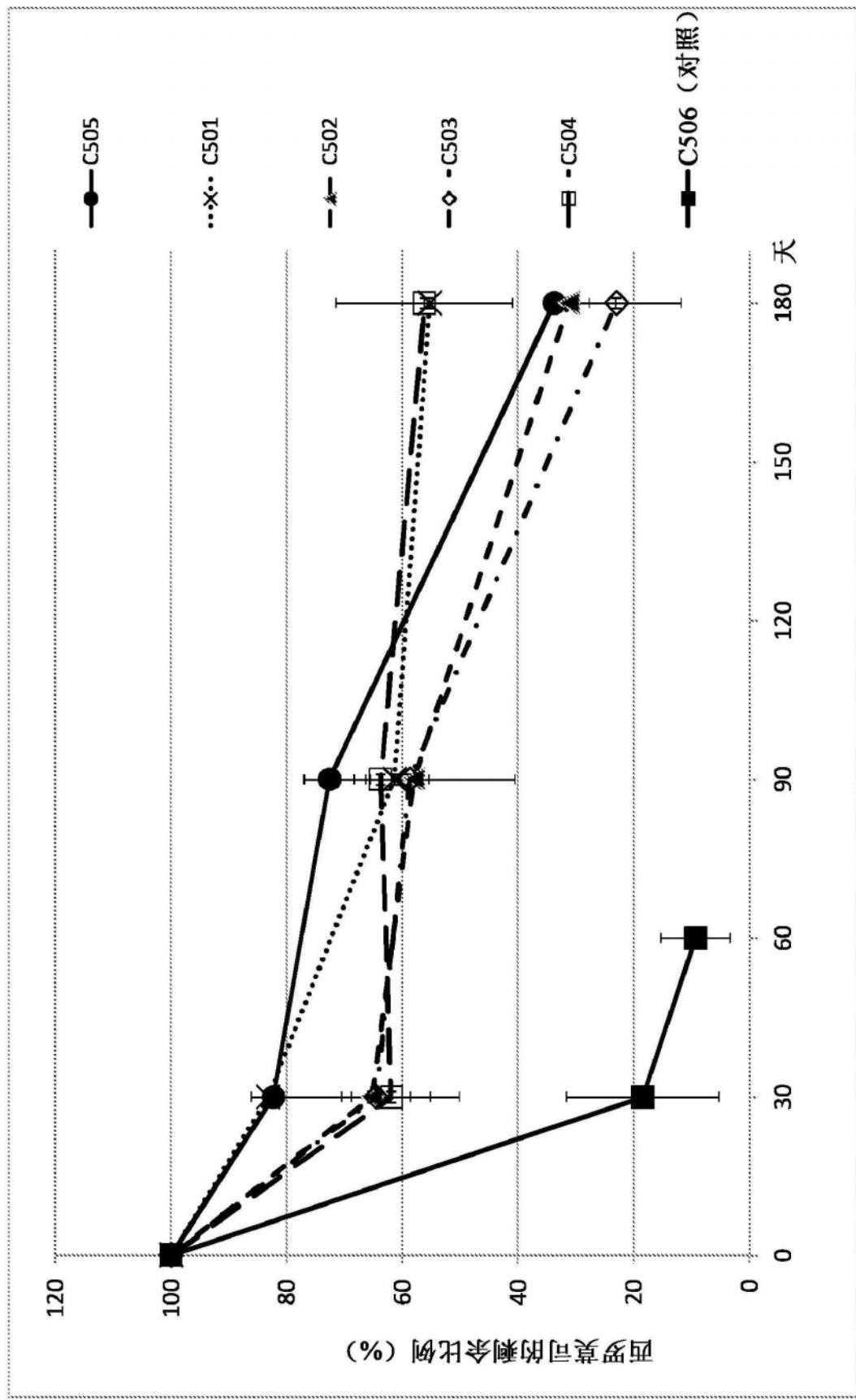


图6

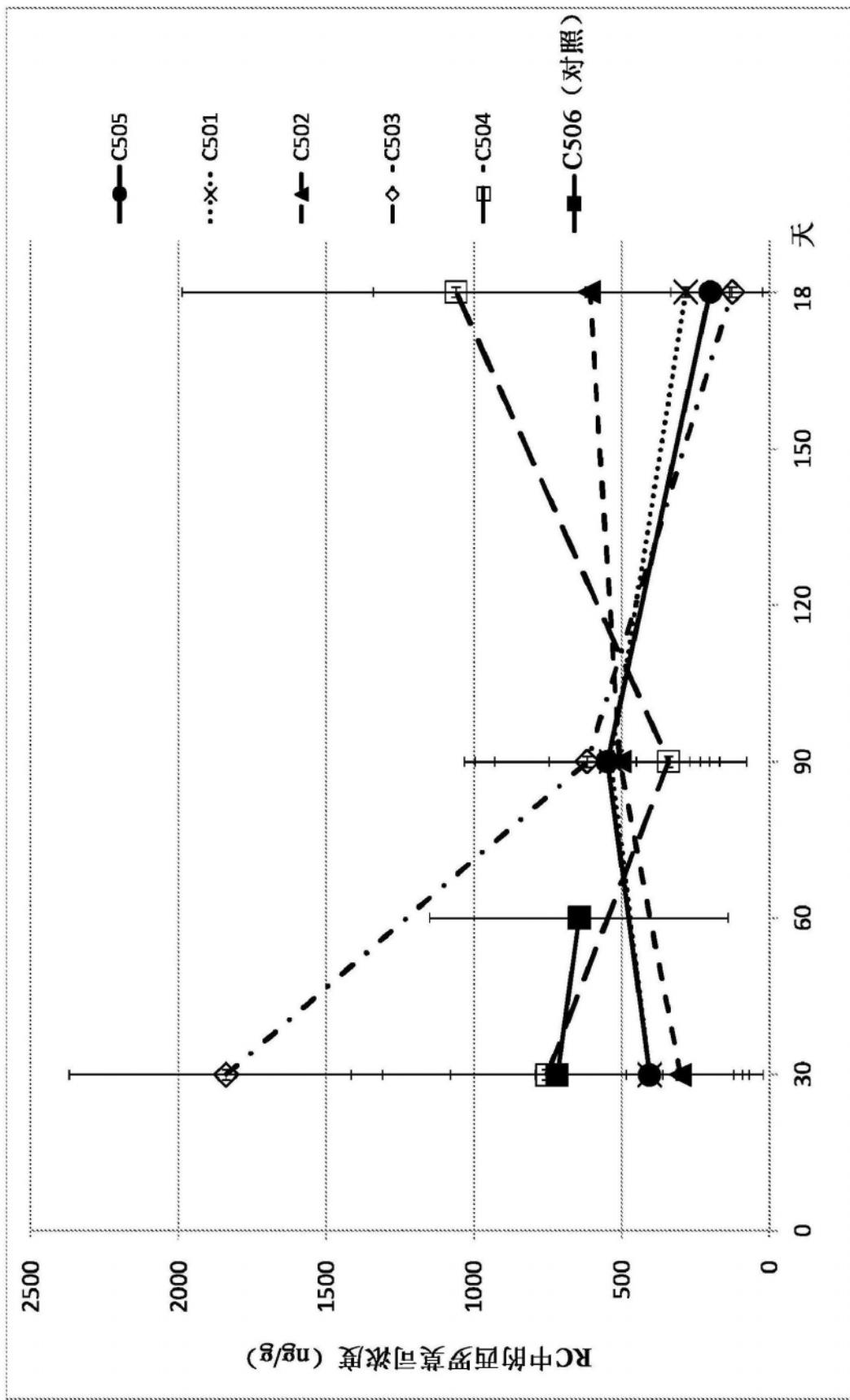


图7

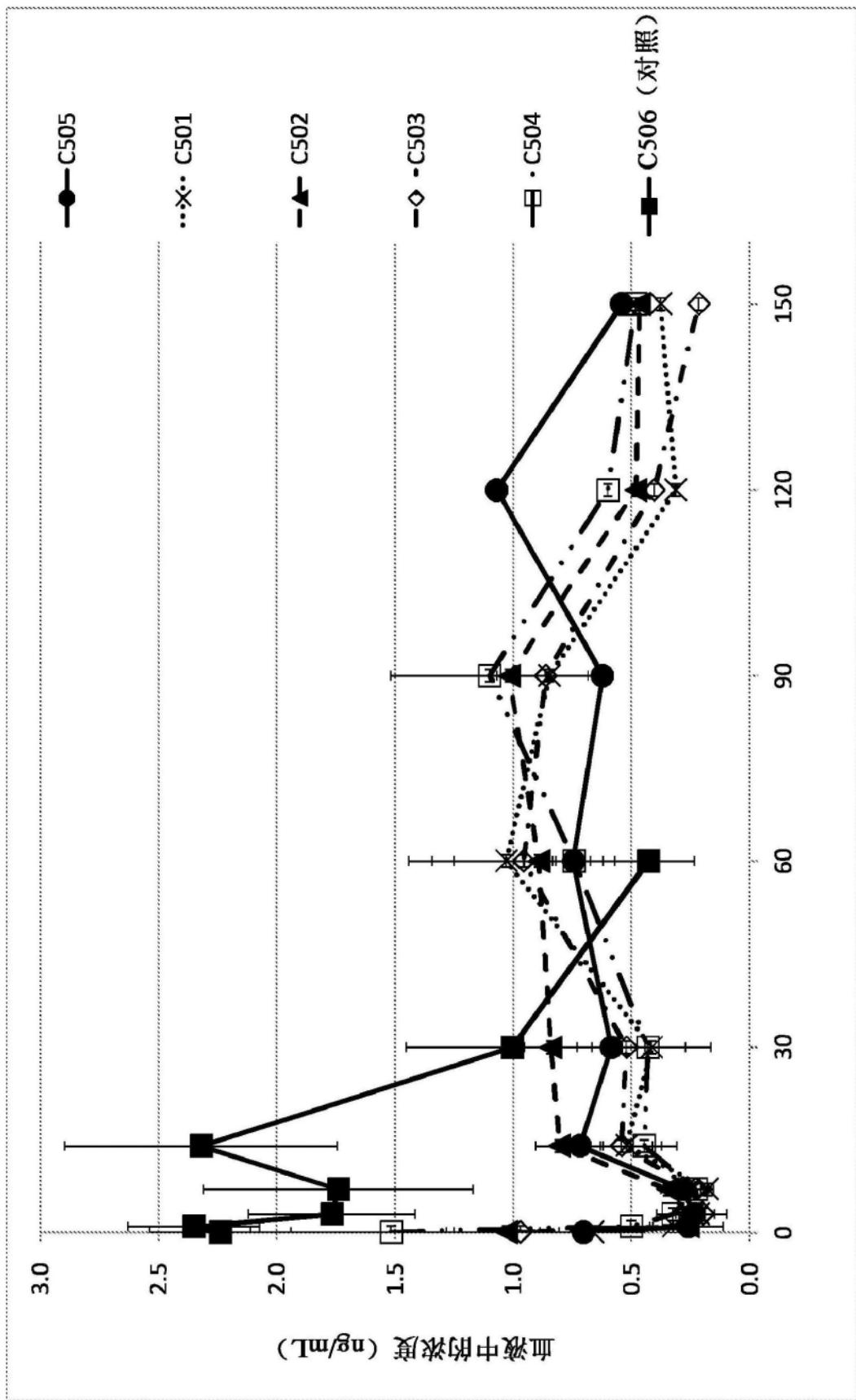


图8

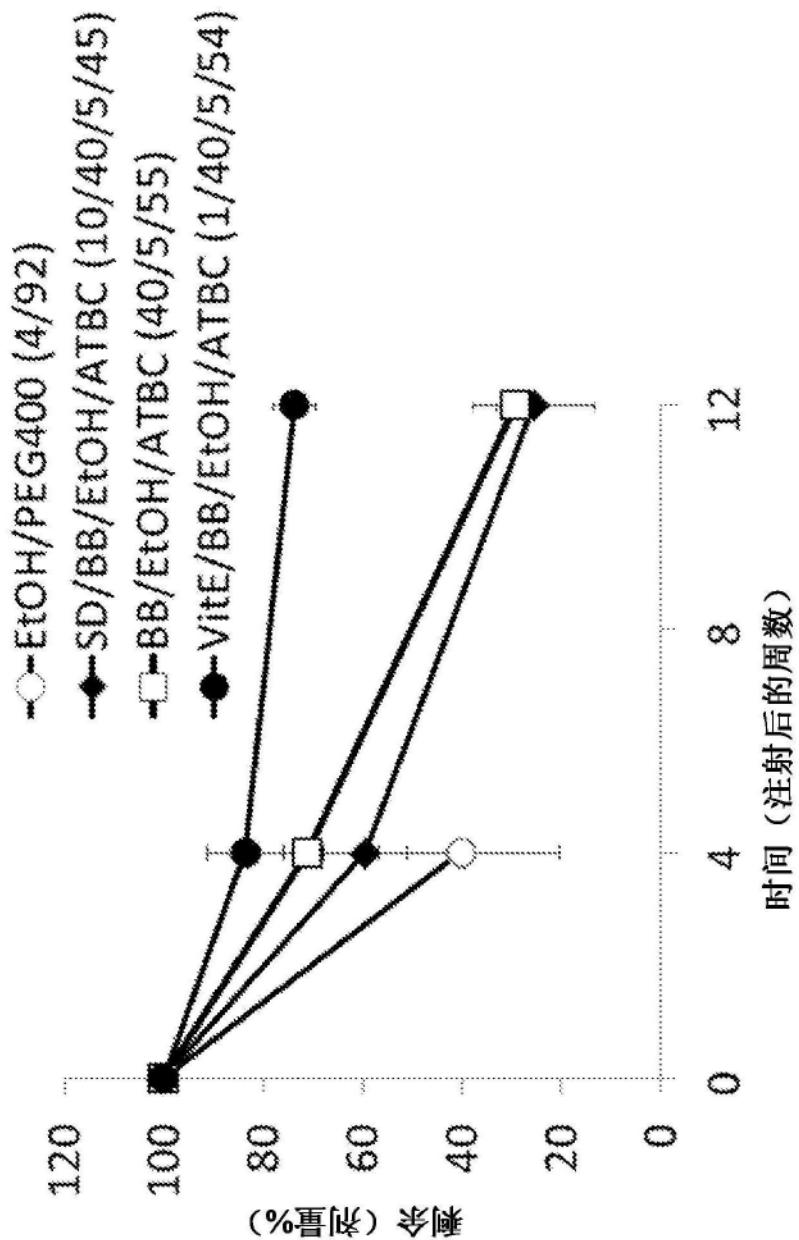


图9

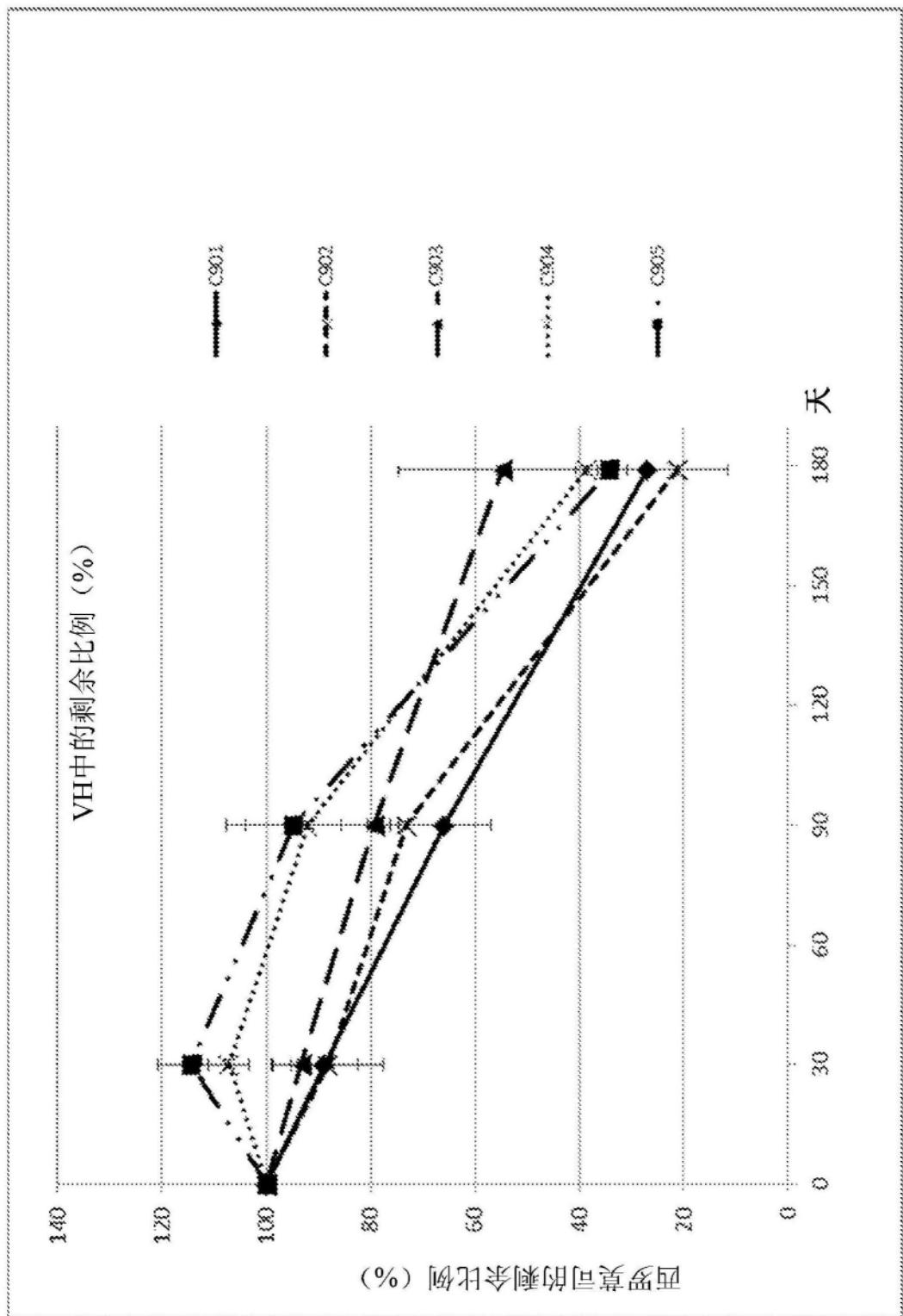


图10

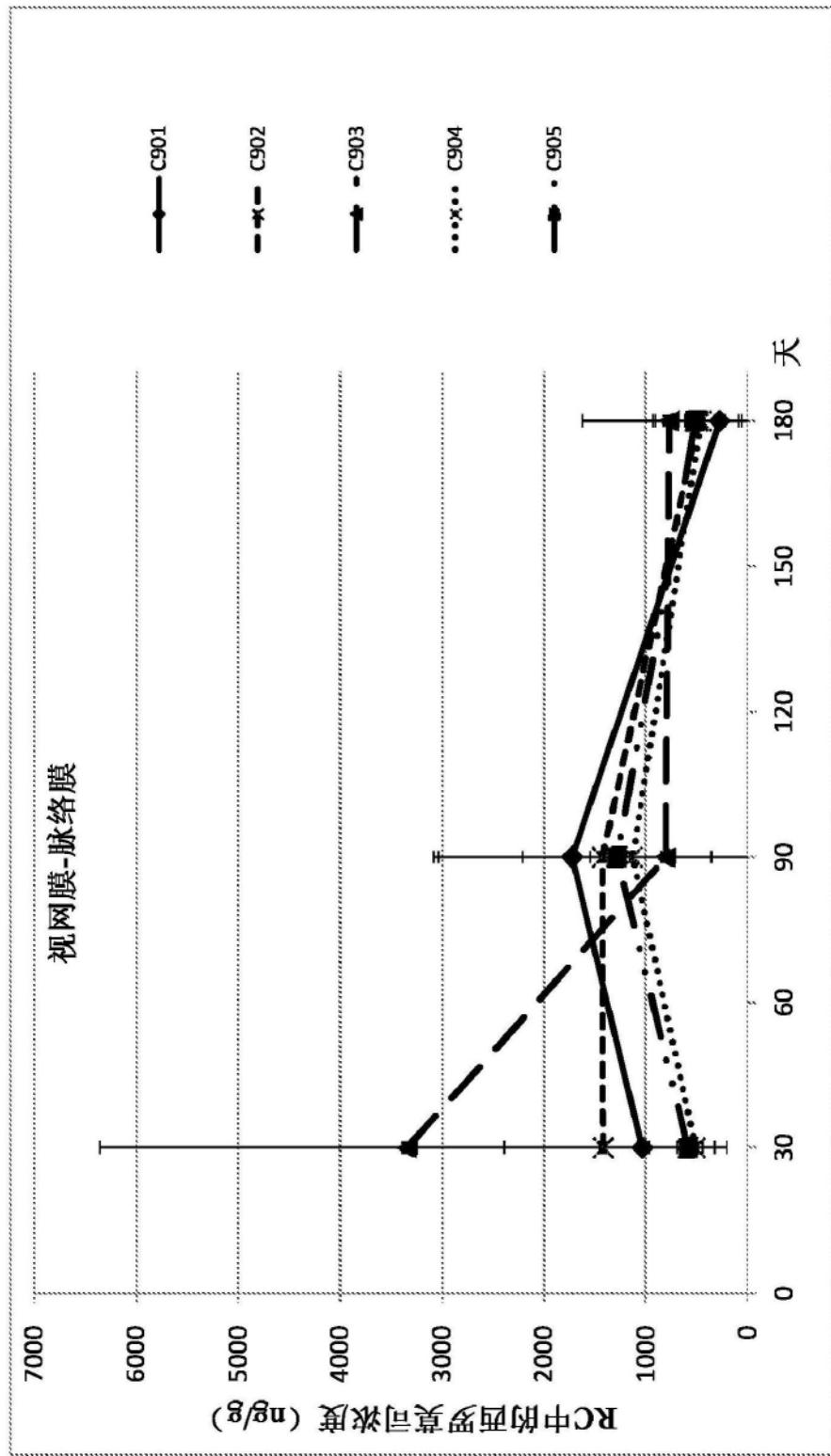


图11

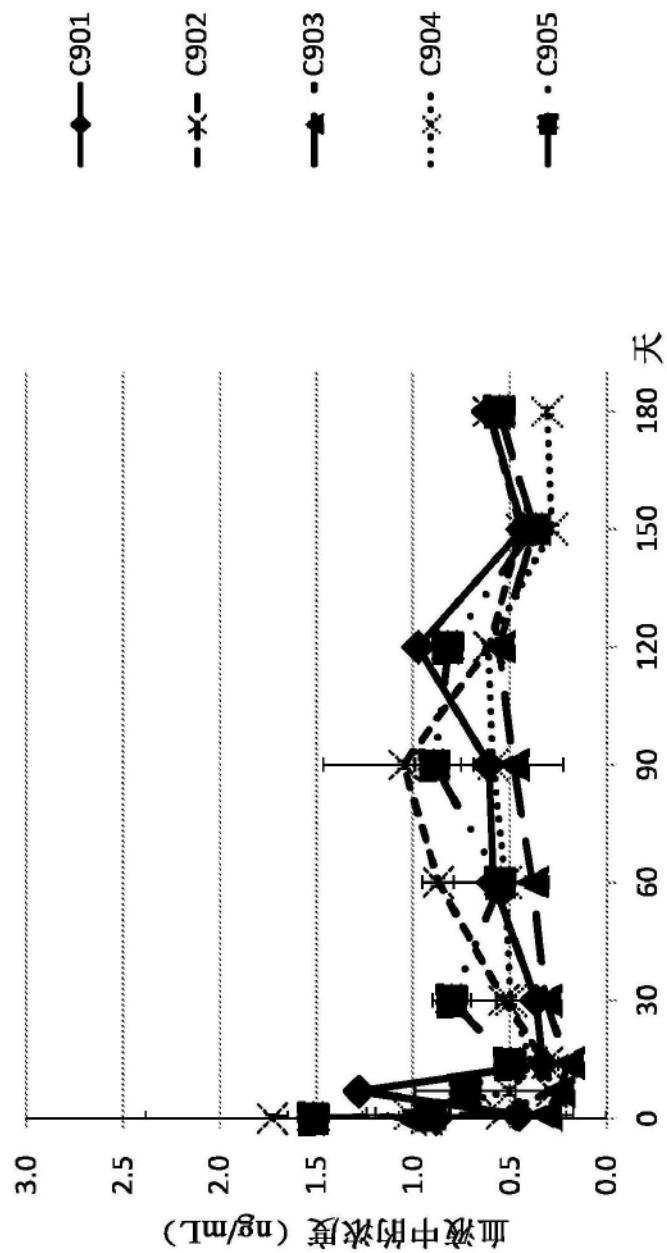


图12

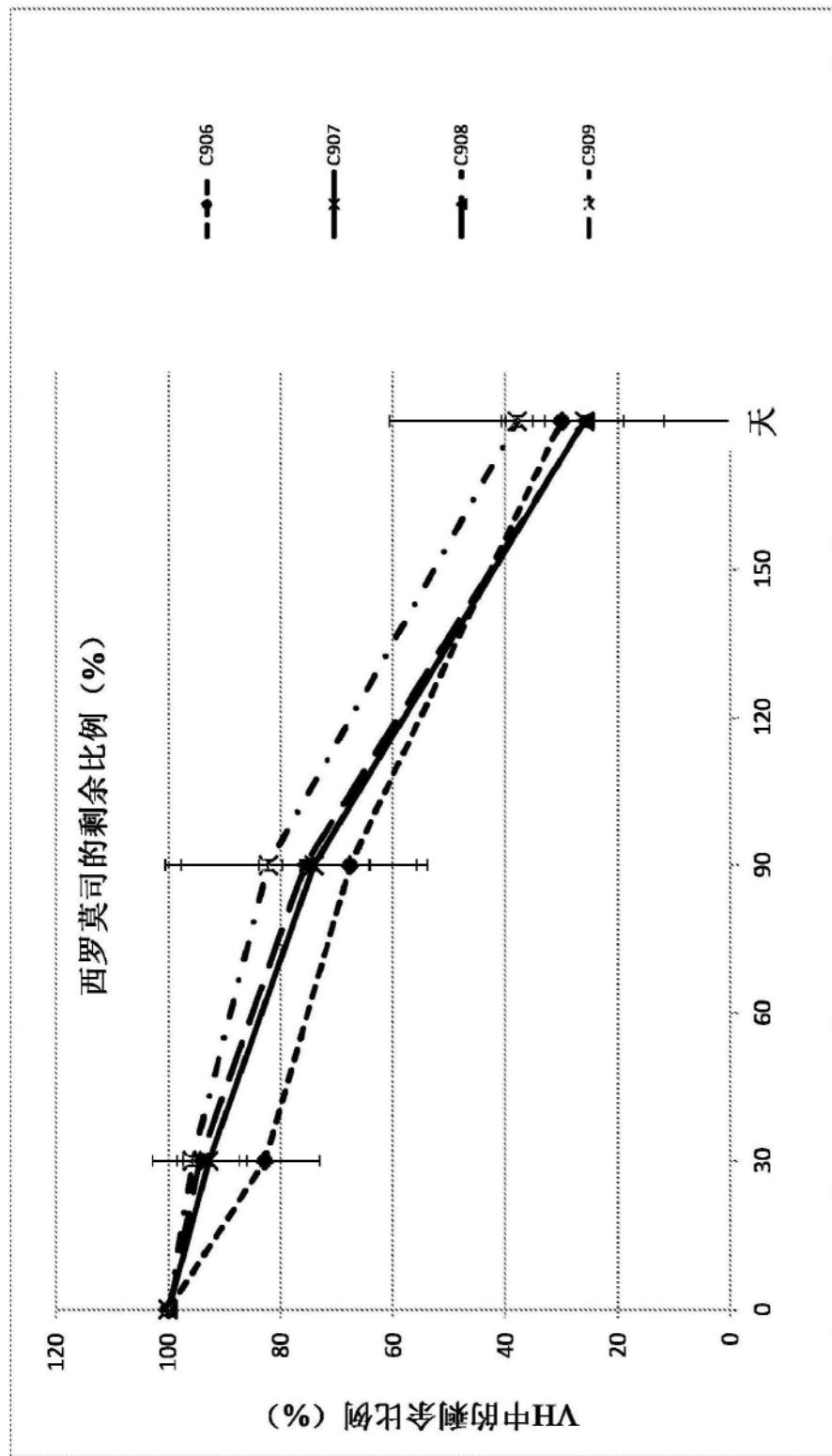


图13

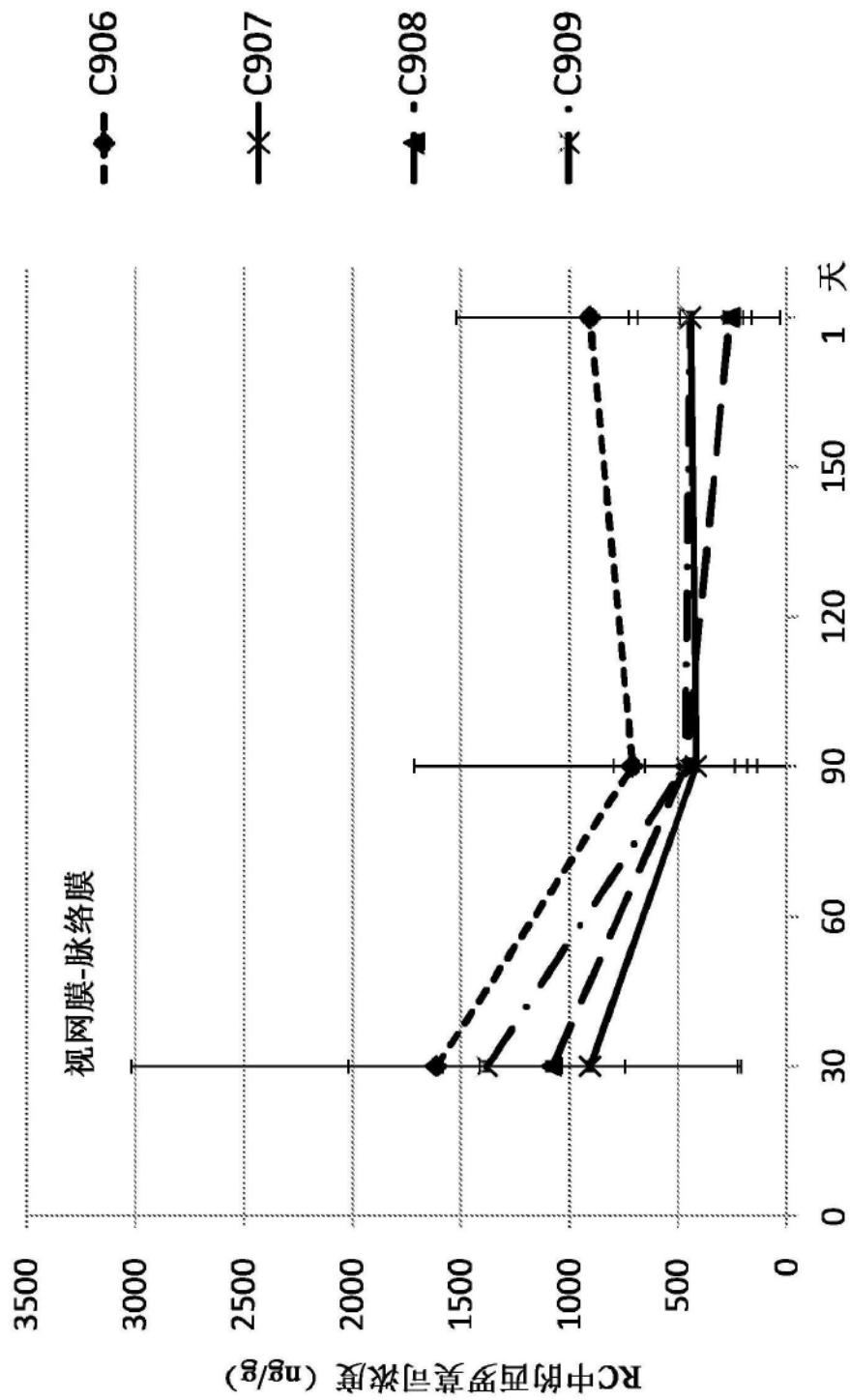


图14

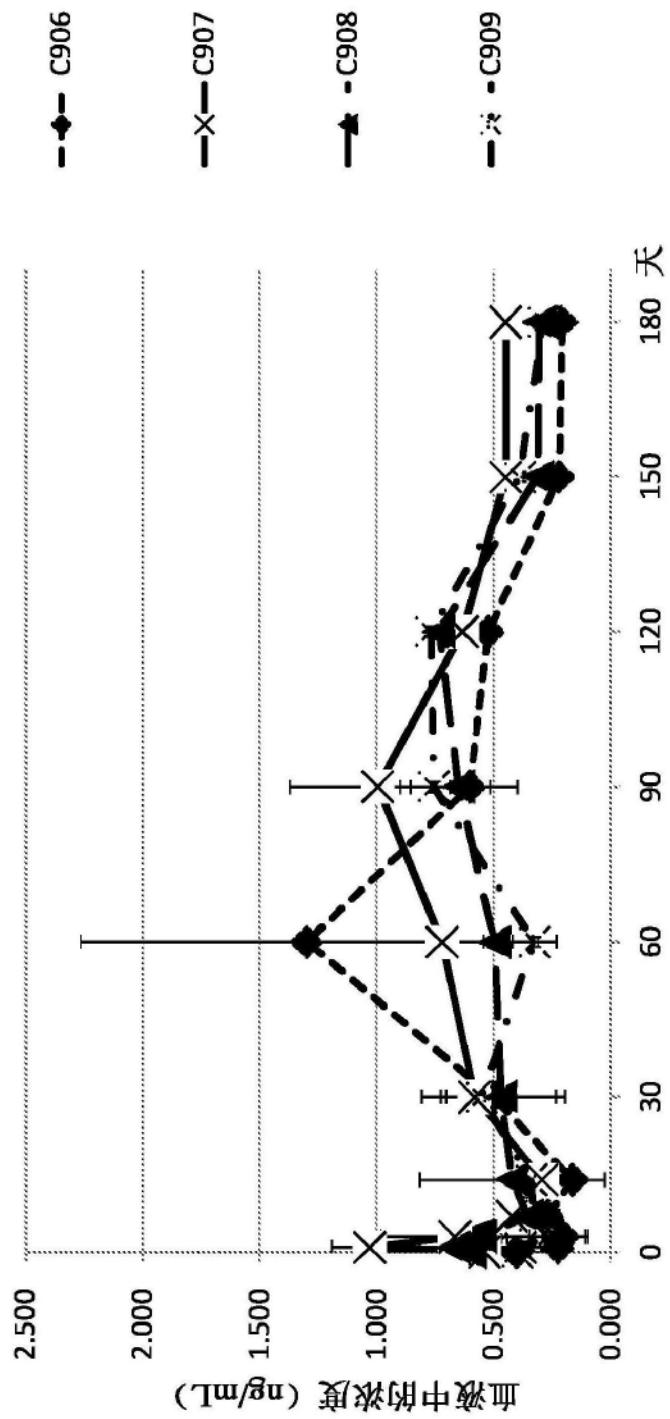


图15

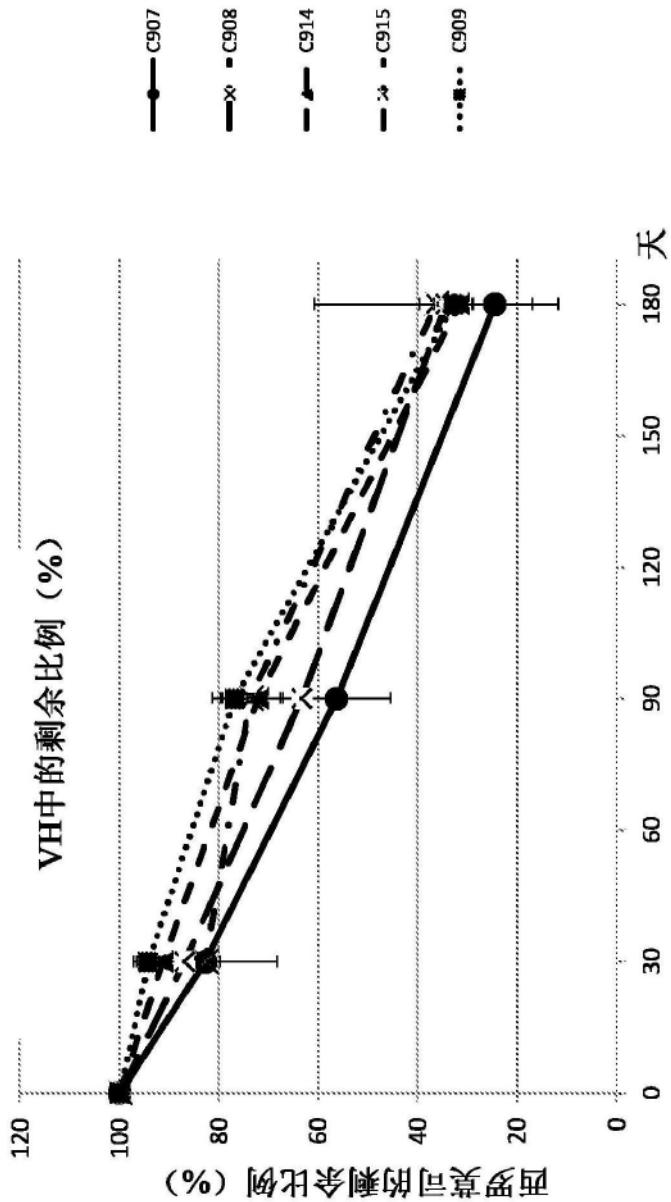


图16

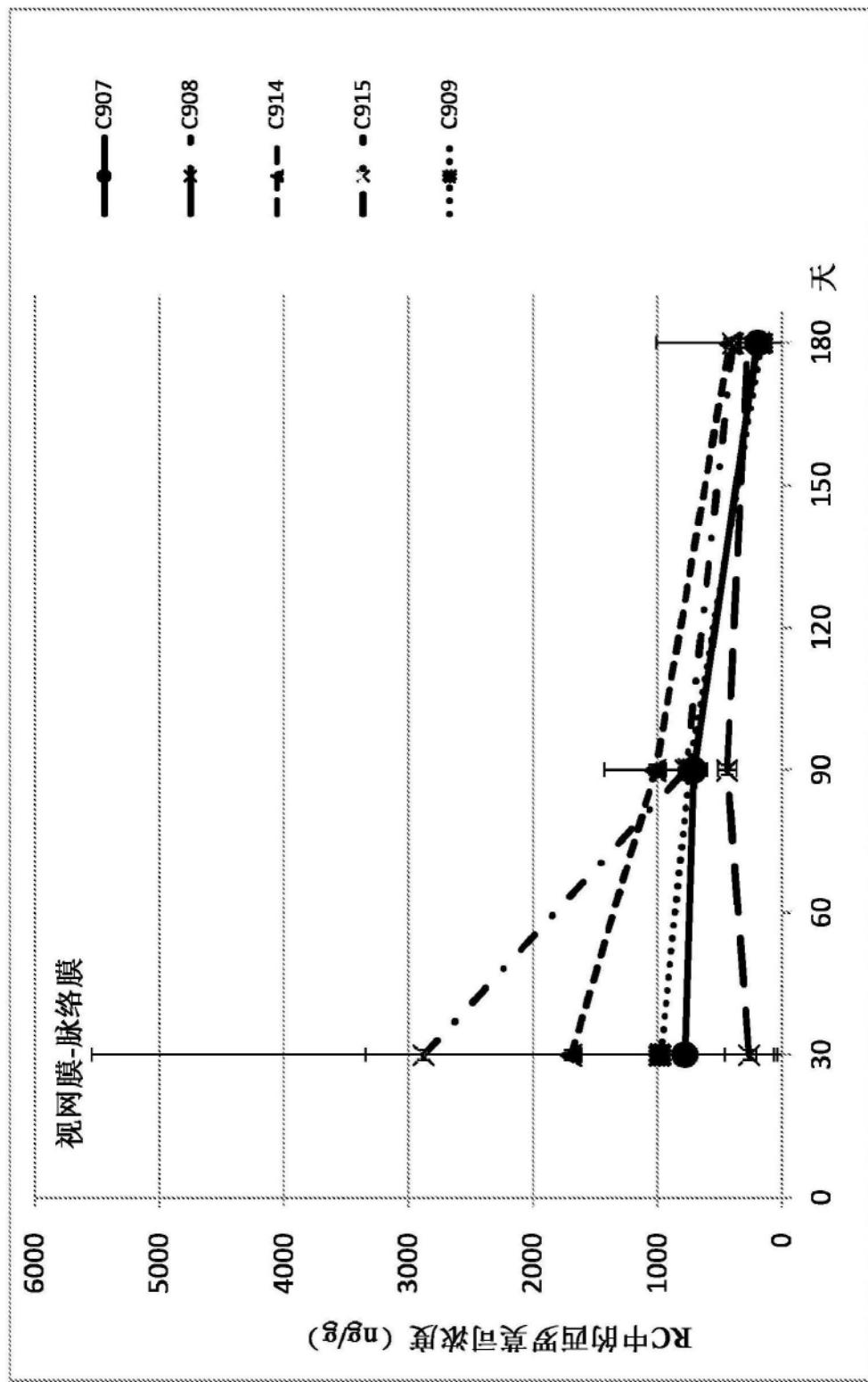


图17

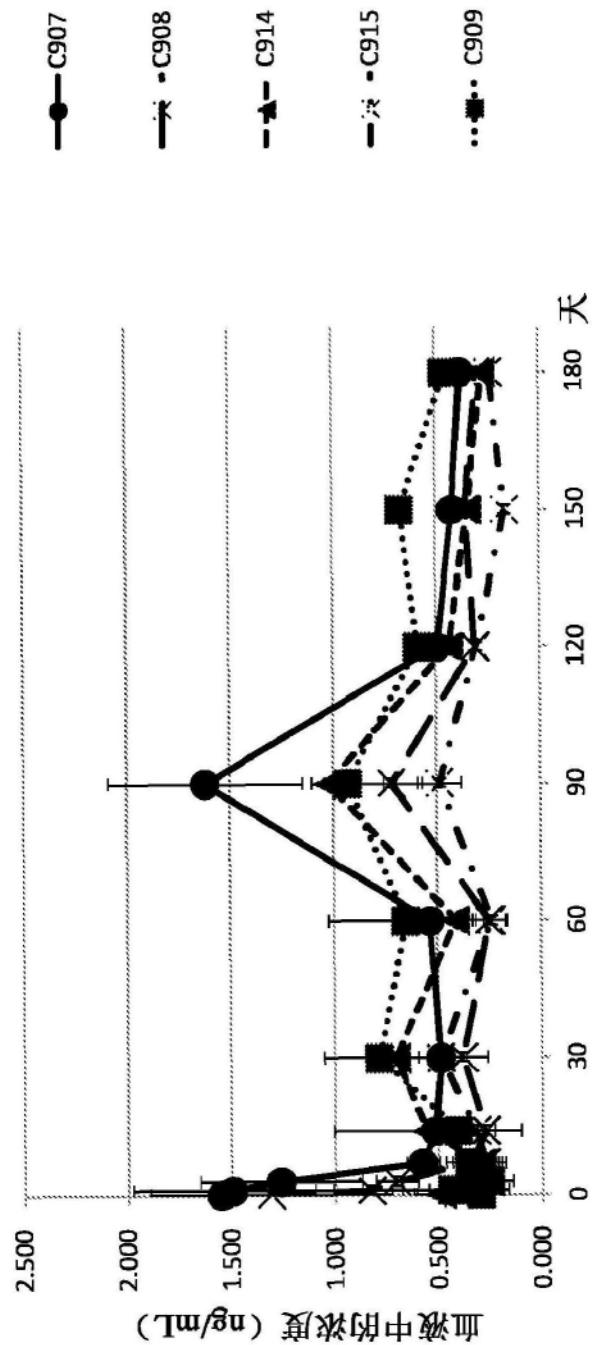


图18

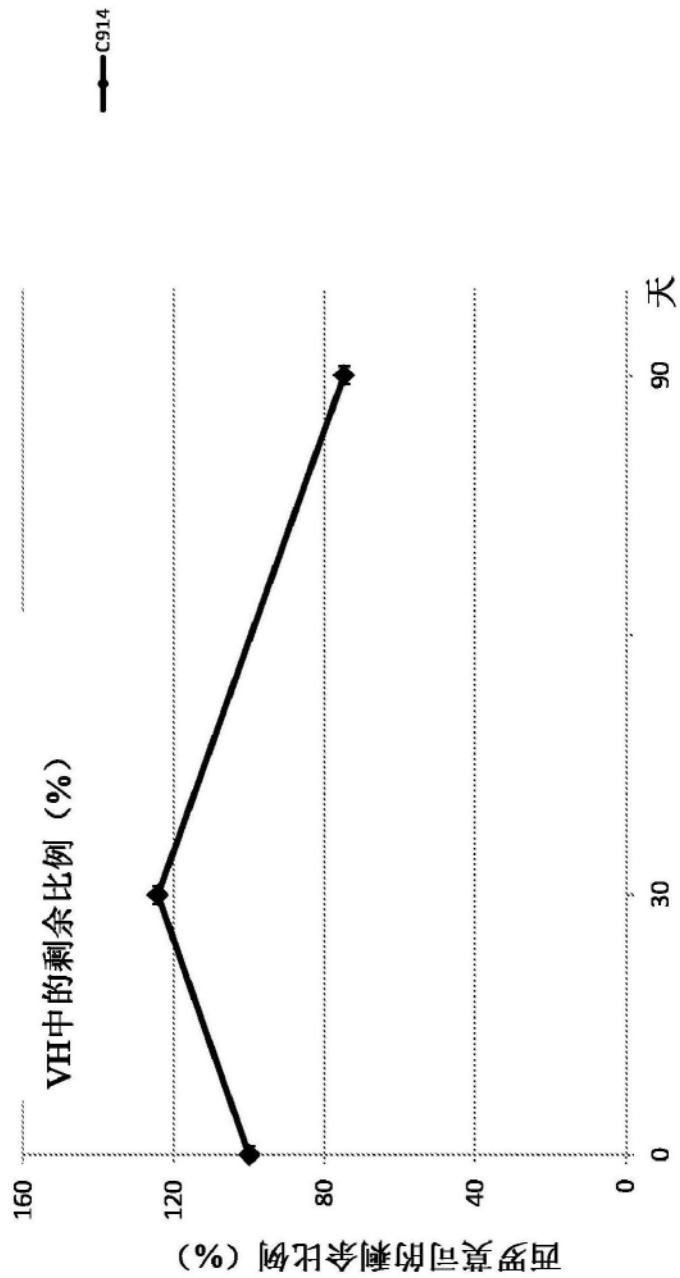


图19

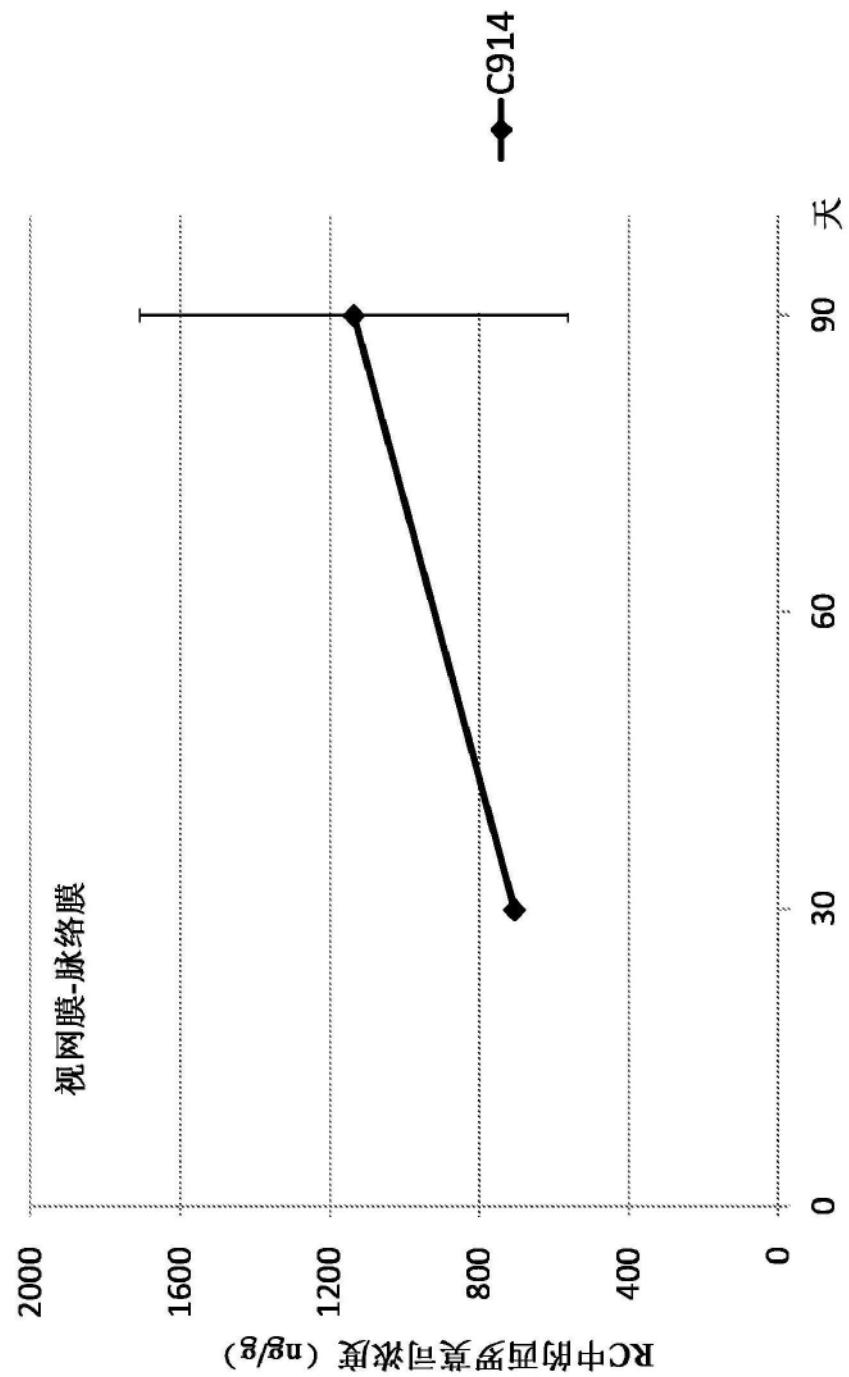


图20

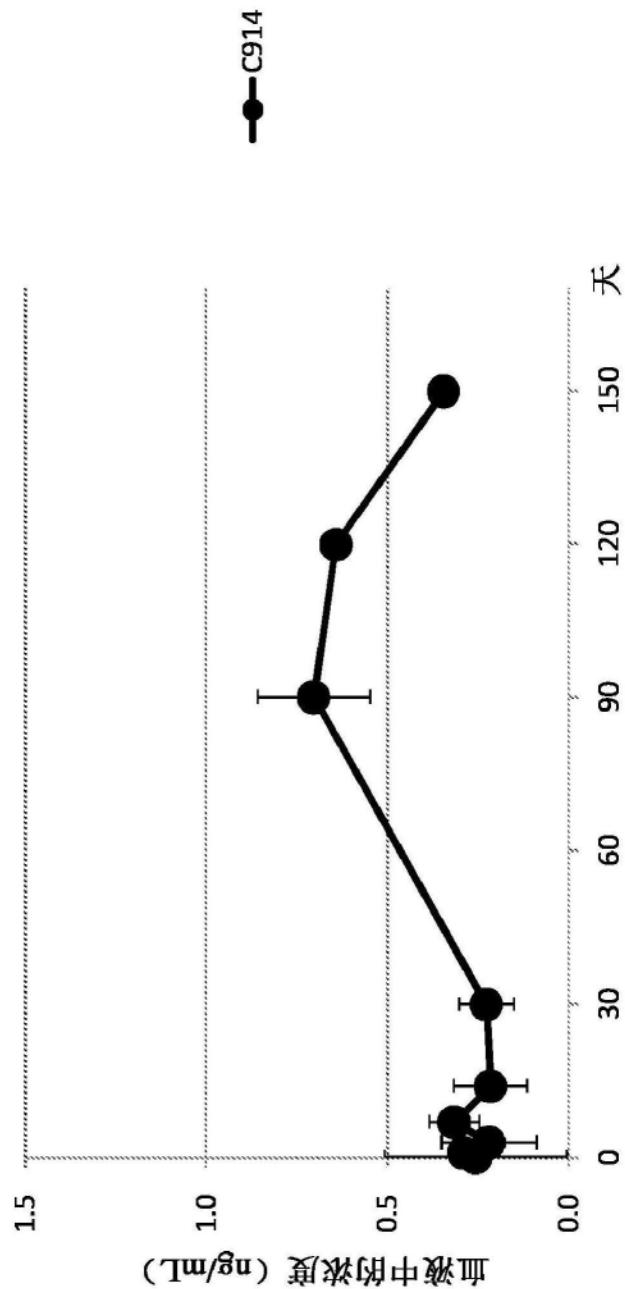


图21

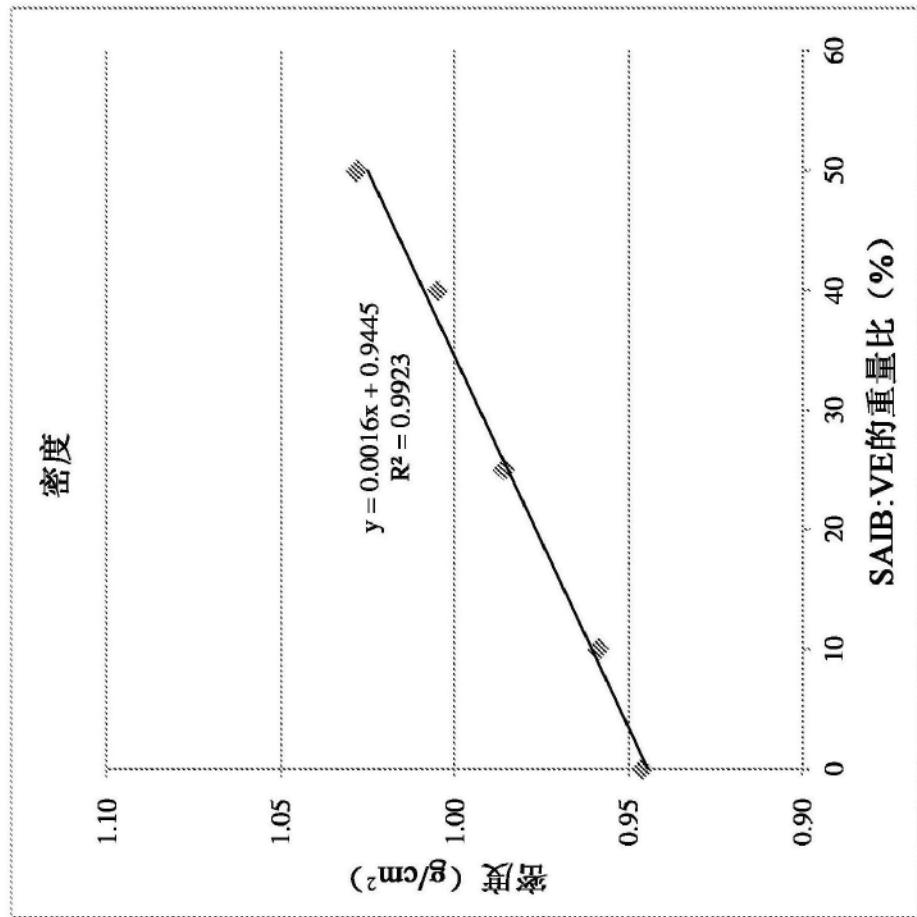


图22

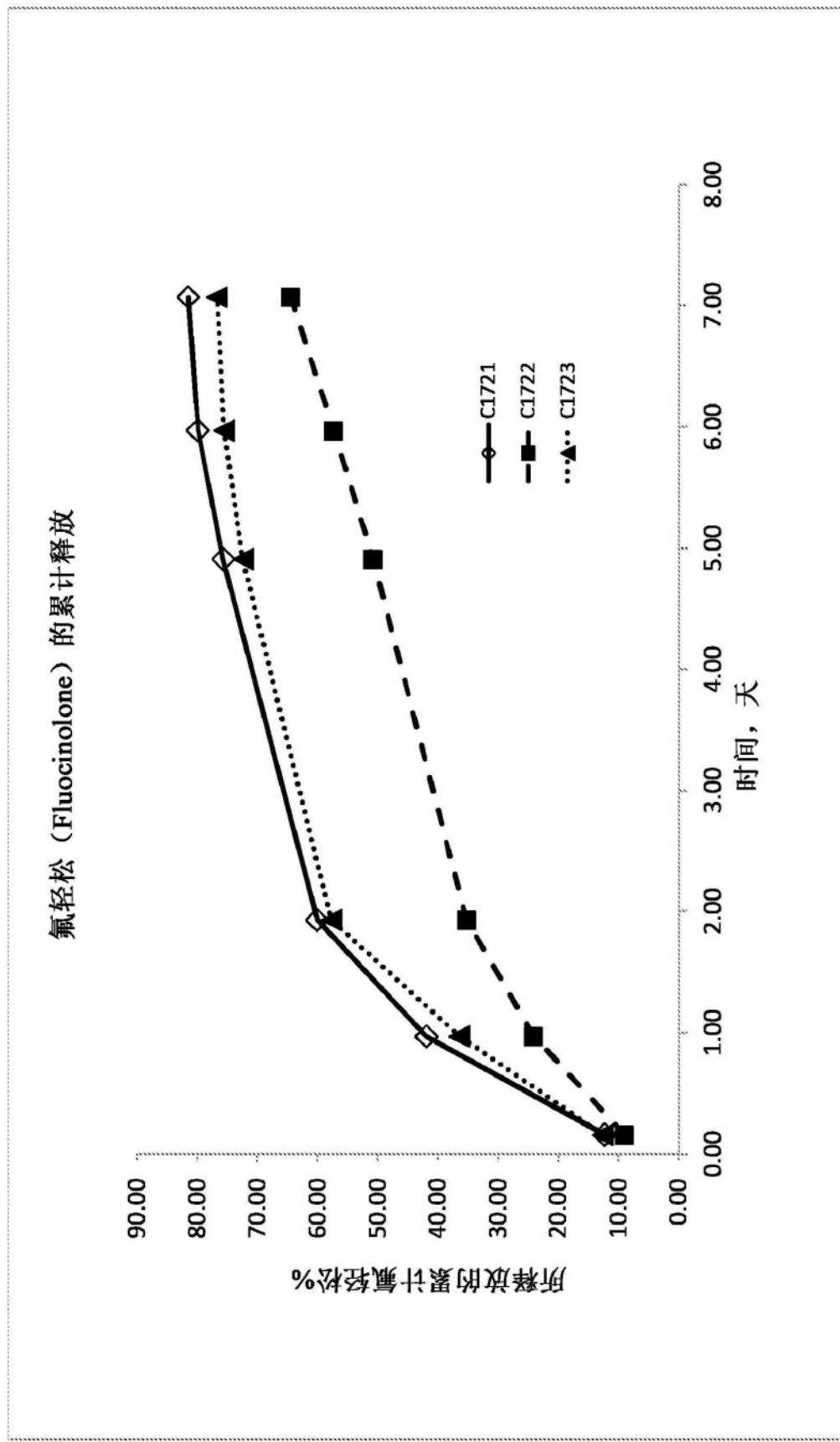


图23

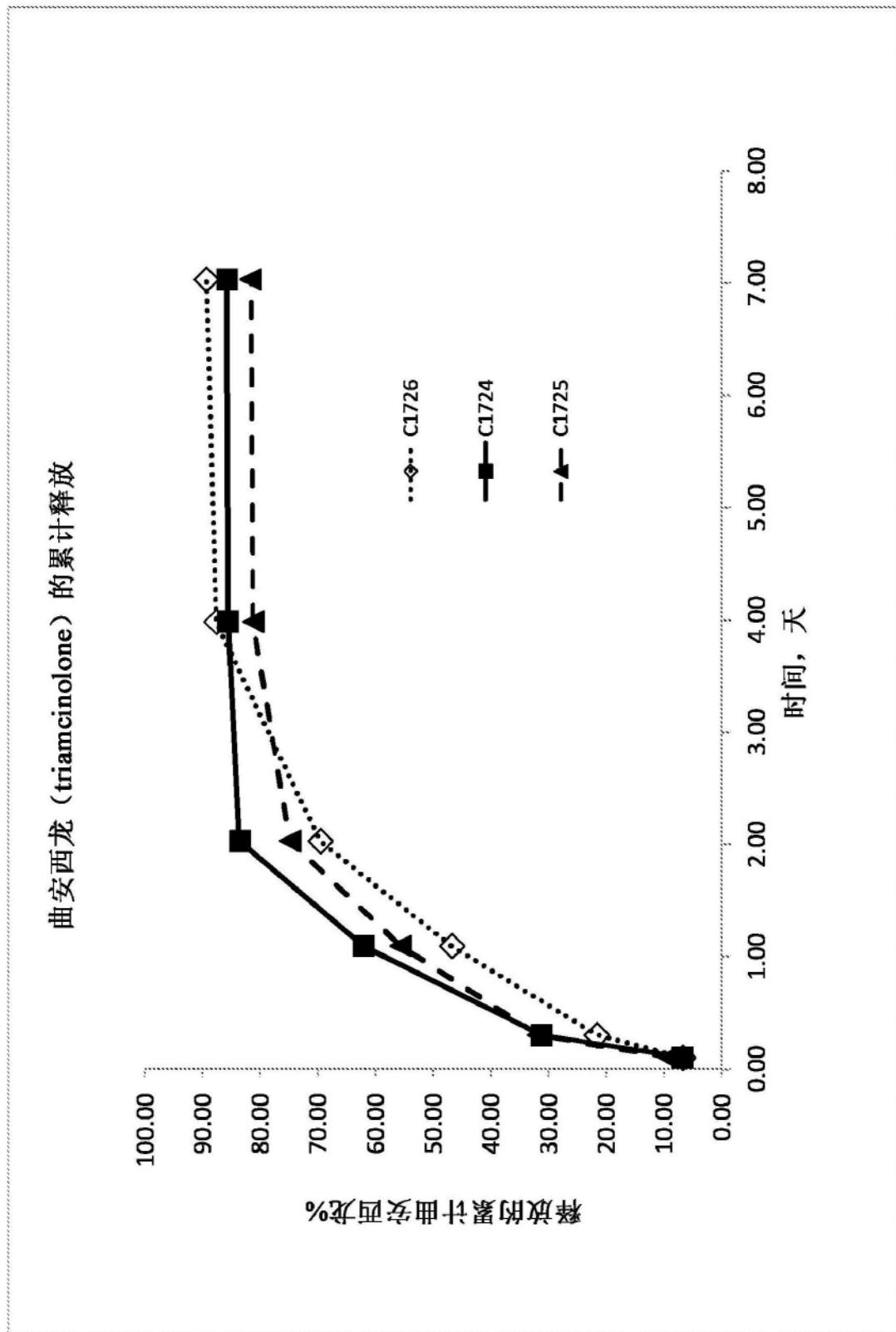


图24

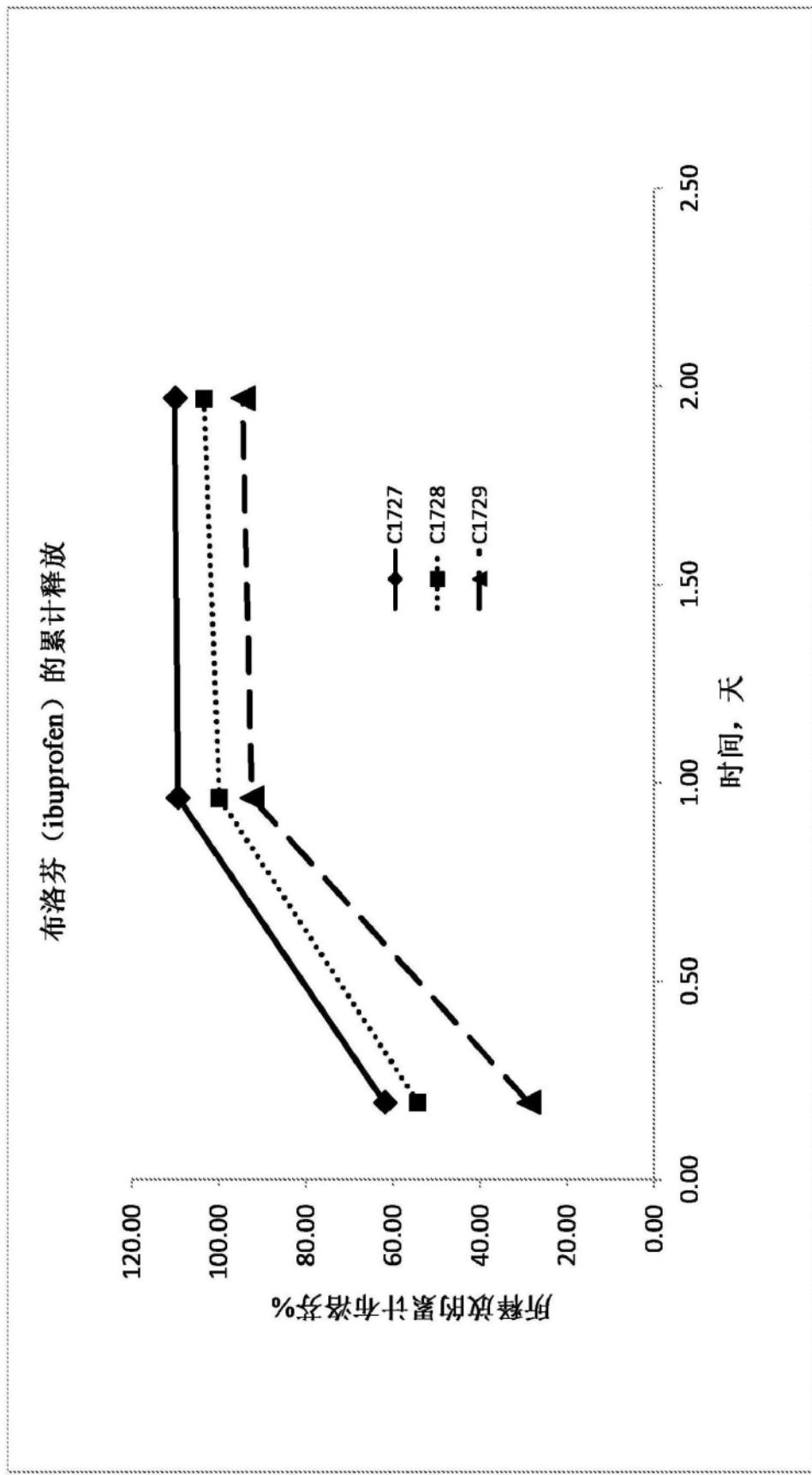


图25