



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 124768

(13) C2

(51) МПК

A61K 31/436 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

|                                                                                               |                                  |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| (21) Номер заявки:                                                                            | а 2019 00958                     | (72) Винахідник(и):                                      | Тамраз Вілма (US),<br>Су Хуей-Чінг Лін (US),<br>Линь Вейци (US),<br>Ямада Кадзухіто (JP),<br>Мацумото Наокі (JP),<br>Мудумба Сринівасу (US),<br>Окабе Комей (JP)                                                                               |
| (22) Дата подання заявки:                                                                     | 29.06.2017                       | (73) Володілець (володільці):                            | ДЬЮРЕКТ КОРПОРЕЙШН,<br>10260 Bubba Road, Cupertino, California<br>95014-4166, United States of America (US),<br>САНТЕН ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД.,<br>9-19, Shimoshinjo 3-chome,<br>Higashiyodogawa-ku, Osaka-shi, Osaka 533-<br>8651, Japan (JP) |
| (24) Дата, з якої є чинними<br>права інтелектуальної<br>власності:                            | 18.11.2021                       | (74) Представник:                                        | Бочаров Максим Анатолійович, реєстр.<br>№367                                                                                                                                                                                                   |
| (31) Номер попередньої<br>заявки відповідно до<br>Парижської конвенції:                       | 62/356,613,<br>62/440,658        | (56) Перелік документів, взятих до уваги<br>експертизою: | US 2012/225033 A1, 06.09.2012<br>US 2004/0101557 A1, 27.05.2004<br>US 2010/0034801 A1, 11.02.2010<br>US 2009/074786 A1, 19.03.2009                                                                                                             |
| (32) Дата подання<br>попередньої заявки<br>відповідно до<br>Парижської конвенції:             | 30.06.2016,<br>30.12.2016        |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| (33) Код держави-учасниці<br>Парижської конвенції,<br>до якої подано<br>попередню заявку:     | US,<br>US                        |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| (41) Публікація відомостей<br>про заявку:                                                     | 25.03.2019, Бюл.№ 6              |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| (46) Публікація відомостей<br>про державну<br>реєстрацію:                                     | 17.11.2021, Бюл.№ 46             |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |
| (86) Номер та дата<br>подання міжнародної<br>заявки, поданої<br>відповідно до<br>Договору РСТ | PCT/US2017/039968,<br>29.06.2017 |                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                |

**(54) ДЕПО-ПРЕПАРАТ****(57) Реферат:**

Винахід стосується композиції, що містить: активний фармацевтичний інгредієнт; рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM); перший гідрофобний розчинник; і гідрофільний розчинник; причому активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум;

HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; HVLCM містить ацетат-ізобутират цукрози (SAIB);

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції; перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

перший гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і поліетиленгліколь (ПЕГ); етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

композиція додатково містить вітамін Е у кількості до 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

UA 124768 C2



## ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Цей винахід стосується фармацевтичних депо-препаратів та їх застосування, включаючи офтальмологічні фармацевтичні депо-препарати.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Певні офтальмологічні патологічні стани, такі як увеїт, волога та суха вікова макулярна дегенерація (ВМД), діабетичний макулярний набряк (ДМН), діабетична ретинопатія (ДР) та кератомікоз, вимагають тривалого лікування. Незважаючи на те, що медикаментозне лікування може бути надано системно (наприклад, перорально), таке лікування піддає весь організм дії препарату і не здатне зосередити лікування на ділянці, яка найбільше потребує лікування. Офтальмологічний депо-препарат повинен бути здатний концентрувати лікування на ділянці, яка потребує лікування, одночасно зменшуючи системний вплив на організм пацієнтів лікарського препарату та зменшуючи частоту введення.

Проте офтальмологічні депо-препарати є складнішими для розробки, ніж інші імплантати та депо-препарати. Офтальмологічне депо повинно мінімізувати, або переважно повністю усунути, вплив на зір, але око займає обмежений простір і може бути чутливим до тиску та/або деформувань. Таким чином, офтальмологічний депо-препарат, наприклад, або всередині склоподібного тіла, або субкон'юнктивальний, має бути обмеженим у фізичному розмірі, тобто об'ємі. Проте депо-препарат повинен одночасно містити достатню кількість активного фармацевтичного інгредієнта (АФІ), щоб уникнути необхідності частого повторного застосування (оскільки способи застосування є зазвичай інвазивними та незручними, наприклад, шляхом ін'єкцій у лікарні або в клінічних закладах).

Що стосується депо всередині склоподібного тіла (наприклад, інтравітреальних депо), оскільки вони поміщені у рідкі середовища, для депо також важливо зберігати когезійність. Депо, що не є когезійним, може розпастись на багато окремих глобул. Ці глобули мають більшу сукупну площу поверхні, ніж когезійне депо, що може впливати на швидкість вивільнення АФІ. Велика кількість глобул також може негативно вплинути на зір.

Імплантовані або введені за допомогою ін'єкції препарати, такі як офтальмологічні депо (наприклад, інтравітреальні депо), високо інвазивні, незручні та можуть потребувати введення медичним працівником. Тому звичайно вважається корисним для депо-препаратів демонструвати контрольоване або тривале вивільнення після введення пацієнту фармацевтичної композиції і переважно демонструвати неперервну ефективність лікарського засобу протягом тривалого періоду.

Залишається назріла потреба у покращених депо-препаратах, включаючи офтальмологічні депо-препарати, та способах лікування офтальмологічних патологічних станів. Наприклад, залишається назріла потреба у депо-препаратах сиролімусу та способах їх використання для лікування офтальмологічних патологічних станів. Залишається назріла потреба у депо-препараті, включаючи офтальмологічний депо-препарат, здатному забезпечити сповільнене вивільнення активного інгредієнта. Залишається потребою депо-препаратах, переважно офтальмологічних депо-препаратах, які характеризуються сповільненим вивільненням через композицію, яка складається з основною активною фармацевтичною інгредієнта, рідкого матеріалу носія з високою в'язкістю (HVLCM), гідрофобного розчинника; гідрофільного розчинника, композиція якого переважно не містить інших допоміжних речовин, що істотно впливають на швидкість або ступінь сповільненого вивільнення.

## СУТНІСТЬ ВІНАХОДУ

Нижче наведені деякі необмежуючі аспекти винаходу:

1. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;

рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM);

перший гідрофобний розчинник; і

гідрофільний розчинник;

причому композиція являє собою розчин при 25 °C та 1 атмосфері, і/або композиція має в'язкість в інтервалі від приблизно 1 сП до приблизно 150 сП при 25 °C та 1 атмосфері.

2. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;

рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), причому HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

гідрофільний розчинник;  
причому композиція являє собою розчин при 25 °C та 1 атмосфері, і/або композиція має в'язкість в інтервалі від приблизно 1 сП до приблизно 150 сП при 25 °C та 1 атмосфері.

3. Композиція, що містить:

5 активний фармацевтичний інгредієнт;  
рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), причому HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

гідрофільний розчинник;

причому композиція являє собою розчин при 25 °C та 1 атмосфері, і/або композиція має в'язкість в інтервалі від приблизно 1 сП до приблизно 150 сП при 25 °C та 1 атмосфері.

4. Композиція, що містить:

15 активний фармацевтичний інгредієнт, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус;

рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM);

перший гідрофобний розчинник; і

гідрофільний розчинник.

20 5. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус;

рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), причому HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції;

25 перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

гідрофільний розчинник.

6. Композиція, що містить:

30 активний фармацевтичний інгредієнт, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус;

рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), причому HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції;

35 перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

гідрофільний розчинник.

7. Композиція, що містить:

40 активний фармацевтичний інгредієнт;

перший гідрофобний розчинник;

другий гідрофобний розчинник, відмінний від першого гідрофобного розчинника, причому другий гідрофобний розчинник містить щонайменше один із триалкілцитрату та ацетилтриалкілцитрату, де алкільні групи кожного з триалкілцитрату та ацетилтриалкілцитрату однакові або різні і мають кількість атомів вуглецю від 3 до 5; і

45 гідрофільний розчинник.

8. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;

поліалкіленгліколь;

перший гідрофобний розчинник; і

50 гідрофільний розчинник, відмінний від поліалкіленгліколю.

9. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус;

55 поліалкіленгліколь, причому поліалкіленгліколь присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 55 мас. %;

перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

гідрофільний розчинник, відмінний від поліалкіленгліколю.

60 10. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;  
 полоксамер;  
 перший гідрофобний розчинник; і  
 гідрофільний розчинник.

5 11. Композиція, що містить:  
 активний фармацевтичний інгредієнт;  
 антиоксидант;  
 перший гідрофобний розчинник; і  
 гідрофільний розчинник.

10 12. Композиція, що містить:  
 активний фармацевтичний інгредієнт;  
 антиоксидант;

перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у  
 кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу  
 15 композиції; і

гідрофільний розчинник.

13. Композиція, що містить:  
 активний фармацевтичний інгредієнт;  
 антиоксидант;

20 перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у  
 кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції; і

гідрофільний розчинник.

14. Композиція за будь-яким з аспектів 7-13, яка відрізняється тим, що композиція додатково  
 25 містить рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM).

15. Композиція за будь-яким з аспектів 1, 4 і 14, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній  
 у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції.

16. Композиція за будь-яким з аспектів 1, 4 і 14, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній  
 30 у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції.

17. Композиція за будь-яким з аспектів 1, 4 і 14, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній  
 у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції.

18. Композиція за аспектом 15, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній у кількості в  
 35 інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

19. Композиція за аспектом 15, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній у кількості в  
 інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 20 мас. % у розрахунку на масу композиції.

20. Композиція за аспектом 19, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній у кількості в  
 40 інтервалі від приблизно 5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції.

21. Композиція за аспектом 15, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній у кількості в  
 інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

22. Композиція за будь-яким з аспектів 1-6 і 14, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній у  
 45 кількості в інтервалі від приблизно 0,8 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції.

23. Композиція за будь-яким з аспектів 1-6 і 14, яка відрізняється тим, що HVLCM присутній у  
 кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції.

24. Композиція за будь-яким з аспектів 1-6 та 14-23, яка відрізняється тим, що HVLCM  
 50 містить ацетат-ізобутират цукрози (SAIB).

25. Композиція за будь-яким з аспектів 1-24, яка відрізняється тим, що композиція містить  
 від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % активного фармацевтичного інгредієнта у  
 розрахунку на масу композиції.

26. Композиція за аспектом 25, яка відрізняється тим, що композиція містить від приблизно 1  
 55 мас. % до приблизно 5 мас. % активного фармацевтичного інгредієнта у розрахунку на масу  
 композиції.

27. Композиція за будь-яким з аспектів 1-26, яка відрізняється тим, що активний  
 фармацевтичний інгредієнт містить антибіотик.

28. Композиція за будь-яким з аспектів 1-3, 7, 8 та 10-27, яка відрізняється тим, що активний  
 60 фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус.

29. Композиція за будь-яким з аспектів 1-28, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт містить речовину, відмінну від сиролімусу.

30. Композиція за будь-яким з аспектів 1-28, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт не містить інший офтальмологічний лікарський засіб, крім сиролімусу.

31. Композиція за будь-яким з аспектів 1-30, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 10 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції.

32. Композиція за аспектом 31, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції.

33. Композиція за аспектом 32, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

34. Композиція за будь-яким з аспектів 1-31, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 55 мас. % у розрахунку на масу композиції.

35. Композиція за аспектом 34, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

36. Композиція за аспектом 35, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 45 мас. % у розрахунку на масу композиції.

37. Композиція за аспектом 31, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції.

38. Композиція за будь-яким з аспектів 1-37, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник містить щонайменше один з метилбензоату, етилбензоату, н-пропілбензоату, ізопропілбензоату, бутилбензоату, ізобутилбензоату, втор-бутилбензоату, трет-бутилбензоату, ізоамілбензоату та бензилбензоату.

39. Композиція за будь-яким з аспектів 1-38, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат.

40. Композиція за будь-яким з аспектів 1-39, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник не містить 1,1,1,2-тетрафлуороетан.

41. Композиція за будь-яким з аспектів 1-39, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник не містить флуорований вуглеводень.

42. Композиція за будь-яким з аспектів 1-39, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник не містить пропелент.

43. Композиція за будь-яким з аспектів 1-42, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 70 мас. % у розрахунку на масу композиції.

44. Композиція за будь-яким з аспектів 1-42, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 2 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції.

45. Композиція за аспектом 43, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

46. Композиція за будь-яким з аспектів 1-45, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості менш ніж 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

47. Композиція за аспектом 46, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 7 мас. % у розрахунку на масу композиції.

48. Композиція за будь-яким з аспектів 1-47, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості менш ніж 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

49. Композиція за будь-яким з аспектів 1-48, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник містить щонайменше один з етанолу, триетилацетилцитрату (АТЕЦ), диметилсульфоксиду (ДМСО), N-метилпіролідону (НМП), пропіленгліколю, диметилацетаміду (DMAA) та поліетиленгліколю (ПЕГ).

50. Композиція за будь-яким з аспектів 1-49, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник містить етанол.

51. Композиція за будь-яким з аспектів 1-49, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник містить АТЕЦ.

52. Композиція за будь-яким з аспектів 1-51, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і АТЕЦ.

5 53. Композиція за будь-яким з аспектів 1-52, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник містить ПЕГ.

54. Композиція за будь-яким з аспектів 1-7 та 10-49, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і ПЕГ.

10 55. Композиція за будь-яким з аспектів 1-7 та 10-54, яка відрізняється тим, що гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 3 мас. % до приблизно 55 мас. % у розрахунку на масу композиції.

56. Композиція за будь-яким з аспектів 50, 52, 54 і 55, яка відрізняється тим, що етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

15 57. Композиція за будь-яким з аспектів 50, 52, 54 і 56, яка відрізняється тим, що етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 3 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

20 58. Композиція за будь-яким з аспектів 53-57, яка відрізняється тим, що ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції.

59. Композиція за аспектом 58, яка відрізняється тим, що ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

60. Композиція за аспектом 58, яка відрізняється тим, що ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 55 мас. % у розрахунку на масу композиції.

25 61. Композиція за аспектом 59, яка відрізняється тим, що ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

62. Композиція за будь-яким з аспектів 1-6 та 8-61, яка додатково містить триалкілцитрат і/або ацетилтриалкілцитрат, причому алкільні групи кожного з триалкілцитрату і ацетилтриалкілцитрату є однаковими або різними і мають кількість атомів вуглецю від 3 до 5.

30 63. Композиція за аспектом 7 або 62, яка відрізняється тим, що триалкілцитрат і/або ацетилтриалкілцитрат присутній у кількості в інтервалі від приблизно 10 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції.

35 64. Композиція за аспектом 7 або 62, яка відрізняється тим, що триалкілцитрат і/або ацетилтриалкілцитрат присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 65 мас. % у розрахунку на масу композиції.

65. Композиція за аспектом 7 або 62, яка відрізняється тим, що триалкілцитрат і/або ацетилтриалкілцитрат присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції.

40 66. Композиція за аспектом 65, яка відрізняється тим, що триалкілцитрат і/або ацетилтриалкілцитрат присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

67. Композиція за будь-яким з аспектів 7 і 62-66, яка відрізняється тим, що кількість атомів вуглецю алкільної групи триалкілцитрату і/або ацетилтриалкілцитрату становить 4.

45 68. Композиція за будь-яким з аспектів 7 і 62-67, яка відрізняється тим, що триалкілцитрат являє собою три-н-бутилцитрат, і ацетилтриалкілцитрат являє собою ацетилтри-н-бутилцитрат.

69. Композиція за будь-яким з аспектів 7 і 62-67, яка відрізняється тим, що триалкілцитрат і/або ацетилтриалкілцитрат включають ацетилтри-н-бутилцитрат.

70. Композиція за будь-яким з аспектів 1-69, яка відрізняється тим, що композиція містить воду.

50 71. Композиція за будь-яким з аспектів 1-70, яка відрізняється тим, що композиція містить менше ніж 1 мас. % води.

72. Композиція за будь-яким з аспектів 1-70, яка відрізняється тим, що композиція містить менше ніж 0,5 мас. % води.

55 73. Композиція за будь-яким з аспектів 1-7 та 11-52, 55-57 та 62-72, яка відрізняється тим, що композиція не містить полімери, за виключенням активного фармацевтичного інгредієнта, який необов'язково містить полімер.

60 74. Композиція за будь-яким з аспектів 1-72, яка відрізняється тим, що композиція містить щонайменше один з поліалкіленгліколю і полуксамеру, і композиція в інших випадках не містить полімери, за виключенням активного фармацевтичного інгредієнта, який необов'язково містить полімер.

75. Композиція за будь-яким з аспектів 1-72, яка додатково містить полімер.

76. Композиція за аспектом 75, яка відрізняється тим, що полімер присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 30 мас. % у розрахунку на масу композиції.

77. Композиція за аспектом 75 або 76, яка відрізняється тим, що полімер включає поліестер.

5 78. Композиція за будь-яким з аспектів 75-77, яка відрізняється тим, що полімер включає щонайменше один з полі(молочної кислоти)(гліколевої кислоти), полі(молочної кислоти) і полікапролактону.

79. Композиція за будь-яким з аспектів 1-78, яка додатково містить поверхнево-активну речовину.

10 80. Композиція за будь-яким з аспектів 1-78, яка додатково містить щонайменше один елемент, вибраний з полоксамеру, поліетоксильованої рицинової олії, поліоксиетильованої гідроксистеаринової кислоти, сорбітанмоноолеату і сорбітанмонолаурату.

81. Композиція за аспектом 80, яка відрізняється тим, що щонайменше один елемент присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

82. Композиція за будь-яким з аспектів 1-81, яка додатково містить триетилцитрат.

83. Композиція за будь-яким з аспектів 1-82, яка додатково містить аскорбілпальмітат.

84. Композиція за будь-яким з аспектів 1-9, 11-72 та 75-83, яка додатково містить полоксамер.

20 85. Композиція за аспектом 10 або 84, яка відрізняється тим, що полоксамер присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 10 мас. %

86. Композиція за аспектом 10 або 84, яка відрізняється тим, що полоксамер присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. %

87. Композиція за аспектом 10 або 84, яка відрізняється тим, що полоксамер присутній у 25 кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. %

88. Композиція за будь-яким з аспектів 1-87, яка додатково містить прекурсор кислоти.

89. Композиція за будь-яким з аспектів 1-88, яка відрізняється тим, що у композиції залишається щонайменше 98 % активного фармацевтичного інгредієнта після зберігання у скляному флаконі місткістю 2 мл, закритому шляхом обтискання, протягом 18 тижнів при 30 5 °C/60 % ВВ.

90. Композиція за будь-яким з аспектів 1-89, яка відрізняється тим, що у композиції залишається щонайменше 90 % активного фармацевтичного інгредієнта після зберігання у скляному флаконі місткістю 2 мл, закритому шляхом обтискання, протягом 18 тижнів при 25 °C/60 % ВВ.

35 91. Композиція за будь-яким з аспектів 1-10 і 14-90, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить антиоксидант.

92. Композиція за будь-яким з аспектів 11-13 і 91, яка відрізняється тим, що антиоксидант присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

40 93. Композиція за будь-яким з аспектів 11-13, 91 і 92, яка відрізняється тим, що антиоксидант містить вітамін Е.

94. Композиція за аспектом 93, яка відрізняється тим, що вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

45 95. Композиція за будь-яким з аспектів 93 і 94, яка відрізняється тим, що вітамін Е присутній у кількості менш ніж 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

96. Композиція за аспектом 95, яка відрізняється тим, що вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

97. Композиція за будь-яким з аспектів 11-13 і 93-96, яка відрізняється тим, що вітамін Е присутній у кількості менш ніж 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

50 98. Композиція за аспектом 97, яка відрізняється тим, що вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

99. Композиція за аспектом 93, яка відрізняється тим, що масове співвідношення HVLCM до вітаміну Е знаходиться в інтервалі від приблизно 60:1 до приблизно 1:2.

100. Композиція за аспектом 93, яка відрізняється тим, що масове співвідношення HVLCM до вітаміну Е знаходиться в інтервалі від приблизно 10:1 до приблизно 1:1,8.

101. Композиція за аспектом 93, яка відрізняється тим, що масове співвідношення HVLCM до вітаміну Е знаходиться в інтервалі від приблизно 5:1 до приблизно 1:1,5.

102. Композиція за аспектом 93, яка відрізняється тим, що масове співвідношення HVLCM до вітаміну Е знаходиться в інтервалі від приблизно 2:1 до приблизно 1:1,5.

60 103. Композиція за аспектом 99, яка відрізняється тим, що HVLCM містить SAIB.



104. Композиція за аспектом 100, яка відрізняється тим, що HVLCM містить SAIB.

105. Композиція за аспектом 101, яка відрізняється тим, що HVLCM містить SAIB.

106. Композиція за аспектом 102, яка відрізняється тим, що HVLCM містить SAIB.

107. Композиція за аспектом 93, яка відрізняється тим, що композиція містить SAIB, і композиція має масове співвідношення SAIB:вітамін Е в інтервалі від приблизно 0,5 до приблизно 10.

108. Композиція за будь-яким з аспектів 93-107, яка відрізняється тим, що масове співвідношення HVLCM до вітаміну Е таке, що густина, при 25 °C і 1 атм, суміші, що складається з вказаного HVLCM і вказаного вітаміну Е у вказаному масовому співвідношенні становить щонайменше 1 г/мл.

109. Композиція за аспектом 108, яка відрізняється тим, що вказана густина становить щонайменше 1,05 г/мл.

110. Композиція за будь-яким з аспектів 1-109, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить ліпідний естер.

111. Композиція за будь-яким з аспектів 1-110, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить естер жирної кислоти.

112. Композиція за будь-яким з аспектів 1-111, яка відрізняється тим, що композиція додатково містить щонайменше один з лауриллактату і лаурилгліколю.

113. Композиція за будь-яким з аспектів 1-112, яка відрізняється тим, що композиція має густину при 25 °C і 1 атмосфері в діапазоні від 1,02 г/мл до 1,15 г/мл.

114. Композиція за будь-яким з аспектів 1-113, яка відрізняється тим, що композиція має в'язкість в інтервалі від приблизно 1 сП до приблизно 150 сП при 25 °C і 1 атмосфері.

115. Композиція за будь-яким з аспектів 1-113, яка відрізняється тим, що композиція має в'язкість в інтервалі від приблизно 5 сП до приблизно 50 сП при 25 °C і 1 атмосфері.

116. Композиція за будь-яким з аспектів 1-113, яка відрізняється тим, що композиція має в'язкість в інтервалі від приблизно 10 сП до приблизно 30 сП при 25 °C і 1 атмосфері.

117. Композиція за будь-яким з аспектів 1-116, яка відрізняється тим, що композиція відмінна від емульсії.

118. Композиція за будь-яким з аспектів 1-117, яка відрізняється тим, що сукупне вивільнення (%) активного фармацевтичного інгредієнта з композиції становить менше 50 % при T = 24 год., при аналізі шляхом введення 100 мкл композиції у 5 мл середовища для вивільнення, що складається з фосфатно-сольового буферного розчину з 0,1 мас. % додецилсульфату натрію, з утворенням зразка, і розміщення зразка на орбітальному шейкері, що обертається при 30 об/хв при 37 °C.

119. Композиція за будь-яким з аспектів 1-118, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус, і гідрофільний розчинник містить етанол.

120. Композиція за аспектом 119, яка відрізняється тим, що HVLCM містить ацетат-ізобутират цукрози.

121. Композиція за аспектом 119 або 120, яка відрізняється тим, що перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат.

122. Композиція за будь-яким з аспектів 119-121, яка містить вітамін Е.

123. Композиція за будь-яким з аспектів 119-122, яка містить ацетилтри-н-бутилцитрат.

124. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM присутній у кількості від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

гідрофільний розчинник містить етанол;

композиція додатково містить вітамін Е; і

вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

125. Композиція за аспектом 124, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

126. Композиція за аспектом 125, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від 7 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції.

127. Композиція за будь-яким з аспектів 124-126, яка додатково містить полоксамер, причому полоксамер присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

128. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

10 HVLCM присутній у кількості від приблизно 1 мас. % до приблизно 20 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

15 перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і ПЕГ;

етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

20 ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

композиція додатково містить вітамін Е; і

вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

25 129. Композиція за аспектом 128, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

130. Композиція за аспектом 129, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,25 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

30 131. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM присутній у кількості від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

35 HVLCM містить SAIB;

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і ПЕГ;

40 етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

композиція додатково містить вітамін Е; і

45 вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

132. Композиція за будь-яким з аспектів 1-131, яка відрізняється тим, що:

активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

50 HVLCM містить ацетат-ізобутират цукрози (SAIB) у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 45 мас. % у розрахунку на масу композиції;

55 гідрофільний розчинник містить (i) етанол у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; і (ii) ПЕГ у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

композиція додатково містить вітамін Е у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

133. Композиція за будь-яким з аспектів 1-132, яка складається в основному з:

60 сиролімуму у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у

розрахунку на масу композиції;

SAIB у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

бензилбензоату у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 45 мас. % у розрахунку на масу композиції;

етанолу у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

ПЕГ400 у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

вітаміну Е у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

134. Композиція за будь-яким з аспектів 1-133, яка складається в основному з:

сиролімусу у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

SAIB у кількості, що не перевищує приблизно 10 мас. %, у розрахунку на масу композиції; бензилбензоату;

гідрофільного розчинника, вибраного з групи, яка складається з етанолу та ПЕГ400; і

вітаміну Е у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. %, причому масове співвідношення SAIB до вітаміну Е перевищує приблизно 0,5.

135. Композиція за будь-яким з аспектів 131-134, яка відрізняється тим, що SAIB містить цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

136. Композиція за аспектом 135, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,025 мас. % до приблизно 2,5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

137. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM присутній у кількості від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол;

етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

композиція додатково містить вітамін Е; і

вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

138. Композиція за аспектом 137, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

139. Композиція за аспектом 138, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,025 мас. % до приблизно 2,5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

140. Композиція за аспектом 7, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімус;

композиція додатково містить рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

другий гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до

приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
 другий гідрофобний розчинник містить ацетилтри-н-бутилцитрат (АТВС);  
 гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до  
 приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

5 гідрофільний розчинник містить етанол;  
 композиція додатково містить вітамін Е; і  
 вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у  
 розрахунку на масу композиції.

10 141. Композиція за аспектом 140, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу,  
 естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної  
 кислоти.

15 142. Композиція за аспектом 141, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована з  
 двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у  
 кількості в інтервалі від приблизно 0,025 мас. % до приблизно 2,5 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції.

143. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний  
 інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у  
 розрахунку на масу композиції;

20 HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у  
 розрахунку на масу композиції;  
 HVLCM містить SAIB;  
 перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до  
 приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції;

25 перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;  
 гідрофільний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до  
 приблизно 7 мас. % у розрахунку на масу композиції;

гідрофільний розчинник містить етанол;  
 композиція додатково містить вітамін Е; і  
 вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у

30 розрахунку на масу композиції.

144. Композиція за аспектом 143, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу,  
 естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної  
 кислоти.

35 145. Композиція за аспектом 144, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома  
 фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості  
 в інтервалі від приблизно 10 мас. % до приблизно 13 мас. % у розрахунку на масу композиції.

146. Композиція за аспектом 143, яка відрізняється тим, що кількість активного  
 фармацевтичного інгредієнта в ній становить приблизно 3 мас. % у розрахунку на масу  
 композиції;

40 кількість HVLCM в ній становить приблизно 47,5 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
 кількість першого гідрофобного розчинника в ній становить приблизно 43,7 мас. % у  
 розрахунку на масу композиції;

кількість етанолу в ній становить приблизно 4,8 мас. % у розрахунку на масу композиції; і  
 кількість вітаміну Е в ній становить приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

45 147. Композиція за аспектом 146, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу,  
 естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної  
 кислоти.

148. Композиція за аспектом 147, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома  
 фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості

50 приблизно 12 мас. % у розрахунку на масу композиції.

149. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний  
 інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у  
 розрахунку на масу композиції;

55 HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 5 мас. % до приблизно 15 мас. % у  
 розрахунку на масу композиції;  
 HVLCM містить SAIB;  
 перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до  
 приблизно 45 мас. % у розрахунку на масу композиції;

60 перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;  
 гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і ПЕГ;

етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

ПЕГ присутній у кількості від приблизно 35 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції;

5 композиція додатково містить вітамін Е; і

вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

10 150. Композиція за аспектом 149, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

151. Композиція за аспектом 150, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 4 мас. % у розрахунку на масу композиції.

15 152. Композиція за аспектом 149, яка відрізняється тим, що кількість активного фармацевтичного інгредієнта в ній становить приблизно 3 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість HVLCM в ній становить приблизно 9,7 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість першого гідрофобного розчинника в ній становить приблизно 38,8 мас. % у розрахунку на масу композиції;

20 кількість етанолу в ній становить приблизно 4,8 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість ПЕГ в ній становить приблизно 42,7 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

кількість вітаміну Е в ній становить приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

25 153. Композиція за аспектом 152, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

154. Композиція за аспектом 153, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості приблизно 2,5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

30 155. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

35 перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і ПЕГ;

40 етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

ПЕГ присутній у кількості від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції;

композиція додатково містить вітамін Е; і

45 вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

156. Композиція за аспектом 155, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

50 157. Композиція за аспектом 156, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

158. Композиція за аспектом 155, яка відрізняється тим, що кількість активного фармацевтичного інгредієнта в ній становить приблизно 3 мас. % у розрахунку на масу композиції;

55 кількість HVLCM в ній становить приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість першого гідрофобного розчинника в ній становить приблизно 43,7 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість етанолу в ній становить приблизно 4,8 мас. % у розрахунку на масу композиції;

60 кількість ПЕГ в ній становить приблизно 46,5 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

кількість вітаміну Е в ній становить приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

159. Композиція за аспектом 158, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

160. Композиція за аспектом 159, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості приблизно 0,25 мас. % у розрахунку на масу композиції.

161. Композиція за аспектом 4, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

10 HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції;

15 перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол;

етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

композиція додатково містить вітамін Е; і

20 вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

162. Композиція за аспектом 161, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

25 163. Композиція за аспектом 162, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

164. Композиція за аспектом 7, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

30 причому композиція додатково містить рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить SAIB;

35 перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 35 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;

другий гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції;

40 другий гідрофобний розчинник містить ацетилтри-н-бутилцитрат (ATBC);

гідрофільний розчинник містить етанол;

етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

композиція додатково містить вітамін Е; і

45 вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

165. Композиція за аспектом 164, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

50 166. Композиція за аспектом 165, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

167. Композиція за аспектом 164, яка відрізняється тим, що кількість активного фармацевтичного інгредієнта в ній становить приблизно 3 мас. % у розрахунку на масу композиції;

55 кількість HVLCM в ній становить приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість першого гідрофобного розчинника в ній становить приблизно 43,7 мас. % у розрахунку на масу композиції;

60 кількість другого гідрофільного розчинника в ній становить приблизно 46,5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

кількість етанолу в ній становить приблизно 4,8 мас. % у розрахунку на масу композиції; і кількість вітаміну Е в ній становить приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

168. Композиція за аспектом 167, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

169. Композиція за аспектом 168, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості приблизно 0,25 мас. % у розрахунку на масу композиції.

170. Композиція за будь-яким з аспектів 1-169, яка відрізняється тим, що: активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

HVLCM містить ацетат-ізобутират цукрози (SAIB) у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції;

гідрофільний розчинник містить етанол у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

композиція додатково містить вітамін Е у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

171. Композиція за будь-яким з аспектів 1-170, яка складається в основному з: сиролімуму у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

SAIB у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

бензилбензоату у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції;

етанолу у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

вітаміну Е у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

172. Композиція за аспектом 170 або 171, яка відрізняється тим, що SAIB включає цукрозу, естерифіковану двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти.

173. Композиція за аспектом 172, яка відрізняється тим, що цукроза, естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти і шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, присутня у кількості в інтервалі від приблизно 0,025 мас. % до приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

174. Композиція, що містить:

активний фармацевтичний інгредієнт, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум;

засоби для подовження профілю вивільнення активного фармацевтичного інгредієнта, коли композицію вводять пацієнту, який потребує цього.

175. Композиція за будь-яким з аспектів 1-174, яка відрізняється тим, що коли композицію вводять у вигляді одноразової дози інтраокулярно кролику, композиція забезпечує середній профіль вивільнення фармацевтично активного інгредієнта в межах  $\pm 20\%$  від профілю вивільнення C908 на Фіг. 13.

176. Композиція за аспектом 175, яка відрізняється тим, що однократна доза містить 30 мкл.

177. Композиція за будь-яким з аспектів 175 або 176, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт містить 0,9 мг сиролімуму.

178. Композиція за будь-яким з аспектів 1-177, яка відрізняється тим, що коли композицію вводять інтраокулярно у вигляді однократної дози кролику, медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 1 місяць після введення, змінюється від 1 % до 20 % або від 2 % до 15 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

179. Композиція за будь-яким з аспектів 1-178, яка відрізняється тим, що коли композицію вводять інтраокулярно у вигляді однократної дози кролику, медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 3 місяці після введення, змінюється від 10 % до 60 % або від 20 % до 50 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

180. Композиція за будь-яким з аспектів 1-179, яка відрізняється тим, що коли композицію вводять інтраокулярно у вигляді однократної дози кролику, медіанна кількість активного

фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 6 місяці після введення, змінюється від 30 % до 100 % або від 40 % до 90 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

181. Композиція за будь-яким з аспектів 1-180, яка відрізняється тим, що коли композицію поміщають у фосфатно-сольовий буферний розчин з 0,1 % (маса/об'єм) додецилсульфату натрію при 37 °С, кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 1 день після поміщення у фосфатно-сольовий буферний розчин, змінюється від 5 % до 50 % або від 10 % до 40 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції.

182. Композиція за аспектом 181, яка відрізняється тим, що кількість поміщеної композиції становить 75 мкл.

183. Композиція за будь-яким з аспектів 181 або 182, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт становить 3 мас. % у розрахунку на масу композиції.

184. Композиція за будь-яким з аспектів 1-183, яка відрізняється тим, що коли композицію поміщають у фосфатно-сольовий буферний розчин з 0,1 % (маса/об'єм) ДСН при 37 °С, кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 5 днів після поміщення у фосфатно-сольовий буферний розчин, змінюється від 5 % до 75 % або від 10 % до 50 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції.

185. Композиція за будь-яким з аспектів 1-184, яка відрізняється тим, що коли композицію поміщають у фосфатно-сольовий буферний розчин з 0,1 % (маса/об'єм) ДСН при 37 °С, кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 10 днів після поміщення у фосфатно-сольовий буферний розчин, змінюється від 5 % до 85 % або від 15 % до 60 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції.

186. Композиція за будь-яким з аспектів 1-185, що містить компоненти у співвідношенні, достатньому для підтримання терапевтично ефективної концентрації активного фармацевтичного інгредієнта протягом періоду щонайменше 3 місяців, коли композицію вводять інтраокулярно як одноразову дозу пацієнту-людині.

187. Композиція за будь-яким з аспектів 1-186, що містить компоненти в співвідношенні, достатньому для підтримки терапевтично ефективної концентрації активного фармацевтичного інгредієнта у сітківці-хоріоїдеї протягом періоду щонайменше 3 місяців, коли композицію вводять інтраокулярно як одноразову дозу пацієнту-людині.

188. Композиція за будь-яким з аспектів 1-187, яка містить SAIB і вітамін Е, причому композиція має масове співвідношення SAIB:вітамін Е в інтервалі від приблизно 0,5 до приблизно 20.

189. Композиція за будь-яким з аспектів 1-188, яка відрізняється тим, що композиція є фармацевтично прийнятною.

190. Композиція за будь-яким з аспектів 1-189, яка відрізняється тим, що композиція розроблена для введення шляхом ін'єкції.

191. Композиція за будь-яким з аспектів 1-190, яка містить  
сиролімус у кількості приблизно 3 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
SAIB у кількості приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
бензилбензоат у кількості приблизно 43,7 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
етанол у кількості приблизно 4,8 мас. % у розрахунку на масу композиції;  
ПЕГ400 у кількості приблизно 46,5 мас. % у розрахунку на масу композиції; і  
вітамін Е у кількості приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

192. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на патологічний стан ока, який включає:  
введення композиції до ока суб'єкта, який потребує цього, причому композиція містить ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта, здатного лікувати патологічний стан ока, при цьому композиція містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;  
рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM);  
перший гідрофобний розчинник; і  
гідрофільний розчинник.

193. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на патологічний стан ока, який включає:  
введення композиції до ока суб'єкта, який потребує цього, причому композиція містить ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта, здатного лікувати патологічний стан ока, при цьому композиція містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;  
рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), причому HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції;



перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

гідрофільний розчинник.

5 194. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на патологічний стан ока, який включає: введення композиції до ока суб'єкта, який потребує цього, причому композиція містить ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта, здатного лікувати патологічний стан ока, при цьому композиція містить:

активний фармацевтичний інгредієнт;

10 рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), причому HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 15 мас. % у розрахунку на масу композиції;

перший гідрофобний розчинник, причому перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

15 гідрофільний розчинник.

195. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на патологічний стан ока, який включає:

введення композиції за будь-яким з аспектів 1-191 до ока суб'єкта, який потребує цього, причому композиція містить ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта, здатного лікувати патологічний стан ока.

20 196. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-195, який відрізняється тим, що патологічний стан очей включає увеїт, діабетичний макулярний набряк або вологу вікову макулярну дегенерацію.

197. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-195, який відрізняється тим, що патологічний стан очей включає увеїт або вологу вікову макулярну дегенерацію.

25 198. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-197, який відрізняється тим, що введення включає ін'єкцію.

199. Спосіб за аспектом 198, який відрізняється тим, що вводять до 50 мкл композиції.

200. Спосіб за аспектом 198, який відрізняється тим, що вводять від приблизно 20 мкл до приблизно 30 мкл композиції.

30 201. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-200, який відрізняється тим, що композицію вводять голкою, що має розмір в інтервалі від 27-го калібру (27G) до 30-го калібру (30G).

202. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-201, який відрізняється тим, що композицію вводять голкою, що має довжину в інтервалі від приблизно 1 см до приблизно 3 см.

35 203. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-202, який відрізняється тим, що щонайменше 20 % загальної кількості введенного активного фармацевтичного інгредієнта залишається у склоподібному тілі суб'єкта протягом трьох місяців після того, як композицію вводять у склоподібне тіло суб'єкта.

204. Спосіб лікування суб'єкта, що страждає на патологічний стан ока, який включає:

40 введення композиції за будь-яким з аспектів 1-191 до склоподібного тіла суб'єкта, який потребує цього, причому композиція містить ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта, здатного лікувати патологічний стан ока.

205. Спосіб, що включає:

45 введення пацієнту композиції, як визначено в будь-якому з аспектів 1-191, причому композиція забезпечує середній профіль вивільнення фармацевтично активного інгредієнта в межах  $\pm 20$  % від профілю вивільнення C908 на Фіг. 13.

206. Спосіб за аспектом 205, який являє собою спосіб, як визначено в будь-якому з аспектів 192-204.

50 207. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-206, який відрізняється тим, що композицію вводять інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 1 місяць після введення, змінюється від 1 % до 20 % або від 2 % до 15 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

55 208. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-207, який відрізняється тим, що композицію вводять інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 3 місяці після введення пацієнту-людині, змінюється від 10 % до 60 % або від 20 % до 50 % від загальної кількості фармацевтично активного інгредієнта у композиції під час введення.

60 209. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-208, який відрізняється тим, що композицію вводять інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 6 місяців після введення, змінюється від 30 % до 100 % або від 40 % до 90 % від загальної кількості активного

фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

210. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-209, який відрізняється тим, що композиція містить від 0,1 мг до 500 мг активного фармацевтичного інгредієнта.

5 211. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-210, який відрізняється тим, що Стах активного фармацевтичного інгредієнта у плазмі змінюється від 1 нг/мл до 10 нг/мл.

212. Спосіб за будь-яким з аспектів 192-211, який відрізняється тим, що Стах активного фармацевтичного інгредієнта у плазмі становить менше ніж 10 нг/мл.

213. Композиція, як визначено у будь-якому з аспектів 1-191, для застосування як лікарський препарат.

10 214. Композиція, як визначено у будь-якому з аспектів 1-191, для застосування при лікуванні патологічного стану очей, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить офтальмологічний лікарський засіб.

15 215. Композиція для застосування за аспектом 214, яка відрізняється тим, що патологічний стан очей включає увеїт, діабетичний макулярний набряк або вологу вікову макулярну дегенерацію.

216. Композиція для застосування за аспектом 214, яка відрізняється тим, що патологічний стан очей включає увеїт або вологу вікову макулярну дегенерацію.

217. Композиція для застосування за будь-яким з аспектів 213-216, яка відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум.

20 218. Композиція для застосування за будь-яким з аспектів 213-217, яка відрізняється тим, що застосування включає введення композиції інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 1 місяць після введення, змінюється від 1 % до 20 % або від 2 % до 15 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

25 219. Композиція для застосування за будь-яким з аспектів 213-218, яка відрізняється тим, що застосування включає введення композиції інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 3 місяці після введення, змінюється від 10 % до 60 % або від 20 % до 50 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

30 220. Композиція для застосування за будь-яким з аспектів 213-219, яка відрізняється тим, що застосування включає введення композиції інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 6 місяців після введення пацієнту-людині, змінюється від 30 % до 100 % або від 40 % до 90 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

35 221. Композиція для застосування за будь-яким з аспектів 213-220, яка відрізняється тим, що композиція містить від 0,1 мг до 500 мг активного фармацевтичного інгредієнта.

222. Композиція за будь-яким з аспектів 213-221, яка відрізняється тим, що Стах активного фармацевтичного інгредієнта у плазмі змінюється від 1 нг/мл до 10 нг/мл.

40 223. Композиція за будь-яким з аспектів 214-222, яка відрізняється тим, що Стах активного фармацевтичного інгредієнта у плазмі становить менше ніж 10 нг/мл.

45 224. Застосування комбінації компонентів у композиції, як визначено у будь-якому з аспектів 1-191, або застосування композиції для виготовлення лікарського препарату для лікування патологічного стану очей, причому активний фармацевтичний інгредієнт містить офтальмологічний лікарський засіб.

225. Застосування за аспектом 224, яке відрізняється тим, що патологічний стан очей включає увеїт, діабетичний макулярний набряк або вологу вікову макулярну дегенерацію.

226. Застосування за аспектом 224, яке відрізняється тим, що патологічний стан очей включає увеїт або вологу вікову макулярну дегенерацію.

50 227. Застосування за будь-яким з аспектів 224-226, яке відрізняється тим, що активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум.

55 228. Застосування за будь-яким з аспектів 224-227, яке відрізняється тим, що композицію вводять інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 1 місяць після введення, змінюється від 1 % до 20 % або від 2 % до 15 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

60 229. Застосування за будь-яким з аспектів 224-228, який відрізняється тим, що композицію вводять інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 3 місяці після введення пацієнту-людині, змінюється від 10 % до 60 % або від 20 % до 50 % від загальної

кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

230. Застосування за будь-яким з аспектів 224-229, яке відрізняється тим, що композицію вводять інтраокулярно у вигляді одноразової дози пацієнту-людині, і медіанна кількість активного фармацевтичного інгредієнта, що вивільнюється з композиції через 6 місяців після введення, змінюється від 30 % до 100 % або від 40 % до 90 % від загальної кількості активного фармацевтичного інгредієнта у композиції під час введення.

231. Застосування за будь-яким з аспектів 224-230, яке відрізняється тим, що композиція містить від 0,1 мг до 500 мг активного фармацевтичного інгредієнта.

232. Застосування за будь-яким з аспектів 224-231, яке відрізняється тим, що *Stax* активного фармацевтичного інгредієнта у плазмі змінюється від 1 нг/мл до 10 нг/мл.

233. Застосування за будь-яким з аспектів 224-232, яке відрізняється тим, що *Stax* активного фармацевтичного інгредієнта у плазмі становить менше ніж 10 нг/мл.

234. Спосіб отримання депо, що включає приведення композиції за будь-яким з аспектів 1-191 у контакт з водою, фосфатно-сольовим буферним розчином, рідиною організму або модельованою рідиною організму.

235. Спосіб отримання депо, що включає приведення композиції за будь-яким з аспектів 1-191 у контакт зі склоподібним тілом суб'єкта.

236. Одиначна лікарська форма, що містить композицію за будь-яким з аспектів 1-191, причому одиначна лікарська форма містить від 0,4 мг до 1 мг активного фармацевтичного інгредієнта.

237. Одиначна лікарська форма за аспектом 236, яка відрізняється тим, що композиція міститься у флаконі.

238. Одиначна лікарська форма за аспектом 236, яка відрізняється тим, що композиція міститься у шприці.

239. Одиначна лікарська форма за аспектом 236, яка відрізняється тим, що композиція міститься у безголковому пристрої для ін'єкцій.

240. Контейнер, що містить композицію за будь-яким з аспектів 1-191.

241. Безголковий пристрій для ін'єкцій, що містить композицію за будь-яким з аспектів 1-191, причому композиція містить активний фармацевтичний інгредієнт.

### СТИСЛИЙ ОПИС ГРАФІЧНИХ МАТЕРІАЛІВ

На Фіг. 1a, 1b і 1c зображене вивільнення лікарського засобу *invitro* з декількох композицій за цим винаходом.

На Фіг. 2 зображене вивільнення лікарського засобу *invitro* з композицій за цим винаходом у середовище 0,05 % гіалуронової кислоти (ГК).

На Фіг. 3 зображений профіль сукупного вивільнення препаратів сиролімусу у середовище ФСБ, що містить 0,1 % ДСН.

На Фіг. 4 зображений сиролімус, що залишився у склоподібному тілі протягом 6 місяців, отриманий з інтравітреальних депо з композицій за цим описом.

На Фіг. 5 зображений сиролімус у сітківці-хоріоїдеї (RC) кроликів (дані за 6 місяців).

На Фіг. 6 зображений сиролімус, що залишився склоподібному тілі, як докладніше описано нижче в Прикладі 5.

На Фіг. 7 зображена концентрація сиролімусу у RC в залежності від часу, як докладніше описано нижче в Прикладі 5.

На Фіг. 8 зображена концентрація сиролімусу у крові після встановлення інтравітреальних депо, як докладніше описано нижче в Прикладі 5.

На Фіг. 9 зображена залишкова кількість дози в інтравітреальному депо. Кожна точка представляє середнє значення  $\pm$ SD (3-4 ока). Час 0 являє собою номінальне значення (100 %).

На Фіг. 10 зображений сиролімус, що залишився у склоподібному тілі, як докладніше описано нижче в Прикладі 9.

На Фіг. 11 зображена концентрація сиролімусу у RC в залежності від часу, як докладніше описано нижче в Прикладі 9.

На Фіг. 12 зображена концентрація сиролімусу у крові після встановлення інтравітреальних депо, як докладніше описано нижче в Прикладі 9.

На Фіг. 13 зображений сиролімус, що залишився у склоподібному тілі, як докладніше описано нижче в Прикладі 10.

На Фіг. 14 зображена концентрація сиролімусу у RC в залежності від часу, як докладніше описано нижче в Прикладі 10.

На Фіг. 15 зображена концентрація сиролімусу у крові після встановлення інтравітреальних депо, як докладніше описано нижче в Прикладі 10.

На Фіг. 16 зображений сиролімус, що залишився у склоподібному тілі, як докладніше

описано нижче в Прикладі 11.

На Фіг. 17 зображена концентрація сиролімусу у RC в залежності від часу, як докладніше описано нижче в Прикладі 11.

На Фіг. 18 зображена концентрація сиролімусу у крові після встановлення інтравітреальних депо, як докладніше описано нижче в Прикладі 11.

На Фіг. 19 зображений сиролімус, що залишився у склоподібному тілі, як докладніше описано нижче в Прикладі 12.

На Фіг. 20 зображена концентрація сиролімусу у RC в залежності від часу, як докладніше описано нижче в Прикладі 12.

На Фіг. 21 зображена концентрація сиролімусу у крові після встановлення інтравітреальних депо, як докладніше описано нижче в Прикладі 12.

На Фіг. 22 зображена густина при 25 °C сумішей, що складаються з SAIB та вітаміну E, в залежності від масового співвідношення SAIB:VE.

На Фіг. 23 зображені профілі вивільнення композицій за винаходом, що містять флуцинолон як активний фармацевтичний інгредієнт.

На Фіг. 24 зображені профілі вивільнення композицій за винаходом, що містять триамцинолон як активний фармацевтичний інгредієнт.

На Фіг. 25 зображені профілі вивільнення композицій за винаходом, що містять ібупрофен як активний фармацевтичний інгредієнт.

## ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Кількості можуть бути описані у цьому документі як набір верхніх переважних значень та набір нижчих переважних значень. Переважні діапазони включають будь-які діапазони, утворені з верхнього переважного значення та нижнього переважного значення, а також два нижні переважні значення та два верхні переважні значення. Приклади також описують кількісні величини (наприклад, масові відсотки, співвідношення тощо). Переважні діапазони також включають діапазони, утворені з двох значень, описаних у прикладах, та діапазони, утворені з одного значення, описаного в прикладі, та іншого значення, що розкривається в будь-якому наборі верхніх або нижніх значень. Всі ці діапазони ясно розкриті тут.

Препарати відповідно до цього опису зазвичай містять активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ) у композиції носія. У деяких випадках композиція носія містить один або більше рідких матеріалів носіїв з високою в'язкістю (HVLCM), гідрофобний розчинник, гідрофільний розчинник та антиоксидант. У деяких випадках композиція носія містить один або більше рідких матеріалів носіїв з високою в'язкістю (HVLCM), гідрофобний розчинник, гідрофільний розчинник, полімер, антиоксидант та інші допоміжні речовини.

У композиціях за цим описом можна використовувати будь-яку біологічно активну речовину (БАР), або активний фармацевтичний інгредієнт (АФІ), або активну речовину, придатні для депо-препарату. Крім того, при використанні у цьому документі, описи щодо застосування, дозувань, масових відсотків та подібних аспектів цього опису, викладені у цьому документі, стосовно будь-якого з БАР, АФІ або активної сполуки, також, як передбачено, поширюються на інші речовини, інгредієнти, або сполуки, якщо не зазначено інше. Деякі ілюстративні класи АФІ включають імунодепресанти, протизапальні засоби та антибіотики. Біологічно активні речовини, АФІ та активні сполуки, описані у цьому документі, також включають їх фармацевтично прийнятні проліки, похідні, аналоги, солі, похідні та естери.

Термін "біологічно активна речовина", що використовується у цьому документі, стосується неорганічної або органічної молекули, включаючи лікарський засіб, пептид, білок, вуглевод (включаючи моносахариди, олігосахариди і полісахариди), нуклеопротейн, мукопротейн, ліпопротейн, синтетичний поліпептид або білок або невелику молекулу, зв'язану з білком, глікопротейном, стероїдом, нуклеїновою кислотою (будь-яка форма ДНК, включаючи кДНК, або РНК, або її фрагмент), нуклеотидом, нуклеозидом, олігонуклеотидом (включаючи антисенсові олігонуклеотиди), геном, ліпідом, гормоном або їх комбінацією, що викликає біологічний ефект при введенні *in vivo* тварині, включаючи, але не обмежуючись цим, птахів та ссавців, в тому числі людей. Придатні білки включають, але не обмежуючись цим, гормон росту людини, фактор росту фібробластів (ФРФ), еритропоетин (ЕРО), фактор росту тромбоцитів (ФРТ), гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (g-CSF, ГКСФ), бичачий соматотропін (BST), фактор некрозу пухлини (ФНП), трансформуючий фактор росту бета (ТФР-бета), інтерлейкіни, інсулін та інтерферони, такі як  $\alpha$ -інтерферон,  $\beta$ -інтерферон та подібні. Термін лікарський засіб (або активний фармацевтичний інгредієнт, АФІ), при використанні у цьому документі, стосується будь-якої речовини, що використовується внутрішньо або зовнішньо як лікарський препарат для лікування, терапії або профілактики захворювання або розладу, і включає, але не обмежуючись ними, імунодепресанти, анестетики, анальгетики, хіміотерапевтичні агенти, стероїди (у тому

числі ретиноїди), гормони, антибіотики, протівірусні агенти, протигрибкові агенти, антипроліферативні агенти, антигістамінні агенти, антикоагулянти, агенти проти старіння шкіри під впливом УФ-випромінювання, меланотропні пептиди, нестероїдні та стероїдні протизапальні сполуки, антипсихотичні агенти та поглиначі випромінювання, включаючи УФ-поглиначі. Термін біологічно активна речовина також включає агенти, такі як інсектициди, пестициди, фунгіциди, родентициди та поживні речовини для рослин і стимулятори росту.

Термін фармацевтично прийнятний означає безпечний і ефективний для фармацевтичного застосування, що може включати застосування у людей або тварин, переважно у людей. Композиція, яка є фармацевтично прийнятною, переважно придатна для застосування при лікуванні медичного патологічного стану тварини чи людини. Фармацевтично прийнятна композиція переважно містить, складається в основному з або складається з комбінації одного або більше активних фармацевтичних інгредієнтів та однієї або більше фармацевтично прийнятних допоміжних речовин.

Імунодепресанти включають будь-який імунодепресант, придатний для депо-препаратів, включаючи лактони макролідів, циклоспорини тощо. Імунодепресанти включають АФІ, що мають імунодепресантну активність, навіть якщо АФІ не використовується головним чином як імунодепресант у будь-якому конкретному препараті або при його застосуванні.

Терапевтичні агенти, які можуть бути використані, включають, але не обмежуючись ними, сполуки, які діють шляхом зв'язування членів родини клітинних білків імунофілінів. Такі сполуки відомі як "імунофілін-зв'язуючі сполуки". Імунофілін-зв'язуючі сполуки включають, але не обмежуючись ними, родину "лімус" лактонів макролідів. Приклади сполук "лімус", які можуть бути використані, включають, але не обмежуючись цим, сиролімус (рапаміцин) та його водорозчинний аналог SDZ-RAD (Novartis), TAFA-93 (Isotechnika), такролімус, еверолімус, RAD-001 (Novartis), пімекролімус, темсиролімус, CCI-779 (Wyeth), AP23841 (Ariad), AP23573 (Ariad) і ABT-578 (Abbott Laboratories). Аналоги та похідні сполук "лімус", які можуть бути використані, включають, але не обмежуючись ними, сполуки, описані в патентах США №№ 5527907; 6376517; 6329386; і 6890546, кожен з яких включений до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. Терапевтичні агенти також включають аналоги, проліки, солі, похідні та естери сполук "лімус". У деяких композиціях за цим описом терапевтичний агент містить, складається в основному з або складається зі сполуки "лімус". У деяких композиціях за цим описом терапевтичний агент містить, складається в основному з або складається з імунофілін-зв'язуючої сполуки. У деяких композиціях за цим описом терапевтичний агент містить, складається в основному з або складається з інгібітору mTOR або його аналогу, похідного, солі, естеру або проліків (наприклад, TAFA93). У деяких композиціях за цим описом терапевтичний агент містить, складається в основному з або складається з білку, що зв'язує циклофілін або FK-506 (FKBP). Інші похідні сиролімусу, які можуть бути використані, включають, без обмежень, 7-епірапаміцин, 7-тіометилрапаміцин, 7-епітриметоксифенілрапаміцин, 7-епітіометилрапаміцин, 7-деметоксирапаміцин, 32-деметоксирапаміцин, 2-десметилрапаміцин, моно- та діестерні похідні рапаміцину, 27-оксими рапаміцину; 42-оксо-аналог рапаміцину; біциклічні рапаміцини; димери рапаміцину; силілові етери рапаміцину; арилсульфонати та сульфамати рапаміцину, моноестери та діестери у положеннях 31 і 42, 30-деметоксирапаміцин та інші похідні, описані у Vezina et al., "Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle" J. Antibiot. (Tokyo) 28:721-726 (1975); Sehgal et al., "Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. II. Fermentation, Isolation And Characterization" J. Antibiot. (Tokyo) 28:727-732 (1975); Sehgal et al., "Demethoxyrapamycin (AY-24,668), A New Antifungal Antibiotic" J. Antibiot. (Tokyo) 36:351-354 (1983); і Paiva et al., "Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomyces hygroscopicus" J Nat Prod 54:167-177 (1991), WO 92/05179, EP 467606, Caufield et al., "Hydrogenated Rapamycin Derivatives", патент США № 5023262; Kao et al., "Bicyclic Rapamycins", патент США № 5120725; Kao et al., "Rapamycin Dimers", патент США № 5120727; Failli et al., "Silyl Ethers of Rapamycin", патент США № 5120842; Failli et al., "Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As Immunosuppressive Agents", патент США № 5177203; Nicolaou et al., "Total Synthesis Of Rapamycin" J. Am. Chem. Soc. 115: 4419-4420 (1993); Romo et al., "Total Synthesis Of (-) Rapamycin Using An Evans-Tishchenko Fragment Coupling" J. Am. Chem. Soc. 115:7906-7907 (1993); і Hayward et al., "Total Synthesis Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction" J. Am. Chem. Soc., 115:9345-9346 (1993), кожен з яких включений до цього документу шляхом посилання у повному обсязі.

Родину сполук "лімус" можна використовувати у препаратах та способах лікування, профілактики, інгібування, затримки початку або регресії захворювань та патологічних станів, описаних у цьому документі. Додаткові необмежуючі приклади фармакологічних речовин

включають протиінфекційні агенти, такі як нітрофуразон, пропіонат натрію, антибіотики (включаючи пеніцилін, тетрациклін, окситетрациклін, хлоротетрациклін, бацитрацин, ністатин, стрептоміцин, неомицин, поліміксин, граміцидин, хлорамфенікол, еритроміцин та азитроміцин), сульфонаміди, в тому числі сульфацетамід, сульфаметізол, сульфаметазин, сульфадіазин, сульфамеразин і сульфізоксазол, і противірусні агенти, включаючи ідоксуридин, ганцикловір, трифлуридин і відарабін; протизапальні агенти, такі як НСПЗЗ (включаючи ацетилсаліцилову кислоту, ібупрофен, кетопрофен, напроксен, целекоксиб, диклофенак, дифлунісал, етодолак, індометацин, кеторолак, набуметон, оксипрозин, піроксикам, сальсалат і толметин), стероїди або глюкокортикостероїди (включаючи преднізолон, преднізон, медрол, беклометазон, будезонід, флунізолід, флутиказон і триамцинолон); анальгетики, такі як НСПЗЗ, опіоїди (включаючи морфін, фентаніл, трамадол, оксикодон, метадон, гідрокодон, гідроморфон, лоперамід, меперидин, тапентадол, оксиморфон, пропоксифен, реміфентаніл, суфентаніл, альфентаніл, леворфанол, кодеїн та дигідрокодеїн) і парацетамол (ацетамінофен); антиалергічні агенти, такі як антазолін, метапіритен, хлорфенірамін, піриламін, профенпіридамін, гідрокортизон, кортизон, гідрокортизону ацетат, дексаметазон, дексаметазон-21-фосфат, флуцинолон, триамцинолон, медризон, преднізолон, сукцинат 21-натрій-преднізолону та преднізолону ацетат; десенсибілізуючі агенти, такі як антигени пилку амброзії, антигени пилку, що викликає сінну гарячку, антигени пилу та антигени молочних продуктів; вакцини, такі як проти віспи, жовтої гарячки, чуми м'ясоїдних, чуми свиней, вітряної віспи, антитоксин проти зміїної отрути, проти скарлатини, дифтерійний анатоксин, анатоксин праця, проти чуми голубів, коклюшу, грипу, сказу, паротиту, кору, поліомієліту та хвороби Ньюкасла; антиконгестантні агенти, такі як фенілефрин, нафазолін і тетрагідрозолін; міотики та антихолінестерази, такі як пілокарпін, есперину саліцилат, карбакол, діізопропілфлуорофосфат, фосфолінійодид та демекарійбромід; парасимпатолітичні агенти, такі як атропіну сульфат, циклопентолат, гоматропін, скополамін, тропікамід, евкатропін і гідроксиамфетамін; симпатоміметики, такі як епінефрин; антипсихотичні агенти, такі як оланзапін, рисперидон; антагоністи наркотичних анальгетиків, такі як налтрексон, налоксон, налбутен; седативні та снодійні агенти, такі як пентобарбітал натрію, фенобарбітал, секобарбітал натрію, кодеїн, (а-бромізовалерил)сечовина, карбромал; тимолептичні агенти, такі як 3-(2-амінопропіл)індолацетат та 3-(2-амінобутил)індолацетат; транквілізатори, такі як резерпін, хлорпромайлін і тіопропазат; анестетики, такі як бензокаїн, бупівакаїн, етидокаїн, лідокаїн, мепівакаїн, прамоксин, прилокаїн, прокаїн, пропаракаїн, ропівакаїн, тетракаїн, левобупівакаїн, хлоропрокаїн, бутакаїн, пропоксикаїн, фенакаїн, гексилкаїн, ізобукаїн, циклометикаїн, беноксинат, диперодон, дибукаїн, мепрілкаїн, диметізоквін, прамоксин, бутамбен, диклонін (з або без доповнюючих агентів, таких як дексаметазон або епінефрин); трициклічні антидепресанти, такі як амітриптилін або нортриптилін; андрогенні стероїди, такі як метилтестостерон та флуориместерон; естрогени, такі як естрон, 17-флуорестрадіол, етинілестрадіол та діетилstilбестрол; прогестаційні агенти, такі як прогестерон, мегестрол, меленгестрол, хлормадіон, етистерон, норетинодрел, 19-норпрогестерон, норетиндрон, медроксипрогестерон і 17-0-гідроксипрогестерон; гуморальні агенти, такі як простагландини, наприклад PGE1, PGE2 і PGF2; жарознижуючі агенти, такі як аспірин, саліцилат натрію та саліциламід; спазмолітичні засоби, такі як атропін, метантелін, папаверин і метскополаміну бромід; протималярійні агенти, такі як 4-амінохіноліни, 8-амінохіноліни, хлороквін та піриметамін; антигістамінні агенти, такі як дифенгідрамін, дименгідринат, трипеленамін, перфеназин та хлорофеназин; кардіоактивні агенти, такі як дибензгідрофлум тіазид, флуметіазид, хлоротіазид та амінотрат; статини, такі як аторвастатин, церівастатин, флувастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин та споріднені сполуки; антиастматичні агенти, такі як кромолін; агенти, що запобігають резорбції кісток, такі як бісфосфонати, включаючи як необмежуючі приклади алендронат, різендронат, золендронат, памідронат та ібандронат; кальцій-регулюючі гормони, такі як кальцитонін; харчові агенти, такі як натуральні та синтетичні біоактивні пептиди; і білки, включаючи фактори росту, фактори адгезії клітин, цитокіни та модифікатори біологічного відгуку.

У деяких композиціях за цим описом активний фармацевтичний інгредієнт здатний лікувати патологічний стан очей, наприклад, він містить речовину, що здатна лікувати патологічний стан очей. Така речовина також відома як офтальмологічний лікарський засіб. У деяких композиціях за цим описом активний фармацевтичний інгредієнт не містить інший офтальмологічний лікарський засіб, крім сиролімуму, а в деяких аспектах винаходу активний фармацевтичний інгредієнт не містить офтальмологічний лікарський засіб. Активна сполука включена до композиції у кількості, достатній для доставки до організму людини або тварини ефективної кількості для досягнення бажаного ефекту. Кількість лікарського засобу або біологічно активного

агента, включеного до композиції, залежить від бажаного профілю вивільнення, концентрації лікарського засобу, необхідної для біологічного ефекту, та бажаного періоду вивільнення лікарського засобу. Концентрація активної сполуки в композиції також буде залежати від швидкостей абсорбції, інактивації та екскреції лікарського засобу, а також від інших факторів, відомих фахівцеві в даній галузі техніки. Слід зазначити, що величини дозувань також змінюватимуться залежно від ступеня тяжкості патологічного стану, що потребує полегшення. Крім того, слід зрозуміти, що для будь-якого конкретного суб'єкта, конкретні схеми дозування повинні бути скоректовані у часі з урахуванням індивідуальної потреби та професійного судження особи, яка керує або контролює введення композицій, і що діапазони концентрації, наведені у цьому документі, є лише ілюстративними та не призначені для обмеження обсягу або практичного застосування заявленої композиції. Композицію можна вводити в одному дозуванні або можна розділити на декілька менших доз, що вводяться з різними інтервалами часу. Біологічно активна речовина зазвичай присутня у кількостях та/або концентраціях, що здатні вводити ефективні кількості пацієнту, який потребує біологічно активної речовини. Кількість і/або концентрація залежать від використовуваної біологічно активної речовини, а також може залежати від місця введення. Кількість і/або концентрація біологічно активної речовини може бути визначена фахівцем у цій галузі техніки, використовуючи цю заявку як керівництво. Взагалі, більші концентрації є переважними, оскільки це може дозволити введення депо, що мають менші об'єми. Концентрації зазвичай не повинні бути настільки високими, що БАР або інші компоненти мають високу ймовірність осадження, оскільки це може вплинути на характеристики (наприклад, біодоступність) та/або мати інші побічні ефекти. У випадку деяких офтальмологічних депо переважним є висока концентрація/невеликий об'єм, однак слід уникати випадіння у осад, оскільки це може пошкодити зір і/або вплинути на біологічну доступність БАР (наприклад, сиролімусу). Не обмежуючи опис, біологічно активна речовина зазвичай присутня у композиції за цим винаходом у кількостях щонайменше 0,05 мас. %, 0,1 мас. %, 0,5 мас. %, 1 мас. % або 2 мас. % у розрахунку на масу композиції. Біологічно активна речовина зазвичай присутня у композиції у кількостях до 20 мас. %, 10 мас. %, 7 мас. %, 5 мас. %, 4 мас. % або 3 мас. % у розрахунку на масу композиції. У деяких випадках біологічно активна речовина містить сиролімус у кількості в інтервалі від 1 мас. % до 10 мас. % у розрахунку на масу композиції.

Композиції за цим описом можуть містити одну або більше біологічно активних речовин (БАР), АФІ або активних речовин. Коли використовують дві або більше БАР, вони можуть бути з того самого терапевтичного класу або з різних терапевтичних класів. Наприклад, активний фармацевтичний інгредієнт може містити сиролімус і щонайменше один додатковий терапевтичний агент, наприклад, щонайменше один додатковий офтальмологічний лікарський засіб. Деякі можливі комбінації БАР включають сиролімус і такролімус; сиролімус і циклоспорин; та сиролімус і преднізолон.

Композиції за цим описом переважно включають фармацевтично прийнятний рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM), переважно фармацевтично прийнятний для офтальмологічних депо. HVLCM є неpolімерним, розчинним у воді та має в'язкість щонайменше 5000 сП (і необов'язково щонайменше 10000; 15000; 20000; 25000; або навіть 50000 сП) при 37 °C. HVLCM переважно не кристалізується у чистому вигляді при природних або фізіологічних умовах суб'єкта. Термін "нерозчинний у воді" означає матеріал, який розчинний у воді до ступеня менш ніж 1 мас. % в умовах навколишнього середовища, наприклад, при кімнатній температурі або 23 °C. Термін "неpolімерний" у цьому контексті стосується естерів або змішаних естерів, що практично не мають повторюваних одиниць у кислотному фрагменті естеру, а також естерів або змішаних естерів, що містять кислотні фрагменти, в яких функціональні одиниці у кислотному фрагменті повторюються невелику кількість разів (тобто олігомери). Зазвичай речовини, що містять понад п'ять ідентичних та сусідніх повторюваних одиниць або -мерів у кислотному фрагменті естеру, виключені терміном "неpolімерний", що використовується у цьому документі, але речовини, що містять димери, тримери, тетрамери або пентамери, включені до сфери застосування цього терміну. HVLCM може містити, складатися в основному з або складатися з ацетату-ізобутирату цукрози ("SAIB"). SAIB являє собою ілюстративний HVLCM.

Термін "SAIB" стосується молекул цукрози, вісім природних гідроксильних груп якої естерифіковані, кожна, фрагментом -COCH<sub>3</sub> (ацетил) або -COCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (ізобутирил). SAIB є комерційно доступним продуктом, що продається, наприклад, у формі суміші сполук, що мають різні схеми ацетильних та ізобутирильних заміщень природних гідроксильних груп цукрози (наприклад, різні співвідношення фрагментів ацетилену до ізобутирилену та/або різні кількості положення фрагментів ацетилену і ізобутирилену). Фахівець у цій галузі техніки зрозуміє, що SAIB

зазвичай включає суміш різнозаміщених "ізоформ", яка включає молекулу цукрози, номінально естерифіковану переважно двома фрагментами оцтової кислоти та шістьма фрагментами ізомасляної кислоти. Таким чином, HVLCM може містити, складатися в основному з або складатися з SAIB, в якому нативна молекула цукрози естерифікована двома фрагментами оцтової кислоти та шістьма фрагментами ізомасляної кислоти, структура якого наведена в патенті США № 5747058, який включено до цього документу шляхом посилання в повному обсязі. SAIB є перорально нетоксичним і використовується для стабілізації емульсій у харчовій промисловості. Це дуже в'язка рідина і має незвичайну властивість, яка полягає у тому, що спостерігається різка зміна в'язкості при невеликому нагріванні або при додаванні розчинників. Вона розчинна у великій кількості біосумісних розчинників. У вигляді розчину або емульсії SAIB можна застосовувати за допомогою ін'єкцій або аерозольного спрею. SAIB сумісна з естерами целюлози та іншими полімерами, які можуть впливати на швидкість доставки речовини.

HVLCM може містити, складатися в основному з або складатися з неpolімерного поліалкіленполіолу. Неполімерний поліетиленгліколь (ПЕГ) є переважним поліалкіленполіолом. Коли HVLCM містить ПЕГ, ПЕГ переважно має молекулярну масу менше, ніж приблизно 220 або 200 дальтон. Тобто, бажано  $n \leq 5$ , де  $n$  являє собою середню кількість одиниць етиленгліколю в ПЕГ. Переважні значення  $n$  для HVLCM, що містять ПЕГ, включають  $n=5, 4, 3$  або  $2$ .

В інших варіантах здійснення винаходу HVLCM може являти собою естери стеарату, такі як естери з пропіленгліколем, гліцерилем, діетиламіноетилом і гліколем, аміді стеарату та аміді інших довголанцюжкових жирних кислот, такі як N, N'-етилендистеарамід, стеарамід MEA і DEA, етиленбістеарамід, оксид кокоаміну, довголанцюжкові жирні спирти, такі як цетиловий спирт та стеариловий спирт, довголанцюжкові естери, такі як міристилміристат, бегенілерукат та гліцерилфосфати. HVLCM може містити ацетильований дистеарат цукрози (CrodestaA-10).

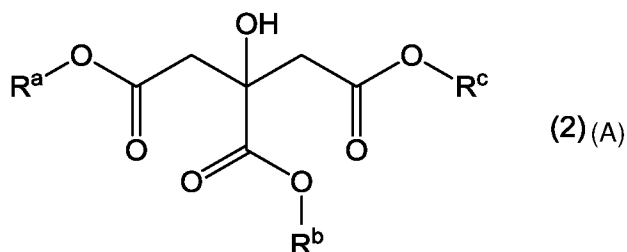
HVLCM присутній у композиції в будь-якій кількості, при якій досягаються бажані властивості, наприклад, в'язкість та/або когезійна здатність. HVLCM переважно присутній у кількостях, що дорівнюють або менше 99,5 мас. %, 95 мас. %, 85 мас. %, 60 мас. % або 50 мас. % у розрахунку на масу фармацевтичної композиції. HVLCM переважно присутній у фармацевтичній композиції за цим винаходом у кількостях, що дорівнюють або вище 0,1 мас. %, 0,5 мас. %, 1 мас. %, 10 мас. %, 25 мас. % або 40 мас. % у розрахунку на масу фармацевтичної композиції. Всі діапазони, утворені з комбінацій цих кількостей або кількостей, описаних у Прикладах, наприклад від 0,5 мас. % до 50 мас. %, від 25 мас. % до 85 мас. % і від 10 мас. % до 40 мас. %, також є переважними. У деяких випадках HVLCM містить SAIB, присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до 60 мас. %, наприклад від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 50 мас. %, від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % і від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % (наприклад, від приблизно 0,5 мас. % до приблизно 5 мас. %) у розрахунку на масу композиції.

Композиції за цим описом переважно містять фармацевтично прийнятний гідрофобний розчинник, включаючи ті, які є фармацевтично прийнятними для офтальмологічних депо. Придатні гідрофобні розчинники демонструють розчинність у воді менше ніж 1 мас. %, переважно менше ніж 0,5 мас. %, і переважніше менше ніж 0,1 мас. %. Особливо переважними є гідрофобні розчинники, що мають розчинність у воді менше ніж 0,05 мас. %. Розчинність вимірюють при 25 °C. Деякі приклади гідрофобних розчинників включають бензилбензоат (BB), ізопропілміристат (IPM), ізопропілпальмітат, ацетилтриалкілцитрат (наприклад, ацетилтрибутилцитрат (ATBC)) та триалкілцитрат (наприклад, трибутилцитрат (TBC)). BB та IPM є комерційно доступними продуктами. Бензилбензоат є переважним гідрофобним розчинником.

Інші придатні гідрофобні розчинники включають тригліцериди (наприклад, тригліцерид каприлової/капринової кислот (Miglyol 810)) та диметилфталат, а також жирні естери та етери, такі як етилолеат та етилкапрат.

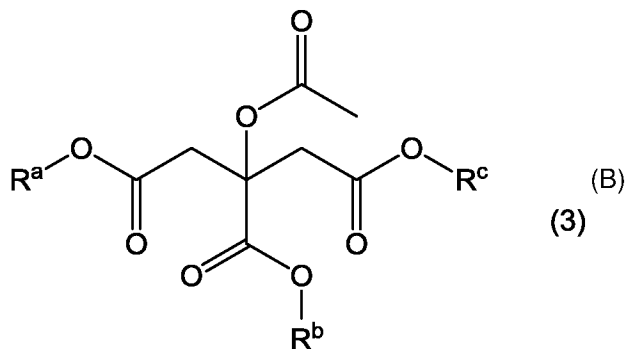
При використанні триалкілцитрат (ТАЦ) може містити або складатися в основному зі сполуки, представленої формулою (A) нижче. У формулі (A),  $R^A$ ,  $R^B$  і  $R^C$  позначають однакові або різні алкільні групи, кожна з яких має від 3 до 5 атомів вуглецю. Алкільна група переважно є лінійною або розгалуженою алкільною групою, і переважніше лінійною або розгалуженою алкільною групою, що має 4 атоми вуглецю. Окремі переважні триалкілцитрати включають ті, що мають н-пропілну групу, н-бутильну групу, н-пентильну групу, ізопропілну групу, ізобутильну групу, втор-бутильну групу, трет-бутильну групу, ізопентильну групу тощо. Триалкілцитрат з трьома н-бутильними групами (називається у цьому документі трибутилцитратом або TBC) є щебільш переважним.





У Формулі (A),  $R^a$ ,  $R^b$  та  $R^c$ , кожний, можуть бути однаковими або можуть бути різними. Переважно, якщо  $R^a$ ,  $R^b$  та  $R^c$  однакові.

При використанні ацетилтриалкілцитрат (АТАЦ) може містити або складатися в основному зі сполуки, представленої формулою (B) нижче, яку також називають триалкілацетилцитратом та 2-ацетоксипропан-1,2,3-триалкілтрикарбоною кислотою. У формулі (B),  $R^a$ ,  $R^b$  та  $R^c$ , кожний, позначає алкільні групи, що мають від 3 до 5 атомів вуглецю. Алкільна група переважно є лінійною або розгалуженою алкільною групою, що переважно має 4 атоми вуглецю. Окремі переважні ацетилтриалкілцитрати включають ті, що мають н-пропільну групу, н-бутильну групу, н-пентильну групу, ізопропільну групу, ізобутильну групу, втор-бутильну групу, трет-бутильну групу, ізопентильну групу тощо. Ацетилтриалкілцитрат з трьома н-бутильними групами (називається у цьому документі ацетилтрибутилцитратом або АТВС) є ще більш переважним.



У формулі (B),  $R^a$ ,  $R^b$  та  $R^c$ , кожний, можуть бути однаковими або можуть бути різними. Переважно, якщо  $R^a$ ,  $R^b$  та  $R^c$  однакові.

Як гідрофобний розчинник ТАЦ або АТАЦ можна використовувати окремо або у комбінації один з одним. ТАЦ та/або АТАЦ можуть також використовуватися у комбінації з одним або більше іншими гідрофобними розчинниками. При використанні у комбінації може використовуватися будь-яке співвідношення ТАЦ:АТАЦ. Деякі співвідношення ТАЦ:АТАЦ (об'єм:об'єм) включають 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 та 100:0. Діапазони, утворені з будь-яких двох цих співвідношень, також є переважними.

Композиції за цим описом можуть містити будь-яку кількість гідрофобного розчинника для надання придатних властивостей композиції. Композиції за цим описом, коли вони містять гідрофобний розчинник, переважно містять щонайменше 0,1 мас. %, 1 мас. %, 2 мас. %, 10 мас. %, 20 мас. %, 30 мас. % і 40 мас. %. Композиції за цим описом, коли вони містять гідрофобний розчинник, переважно містять до 99 мас. %, 95 мас. %, 90 мас. %, 80 мас. %, 70 мас. %, 60 мас. % і 50 мас. %. У деяких випадках композиції за цим описом містять від приблизно 80 мас. % до приблизно 95 мас. % гідрофобного розчинника у розрахунку на масу композиції. У деяких випадках гідрофобний розчинник містить бензилбензоат у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % або від приблизно 35 мас. % до приблизно 45 мас. % у розрахунку на масу композиції. В інших випадках гідрофобний розчинник містить АТВС у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % або від приблизно 35 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

Композиції за цим описом переважно містять фармацевтично прийнятний гідрофільний розчинник, включаючи ті, які є фармацевтично прийнятними для офтальмологічних депо. Гідрофільний розчинник, при використанні, переважно є неpolімерним, наприклад, відмінним від поліалкіленгліколю або поліетиленгліколю. Гідрофільний розчинник переважно має розчинність у воді щонайменше 1 мас. %, 2 мас. %, 10 мас. %, 25 мас. %, 50 мас. % до і

включно зі змішуваністю з водою, при вимірюванні при 25 °С. Якщо використовується гідрофільний розчинник, гідрофільний розчинник демонструє розчинність у воді більшу, ніж гідрофобний розчинник. Деякі переважні гідрофільні розчинники включають етанол, етиллактат (ЕЛ), диметилсульфоксид (ДМСО), N-метил-2-піролідон (НМП), поліалкіленполіол, етилацетат, пропіленгліколь, пропіленкарбонат, гліцерин і триацетин (ТА).

Комерційно доступні гідрофільні розчинники можуть містити незначні кількості води. Коли бажано зменшити або усунути воду у фармацевтичних композиціях за винаходом, може бути вигідним використовувати безводний (або сухий) гідрофільний розчинник. Гідрофільний розчинник можна придбати в безводній (або з низьким вмістом води) формі, та/або гідрофільний розчинник, що містить воду, можна сушити. Ці самі міркування стосуються інших компонентів композицій винаходу, а також фармацевтичних композицій за цим описом. Компоненти, які утворюють азеотроп з водою (наприклад, етанол), переважно використовують у безводній формі. Безводний етанол включає, наприклад, продукти, позначені як 99,5 % EtOH, міцність 200 proof і/або такий, що містить менше 0,005 % води.

Етанол, етиллактат, диметилсульфоксид, N-метил-2-піролідон, поліалкіленполіолі та триацетин є широко комерційно доступними товарами. Переважно використовувати неденатурований етанол. У деяких випадках етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції (наприклад, від приблизно 1 мас. % до приблизно 7 мас. %, наприклад, від приблизно 1 мас. % до приблизно 5 мас. %).

Коли гідрофільний розчинник містить поліалкіленполіол, будь-яка молекулярна маса (або ступінь полімеризації) може бути використана з тією умовою, що для того, щоб діяти як гідрофільний розчинник, поліалкіленполіол повинен бути рідким при температурі навколишнього середовища, наприклад 23 °С. Переважним поліалкіленполіолом є поліетиленгліколь (ПЕГ). ПЕГ 300 (n приблизно 7), ПЕГ 400 (n приблизно 9) та ПЕГ 600 (n приблизно 13) є рідинами при 23 °С, тоді як ПЕГ 800 (n приблизно 18) є пастою при 23 °С. Переважні ПЕГ як гідрофільний розчинник включають ПЕГ 600, ПЕГ 400 і ПЕГ 300, наприклад ПЕГ 400.

При використанні, гідрофільний розчинник зазвичай присутній у кількостях до 70 мас. %, до 60 мас. %, до 50 мас. %, до 40 мас. %, до 30 мас. %, до 20 мас. %, до 15 мас. % або до 10 мас. % композиції. Хоча звичайно не існує нижчої межі, при застосуванні гідрофільного розчинника, він зазвичай присутній у кількостях, що складають щонайменше 0,1 мас. %, щонайменше 1 мас. %, щонайменше 2 мас. %, щонайменше 3 мас. %, щонайменше 4 мас. % або щонайменше 5 мас. % / У деяких випадках гідрофільний розчинник містить етанол у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 20 мас. % або від приблизно 2 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції. У деяких випадках гідрофільний розчинник містить ПЕГ у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % або від приблизно 40 мас. % до приблизно 50 мас. % у розрахунку на масу композиції. У деяких випадках композиції за винаходом можуть містити як етанол, так і ПЕГ, наприклад, у яких кількість етанолу та ПЕГ, відповідно, кожна потрапляє в ілюстративні кількості, наведені у цьому документі.

Для ПЕГ можливо мати достатньо низьку молекулярну масу (наприклад,  $n \leq 5$ ), щоб діяти і як HVLCM, і як гідрофільний розчинник, в цьому випадку загальна кількість може бути розподілена між двома компонентами або може бути віднесена виключно до одного з двох компонентів.

У деяких випадках препарат середовища містить SAIB, BB та етанол. У деяких інших випадках препарат середовища містить SAIB, BB та етанол і додаткові компоненти, щоб надати препарату більш бажаний профіль вивільнення. У деяких випадках препарат забезпечує відтворюване вивільнення сиролімусу з композиції, що вводять інтраокулярно як одноразову дозу суб'єкту ссавцю, наприклад суб'єкту людині (або пацієнту).

Композиції за цим описом необов'язково містять один або більше полімерів. У тому числі полімер може надавати корисні властивості композиції. Наприклад, використання полімеру може допомогти уповільнити вивільнення АФІ, допомагаючи забезпечити більш повільну швидкість вивільнення. Це може допомогти подовжити термін служби депо. Зниження швидкості вивільнення також може допомогти контролювати дію лікарського засобу, та/або допомогти контролювати дію на безпечному та ефективному рівні, та/або усунути або зменшити надмірну дію.

Деякі переважні полімери включають полоксамер, поліалкіленполіол, полі(молочна кислота)(гліколева кислота), полі(молочна кислота) (або полілактиди), полікапролактон, полігліколиди, полікапролактони, поліангідріди, поліаміни, поліуретани, поліестераміди, поліортоестери, полідіоксанони, поліацеталі, полікеталі, полікарбонати, поліфосфоестери, поліоксиестери, поліортокарбонати, поліфосфазени, сукцинати, полі(яблучна кислота),

полі(амінокислоти), полівінілпіролідон, поліетиленгліколь, полігідроксцелюлоза, хітин, хітозан, гіалуронова кислота та співполімери, терполімери та їх суміші. Переважними є полімери, які є рідкими при кімнатній температурі або розчинні у розкритих композиціях при кімнатній температурі.

Полоксамери являють собою неіонні триблокові співполімери, що складаються з центрального гідрофобного ланцюга поліоксипропілену (полі(пропіленоксиду)) з двома гідрофільними ланцюгами поліоксietiлену (полі(етиленоксиду)). Полоксамери є комерційно доступними та продаються під різними торговельними назвами, такими як SYNPERONICS, PLURONICS та KOLLIPHOR. Може бути використана будь-яка придатна марка, при цьому переважним є полоксамер P188.

Коли полімер включає поліалкіленполіол, будь-яка молекулярна маса (або ступінь полімеризації) може бути використана з тією умовою, що для того, щоб діяти як полімер у цьому винаході, а не HVLCM, поліалкіленполіол повинен мати ступінь полімеризації більше ніж 5 (тобто  $n > 5$ ). Переважним поліалкіленполіолом є поліетиленгліколь (ПЕГ). ПЕГ 300 ( $n$  приблизно 7), ПЕГ 400 ( $n$  приблизно 9) і ПЕГ 800 ( $n$  приблизно 18) є переважними як такий полімер.

Для ПЕГ можливо мати достатню молекулярну масу, щоб діяти і як полімер (наприклад,  $n > 5$ ), і як гідрофільний розчинник (наприклад,  $n < 18$ ), в цьому випадку загальна кількість може бути розподілена між двома компонентами або може бути віднесена виключно до одного з компонентів.

Полілактиди являють собою полімери на основі молочної кислоти, які можуть бути виключно на основі молочної кислоти або можуть бути співполімером, наприклад, на основі молочної кислоти, гліколевої кислоти та/або капролактону, який може містити невеликі кількості інших співмономерів, що суттєво не впливають на корисні результати, які можуть бути досягнуті відповідно до цього опису. При використанні у цьому документі, термін "молочна кислота" включає ізомери L-молочну кислоту, D-молочну кислоту, DL-молочну кислоту та лактид, тоді як термін "гліколева кислота" включає гліколід. Найпереважнішими є один або більше з наступних полімерів: полілактидні полімери, які зазвичай називають PLA (ПЛК); співполімери полі(лактид-ко-гліколід), які часто називають PLGA (ПМГК); і полі(капролактон-ко-молочна кислота) (PCL-ко-LA). Полімер може мати співвідношення мономерів молочної кислоти/гліколевої кислоти від приблизно 100:0 до приблизно 10:90, наприклад від 100:0 до 15:85, переважно від приблизно 75:25 до приблизно 30:70, і переважніше від приблизно 60:40 до приблизно 40:60, і особливо корисний співполімер має співвідношення мономерів молочної кислоти/гліколевої кислоти приблизно 50:50.

Полімер полі(капролактон-ко-молочна кислота) (PCL-ко-LA) переважно має відношення співмономерів капролактону/молочної кислоти від приблизно 10:90 до приблизно 90:10, від приблизно 50:50; переважно від приблизно 35:65 до приблизно 65:35; і переважніше від приблизно 25:75 до приблизно 75:25. У деяких варіантах здійснення винаходу полімер на основі молочної кислоти може містити суміш від приблизно 0 % до приблизно 90 % капролактону, від приблизно 0 % до приблизно 100 % молочної кислоти та від приблизно 0 % до приблизно 60 % гліколевої кислоти.

Інші придатні полімери включають ПЕГ-ПМГК, полі(вініловий спирт) та полі(ортоестер).

Полімер може мати середню молекулярну масу від приблизно 1000 до приблизно 120000, наприклад від приблизно 5000 до приблизно 50000 або від приблизно 8000 до приблизно 30000, як визначено за допомогою гель-проникної хроматографії (GPC). Наприклад, полімер на основі молочної кислоти переважно має середню молекулярну масу від приблизно 1000 до приблизно 120000, переважно від приблизно 5000 до приблизно 50000, і переважніше від приблизно 8000 до приблизно 30000, як визначено методом гель-проникної хроматографії (GPC). Як зазначено в патенті США № 5242910, полімер може бути отриманий відповідно до вказівок, наведених у патенті США № 4443340. Альтернативно, полімер на основі молочної кислоти може бути отриманий безпосередньо з молочної кислоти або суміші молочної кислоти та гліколевої кислоти (з або без додаткового співмономера) відповідно до способів, викладених у патенті США № 5310865. Зміст усіх цих патентів включено шляхом посилання. Придатні полімери на основі молочної кислоти комерційно доступні. Наприклад, співполімери 50:50 молочна кислота:гліколева кислота, що мають молекулярні маси 8000, 10000, 30000 і 100000, доступні в BoehringerIngelheimChemicals, Inc. (Пітерсбург, Вірджинія), MedisorbTechnologiesInternationalL.P. (Цинциннаті, Огайо) і LactelAbsorbablePolymers (колишня BirminghamPolymers, Inc), як описано нижче.

Приклади придатних лактидних полімерів включають, але не обмежуючись ними, полі(D, L-лактид) RESOMERL104, PLA-L104, полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 50:50 RESOMERRG502, полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 50:50 RESOMERRG502H, полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 50:50

RESOMERRG503, полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 50:50 RESOMERRG506, полі(L-лактид), мол. маса 2000 (RESOMERL 206, RESOMERL 207, RESOMERL 209, RESOMERL 214); полі(D, L-лактид) (RESOMERR 104, RESOMERR 202, RESOMERR 203, RESOMERR 206, RESOMERR 207, RESOMERR 208); полі(L-лактид-ко-D, L-лактид) 90:10 (RESOMERLR 209); полігліколід (RESOMERG 205); полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 50:50 (RESOMERRG 504H, RESOMERRG 504, RESOMERRG 505); полі(D-L-лактид-ко-гліколід) 75:25 (RESOMERRG 752, RESOMERRG755, RESOMERRG 756); полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 85:15 (RESOMERRG 858); і полі(L-лактид-ко-триметиленкарбонат) 70:30 (RESOMERLT 706) (BoehringerIngelheimChemicals, Inc., Пітерсбург, Вірджинія).

Додаткові приклади включають, але не обмежуючись ними, DL-лактид/гліколід 100:0 (полімер MEDISORB 100 DLHigh, полімер MEDISORB 100 DLLow); DL-лактид/гліколід 85/15 (полімер MEDISORB 8515 DLHigh, полімер MEDISORB 8515 DLLow); DL-лактид/гліколід 75/25 (полімер MEDISORB 7525 DLHigh, полімер MEDISORB 7525 DLLow); DL-лактид/гліколід 65/35 (полімер MEDISORB 6535 DLHigh, полімер MEDISORB 6535 DLLow); DL-лактид/гліколід 54/46 (полімер MEDISORB 5050 DLHigh, полімер MEDISORB 5050 DLLow); і DL-лактид/гліколід 54/46 (полімер MEDISORB 5050 DL 2A(3), полімер MEDISORB 5050 DL 3A(3), полімер MEDISORB 5050 DL 4A(3)) (MedisorbTechnologiesInternationalLP, Цинциннаті, Огайо); і полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 50:50; полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 65:35; полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 75:25; полі(D, L-лактид-ко-гліколід) 85:15; полі(DL-лактид); полі-L-лактид; полігліколід; полі.Epsilon.-капролактон; полі(DL-лактид-ко-капролактон) 25:75; і полі(DL-лактид-ко-капролактон) 75:25 (BirminghamPolymers, Inc., Бірмінгем, Алабама).

Полімер може бути присутній у кількостях до 40 мас. %, 30 мас. %, 20 мас. % або 10 мас. % фармацевтичної композиції. При використанні полімер може бути присутній у кількостях щонайменше 0,1 мас. %, 1 мас. %, 2 мас. %, 3 мас. %, 4 мас. % або 5 мас. % фармацевтичної композиції.

Полоксамери, такі, як описано вище, мають поверхнево-активні властивості. Композиції за цим описом можуть необов'язково містити одну або більше поверхнево-активних речовин. Поверхнево-активні речовини можуть бути особливо корисними у композиціях, що мають як гідрофільні, так і гідрофобні компоненти (наприклад, етанол і або SAIB, або гідрофобний розчинник). Можна використовувати будь-яку поверхнево-активну речовину, придатну для застосування у депо-препараті, наприклад офтальмологічному депо-препараті. Неіонні поверхнево-активні речовини є переважними для офтальмологічних композицій. Деякі придатні поверхнево-активні речовини включають, наприклад, полоксамер, поліетоксильовану рицинову олію, поліоксиетильовану гідроксистеаринову кислоту, естери жирних кислот пропіленгліколю та естери жирних кислот сорбітану. Полоксамери є переважними. У деяких випадках полоксамер присутній у кількості в інтервалі від 0,1 мас. % до приблизно 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

Деякі поліетоксильовані рицинові олії включають поліоксил-5-рицинову олію, поліоксил-9-рицинову олію, поліоксил-15-рицинову олію, поліоксил-35-рицинову олію, поліоксил-40-рицинову олію, поліоксил-40-(гідрогенізовану рицинову олію) і поліоксил-60-(гідрогенізовану рицинову олію). Деякі переважні поліетоксильовані рицинові олії включають поліоксил-35-рицинову олію (наприклад, KOLLIPHOREL), поліоксил-40-(гідрогенізовану рицинову олію) (наприклад, CREMOPHORRH40) і поліоксил-60-(гідрогенізовану рицинову олію) (наприклад, CREMOPHORRH60), доступні в BASFCorporation, Мідленд, Мічиган.

Поліоксиетильована стеаринова кислота включає стеарати поліоксиетилену, відомі також як макроголстеарати, включає серію поліетоксильованих похідних стеаринової кислоти. Вони зазвичай включають поліетиленглікольстеарати та поліетиленглікольдистеарати. Деякі поліетоксильовані стеаринові кислоти, придатні для використання у цьому винаході, включають поліоксил-2-стеарат, поліоксил-4-стеарат, поліоксил-6-стеарат, поліоксил-8-стеарат, поліоксил-12-стеарат, поліоксил-20-стеарат, поліоксил-2-стеарат, поліоксил-30-стеарат, поліоксил-40-стеарат, поліоксил-50-стеарат, поліоксил-100-стеарат, поліоксил-2-стеарат, поліоксил-150-стеарат, поліоксил-4-дистеарат, поліоксил-8-дистеарат, поліоксил-12-дистеарат, поліоксил-32-дистеарат і поліоксил-150-дистеарат. Макроголстеарати є комерційно доступними у декількох постачальників під торгівельними назвами, що включають MYRJ (Croda), HODAG (Calgene) KESSCO (StepanCo.) та PROTAMATE (ProtameenChemicals).

Інші придатні поверхнево-активні речовини включають полісорбат 80 (Tween 80), солютол HS-15, сукцинат D-токоферил-поліетиленгліколю 1000 (TPGS), поліоксил-8-стеарат (ПЕГ 400 моностеарат) та поліоксил-40-стеарат (ПЕГ 1750 моностеарат).

Естери жирних кислот є придатними поверхнево-активними речовинами. Серед них естери жирних кислот і пропіленгліколю та естери жирних кислот і сорбітану є придатними

неіоногенними поверхнево-активними речовинами, включаючи моноестери, секвіестери та діестери. Естери жирних кислот і сорбітану можуть додатково включати триестери. Частина жирних кислот цих естерів зазвичай являє собою C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>. Переважні частини жирних кислот включають стеарат, ізостеарат, лаурат, пальмітат і олеат. Деякі переважні естери включають сорбітанмоноолеат, пропіленглікольмонолаурат та сорбітанмонолаурат.

Також переважними є естери жирних карбонових кислот (переважно C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub>). Вони включають естери молочної кислоти, яблучної кислоти, адипінової кислоти та міристинової кислоти. Деякі придатні поверхнево-активні речовини включають Ceraphyl 31 (лауриллактатний естер, AshlandInc.), LabrafacPG (пропіленглікольдикаприлат/дикапрат НФ, Gattefosse) та Lauroglycol 90 (пропіленглікольмонолаурат (тип II) ЄФ/НФ; Gattefosse).

Інші придатні поверхнево-активні речовини включають ПЕГ 300 каприлові/капринові гліцериди (Softigen 767), ПЕГ 300 лінолеві гліцериди (Labrafilm-2125CS), гліцерилмоноолеат (PECEOL), пропіленглікольмонолаурат (LauroglycolFCC).

При використанні поверхнево-активної речовини, можна використовувати будь-яку придатну кількість. Фармацевтичні композиції за цим описом можуть містити до 50 мас. % поверхнево-активної речовини, до 40 мас. % поверхнево-активної речовини, до 30 мас. % поверхнево-активної речовини, до 20 мас. % поверхнево-активної речовини, до 10 мас. % поверхнево-активної речовини, до 5 мас. % поверхнево-активної речовини, до 4 мас. % поверхнево-активної речовини, до 3 мас. % поверхнево-активної речовини, до 2 мас. % поверхнево-активної речовини, до 1,5 мас. % поверхнево-активної речовини або до 1 мас. % поверхнево-активної речовини у розрахунку на масу композиції. Фармацевтичні композиції за цим описом, що містять поверхнево-активні речовини, зазвичай містять щонайменше 0,01 мас. % поверхнево-активної речовини, щонайменше 0,1 мас. % поверхнево-активної речовини, щонайменше 0,2 мас. % поверхнево-активної речовини, щонайменше 0,4 мас. % поверхнево-активної речовини, щонайменше 0,6 мас. % поверхнево-активної речовини або щонайменше 0,8 мас. % поверхнево-активної речовини у розрахунку на масу композиції. Наприклад, кількість поверхнево-активної речовини може становити від 0,01 мас. % до 5 мас. %, від 0,2 мас. % до 3 мас. % або від 0,6 мас. % до 2 мас. %.

Деякі з цих допоміжних речовин мають декілька функцій, наприклад, як гідрофобні розчинники та/або поверхнево-активні речовини. Якщо компонент має декілька функцій, наприклад, макромолекула, що має властивості поверхнево-активних речовин (наприклад, поллоксамер, поліетоксильована рицинова олія тощо), компонент може бути розподілений між функціями, наприклад, поверхнево-активного та полімерного компонента, або може бути віднесений виключно до одного з компонентів.

Композиції за цим описом необов'язково містять щонайменше один антиоксидант, переважно антиоксидант, придатний для використання в офтальмологічних депо. Антиоксиданти особливо бажані, коли депо може піддаватися окисненню в місці введення. Наприклад, вітреальне депо може бути піддане впливу світла, і тому воно може піддаватися утворенню вільних радикалів, ініційованому світлом, так що може бути бажано включати антиоксидант, здатний нейтралізувати вільні радикали. У таких варіантах здійснення винаходу щонайменше один антиоксидант переважно включає токоферол, токотриєнол або їх комбінації. Антиоксидант переважно розчинний у композиціях за цим описом. Інші придатні антиоксиданти можуть включати один або більше з глутатіону, ліпоевої кислоти, сечової кислоти, каротинів (наприклад, вітамін А та його похідні і аналоги), мелатоніну, убіхінолу (кофермент Q), аскорбінової кислоти, тіосульфату натрію, цистеїну, едетату натрію, аскорбілпальмітату, бутильованого гідроксианізола (БГА), бутильованого гідрокситолуєну (БГТ), пропілгалату, монотіогліцерину, трет-бутилгідрокінону (ТБГХ) та метабісульфіту калію. Токоферолі та їх похідні і аналоги є переважними, серед яких переважним є вітамін Е. Вітамін Е включає всі форми токоферолу з антиоксидантними властивостями і включає ацетат вітаміну Е, α-токоферол та γ-токоферол; і включає D-, L- і DL-форми, такі як DL-α-токоферол.

Коли використовується антиоксидант, наприклад токоферол, він може бути присутнім у будь-якій кількості, що надає корисні антиоксидантні властивості композиції протягом придатного періоду часу. Переважний період часу являє собою термін придатності продукту, наприклад до закінчення строку його придатності. Переважні періоди часу включають 3 місяці, 6 місяців, 12 місяців або 1 рік, 18 місяців або 1,5 роки, 24 місяці або 2 роки, 30 місяців або 2,5 роки, 3 роки та 4 роки.

При використанні антиоксидант переважно присутній у кількості до 50 мас. %, 10 мас. %, 5 мас. %, 1 мас. %, 0,1 мас. % або 0,01 мас. % у розрахунку на масу композиції. Переважні діапазони включають ті, які утворені з цих значень та/або значень, наведених у Прикладах. У деяких випадках вітамін Е присутній у кількості в діапазоні від 0,1 мас. % до 5 мас. % у

розрахунку на масу композиції.

При використанні у офтальмологічному депо-препараті, HVLCM, переважно SAIB, очевидно, має кілька несподіваних корисних властивостей. Хоча HVLCM, наприклад SAIB, регулює в'язкість та/або когезійну здатність депо, його присутність також сприяє подовженому профілю інтравітреального вивільнення, при цьому густина депо може залишатися такою, що воно не плаває. Включення щонайменше приблизно 0,5 мас. % HVLCM може бути особливо корисним. У переважному варіанті здійснення винаходу в'язкість HVLCM суттєво зменшується при змішуванні з розчинником для утворення рідкого носія з низькою в'язкістю, яка може бути об'єднана з АФІ для утворення фармацевтичної композиції. Фармацевтичну композицію з низькою в'язкістю зазвичай легше помістити до організму, ніж композицію з високою в'язкістю, оскільки, наприклад, вона легше затікає в і витікає з шприців або інших засобів імплантації. Фармацевтична композиція може мати будь-яку бажану в'язкість. Було встановлено, що діапазон в'язкості для фармацевтичної композиції, що становить менше, ніж приблизно 400 сП, і зокрема менше 200 сП, менше 100 сП, менше 50 сП або менше 25 сП, при 25 °C та 1 атмосфері, є зазвичай корисним для застосування *in vivo*. Хоча не наведено нижньої цільової в'язкості, в'язкість зазвичай повинна становити щонайменше 1 сП, щонайменше 2 сП, щонайменше 4 сП, щонайменше 6 сП, щонайменше 8 сП, щонайменше 10 сП або щонайменше 15 сП при 25 °C та 1 атмосфері.

У композиціях, що містять SAIB та вітамін E (VE), можна використовувати будь-яке масове співвідношення SAIB:VE, яке забезпечує безпечну та ефективну композицію. У деяких аспектах цього винаходу масове співвідношення SAIB:VE можна вибирати для контролю густини композиції (густини до застосування, при введенні та довгострокової (наприклад, через 1, 2, 4, 6 або 12 місяців)). Наприклад, у офтальмологічній депо-композиції, що містить SAIB та VE, масове співвідношення SAIB:VE може становити 10, 7,5, 5, 3, 2, 1, 0,8, 0,6, 0,5, 0,4, 0,3 або 0,2. Кожне з цих значень може бути відкритою або закритою верхньою або нижньою межею відношення SAIB:VE (наприклад, "щонайменше 1" або "менше 1"). Придатні діапазони (з відкритими або закритими кінцевими точками) масового співвідношення SAIB:VE включають діапазони, утворені з будь-якої пари цих значень. Наприклад, масове співвідношення SAIB:VE може становити 0,5-10, 0,5-5, 0,5-2 або 1-3. Один зі способів вибору співвідношення SAIB/VE полягає в тому, щоб вважати, що композиція не містить ніяких інших допоміжних речовин, які можуть залишатися у склоподібному тілі (наприклад, що композиція не плаває у склоподібному тілі).

У деяких випадках для фармацевтичної композиції може бути корисним мати низький вміст пероксиду, оскільки пероксиди відомі як потужні окиснюючі агенти та можуть призвести до хімічної нестабільності. У таких випадках може бути корисним готувати фармацевтичні композиції з компонентів, що мають низький вміст пероксидів. Відомо, що виробничий процес SAIB може призвести до утворення пероксиду. Коли необхідно або бажано у фармацевтичній композиції, що містить SAIB, знизити вміст пероксидів, може бути корисним використовувати SAIB з низьким вмістом пероксидів. SAIB з низьким вмістом пероксидів розкритий у патентній публікації США 2012/0330005, опис якої включено до цього документу шляхом посилання у повному обсязі.

Коли світло зустрічається з матеріалом, вони можуть фізично взаємодіяти одне з одним кількома різними способами. Ці взаємодії залежать від природи світла (його довжини хвилі, частоти, енергії тощо) та характеру матеріалу. Світлові хвилі зазвичай взаємодіють з об'єктом за деякою комбінацією, наприклад поглинання, відбиття та пропускання/заломлення. Прозорість являє собою фізичну властивість, що дозволяє світлу проходити недифузійним шляхом через матеріал. Просвічуваність стосується властивості дозволяти світлу проходити дифузно через матеріал. Непрозорість стосується властивості, що не дозволяє світлу проходити через матеріал. Оптично прозорий матеріал дозволяє більшій частині світла, що падає на нього, проходити, і лише мала частина світла розсіюється, відбивається або поглинається. Матеріали, які не дозволяють пропускати світло, називаються непрозорими.

У деяких аспектах за цим описом, таких як інтравітреальні депо, оптична прозорість фармацевтичної композиції є корисною та бажаною властивістю. В інших аспектах винаходу фармацевтична композиція є переважно напівпрозорою або непрозорою. Коли бажана оптична прозорість, композиції за цим описом можуть недифузно пропускати щонайменше приблизно 75 % світла, приблизно 80 % світла, приблизно 85 % світла, приблизно 90 % світла, приблизно 95 % світла. Композиції за цим описом можуть недифузно передавати до 100 % світла, 99 % світла, 98 % світла, 97 % світла або 96 % світла. Долю світла, що передається недифузно, можна вимірювати при певних частотах (наприклад, 420-440 нм, 535-555 нм та/або 565-580 нм) або усереднювати по видимому спектру.

Композиції за цим описом можуть бути стерильно відфільтрованими.

Композиції за цим описом можна зберігати в різних умовах. Наприклад, композиції за цим описом можна зберігати при температурі від приблизно 0 °C до приблизно 30 °C, наприклад, від приблизно 2 °C до приблизно 25 °C, від приблизно 4 °C до приблизно 20 °C, від приблизно 5 °C до приблизно 15 °C або від приблизно 7 °C до приблизно 10 °C. Композиції за цим описом можна зберігати у різних контейнерах, наприклад у скляних контейнерах.

Композиції за цим описом можуть бути використані при лікуванні будь-якого патологічного стану, що піддається лікуванню із застосуванням місцевих композицій або рідких депо. Офтальмологічні патологічні стани, які можуть бути піддані лікуванню за допомогою сиролімусу, включають стани, описані в патенті США № 8367097, який включений до цього документу у повному обсязі. Депо-препарат за цим описом може бути корисним як лікарський препарат, наприклад, при захворюваннях очей, наприклад, віковій макулярній дегенерації, діабетичній ретинопатії, ретинопатії передчасно народжених, оклюзії вени сітківки, оклюзії артерії сітківки, поліпoidній хоріоїдальній васкулопатії, ангіоматозній проліферації сітківки, міопічній хоріоїдальній неоваскуляризації, діабетичному макулярному набряку, пухлині очей, радіаційній ретинопатії, почервонінні райдужної оболонки, рубеотичній глаукомі, проліферативній вітреоретинопатії (ПБР, PVR), первинній відкритокутовій глаукомі, вторинній відкритокутовій глаукомі, глаукомі з нормальним тиском, гіперсекреторній глаукомі, первинній закритокутовій глаукомі, вторинній закритокутовій глаукомі, глаукомі плоскої райдужної оболонки, глаукомі за комбінованим механізмом, вродженій глаукомі, глаукомі, індукованої стероїдами, ексфолювативній глаукомі, амілоїдній глаукомі, рубеотичній глаукомі, злоякісній глаукомі, капсулярній глаукомі кришталику, синдромі плоскої райдужної оболонки, підвищеному очному тиску, увеїті, внутрішньоочній інфекції тощо. Щодо захворювання переважно його можна застосовувати як профілактичний чи терапевтичний агент для вікової макулярної дегенерації, діабетичної ретинопатії, первинної відкритокутової глаукоми, глаукоми з нормальним тиском, первинної закритокутової глаукоми, очної гіпертензії, увеїту, внутрішньоочної інфекції тощо. Переважні патологічні стани включають увеїт, вологу та суху вікову макулярну дегенерацію (ВМД), діабетичний макулярний набряк (ДМН), діабетичну ретинопатію (ДР) та кератомікоз.

Якщо композиція вважається такою, що "складається в основному з" певного переліку зазначених компонентів, це може означати, що композиція або складається з вказаних компонентів, або містить як зазначені компоненти, так і один або більше незазначених компонентів, за умови, що один або більше незазначених компонентів не роблять композицію непридатною для призначеного застосування. Наприклад, для такої композиції, яка містить конкретний активний фармацевтичний інгредієнт, придатний для лікування певного патологічного стану, може бути присутній один або більше незазначених компонентів за умови, що вони не роблять композицію непридатною для лікування вказаного патологічного стану. Зазвичай у композиції, що "складається в основному з" заданого переліку зазначених компонентів, загальна маса, у розрахунку на масу композиції, будь-яких компонентів, відмінних від вказаних компонентів, не перевищує 20 мас. %, переважно не більше 10 мас. %, переважніше не більше 5 мас. % і ще переважніше не більше 2 мас. %

При використанні офтальмологічно, композиції за цим описом можуть бути застосовані як депо у склоподібному тілі та/або субкон'юнктивальні депо.

Зазвичай композицію вводять зі стандартного шприца для підшкірних ін'єкцій, катетера або троакара, попередньо заповненого фармацевтичною композицією. Часто бажано, щоб ін'єкції проводилися з використанням голки найменшого розміру (тобто найменшого діаметра) або катетера для зменшення дискомфорту суб'єкта, коли ін'єкція проходить офтальмологічним, підшкірним, внутрішньом'язовим, внутрішньосудинним (швидкий/повільний потік), інтраміокардіальним, адвентиціальним, внутрішньопухлинним або інтрацеребральним шляхом, у ділянки рани, вузькі проміжки між суглобами або порожнини тіла людини або тварини. У деяких випадках введення включає інтравітреальні ін'єкції та/або субкон'юнктивальні ін'єкції. Може бути використаний будь-який розмір голки або катетера, придатний для місця ін'єкції. Більший розмір калібру зазвичай є переважним (наприклад, для зменшення болю або пошкодження). Проте надмірно великий калібр може спричинити ускладнення, такі як подовження часу введення або збільшення сили впорскування через капілярну дію та/або в'язкість. Бажано мати можливість вводити фармацевтичну композицію через голку або катетер в інтервалі від 16 калібру і вище, 20 калібру і вище, 22 калібру і вище, 24 калібру і вище, 25 калібру і вище, 26 калібру і вище, 27 калібру і вище, 28 калібру і вище або 29 калібру і вище. Голка або катетер зазвичай можуть бути 34 калібру і нижче, 33 калібру і нижче, 32 калібру і нижче, 31 калібру і нижче або 30 калібру і нижче.

Коли використовується шприц, можна використовувати будь-яку довжину голки, придатну

для місця ін'єкції.Голка переважно є достатньо довгою, щоб дозволити наконечнику ефективно досягти цільового місця депо.Голка переважно є достатньо короткою для оператора (наприклад, лікаря або медичної сестри) для забезпечення контролю над шприцом та/або процедурою ін'єкції.Для офтальмологічних депо голка може бути щонайменше 0,5 см, 1 см, 1,5 см або 2 см довжиною.Для офтальмологічних депо голка може бути щонайменше 4 см, 3 см або 2,5 см довжиною.

Фахівець у цій галузі техніки може визначити відповідний розмір голки (наприклад, калібр та/або довжину), використовуючи цей опис як керівництво.

У випадку послідовного введення депо-препарату за цим описом немає особливого обмеження інтервалу дозування за умови, що інтервал достатній для досягнення бажаної ефективності лікарського засобу; проте введення з інтервалом від одного разу на 3 дні до одного разу на 5 років може бути бажаним, як, наприклад, від одного разу на місяць до одного разу на 9 місяців або від одного разу кожні 6 місяців до одного разу кожні 8 місяців.Наприклад, композиція, яку можна вводити з інтервалом один раз на 3 дні, один раз на 5 днів, один раз на 1 тиждень, один раз на 2 тижні, один раз на 1 місяць, один раз на 2 місяці, один раз на 3 місяці, один раз на 4 місяці, один раз на 5 місяців, один раз на 6 місяців, один раз на 7 місяців, один раз на 8 місяців, один раз на 9 місяців, один раз на 1 рік, один раз на 2 роки, один раз на 3 роки, один раз на 4 роки або один раз на 5 років, може бути переважною, і ту, яку можна вводити з інтервалом один раз на 2 місяці, один раз на 3 місяці, один раз на 4 місяці, один раз на 5 місяців, один раз на 6 місяців або один раз на 1 рік часто є переважною.Додатково, інтервал дозування може бути змінений за необхідності.

#### ПРИКЛАДИ

Матеріали, наведені прикладах нижче, є комерційно доступними з ряду джерел.Деякі комерційні постачальники описані у цьому документі.Для продуктів можуть бути доступними інші постачальники.Назва можливого комерційного постачальника продукту жодним чином не обмежує цей опис.

Полімери (ПМГК: ініційована додеканолам, лактид/гліколід 85/15, мол. маса 13,9 кДа), (ПМК: ініційована додеканолам, мол. маса 13,9 кДа) і (полікапролактон ПКЛ: ініційований додеканолам, мол. маса 95,3 кДа) комерційно доступні як марка LACTEL виробництва DurectCorporation.SAIB було отримано в DurectCorporation.

Розчинники включають бензиловий спирт (БА), бензилбензоат, пропіленгліколь та дегідратований неденатурований етанол з міцністю 200 proof, марок USP, такі як комерційно доступні в SpectrumChemicals.N-метил-2-піролідон (НМП) комерційно доступний в ISP.Суперочищений ПЕГ 400-LQ-(МН) комерційно доступний в CRODA, а диметилсульфоксид (ДМСО) комерційно доступний в Gaylord.Рицинова олія комерційно доступна в SpectrumChemicals.KolliSolve®GTA (триацетин) комерційно доступний в BASF, а триетилцитрат (ТЕС), 99 % комерційно доступний в SigmaAldrich.Ацетилтрибутилцитрат високої чистоти (АТВС) відповідно до NF, марки USP комерційно доступний в MutchlerInc.

Синперонік PE/F68-FL-CQ (полоксамер 188) комерційно доступний в CRODA.Фосфатно-сольовий буферний розчин Дульбекко (PBS), гіалуронова кислота (ГК) та додецилсульфат натрію (ДСН), що комерційно доступні в Sigma-Aldrich, використовуються у приготуванні середовища для вивільнення.

Вітамін Е (DL-α-токоферол) комерційно доступний в BASF.

Сиролімум комерційно доступний в Althea через компанію SantenPharmaceutical.

#### Приклад 1

Посилаючись на Таблиці 1 і 2 нижче, досліджували розчинність сиролімуму при кімнатній температурі у розчинниках і в сумішах бензилбензоату та етанолу.

Таблиця 1

Розчинність сиролімуму у водних середовищах та розчинниках при температурі навколишнього середовища

| Середовище/розчинник      | Розчинність, мг/мл |
|---------------------------|--------------------|
| ФСБ, pH 7,4               | Не виявлено        |
| ФСБ, 0,1 % ДСН, pH 7,4    | 0,23               |
| ПЕГ 400                   | 10,7               |
| Бензиловий спирт (БА)     | ≥ 387              |
| N-метил-2-піролідон (НМП) | ≥ 284              |



Таблиця 1

Розчинність сиролімуму у водних середовищах та розчинниках при температурі навколишнього середовища

| Середовище/розчинник     | Розчинність, мг/мл |
|--------------------------|--------------------|
| Диметилсульфоксид (ДМСО) | ≥ 243              |
| Пропіленгліколь          | 11,8               |
| Рицинова олія            | 3,0                |
| Етанол (EtOH)            | 48,5               |
| Бензилбензоат (BB)       | 37,0               |

Таблиця 2

Розчинність сиролімуму в бензилбензоаті/етанолі

| Співвідношення BB/EtOH | Розчинність, мг/мл |
|------------------------|--------------------|
| 7                      | 162,9              |
| 9                      | 125,2              |
| 16                     | 90,1               |
| 18                     | 85,6               |

- 5 Посилаючись на Таблицю 4 нижче, сиролімум (SRL) розчиняли у різних розчинниках і визначали концентрацію через 8 днів при кімнатній температурі. Зразки були захищені від світла, але піддані дії вологи навколишнього середовища.

Дослідження хімічної стабільності:

- 10 Приблизно 2 мл препаратів сиролімуму поміщали у відповідні скляні флакони місткістю 2 мл, що закривають шляхом обтискання, в умови з вологістю навколишнього середовища та зберігали при 5 °C і 25 °C, захищеними від впливу світла. Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ для визначення концентрації сиролімуму. Обладнання ВЕРХ та параметри були наступними:

| Колонковий термостат                       | Термостатований колонковий відділ Agilent 1100                                         |
|--------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Насос                                      | Градiєнтний насос на чотири компоненти з вбудованим вакуумним дегазатором Agilent 1100 |
| Детектор                                   | УФ або діодно-матричний детектор Agilent 1100                                          |
| Автоматичний пробовідборник з охолодженням | Agilent 1100                                                                           |
| Колонка                                    | YMC ODS-AQ, 4,6 × 250 мм                                                               |

- 15 Рухома фаза:  
 А: 20 мМ форміат амонію при рН 4,0  
 В: ацетонітрил

Таблиця градієнтів

| Час, хвилини            | 0   | 18  | 40  | 45  | 50  | 51  | 60  |
|-------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| В, %                    | 65  | 65  | 70  | 90  | 90  | 65  | 65  |
| Швидкість потоку, мл/хв | 0,5 | 0,5 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 0,5 | 0,5 |

- 20 Виявлення:  $\lambda = 276$  нм  
 Температура колонки: 50 °C  
 Приготування препаратів у вигляді розчинів сиролімуму:  
 Полімери у масових співвідношеннях, наведених у Таблиці 5, розчиняли в розчинниках/суміші розчинників і перемішували до однорідності. SAIB у масових співвідношеннях, наведених у Таблиці 5, додавали до розчинів полімеру/розчинника та
- 25

перемішували при 50 °С до утворення однорідного розчину. Сиролімум у концентрації від 3 мас. % до 5 мас. % розчиняли у кожному середовищі.

Дослідження вивільнення лікарського засобу *in vitro*:

5 50-100 мкл препарату сиролімуму вводили у 5 мл середовища для вивільнення (ФСБ, включаючи 0,1 % ДСН або 0,05 % ГК), урівноваженого при 37 °С. Зразки поміщали на орбітальний шейкер, що обертався при 30 об/хв або 50 об/хв при 37 °С. Відбір зразків проводили шляхом вилучення всього середовища для вивільнення у різні моменти часу (наприклад, 1, 4, 8, 24 год. і до 50 днів для деяких препаратів) та заміни свіжим розчином середовища для вивільнення, урівноваженим при 37 °С. Уважно слідкували, щоб не торкатися депо лікарського засобу під час відбору проб. Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ для визначення концентрації сиролімуму.

Результати Прикладу 1:

Розчинність сиролімуму у водних середовищах та розчинниках:

Додавання 0,1 % ДСН підвищує розчинність сиролімуму у водному ФСБ (Таблиця 1).

15 Розчинність сиролімуму збільшувалася в сумішах бензилбензоату/етанолу порівняно з розчинністю у бензилбензоаті або етанолі. Як видно з Таблиці 2, найбільша розчинність спостерігалася, коли співвідношення бензилбензоату/етанолу становило 7.

20 Хімічна стабільність сиролімуму у середовищах для дослідження вивільнення та сумісність з розчинниками: Таблиця 3 показує стабільність у ФСБ, що містить 0,1 % ДСН, для використання як середовища для вивільнення для дослідження вивільнення лікарського засобу. Перевірено сумісність розчинників з сиролімумом. Таблиця 4 показує вилучення сиролімуму після зберігання у розчинниках при кімнатній температурі.

Таблиця 3

Хімічна стабільність сиролімуму у середовищі для дослідження вивільнення лікарського засобу при 37 °С

| Буферний розчин            | Час, дні | Концентрація, мкг/мл | Залишилося лікарського засобу, % | Залишилося лікарського засобу, включаючи всі піки продуктів деградації, % |
|----------------------------|----------|----------------------|----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| ФСБ, 0,1 % ДСН             | T0       | 5,44                 | -                                | -                                                                         |
|                            | 4        | 4,47                 | 82,2                             | 93,8                                                                      |
| ФСБ, 0,1 % ДСН, 0,01 % БГТ | T0       | 5,72                 | -                                | -                                                                         |
|                            | 4        | 4,70                 | 82,1                             | 90,6                                                                      |

Таблиця 4

Хімічна стабільність сиролімуму у розчинниках

| Розчинник                 | Теоретична концентрація, мг/мл                  | Концентрація, мг/мл, 8 днів при КТ | Вилучено SRL, %, на основі теоретичної концентрації |
|---------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Етанол (EtOH)             | 27,7                                            | 28,2                               | 101,8                                               |
| ПЕГ 400                   | Розчинність зразку з надлишком твердої речовини | 10,7                               | 104,9 <sup>1</sup>                                  |
| Бензилбензоат (ВВ)        | 22,1                                            | 22,3                               | 101,8                                               |
| Бензиловий спирт (ВА)     | 43,1                                            | 42,3                               | 98,1                                                |
| N-метил-2-піролідон (НМП) | 32,9                                            | 30,3                               | 92,1                                                |
| Диметилсульфоксид (ДМСО)  | 30,3                                            | 30,9                               | 101,9                                               |

<sup>1</sup> На основі визначеного значення при T0

25

Оцінка прототипних препаратів:

30 Препарати у вигляді розчинів сиролімуму мали низьку в'язкість (можна вводити через голки калібрів 27 (27 G) та 30 (30 G)). Дослідження вивільнення препарату *in vitro* у ФСБ, 0,1 % ДСН показало вивільнення лікарського засобу протягом ≥ 50 днів при 37 °С (Фіг. 1a, 1b та 1c) та ≥ 18 днів у ГК, Фіг. 2 (досліджено лише для композиції C115). На Фіг. 1 у композиції C105b

використовували середовище V105, але концентрація сиролімуму становила 4,5 мас. %

Дані Таблиці 6 вказують, що сиролімум був стабільним у препаратах, які піддавали впливу вологості навколишнього середовища протягом мінімум 2 місяців при 25 °C та 5 °C, за винятком препаратів, що містять НМП (C107, C108 та C110). Зберігання при 25 °C та 5 °C є бажаною умовою для комерційних продуктів. Для переважної композиції за цим описом немає необхідності зберігати препарати сиролімуму в інертних умовах і/або при температурі нижче нуля.

Були приготовані середовища та фармацевтичні композиції, наведені нижче у Таблицях 5 та 6.

Таблиця 5

Середовища, що містять SAIB

| Препарати середовищ | Композиція середовищ (частини за масою)          |
|---------------------|--------------------------------------------------|
| V101                | SAIB/BA/ПМК (10/80/10)                           |
| V102                | SAIB/BA/BB/ПМК (10/40/40/10)                     |
| V103                | SAIB/BB/EtOH/ПМГК (10/70/10/10)                  |
| V104                | SAIB/BA/ПМГК (10/80/10)                          |
| V105                | SAIB/BA/BB/ПМГК (10/40/40/10)                    |
| V106                | SAIB/BA/ПМК (10/70/20)                           |
| V107                | SAIB/НМП/ПМК (10/70/20)                          |
| V108                | SAIB/ПЕГ 400/НМП/ПМК (10/20/50/20)               |
| V109                | SAIB/ПЕГ 400/BA/ПМК (10/20/50/20)                |
| V110                | SAIB/PG/НМП/ПМК (10/20/50/20)                    |
| V111                | SAIB/PG/BA/ПМК (10/20/50/20)                     |
| V112                | SAIB/BA /BB/ПМК (10/60/10/20)                    |
| V113                | SAIB/НМП/BA/ПМК(10/40/30/20)                     |
| V114                | SAIB/BA/ПКЛ (10/85/5)                            |
| V115                | SAIB/BB/ПЕГ400/ EtOH/ПМК(10/40/43/2/5)           |
| V116                | SAIB/BB/ EtOH (50/45/5)                          |
| V117                | SAIB/BB/ДМСО/ПМГК (10/75/10/5)                   |
| V118                | SAIB/ПЕГ 400/ДМСО/ПМГК (10/50/35/5)              |
| V119                | SAIB/BB/ДМСО (60/35/5)                           |
| V120                | SAIB/ПЕГ400/ДМСО (46,4/23,0/30,6)                |
| V121                | SAIB/BB/ПЕГ400/ДМСО/ПМГК (9,6/38,4/41,2/6,0/4,8) |
| V122                | SAIB/BB/ПЕГ 400/ДМСО (14,7/39,1/42,1/4,1)        |
| V123                | SAIB/BB/EtOH/ПКЛ (15/78/5/2)                     |
| V124                | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH (50/25/20/5)                |
| V125                | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH (50/33/15/2)                |
| V126                | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH (45/35/15/5)                |

Таблиця 6

Фармацевтичні композиції, що містять SAIB

| Препарати<br>фармацевтичних<br>композицій | Фармацевтична композиція (частини за масою)           |
|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| C101                                      | SAIB/BA/ПМК/SRL (9,7/77,6/9,7/3)                      |
| C102                                      | SAIB/BA/BB/ПМК/SRL (9,7/38,8/38,8/9,7/3)              |
| C103                                      | SAIB/BB/EtOH/ПМГК/SRL (9,7/67,9/9,7/9,7/3)            |
| C104                                      | SAIB/BA/ПМГК/SRL (9,7/77,6/9,7/3)                     |
| C105                                      | SAIB/BA/BB/ПМГК (9,7/38,8/38,8/9,7/3)                 |
| C106                                      | SAIB/BA/ПМК/SRL (9,7/67,9/19,4/3)                     |
| C107                                      | SAIB/НМП/ПМК/SRL (9,7/67,9/19,4/3)                    |
| C108                                      | SAIB/ПЕГ 400/НМП/ПМК/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)       |
| C109                                      | SAIB/ПЕГ 400/BA/ПМК/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)        |
| C110                                      | SAIB/PG /НМП/ПМК/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)           |
| C111                                      | SAIB/PG /BA/ПМК/SRL (9,7/19,4/48,5/19,4/3)            |
| C112                                      | SAIB/BA /BB/ПМК/SRL (9,7/58,2/9,7/19,4/3)             |
| C113                                      | SAIB/НМП/BA/ПМК/SRL (9,7/38,8/29,1/19,4/3)            |
| C114                                      | SAIB/BA/ПКЛ/SRL (9,7/82,4/4,9/3)                      |
| C115                                      | SAIB/BB/ПЕГ400/EtOH/ПМК/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/ДМСО/ПМГК/SRL (9,7/72,7/9,7/4,9/3)            |
| C118                                      | SAIB/ПЕГ400/ДМСО/ПМГК/SRL (9,7/48,5/33,9/4,9/3)       |
| C119                                      | SAIB/BB/ДМСО/SRL (58,2/33,9/4,9/3)                    |
| C120                                      | SAIB/ПЕГ400/ДМСО/SRL (45/22,3/29,7/3)                 |
| C121                                      | SAIB/BB/ПЕГ400/ДМСО/ПМГК/SRL (9,3/37,2/40/5,8/4,7/3)  |
| C122                                      | SAIB/BB/ПЕГ400/ДМСО/SRL (14,3/37,9/40,8/4,0/3)        |
| C123                                      | SAIB/BB/EtOH/ПКЛ/SRL (14,5/75,6/4,9/2/3)              |
| C124                                      | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH/SRL (48,5/24,2/19,4/4,9)         |
| C125                                      | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH/SRL (48,5/32/14,6/1,9/3)         |
| C126                                      | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH/SRL (43,6/34/14,5/4,9/3)         |

Таблиця 7

## Хімічна стабільність у прототипних препаратах

| Препарати<br>фармацевтичних<br>композицій | Час, тижні | Залишилося SRL, %,при<br>5 °C | Залишилося SRL, %,при 25 °C |
|-------------------------------------------|------------|-------------------------------|-----------------------------|
| C101                                      | 9          | -                             | -                           |
| C102                                      |            | 95,2                          | 90,4                        |
| C103                                      |            | 95,8                          | 93,7                        |
| C104                                      |            | 95,2                          | 86,8                        |
| C105                                      |            | 95,9                          | 90,1                        |
| C106                                      | 7          | 94,9                          | 92,5                        |
| C107                                      |            | 78,6                          | 15,1                        |
| C108                                      |            | 85,9                          | 15,0                        |
| C109                                      |            | 95,5                          | 93,9                        |
| C110                                      |            | 95,8                          | 63,7                        |
| C111                                      |            | 96,4                          | 93,9                        |
| C112                                      |            | 97,7                          | 90,9                        |
| C113                                      | 4          | 97,1                          | 96,8                        |
| C114                                      |            | 95,3                          | 92,0                        |
| C115                                      | 18         | 98,3                          | 90,9                        |
| C116                                      | 2          | 97,7                          | 97,7                        |
| C117                                      | 2          | 98,0                          | 96,0                        |
| C118                                      | 2          | 98,0                          | 94,7                        |
| C119                                      | 2          | 97,7                          | 98,4                        |
| C120                                      | 2          | -                             | 99,7                        |
| C121                                      | 1          | -                             | 99,6                        |
| C122                                      | 1          | -                             | 99,9                        |
| C123                                      | -          | -                             | -                           |

## Приклад 2

Приготування препаратів у вигляді розчинів сиролімусу:

- 5 Полоксамер 188 розчиняли у суміші бензилбензоату та етанолу (масові співвідношення, наведені у Таблиці 8) і перемішували до однорідного стану. Додавали SAIB (у масових співвідношеннях, показаних у Таблиці 8) та перемішували при 50 °C до утворення однорідного розчину. Після охолодження розчину додавали триацетин або ацетилтриетилцитрат (масові співвідношення, показані в Таблиці 8) і ретельно перемішували. Сиролімус у концентрації від 3 мас. % до 4,5 мас. % розчиняли у кожному середовищі.

- 10 Дослідження хімічної стабільності:

Приблизно 2 мл препаратів сиролімусу поміщали у відповідні скляні флакони місткістю 2 мл, що закривають шляхом обтискання, у умови з вологістю навколишнього середовища та зберігали при 5 °C і 40 °C, захищеними від впливу світла.

- 15 Результати Прикладу 2:

Дослідження *in vitro*:

Композиції досліджених препаратів наведені в Таблиці 9.

Таблиця 8

Композиції середовищ, що містять полоксамер 188

| Препарати середовищ | Композиція середовищ (частини за масою)                            |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------|
| V201                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (30/64/5/1)                            |
| V202                | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 400/Полоксамер 188 (40/40/5/15/0,2)               |
| V203                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (15/79/5/0,2)                          |
| V204                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (45/49/5/1)                            |
| V205                | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 400/Полоксамер 188 (30/49/5/15/1)                 |
| V206                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188 (49/45/5/1)                            |
| V207                | SAIB/BB/EtOH/ацетилтриетилцитрат АТЕЦ/Полоксамер 188 (1/45/5/48/1) |
| V208                | SAIB/BB/EtOH/триацетин/Полоксамер 188 (10/40/5/44/1)               |
| V209                | SAIB/BB/EtOH/АТЕЦ/Полоксамер 188 (10/40/5/44/1)                    |
| V210                | SAIB/BB/EtOH/АТЕЦ/Полоксамер 188 (40/40/5/14/1)                    |
| V211                | SAIB/BB/EtOH/АТЕЦ/Полоксамер 188 (1/45/5/48/1)                     |

Таблиця 9

Композиції препаратів, що містять полоксамер 188

| Препарати фармацевтичних композицій | Композиція препаратів (частини за масою)                                       |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| C201                                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (29,1/62/4,9/1/3)                              |
| C202                                | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 400/Полоксамер 188/SRL (38,7/38,7/4,9/14,5/0,2/3)             |
| C203                                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (14,4/77,5/4,9/0,2/3)                          |
| C204                                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (43,6/47,5/4,9/1/3)                            |
| C205                                | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 400/Полоксамер 188/SRL (29,1/47,5/4,9/14,5/1/3)               |
| C206                                | SAIB/BB/EtOH/Полоксамер 188/SRL (47,5/43,6/4,9/1/3)                            |
| C207                                | SAIB/BB/EtOH/ацетилтриетилцитрат АТЕЦ/Полоксамер 188/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3) |
| C208                                | SAIB/BB/EtOH/триацетин/Полоксамер 188/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)              |
| C209                                | SAIB/BB/EtOH/АТЕЦ/Полоксамер 188/SRL (9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)                   |
| C210                                | SAIB/BB/EtOH/АТЕЦ/Полоксамер 188/SRL (38,8/38,8/4,9/13,6/1/3)                  |
| C211                                | SAIB/BB/EtOH/АТЕЦ/Полоксамер 188/SRL (1/43,6/4,9/46,5/1/3)                     |

5 Таблиця 10 показує порівняння даних щодо хімічної стабільності препаратів з полоксамером і без нього.

Таблиця 10

Хімічна стабільність сиролімуса у препаратах у вигляді розчинів через 2 тижні

| Препарати фармацевтичних композицій | Залишається SRL, %, при 5 °C | Залишається SRL, %, при 40 °C |
|-------------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| C116 (без полоксамеру 188)          | 100,3                        | 86,1                          |
| C204 (1 % полоксамеру 188)          | 101,0                        | 94,3                          |

## Приклад 3

Дослідження в'язкості:

- 5 В'язкість середовищ була виміряна за допомогою віскозиметру Брукфільда DVIII+ з програмним керуванням. Вимірювання проводили за допомогою конуса та плити зі шпинделем CPE-52. В'язкість вимірювали при  $25 \pm 0,5$  °C, яку підтримували охолоджуючою банею/контролером з програмним керуванням Brookfield TC-602D.

Дослідження хімічної стабільності

- 10 Приблизно 2 мл препаратів сиролімусу поміщали у відповідні скляні флакони місткістю 2 мл, що закривають шляхом обтискання, у умови з вологістю навколишнього середовища та зберігали при 5 °C, 25 °C і 40 °C, захищеними від впливу світла.

Приготування препаратів

- 15 1 % полоксамеру 188 розчиняли у суміші бензилбензоату та етанолу (наведено у Таблиці 13) і перемішували до однорідного стану. Додавали SAIB (у співвідношеннях, показаних у Таблиці 13) та перемішували при 50 °C до утворення однорідного розчину. Після охолодження розчину до кімнатної температури додавали ПЕГ 400 або ацетилтрибутилцитрат (співвідношення, показані в таблиці 13) і ретельно перемішували. Додавали вітамін Е і ретельно перемішували. Додавали сиролімус у концентрації 3 % і перемішували до повного розчинення.
- 20 Композиції, перераховані у Таблиці 11, оцінювали щодо в'язкості, хімічної стабільності та вивільнення сиролімусу (до 24 годин) у водному середовищі для вивільнення. Ці композиції мали низьку в'язкість, як показано у Таблиці 12.

Таблиця 11

| Препарат фармацевтичної композиції                                   | Композиція препаратів (частини за масою)                         |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| C301                                                                 | SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL<br>(46,5/43,6/4,9/1/1/3)                |
| C302                                                                 | SAIB/BB/EtOH/VE/SRL<br>(47,5/43,6/4,9/1/3)                       |
| C303                                                                 | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 400/VE/SRL<br>(9,7/38,8/4,9/42,7/1/3)           |
| C304                                                                 | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/43,6/4,9/46,5/1/3)                |
| Додаткова оцінка щодо препарату C304 з ацетилтрибутилцитратом (ATBC) |                                                                  |
| Вплив SAIB<br>(0, 10 %)                                              | C305<br>BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(43,6/4,9/47,7/1/3)               |
|                                                                      | C306<br>SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(9,7/38,8/4,9/44,7/1/3)      |
| Вплив PLXM<br>(1 %)                                                  | C307<br>SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL<br>(1/42,7/4,9/46,5/1/1/3) |
| Вплив вітаміну Е<br>(0, 10 %)                                        | C308<br>SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL<br>(1/43,6/4,9/47,9/3)             |
|                                                                      | C309<br>SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/38,8/4,9/42,7/9,7/3)      |

Таблиця 12

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Композиція середовища<br>(частини за масою)  | В'язкість, сП           |                  |
|------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------|------------------|
|                                          |                                              | Швидкість<br>зсуву, 1/с | В'язкість,<br>сП |
| C301                                     | SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE<br>(48/45/5/1/1)        | 50                      | 41               |
|                                          |                                              | 362                     | 43               |
| C302                                     | SAIB/BB/EtOH/VE<br>(49/45/5/1)               | 46                      | 45               |
|                                          |                                              | 340                     | 46               |
| C303                                     | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 400/VE<br>(10/40/5/44/1)    | 80                      | 29               |
|                                          |                                              | 500                     | 29               |
| C304                                     | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE<br>(1/45/5/48/1)        | 200                     | 11               |
|                                          |                                              | 500                     | 11               |
| C305                                     | BB/EtOH/ATBC/VE<br>(45/5/49/1)               | 200                     | 11               |
|                                          |                                              | 500                     | 12               |
| C306                                     | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE<br>(10/40/5/44/1)       | 150                     | 14               |
|                                          |                                              | 500                     | 14               |
| C307                                     | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM<br>(1/44/5/48/1/1) | 156                     | 13               |
|                                          |                                              | 500                     | 15               |
| C308                                     | SAIB/BB/EtOH/ATBC<br>(1/45/5/49)             | 200                     | 11               |
|                                          |                                              | 500                     | 11               |
| C309                                     | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE<br>(1/40/5/44/10)       | 160                     | 14               |
|                                          |                                              | 500                     | 14               |

Хімічна стабільність препаратів сиролімусу після зберігання протягом 1 і 2 тижнів при 5 °С, 25 °С та 40 °С наведена в Таблиці 13.

5

Таблиця 13

| Препарат<br>композиції | Композиція середовища<br>(частини за масою)            | Темп.,<br>°С   | Час,<br>тижні | SRL, %, | Залишилося<br>SRL, % |
|------------------------|--------------------------------------------------------|----------------|---------------|---------|----------------------|
| C301                   | SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL<br>(46,5/43,6/4,9/1/1/3)      | немає<br>даних | 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/ПЕГ 400/VE/SRL<br>(9,7/38,8/4,9/42,7/1/3) | немає<br>даних | 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<br>(47,5/43,6/4,9/1/3)             | немає<br>даних | T0            | 3,08    | 100,0                |
|                        |                                                        | 5              | 2             | 3,08    | 100,0                |
|                        |                                                        | 25             | 2             | -       | -                    |
|                        |                                                        | 40             | 1             | 3,09    | 100,3                |
|                        |                                                        |                | 2             | 3,06    | 99,4                 |
| C304                   | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/43,6/4,9/46,5/1/3)      | немає<br>даних | 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<br>(43,6/4,9/47,7/1/3)             | немає<br>даних | T0            | 3,1     | 100,0                |



Таблиця 13

| Препарат композиції | Композиція середовища (частини за масою)              | Темп., °C   | Час, тижні | SRL, %, % | Залишилося SRL, % |
|---------------------|-------------------------------------------------------|-------------|------------|-----------|-------------------|
|                     |                                                       | 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/SRL (9,7/38,8/4,9/44,7/1/3)      | немає даних | 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) | немає даних | 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)             | немає даних | 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              |
| C309                | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL (1/38,8/4,9/42,7/9,7/3)      | немає даних | 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              |

Узагальнені результати щодо хімічної стабільності препаратів сиролімусу після зберігання протягом 2 тижнів при 40 °C, а також сукупна кількість сиролімусу, %, що вивільняється через 24 години у ФСБ, що містить 0,1 % ДСН, при 37 °C, наведено в Таблиці 14 та на Фіг. 3.

5

Таблиця 14а

| Препарат фармацевтичної композиції | Композиція препаратів, (частини за масою)           | Вилучення, % 2 тижні при 40 °C | Сукупний сиролімус, що вивільнюється через 24 години, % |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------------------|
| C301                               | SAIB/BB/EtOH/PLXM/VE/SRL (46,5/43,6/4,9/1/1/3)      | 90,9                           | 15,2                                                    |
| C303                               | SAIB/BB/EtOH/ПЕГ 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                                                    |

\*Значення може бути недооцінене через можливий осад у депо

Таблиця 14b

| Додаткова оцінка щодо препарату C304 з ATBC |                           |                                                          | Вилучення сиролімуму, %<br>40 °C, 2 тижні | Сукупний сиролімум, що вивільнюється через 24 години, % |
|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Вплив SAIB<br>(0, 1 %, 10 %)                | C305<br>(0 % SAIB)        | BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(43,6/4,9/47,7/1/3)               | 97,1                                      | 39,3                                                    |
|                                             | C304<br>(1 % SAIB)        | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/43,6/4,9/46,5/1/3)        | 98,1                                      | 51,6                                                    |
|                                             | C306<br>(10 % SAIB)       | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(9,7/38,8/4,9/44,7/1/3)      | 97,7                                      | 43,6                                                    |
| Вплив PLXM<br>(1 %)                         | C304<br>(0 % PLXM)        | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/43,6/4,9/46,5/1/3)        | 98,1                                      | 51,6                                                    |
|                                             | C307<br>(1 % PLXM)        | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/PLXM/SRL<br>(1/42,7/4,9/46,5/1/1/3) | 98,4                                      | 20,4                                                    |
| Вплив вітаміну E<br>(0, 1 %, 10 %)          | C308<br>(0 % вітаміну E)  | SAIB/BB/EtOH/ATBC/SRL<br>(1/43,6/4,9/47,9/3)             | 90,3                                      | НД                                                      |
|                                             | V304<br>(1 % вітаміну E)  | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/43,6/4,9/46,5/1/3)        | 98,1                                      | 51,6                                                    |
|                                             | C309<br>(10 % вітаміну E) | SAIB/BB/EtOH/ATBC/VE/SRL<br>(1/38,8/4,9/42,7/9,7/3)      | 98,4                                      | НД                                                      |

VE: вітамін E

НД: не досліджували

- 5 Коли кількість HVLCM збільшується, в'язкість композиції зазвичай зростає. Наприклад, оскільки кількість SAIB збільшилася з 1 % до 49 %, в'язкість композиції зросла з 11 до 46 сП. Видається, що кількість HVLCM, наприклад SAIB, не впливає на хімічну стабільність сиролімуму. Видається, що кількість HVLCM, наприклад SAIB, лише трохи впливає на початкову швидкість вивільнення лікарського засобу (наприклад, сиролімуму). Встановлено, що при наявності ATBC, SAIB (1-10 мас. %) мало або взагалі не впливає на хімічну стабільність

- 10 Встановлено, що полімер, наприклад полоксамер, знижує швидкість початкового вивільнення лікарського засобу *invitro*, наприклад сиролімуму. Встановлено, що полімер, наприклад полоксамер у кількості 1 мас. %, не впливає на в'язкість композиції. Встановлено, що у препаратах, які містять ATBC, 1 % вітаміну E у присутності 1 % полоксамеру мало чи взагалі не впливає на підвищення хімічної стабільності.

- 15 Встановлено, що серед оцінених підсилювачів хімічної стабільності токоферол (наприклад, вітамін E) є найбільш ефективним підсилювачем хімічної стабільності сиролімуму. Встановлено, що токоферол підвищив стабільність сиролімуму у присутності ATBC з полоксамером або без нього. Встановлено, що збільшення вмісту вітаміну E від 1 мас. % до 10 мас. % не викликало подальшого підвищення хімічної стабільності.

- 20 Приклад 4: Дослідження ФК *invivo*

Готували фармацевтичні композиції, що містять компоненти та кількості, показані в Таблиці 15.

- 25 Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксипрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 20 або 30 мікролітрів препарату. Кроликів умертвляли через 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці та 6 місяців після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло та сітківку-хоріоїдею. Кількість сиролімуму визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з танDEMною мас-спектрометрією.

Таблиця 15

Досліджувані зразки для першого дослідження ФК на кроликах

| Препарат<br>(АФІ, мас. %) | Компоненти середовища                          | Композиція<br>препаратів<br>(частини за масою)                                                                    | Доза                   | Період оцінки<br>(час відбору проб)                                                                                                          |
|---------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C401 (3 %)                | SAIB/BB/EtOH<br>(50/45/5)                      | 3 мас. %сиролімусу<br>48,5 мас. %SAIB<br>43,7 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH                                          | 0,6 мг (20<br>мкл/око) | Кров:<br>2, 24 год.<br>3, 7, 14 днів<br>1, 2, 3, 4, 5, 6<br>місяців (міс.)<br>Склоподібне<br>тіло/RC (сітківка<br>хоріоїдея)<br>1, 3, 6 міс. |
| C402 (3 %)                | SAIB/BB/EtOH/PLXM<br>(45/49/5/1)               | 3 мас. %сиролімусу<br>43,7 мас. %SAIB<br>47,5 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH<br>1 мас. %PLXM                          | 0,6 мг (20<br>мкл/око) |                                                                                                                                              |
| C403 (3 %)                | SAIB/BB/ПЕГ<br>400/EtOH/PLXM<br>(30/49/15/5/1) | 3 мас. %сиролімусу<br>29,1 мас. %SAIB<br>47,5 мас. %BB<br>14,6 мас. %ПЕГ<br>400<br>4,8 мас. %EtOH<br>1 мас. %PLXM | 0,6 мг (20<br>мкл/око) |                                                                                                                                              |
| C404 (3 %)                | SAIB/BB/ПЕГ 400/EtOH<br>(30/50/15/5)           | 3 мас. %сиролімусу<br>29,1 мас. %SAIB<br>48,5 мас. %BB<br>14,6 мас. %ПЕГ<br>400<br>4,8 мас. %EtOH                 | 0,6 мг (20<br>мкл/око) |                                                                                                                                              |
| C405 (3 %)                | SAIB/BB/EtOH<br>(15/80/5)                      | 3 мас. %сиролімусу<br>14,6 мас. %SAIB<br>77,6 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH                                          | 0,6 мг (20<br>мкл/око) | Кров:<br>такий же час, як і<br>вище<br>Склоподібне<br>тіло/RC: лише 3<br>міс.                                                                |
| C406 (3 %)                | SAIB/BB/EtOH<br>(1/94/5)                       | 3 мас. %сиролімусу<br>1 мас. %SAIB<br>91,2 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH                                             | 0,6 мг (20<br>мкл/око) |                                                                                                                                              |
| C407 (3 %)                | SAIB/BB/EtOH<br>(50/45/5)                      | 3 мас. %сиролімусу<br>48,5 мас. %SAIB<br>43,7 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH                                          | 0,9 мг (30<br>мкл/око) | Склоподібне<br>тіло/RC: лише 3<br>міс.                                                                                                       |
| C407 (3 %)                | SAIB/BB/EtOH<br>(50/45/5)                      | 3 мас. %сиролімусу<br>48,5 мас. %SAIB<br>43,7 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH                                          | 0,9 мг (30<br>мкл/око) | Склоподібне<br>тіло/RC (сітківка<br>хоріоїдея)<br>1, 3, 6 міс.                                                                               |

Частки сиролімусу, що залишився в склоподібному тілі, показані в Таблиці 16 (на основі 4-6 очей). Концентрації сиролімусу в сітківці-хоріоїдеї показані в Таблиці 17 (на основі 3-6 очей). Кількості, що залишилися, наведені як середнє значення  $\pm$  SD.

Таблиця 16

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза              | Частка сиролімуму, що залишився (%) |          |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------|----------|-----------|
|                                          |                                             |                   | 1 місяць                            | 3 місяці | 6 місяців |
| C401                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 70,3±6,8                            | 13,2±2,9 | 2,8±1,3   |
| C404                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 47,1±11,1                           | 7,7±3,0  | 0,8±0,3   |
| C403                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 94,4±1,2                            | 59,2±3,9 | 25,3±13,3 |
| C402                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 105,5±5,0                           | 60,7±6,3 | 23,2±1,0  |
| C406                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | -                                   | 14,4±8,1 | -         |
| C405                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | -                                   | 2,2±1,8  | -         |
| C407                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | -                                   | 10,3±5,4 | -         |
| C407                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 91,8±3,6                            | 73,3±9,9 | 30,0±11,1 |

Таблиця 17

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза              | Концентрація сиролімуму у сітківці-<br>хоріоїдеї (нг/г) |          |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------|----------|-----------|
|                                          |                                             |                   | 1 місяць                                                | 3 місяці | 6 місяців |
| C401                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 248±92,3                                                | 156±50,1 | 551±218   |
| C404                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 414±243                                                 | 126±93,9 | 164±69,9  |
| C403                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 281±147                                                 | 320±255  | 3421±1980 |
| C402                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | 385±157                                                 | 269±41,4 | 4846±1957 |
| C406                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | -                                                       | 262±269  | -         |
| C405                                     | 3                                           | 0,6 мг/20 мкл/око | -                                                       | 65,5±103 | -         |
| C407                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | -                                                       | 107±118  | -         |
| C407                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 896±484                                                 | 445±113  | 413±92,4  |

На Фіг. 4 та 5 зображені дані протягом періоду 6 місяців для кількості сиролімуму, який залишився в депо, та концентрації сиролімуму у склоподібних тілах.

Препарати, позначені C401 і C407, були приготовані з однаковими компонентами та їх співвідношеннями, окремо. Як показано в Таблицях 16 і 17, а також на Фіг. 4 та 5, спостерігалася непостійність у профілях вивільнення сиролімуму для препаратів C401 та C407, що містять середовище, яке складається з SAIB, BB та EtOH.

Приклад 5: Дослідження ФК *in vivo*

Готували фармацевтичні композиції, що містять компоненти та кількості, показані в Таблиці 18.

Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксипрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 20 або 30 мікролітрів препарату. Кроликів умертвляли через 1 місяць, 2 місяці, 3 місяці та 6 місяців після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло та сітківку-хоріоїдею. Кількість сиролімуму визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з танDEMною мас-спектрометрією.

Таблиця 18

| Препарат<br>(АФІ, мас. %) | Компонент середовища                         | Композиція препаратів<br>(частини за масою)                                                                             | Доза                  | Мета                                                 | Період оцінки<br>(час відбору проб)                                                              |
|---------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| C501 (3 мас. %)           | SAIB/BB/EtOH/ATEЦ/PLXM/VE<br>(1/45/5/47/1/1) | 3 мас. %сиролі-мусу<br>1 мас. %SAIB<br>43,6 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH<br>45,6 мас. %ATEЦ<br>1 мас. %PLXM<br>1 мас. %VE | 0,9 мг/око<br>30 мкл  | оцінити вплив полуксаме-ру (PLXM) та вітаміну Е (VE) | Кров:<br>2, 24 год.<br>3, 7, 14 днів<br>1, 2, 3, 6 міс.<br>Склоподіб-не тіло/RC:<br>1, 3, 6 міс. |
| C502 (3 мас. %)           | SAIB/BB/EtOH/ATEЦ/PLXM<br>(40/40/5/14/1)     | 3 мас. %сиролі-мусу<br>38,8 мас. %SAIB<br>38,8 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH<br>13,6 мас. %ATEC<br>1 мас. %PLXM            | 0,9 мг/око<br>30 мкл  | оцінити вплив PLXM                                   |                                                                                                  |
| C503 (4,5 мас. %)         | SAIB/BB/EtOH/ATEЦ/PLXM<br>(1/45/5/48/1)      | 4,5 мас. %сиролі-мусу<br>1 мас. %SAIB<br>43 мас. %BB<br>4,7 мас. %EtOH<br>45,8 мас. %ATEЦ<br>1 мас. %PLXM               | 1,35 мг/око<br>30 мкл | оцінити вплив PLXM і SAIB низької в'язкості          |                                                                                                  |
| C504 (4,5 мас. %)         | SAIB/BB/EtOH/ATEЦ/VE<br>(1/45/5/48/1)        | 4,5 мас. %сиролі-мусу<br>1 мас. %SAIB<br>43 мас. %BB<br>4,7 мас. %EtOH<br>45,8 мас. %ATEЦ<br>1 мас. %VE                 | 1,35 мг/око<br>30 мкл | оцінити вплив VE і SAIB низької в'язкості            |                                                                                                  |
| C505 (3 мас. %)           | SAIB/BB/EtOH/PLXM<br>(45/49/5/1)             | 3 мас. %сиролі-мусу<br>43,7 мас. %SAIB<br>47,5 мас. %BB<br>4,8 мас. %EtOH<br>1 мас. %PLXM                               | 0,9 мг/око<br>30 мкл  | контроль                                             |                                                                                                  |
| C506 (2 мас. %)           | ПЕГ 400/EtOH<br>(95/5)                       | 2 мас. %сиролі-мусу<br>93,1 мас. %ПЕГ<br>4,9 мас. %EtOH                                                                 | 0,44 мг/око<br>20 мкл | контроль                                             | Кров:<br>2, 24 год.<br>3, 7, 14 днів<br>1, 2 міс.<br>Склоподіб-не тіло/RC:<br>1, 2 міс.          |

У Таблиці 19 наведена частка сиролімусу, що залишився в інтравітреальних депо. У Таблиці 20 наведена концентрація сиролімусу в сітківці/хоріоїдеї. Кількості виражені як середнє значення $\pm$ SD (на основі 2-4 очей).

Таблиця 19

| Препарат<br>фармацевтично<br>ї композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза               | Частка сиролімуму, що залишився (%) |          |           |           |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------|----------|-----------|-----------|
|                                           |                                             |                    | 1 місяць                            | 2 місяці | 3 місяці  | 6 місяців |
| C505                                      | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 82,4±1,4                            | -        | 72,7±4,3  | 33,8      |
| C501                                      | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 83,3±2,8                            | -        | 61,4±4,1  | 55,3      |
| C502                                      | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 65,3±34,9                           | -        | 58,1±2,7  | 31,3±3,6  |
| C503                                      | 4,5                                         | 1,35 мг/30 мкл/око | 64,6±6,0                            | -        | 58,8±18,3 | 23,0±11,3 |
| C504                                      | 4,5                                         | 1,35 мг/30 мкл/око | 61,9±6,8                            | -        | 63,8±2,6  | 56,2±15,2 |
| C506                                      | 2                                           | 0,44 мг/20 мкл/око | 18,5±13,2                           | 9,3±6,0  | -         | -         |

Таблиця 20

| Препарат<br>фармацевтично<br>ї композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза               | Концентрація сиролімуму (нг/г) |          |          |           |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------|----------|-----------|
|                                           |                                             |                    | 1 місяць                       | 2 місяці | 3 місяці | 6 місяців |
| C505                                      | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 406±338                        | -        | 549±381  | 201       |
| C501                                      | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 406±386                        | -        | 536±460  | 284       |
| C502                                      | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 302±183                        | -        | 507±238  | 609±733   |
| C503                                      | 4,5                                         | 1,35 мг/30 мкл/око | 1839±531                       | -        | 617±415  | 126±102   |
| C504                                      | 4,5                                         | 1,35 мг/30 мкл/око | 754±662                        | -        | 341±109  | 1060±928  |
| C506                                      | 2                                           | 0,44 мг/20 мкл/око | 719±359                        | 644±505  | -        | -         |

На Фіг. 6 та 7 зображені дані протягом періоду 6 місяців для кількості сиролімуму, який залишився в депо, та концентрації сиролімуму у склоподібних тілах.

Рівні сиролімуму у крові визначали через 30-денні інтервали. Результати зображені на Фіг. 8.

Приклад 6: Дослідження ФК *in vivo*

Розчинники, що використовували: SAIB та ацетилтрибутилцитрат (такий, як комерційно доступний в Sigma-Aldrich), бензилбензоат та етанол (99,5) (такий як комерційно доступний в NacalaiTesque, Inc.), вітамін E (такий як комерційно доступний в RikenVitamin).

Сиролімум комерційно доступний з ряду джерел, включаючи компанію SantenPharmaceutical.

Приготування препаратів у вигляді розчинів сиролімуму:

У стандартній пляшці зважували 240 мг сиролімуму та розчиняли, додаючи 4,4 мл попередньо змішаних SD/BB/EtOH (10/40/5, об./об./об.), 3,6 мл попередньо змішаних BB/EtOH (40/5, об./об.) або 3,68 мл попередньо змішаних VitE/BB/EtOH (1/40/5, об./об./об.). Потім додавали 3,6 мл, 4,4 мл або 4,32 мл ацетилтрибутилцитрату та перемішували, відповідно, одержуючи препарат SD/BB/EtOH/ATBC (10/40/5/45, об./об./об./об.), BB/EtOH/ATBC (40/5/55, об./об./об.) або VitE/BB/EtOH/ATBC (1/40/5/54, об./об./об./об.). Також готували контрольну композицію, що містила EtOH/ ПЕГ400/SRL (4/92/4, маса/маса/маса). Композиції та дози показані в Таблиці 21.

Таблиця 21

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Композиція середовищ<br>(частини за масою) | Концентрація кожного<br>компонента у<br>розрахунку на масу<br>композиції (мас. %)                   | Доза               |
|------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| C601                                     | EtOH/ПЕГ400<br>(4/92)                      | 4 мас. % сиролімуму<br>4 мас. % EtOH<br>92 мас. % ПЕГ 400                                           | 0,88 мг/20 мкл/око |
| C602                                     | SD*/BB/EtOH/ATBC<br>(10/40/5/45)           | 2,7 мас. % сиролімуму<br>10,4 мас. % SAIB*<br>40,6 мас. % BB<br>3,6 мас. % EtOH<br>42,8 мас. % ATBC | 0,9 мг/30 мкл/око  |

Таблиця 21

| Препарат фармацевтичної композиції | Композиція середовищ (частини за масою) | Концентрація кожного компонента у розрахунку на масу композиції (мас. %)                           | Доза              |
|------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| C603                               | BB/EtOH/ATBC (40/5/55)                  | 2,7 мас. %сиролімусу<br>40,9 мас. %BB<br>3,6 мас. %EtOH<br>52,8 мас. %ATBC                         | 0,9 мг/30 мкл/око |
| C604                               | VitE/BB/EtOH/ATBC (1/40/5/54)           | 2,7 мас. %сиролімусу<br>40,9 мас. %BB<br>3,6 мас. %EtOH<br>51,9 мас. %ATBC<br>0,9 мас. %вітаміну E | 0,9 мг/30 мкл/око |

\*SD: ступінь чистоти реагенту SAIB

Дослідження ФК на кроликах після інтравітреальної ін'єкції препаратів у вигляді розчинів сиролімусу:

- 5 Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксибупрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 30 мікролітрів досліджуваного препарату або 20 мікролітрів 4 % сиролімусу у ПЕГ400/EtOH (94/2). Кроликів умертвляли через 4 тижні та 12 тижнів після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли
- 10 склоподібне тіло. Кількість сиролімусу у склоподібному тілі визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

У Таблиці 22 наведені кількості дози, що залишилися у інтравітреальних депо.

Таблиця 22

| Препарат фармацевтичної композиції | Доза               | Залишилося (% від кількості дози) |           |
|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-----------|
|                                    |                    | 4 тижні                           | 12 тижнів |
| C601                               | 0,88 мг/20 мкл/око | 40,3±19,9                         | BLQ       |
| C602                               | 0,9 мг/30 мкл/око  | 59,4±8,4                          | 25,5±12,3 |
| C603                               | 0,9 мг/30 мкл/око  | 71,1±14,4                         | 29,4±3,8  |
| C604                               | 0,9 мг/30 мкл/око  | 83,7±7,7                          | 73,8±4,3  |

- 15 Середнє ± SD (3-4 ока) BLQ: нижче нижньої межі кількісного визначення

На Фіг. 9 зображені дані за період 12 тижнів для кількості сиролімусу, що залишилася в депо. Оскільки депо не може бути окремо видалено зі склоподібного тіла, кількість сиролімусу, що залишився у депо, передбачається у цьому описі еквівалентною кількості сиролімусу у комбінації склоподібного тіла та депо.

- 20 Приклад 7: Фармацевтичні композиції

Композиції готують як наведено у Таблицях 23a та 23b. Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою. Фармацевтичні композиції містять сиролімус у концентрації 3 мг/мл.

Таблиця 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    |
| ПЕГ400 | -    | -    | -    | -    | -    | -    | 44   | 48   | -    |
| VE     | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| АТЕЦ   | 47   | 48   | 48   | -    | -    | -    | -    | -    | -    |

Таблиця 23а

|     | C701 | C702 | C703 | C704 | C705 | C706 | C707 | C708 | C709 |
|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| TEC | -    | -    | -    | -    | -    | 47   | -    | -    | -    |

Таблиця 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<br>(лауроґліколь) 90 | -    | 43   |      |      |      |      |
| Ceraphyl 30                      | -    |      | 43   |      |      |      |
| Labrafac PG                      |      |      |      | 48   |      |      |

## Приклад 8

Дослідження здатності вивільнюватися сповільнено:

- 5 Оцінювали здатність лікарського засобу вивільнюватися сповільнено у тварин для депо-препаратів за цим описом.

Підготовка досліджуваних зразків:

- 10 У стандартних пляшках зважували 240 мг сиролімусу та розчиняли шляхом додавання 0,8 мл диметилсульфоксиду, 7,2 мл ацетилтриетилцитрату та перемішування, після чого проводили фільтраційну стерилізацію з фільтром з розміром пір 0,20 мкм, таким чином готуючи препарати порівняльної композиції C801.

- 15 У стандартних пляшках зважували 240 мг сиролімусу та розчиняли шляхом додавання 3,6 мл бензилбензоату/етанолу (40:5 за об'ємним відношенням) або 3,68 мл вітаміну Е/бензилбензоату/етанолу (1:40:5 за об'ємним відношенням), які були змішані попередньо, додавали 4,4 мл або 4,32 мл ацетилтри-н-бутилцитрату та перемішували, після чого проводили фільтраційну стерилізацію з фільтром з розміром пір 0,20 мкм, таким чином готуючи препарати C802 і C803.

Оцінка фармакокінетики у кроликів:

- 20 Використовуючи шприц Гамільтона, обладнаний голкою 30-го калібру (30 G), інтравітареально вводили 0,03 мл депо-препаратів C801 (порівняльний), C802 і C803 на око кролика-альбіноса. Через чотири тижні і через дванадцять тижнів після введення проводили евтаназію з анестетиком шляхом внутрішньовенного введення пентобарбіталу натрію, і очні яблука були видалені. Видалені очні яблука були негайно заморожені, а склоподібні тіла зібрані в стані, що містить депо-препарат. Концентрацію сиролімусу у склоподібному тілі у кожний момент збирання вимірювали за допомогою РХ-МС/МС, і оцінювали залишкову кількість лікарського засобу після введення.

Результати дослідження та обговорення:

Результати дослідження наведені в Таблиці 24.

Таблиця 24

| Склад                   |           |               | C801   | C802   | C803    |
|-------------------------|-----------|---------------|--------|--------|---------|
| Сиролімус               |           |               | 240 мг | 240 мг | 240 мг  |
| Ацетилтри-н-бутилцитрат |           |               | —      | 4,4 мл | 4,32 мл |
| Ацетилтриетилцитрат     |           |               | 7,2 мл | —      | —       |
| Бензилбензоат           |           |               | —      | 3,2 мл | 3,2 мл  |
| Диметилсульфоксид       |           |               | 0,8 мл |        |         |
| Етанол                  |           |               | —      | 0,4 мл | 0,4 мл  |
| Вітамін Е               |           |               | —      | —      | 0,08 мл |
| Залишкова               | кількість | Через 4 тижні | 10,0   | 71,1   | 83,7    |



Таблиця 24

| Склад          |                 | C801 | C802 | C803 |
|----------------|-----------------|------|------|------|
| сиролімусу (%) | Через 12 тижнів | 0,2  | 29,4 | 73,8 |

Як показано в Таблиці 24, лише 10,0 % введеної кількості сиролімусу залишилося через чотири тижні після введення для порівняльного препарату C801; тоді як залишилося 71,1 % введеної кількості препарату C802, та залишилося 83,7 % введеної кількості препарату C803.

Відповідно до вищенаведених результатів, було підтверджено, що здатність до сповільненого вивільнення покращується за допомогою депо-препаратів за цим винаходом.

Приклад 9: Фармацевтичні композиції та дослідження ФК *in vivo*

Композиції були отримані, як описано у Таблиці 25. Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою. Фармацевтичні композиції містили сиролімус у концентрації 30 мг/г.

Таблиця 25

|      | C901 | C902 | C903 | C904 | C905 |
|------|------|------|------|------|------|
| SRL  | 3    | 3    | 3    | 3    | 3    |
| SAIB | 1    | 0    | 1    | 46,5 | 43,7 |
| BB   | 43,6 | 43,7 | 43,7 | 43,7 | 47,5 |
| EtOH | 4,8  | 4,8  | 4,8  | 4,8  | 4,8  |
| PLXM | 1    | 1    | -    | 1    | 1    |
| VE   | 1    | 1    | 1    | 1    | -    |
| АТЕЦ | 45,6 | 46,5 | 46,5 | -    | -    |

Дослідження ФК на кроликах після інтравітреальної ін'єкції препаратів у вигляді розчинів сиролімусу:

Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксибупрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 30 мікролітрів досліджуваного препарату. Кроликів умертвляли через 4 тижні та 12 тижнів після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло. Кількість сиролімусу у склоподібному тілі визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

У Таблиці 26 наведені кількості дози, що залишилися у інтравітреальних депо. На Фіг. 10 зображені дані за період 6 місяців, що включають препарати C901-C905, для кількості сиролімусу, що залишився в депо. Як зазначено вище, кількість сиролімусу, що залишився у депо, передбачається у цьому описі еквівалентною кількості сиролімусу у комбінації склоподібного тіла та депо.

Таблиця 26

(частки сиролімусу, що залишився у склоподібному тілі)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімусу<br>(% маса/маса) | Задана доза<br>(Задане<br>значення:<br>введена<br>кількість<br>сиролімусу) | Частка сиролімусу, що залишився, по<br>відношенню до початково введеного<br>сиролімусу (%) |           |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                          |                                             |                                                                            | 1 місяць                                                                                   | 3 місяці  | 6 місяців |
| C901                                     | 3                                           | 0,9 мг/30<br>мкл/око                                                       | 88,8±6,4                                                                                   | 65,8±8,9  | 26,9±5,9  |
| C902                                     | 3                                           | 0,9 мг/30<br>мкл/око                                                       | 88,2±10,6                                                                                  | 73,1±7,5  | 21,2±9,6  |
| C903                                     | 3                                           | 0,9 мг/30<br>мкл/око                                                       | 93,3±5,6                                                                                   | 79,3      | 54,8±19,8 |
| C904                                     | 3                                           | 0,9 мг/30<br>мкл/око                                                       | 107,2±3,9                                                                                  | 92,0±15,7 | 38,6±2,1  |
| C905                                     | 3                                           | 0,9 мг/30<br>мкл/око                                                       | 114,4±6,4                                                                                  | 94,8±9,1  | 34,2±1,3  |

У Таблиці 27 та на Фіг. 11 зображені дані за період 6 місяців, що включають препарати C901-C905, для концентрації сиролімусу у сітківці-хоріоїдеї.

Таблиця 27

(концентрації сиролімусу у сітківці-хоріоїдеї)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімусу<br>(% маса/маса) | Доза              | Концентрація сиролімусу (нг/г) |           |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------|-----------|
|                                          |                                             |                   | 1 місяць                       | 3 місяці  | 6 місяців |
| C901                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 1033±421                       | 1721±1360 | 273±52,0  |
| C902                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 1418±975                       | 1424±1612 | 486±424   |
| C903                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 3339±3016                      | 804       | 772±851   |
| C904                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 510±185                        | 1130±414  | 456±154   |
| C905                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 584±381                        | 1280±930  | 513±421   |

5

Рівні сиролімусу у крові визначали через 30-денні інтервали для препаратів C901-C905. Результати зображені на Фіг. 12.

Приклад 10: Фармацевтичні композиції та дослідження ФК *in vivo*. Композиції були отримані, як описано у Таблиці 28. Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою. Фармацевтичні композиції містили сиролімус у концентрації 30 мг/г.

10

Таблиця 28

|        | C906 | C907 | C908 | C909 |
|--------|------|------|------|------|
| SRL    | 3    | 3    | 3    | 3    |
| SAIB   | 1    | 9,7  | 1    | 46,5 |
| BB     | 43,7 | 38,8 | 43,7 | 43,7 |
| EtOH   | 4,8  | 4,8  | 4,8  | 4,8  |
| PLXM   | 1    | -    | -    | 1    |
| ПЕГ400 | -    | 42,7 | 46,5 | -    |
| VE     | 1    | 1    | 1    | 1    |
| TEC    | 45,6 | -    | -    | -    |

Дослідження ФК на кроликах після інтравітреальної ін'єкції препаратів у вигляді розчинів сиролімусу:

15

Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксibuпрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 30 мікролітрів досліджуваного препарату. Кроликів умертвляли через 4 тижні та 12 тижнів після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло.

20

Кількість сиролімусу у склоподібному тілі визначали з допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

У Таблиці 29 наведені кількості дози, що залишилися у інтравітреальних депо. На Фіг. 13 зображені дані за період 6 місяців, що включають препарати C906-C909, для кількості сиролімусу, що залишилася в депо. Як зазначено вище, кількість сиролімусу, що залишився у депо, передбачається у цьому описі еквівалентною кількості сиролімусу у комбінації склоподібного тіла та депо.

25

Таблиця 29

(частки сиролімуму, що залишився у склоподібному тілі)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Задана доза<br>(Задане значення:<br>введена кількість<br>сиролімуму) | Частка сиролімуму, що залишився, по<br>відношенню до початково введеного<br>сиролімуму (%) |           |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                          |                                             |                                                                      | 1 місяць                                                                                   | 3 місяці  | 6 місяців |
| C906                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 82,8±9,9                                                                                   | 67,7±12,0 | 30,0±30,7 |
| C907                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 92,8±5,5                                                                                   | 74,1±9,8  | 26,0±7,0  |
| C908                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 94,4±8,4                                                                                   | 75,8±21,9 | 25,9±14,0 |
| C909                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 95,7±1,6                                                                                   | 82,2±18,3 | 37,9±2,8  |

У Таблиці 30 та на Фіг. 14 зображені дані за період 6 місяців, що включають препарати C906-C909, для концентрації сиролімуму у сітківці-хоріоїдеї.

5

Таблиця 30

(концентрації сиролімуму у сітківці-хоріоїдеї)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза              | Концентрація сиролімуму (нг/г) |          |         |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------|---------|
|                                          |                                             |                   | 1 міс.                         | 3 міс.   | 6 міс.  |
| C906                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 1614±1406                      | 708±1008 | 905±616 |
| C907                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 905±679                        | 417±237  | 442±244 |
| C908                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 1080±334                       | 466±227  | 261±229 |
| C909                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 1381±639                       | 467±331  | 444±281 |

Рівні сиролімуму у крові визначали через 30-денні інтервали для препаратів C906-C909. Результати зображені на Фіг. 15.

Приклад 11: Фармацевтичні композиції та дослідження ФК *in vivo*

10

Композиції були отримані, як описано у Таблиці 31. Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою. Фармацевтичні композиції містили сиролімум у концентрації 30 мг/г.

Таблиця 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    |
| ПЕГ400 | 42,7 | 46,5 | -    | -    | -    |
| VE     | 1    | 1    | 1    | 1    | 1    |
| ATBC   | -    | -    | -    | 46,5 | -    |

Дослідження ФК на кроликах після інтравітреальної ін'єкції препаратів у вигляді розчинів сиролімуму:

15

Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксипрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 30 мікролітрів досліджуваного препарату. Кроликів умертвляли через 4 тижні та 12 тижнів після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло. Кількість сиролімуму у склоподібному тілі визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

20

У Таблиці 32 та на Фіг. 16 зображені дані за період 6 місяців, що включають препарати C907-C909, C914 і C915, для кількості сиролімуму, що залишився у склоподібному тілі.

25

Таблиця 32

(частки сиролімусу, що залишився у склоподібному тілі)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімусу<br>(% маса/маса) | Задана доза<br>(Задане значення:<br>введена кількість<br>сиролімусу) | Частка сиролімусу, що залишився, по<br>відношенню до початково введеного<br>сиролімусу (%) |           |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|
|                                          |                                             |                                                                      | 1 місяць                                                                                   | 3 місяці  | 6 місяців |
| C907                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 82,8±3,0                                                                                   | 56,3      | 24,5±7,6  |
| C908                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 86,9±1,8                                                                                   | 63,4±18,0 | 34,4±5,3  |
| C914                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 91,4±2,8                                                                                   | 72,1±4,9  | 31,6±5,2  |
| C915                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 82,7±14,3                                                                                  | 73,7±6,0  | 36,3±24,6 |
| C909                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 94,2±2,3                                                                                   | 76,8±2,5  | 32,8±4,0  |

У Таблиці 33 та на Фіг. 17 зображені дані за період 6 місяців, що включають препарати C907-C909, C914 і C915, для концентрації сиролімусу у сітківці-хоріоїдеї.

Таблиця 33

(концентрації сиролімусу у сітківці-хоріоїдеї)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімусу<br>(% маса/маса) | Доза              | Концентрація сиролімусу (нг/г) |          |           |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------|-----------|
|                                          |                                             |                   | 1 місяць                       | 3 місяці | 6 місяців |
| C907                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 780±889                        | 709      | 196±97,5  |
| C908                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 263±198                        | 441±73,7 | 276±55,1  |
| C914                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 1693±1653                      | 1015±411 | 420±590   |
| C915                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 2877±2668                      | 769±160  | 393       |
| C909                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 974±343                        | 744±270  | 164±40,0  |

5

Рівні сиролімусу у крові визначали через 30-денні інтервали для препаратів C907-C909, C914 і C915. Результати зображені на Фіг. 18.

Приклад 12: Фармацевтичні композиції та дослідження ФК *in vivo*

Композиція були отримана, як описано у Таблиці 34. Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою. Фармацевтичні композиції містили сиролімус у концентрації 30 мг/г.

10

Таблиця 34

|      |      |
|------|------|
|      | C914 |
| SRL  | 3    |
| SAIB | 47,5 |
| BB   | 43,7 |
| EtOH | 4,8  |
| VE   | 1    |

Дослідження ФК на кроликах після інтравітреальної ін'єкції препаратів у вигляді розчинів сиролімусу:

15

Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксипрокаїну гідрохлориду (0,5 %). Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 30 мікролітрів досліджуваного препарату. Кроликів умертвляли через 4 тижні та 12 тижнів після введення. Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло. Кількість сиролімусу у склоподібному тілі визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

20

У Таблиці 35 та на Фіг. 19 зображені дані за період 3 місяців, що включають препарат C914, для кількості сиролімусу, що залишився у склоподібному тілі.

Таблиця 35

(частки сиролімусу, що залишився у склоподібному тілі)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімусу<br>(% маса/маса) | Задана доза<br>(Задане значення:<br>введена кількість<br>сиролімусу) | Частка сиролімусу, що залишився, по<br>відношенню до початково введеного<br>сиролімусу (%) |          |                   |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------|
|                                          |                                             |                                                                      | 1 міс.                                                                                     | 3 міс.   | 6 міс.            |
| C914                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око                                                    | 124,2                                                                                      | 74,8±1,1 | Ще не<br>отримано |

У Таблиці 36 та на Фіг. 20 зображені дані за період 3 місяців, що включають препарат C914, для концентрації сиролімусу у сітківці-хоріоїдеї.

5

Таблиця 36

(концентрації сиролімусу у сітківці-хоріоїдеї)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімусу<br>(% маса/маса) | Доза              | Концентрація сиролімусу (нг/г) |          |                   |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------|-------------------|
|                                          |                                             |                   | 1 місяць                       | 3 місяці | 6 місяців         |
| C914                                     | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око | 705                            | 1135±573 | Ще не<br>отримано |

Рівні сиролімусу у крові визначали через 30-денні інтервали для препарату C914.Результати зображені на Фіг. 21.

Приклад 13

10 Композиції наведені в Таблиці 37.Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою.Фармацевтичні композиції містили сиролімус у концентрації від 10 до 35 мг/г.

Підготовка досліджуваних зразків:

15 Бензилбензоат, етанол та ацетилтри-н-бутилцитрат зважували у флаконі та добре перемішували.Додавали вітамін Е і перемішували.Додавали сиролімус при концентраціях, перерахованих у Таблиці 37, розчин перемішували до повного розчинення.Отримані розчини фільтрували з використанням стерилізувального фільтрування за допомогою стерилізувальних фільтрів з розміром пір 0,2 мкм.

Таблиця 37

| Препарат                | C1001 | C1002 | C1003 | C1004 | C1005 | C1006 |
|-------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| SRL                     | 3     | 3     | 3     | 3     | 3,5   | 1     |
| BB                      | 38,8  | 39,7  | 35    | 81,5  | 38,6  | 39,6  |
| EtOH                    | 4,8   | 4,8   | 4,8   | 4,8   | 4,8   | 4,9   |
| Ацетилтри-н-бутилцитрат | 52,4  | 52,4  | 52,4  | 9,7   | 52,1  | 53,5  |
| VE                      | 1     | 0,1   | 4,8   | 1     | 1     | 1     |

20 Дослідження ФК на кроликах після інтравітреальної ін'єкції препаратів у вигляді розчинів сиролімусу:

25 Самцям японських білих кроликів давали системну анестезію, а потім обидва ока анестезували місцево шляхом введення очних крапель оксибупрокаїну гідрохлориду (0,4 %).Кролики отримували одну двосторонню інтравітреальну ін'єкцію 30 або 50 мікролітрів досліджуваного препарату.Кров була зібрана через вушну артерію.Кроликів умертвляли через 4 тижні після введення.Видалені очі розтинали при заморожуванні і виділяли склоподібне тіло та сітківку-хоріоїдею.Кількості сиролімусу у склоподібному тілі, сітківці-хоріоїдеї та незбираний крові визначали за допомогою рідинної хроматографії у поєднанні з тандемною мас-спектрометрією.

30 У Таблиці 38 наведені дані за період 1 місяця, що включають препарати C1001-C1006, для кількості сиролімусу, що залишився у склоподібному тілі.

Таблиця 38

(частки сиролімуму, що залишився у склоподібному тілі)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза               | Частка сиролімуму, що залишився, по<br>відношенню до початково введеного<br>сиролімуму (%) |                |        |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|--------|
|                                          |                                             |                    | 1 міс.                                                                                     | 3 міс.         | 6 міс. |
| C1001                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 79,1±9,6                                                                                   | Ще не отримано |        |
| C1002                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 78,9±10,8                                                                                  | Ще не отримано |        |
| C1003                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 73,6±7,9                                                                                   | Ще не отримано |        |
| C1005                                    | 3,5                                         | 1,05 мг/30 мкл/око | 82,4±9,4                                                                                   | Ще не отримано |        |
| C1006                                    | 1                                           | 0,3 мг/30 мкл/око  | 78,4±8,5                                                                                   | Ще не отримано |        |
| C1001                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 83,4±3,2                                                                                   | Ще не отримано |        |
| C1001                                    | 3                                           | 1,5 мг/50 мкл/око  | 90,5±10,0                                                                                  | Ще не отримано |        |
| C1004                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 88,3±30,3                                                                                  | Ще не отримано |        |

У Таблиці 39 наведені дані за період 1 місяця, що включають препарати C1001-C1006, для концентрації сиролімуму у сітківці-хоріоїдеї.

5

Таблиця 39

(концентрації сиролімуму у сітківці-хоріоїдеї)

| Препарат<br>фармацевтичної<br>композиції | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза               | Концентрація сиролімуму (µг/г) |                |        |
|------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|--------------------------------|----------------|--------|
|                                          |                                             |                    | 1 міс.                         | 3 міс.         | 6 міс. |
| C1001                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 0,792±0,979                    | Ще не отримано |        |
| C1002                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 1,42                           | Ще не отримано |        |
| C1003                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 3,77±2,89                      | Ще не отримано |        |
| C1005                                    | 3,5                                         | 1,05 мг/30 мкл/око | 1,54±1,74                      | Ще не отримано |        |
| C1006                                    | 1                                           | 0,3 мг/30 мкл/око  | 1,88±1,55                      | Ще не отримано |        |
| C1001                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 2,33±1,47                      | Ще не отримано |        |
| C1001                                    | 3                                           | 1,5 мг/50 мкл/око  | 2,52±1,70                      | Ще не отримано |        |
| C1004                                    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 6,16                           | Ще не отримано |        |

Рівні сиролімуму у крові визначали для препаратів C1001-C1006. Результати наведені в Таблиці 40.

Таблиця 40

(концентрація сиролімуму у незбираній крові (нг/мл))

| Препарат | Концентрація<br>сиролімуму<br>(% маса/маса) | Доза               | Концентрація сиролімуму (нг/мл) |             |             |             |             |             |             |
|----------|---------------------------------------------|--------------------|---------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|          |                                             |                    | 0,883 день                      | 1 день      | 3 день      | 7 день      | 14 день     | 28 день     | 57 день     |
| C1001    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 0,487±0,083                     | 0,905±0,567 | 0,437±0,488 | 0,368±0,135 | 0,228±0,052 | 0,389±0,191 | 0,752±0,129 |
| C1002    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 0,713±0,282                     | 1,18±0,70   | 0,491±0,077 | 0,433±0,150 | 0,231±0,237 | 0,456±0,157 | 0,880±0,440 |
| C1003    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 0,731±0,430                     | 0,916±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 мг/30 мкл/око | 0,873±0,248                     | 0,934±0,858 | 0,528±0,273 | 0,402±0,161 | 0,461±0,137 | 0,530±0,135 | 0,776±0,332 |
| C1006    | 1                                           | 0,3 мг/30 мкл/око  | 0,367±0,314                     | 0,491±0,186 | 0,239±0,067 | 0,271±0,057 | 0,198±0,031 | 0,142±0,039 | 0,255±0,084 |
| C1001    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 0,891±0,107                     | 1,10±0,02   | 0,541±0,116 | 0,539±0,046 | 0,403±0,047 | 0,563±0,095 | 0,799±0,101 |
| C1001    | 3                                           | 1,5 мг/50 мкл/око  | 0,933±0,652                     | 2,80±0,46   | 1,19±0,14   | 0,964±0,483 | 0,658±0,462 | 0,760±0,339 | 1,02±0,586  |
| C1004    | 3                                           | 0,9 мг/30 мкл/око  | 1,02±0,25                       | 2,02±0,37   | 0,689±0,368 | 0,520±0,145 | 0,321±0,067 | 0,389±0,102 | 0,559±0,024 |

a: 15 день  
b: 56 день

10

## Приклад 14: Фармацевтичні композиції

Композиції готують, як наведено у Таблиці 41. Кількості допоміжних речовин виражені як частини за масою. Фармацевтичні композиції містять сиролімум у концентрації 30 мг/г.

5

Таблиця 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 (лаурілгліколь) 90 | 41,7  | -     | -     |
| Ceraphyl (Керафіл) 30          | -     | 41,7  | -     |
| Labrafac (Лабрафак) PG         | -     | -     | 46,5  |

## Приклад 15: Суміші SAIB/вітамін Е

Приготування сумішей SAIB/вітамін Е:

10 SAIB розчиняли у вітаміні Е (при масових співвідношеннях, вказаних у Таблиці 42), і суміш перемішували до однорідності.

Дослідження густини:

Приблизно 2 мл суміші вводили у денситометр, щоб виміряти густину суміші при 25 °С.

15 Як показано у Таблиці 42, густина збільшувалася в залежності від масового співвідношення SAIB:вітамін Е. Додатково, спостерігалася лінійна кореляція масового співвідношення SAIB:вітамін Е та густини при 25 °С, як показано на Фіг. 22. Відповідно до рівняння лінійного наближення,

Густина (при 25 °С) = 0,0016 x (масове співвідношення SAIB:вітамін Е) + 0,9445,

20 масове співвідношення SAIB:вітамін Е становить приблизно 34,7 %, коли густина дорівнює 1. Тому суміш може плавати у воді, коли масове співвідношення SAIB:вітамін Е нижче ніж приблизно 34,7 %.

25 Склоподібне тіло має густину трохи вищу, ніж у води (приблизно 1,0053 г/мл) і зазвичай знаходиться при температурі тіла (37 °С), а не при 25 °С. Депо-препарати за цим винаходом, що містять SAIB та вітамін Е, вводять у склоподібне тіло, і вони вивільнюють АФІ та інші допоміжні речовини. В кінці періоду вивільнення депо складається головним чином з SAIB, вітаміну Е та АФІ, тому що майже всі інші допоміжні речовини були вивільнені. Якщо масове співвідношення SAIB:вітамін Е становить менше приблизно 38 % у депо-препараті, депо може плавати у склоподібному тілі, викликаючи дискомфорт у пацієнтів.

Таблиця 42

| № зразку суміші | Масове співвідношення SAIB:вітамін Е (%) | Масове співвідношення вітамін Е:SAIB (%) | Всього (%) | Густина при 25 °С (г/см <sup>3</sup> ) |
|-----------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------|----------------------------------------|
| 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                                 |

## 30 Приклад 16: Препарати флуоцинолону ацетоніду

Композиції, перераховані у Таблиці 43, були отримані шляхом додавання 3 % маса/маса флуоцинолону до середовищ. Отримані препарати являли собою розчини з деяким надлишком твердої речовини. Кількості допоміжних речовин у Таблиці 43 виражені як частини за масою.

Таблиця 43

## Препарати флуоцинолону ацетоніду у середовищах

|             | C1721 | C1722 | C1723 |
|-------------|-------|-------|-------|
| Флуоцинолон | 3     | 3     | 3     |
| SAIB        | 48    | 1     | 10    |
| BB          | 45    | 45    | 40    |
| EtOH        | 5     | 5     | 5     |
| PLXM        | 1     | 1     | -     |
| ПЕГ400      | -     | -     | 44    |
| VE          | 1     | 1     | 1     |
| TEC         | -     | 47    | -     |

Дослідження вивільнення in vitro для препаратів флуоцинолону:

- 5 50 мкл препаратів вводили у 5 мл середовища для вивільнення (ФСБ, що містить 0,2 % ДСН, урівноважений при 37 °С), використовуючи шприц EXEL на 1 мл з голкою 23-го калібру (23 G). Зразки були поміщені на орбітальний шейкер, що обертається зі швидкістю 50 об/хв., при 37 °С. В кожний момент часу забирали 4,5 мл середовища і заміняли свіжими 4,5 мл. Уважно слідували, щоб не торкатися депо лікарського засобу під час відбору проб. Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ для визначення концентрації флуоцинолону. Зразки готували у трьох повтореннях. Профілі вивільнення для препаратів флуоцинолону зображені на Фіг. 23.

10 Приклад 17: Препарати триамцинолону

Композиції, перераховані у Таблиці 44, були отримані шляхом додавання 3 % маса/маса триамцинолону до середовищ. Отримані препарати являли собою розчини з деяким надлишком твердої речовини. Кількості допоміжних речовин у Таблиці 44 виражені як частини за масою.

Таблиця 44

## Препарати триамцинолону у середовищах

|              | C1724 | C1725 | C1726 |
|--------------|-------|-------|-------|
| Триамцинолон | 3     | 3     | 3     |
| SAIB         | 48    | 1     | 10    |
| BB           | 45    | 45    | 40    |
| EtOH         | 5     | 5     | 5     |
| PLXM         | 1     | 1     | -     |
| ПЕГ400       | -     | -     | 44    |
| VE           | 1     | 1     | 1     |
| TEC          | -     | 47    | -     |

Дослідження вивільнення in vitro для препаратів триамцинолону:

- 20 50 мкл препаратів вводили у 5 мл середовища для вивільнення (ФСБ, що містить 0,2 % ДСН, урівноважений при 37 °С), використовуючи шприц EXEL на 1 мл з голкою 23-го калібру (23 G). Зразки були поміщені на орбітальний шейкер, що обертається зі швидкістю 50 об/хв., при 37 °С. В кожний момент часу забирали 4,5 мл середовища і заміняли свіжими 4,5 мл. Уважно слідували, щоб не торкатися депо лікарського засобу під час відбору проб. Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ для визначення концентрації триамцинолону. Зразки готували у трьох повтореннях. Профілі вивільнення для препаратів триамцинолону зображені на Фіг. 24.

25 Приклад 18: Препарати ібупрофену

Композиції, перераховані у Таблиці 45, були отримані шляхом додавання 3 % маса/маса ібупрофену до середовищ. Отримані препарати являли собою прозорі розчини. Кількості допоміжних речовин у Таблиці 45 виражені як частини за масою.



## Препарати ібупрофену у середовищах

|           | C1727 | C1728 | C1729 |
|-----------|-------|-------|-------|
| Ібупрофен | 3     | 3     | 3     |
| SAIB      | 48    | 1     | 10    |
| BB        | 45    | 45    | 40    |
| EtOH      | 5     | 5     | 5     |
| PLXM      | 1     | 1     | -     |
| ПЕГ400    | -     | -     | 44    |
| VE        | 1     | 1     | 1     |
| TEC       | -     | 47    | -     |

Дослідження вивільнення in vitro для препаратів ібупрофену:

- 5 50 мкл препаратів вводили у 5 мл середовища для вивільнення (ФСБ, що містить 0,2 % ДСН, урівноважений при 37 °С), використовуючи шприц EXEL на 1 мл з голкою 23-го калібру (30 G). Зразки були поміщені на орбітальний шейкер, що обертається зі швидкістю 50 об/хв., при 37 °С. В кожний момент часу забирали 4,5 мл середовища і заміняли свіжими 4,5 мл. Уважно слідували, щоб не торкатися депо лікарського засобу під час відбору проб. Зразки аналізували за допомогою ВЕРХ для визначення концентрації ібупрофену. Зразки готували у трьох повтореннях. Профіль вивільнення для препаратів ібупрофену зображений на Фіг. 25.

- 10 Всі композиції (фармацевтичні препарати та середовища), описані в попередніх Прикладах і викладені у цьому описі, можуть бути використані в доклінічних та/або клінічних дослідженнях, включаючи дослідження in vitro, дослідження на тваринах та/або клінічні дослідження, кожне з яких може бути спрямоване на, наприклад, властивості (наприклад, швидкість вивільнення
- 15 лікарського засобу), фармакокінетику, фармакодинаміку, токсикологію, безпеку та/або ефективність. Композиції можуть бути терапевтично використані у людей (клінічне застосування) або у тварин (ветеринарне застосування), у людей або тварин, які потребують такої терапії.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

20

1. Композиція, що містить:  
активний фармацевтичний інгредієнт;  
рідкий матеріал носія з високою в'язкістю (HVLCM);  
перший гідрофобний розчинник; і
- 25 гідрофільний розчинник;  
де:

- активний фармацевтичний інгредієнт присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; активний фармацевтичний інгредієнт містить сиролімум;
- 30 HVLCM присутній у кількості в інтервалі від приблизно 0,1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; HVLCM містить ацетат-ізобутират цукрози (SAIB);  
перший гідрофобний розчинник присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції; перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат;
- 35 гідрофільний розчинник містить щонайменше етанол і поліетиленгліколь (ПЕГ); етанол присутній у кількості в інтервалі від приблизно 1 мас. % до приблизно 10 мас. % у розрахунку на масу композиції; ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від приблизно 30 мас. % до приблизно 60 мас. % у розрахунку на масу композиції; і  
композиція додатково містить вітамін Е; і
- 40 вітамін Е присутній у кількості до 5 мас. % у розрахунку на масу композиції.

2. Композиція за п. 1, де  
композиція містить від 1 до 5 мас. % активного фармацевтичного інгредієнта у розрахунку на масу композиції.

3. Композиція за п. 1 або 2, де перший гідрофобний розчинник присутній у кількості від 35 до 45 мас. % у розрахунку на масу композиції.

- 45 4. Композиція за будь-яким із пп. 1-3, де перший гідрофобний розчинник містить щонайменше один з метилбензоату, етилбензоату, н-пропілбензоату, ізопропілбензоату, бутилбензоату,

ізобутилбензоату, втор-бутилбензоату, трет-бутилбензоату, ізоамілбензоату та бензилбензоату і переважно де перший гідрофобний розчинник містить бензилбензоат.

5. Композиція за будь-яким із пп. 1-4, де етанол присутній у кількості в інтервалі від 1 до 7 мас. % у розрахунку на масу композиції.

5 6. Композиція за будь-яким із пп. 1-5, де ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від 35 до 50 мас. % у розрахунку на масу композиції або від 40 до 50 мас. % у розрахунку на масу композиції.

7. Композиція за будь-яким із пп. 1-6, де (а) вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від 0,1 до 5 мас. % у розрахунку на масу композиції або від 0,5 до 2 мас. % у розрахунку на масу композиції, або (b) композиція має масове співвідношення SAIB:вітамін Е в інтервалі від 0,5 до 10.

10 8. Композиція за п. 1, де

(А) сиролімум присутній у кількості в інтервалі від 1 до 5 мас. % у розрахунку на масу композиції; бензилбензоат присутній у кількості в інтервалі від 30 до 45 мас. % у розрахунку на масу композиції;

15 ПЕГ присутній у кількості в інтервалі від 40 до 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і вітамін Е присутній у кількості в інтервалі від 0,5 до 2 мас. % у розрахунку на масу композиції; і переважно де

(В) композиція в основному складається з:

сиролімуму у кількості в інтервалі від 1 до 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

20 SAIB у кількості в інтервалі від 0,1 до 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

бензилбензоату у кількості в інтервалі від 30 до 45 мас. % у розрахунку на масу композиції;

етанолу у кількості в інтервалі від 1 до 10 мас. % у розрахунку на масу композиції;

ПЕГ 400 у кількості в інтервалі від 40 до 50 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

вітаміну Е у кількості в інтервалі від 0,5 до 2 мас. % у розрахунку на масу композиції.

25 9. Композиція за п. 1, при цьому композиція в основному складається з:

сиролімуму у кількості в інтервалі від 1 до 5 мас. % у розрахунку на масу композиції;

SAIB;

бензилбензоату;

ПЕГ, що містить ПЕГ 400; і

30 вітаміну Е у кількості в інтервалі від 0,5 до 2 мас. %, де масове співвідношення SAIB:вітамін Е перевищує 0,5.

10. Композиція за будь-яким із пп. 1-9, де композиція є фармацевтично прийнятною і переважно де композиція розроблена для введення шляхом ін'єкції.

11. Композиція за п. 1, яка містить:

35 сиролімум у кількості приблизно 3 мас. % у розрахунку на масу композиції;

SAIB у кількості приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції;

бензилбензоат у кількості приблизно 43,7 мас. % у розрахунку на масу композиції;

етанол у кількості приблизно 4,8 мас. % у розрахунку на масу композиції;

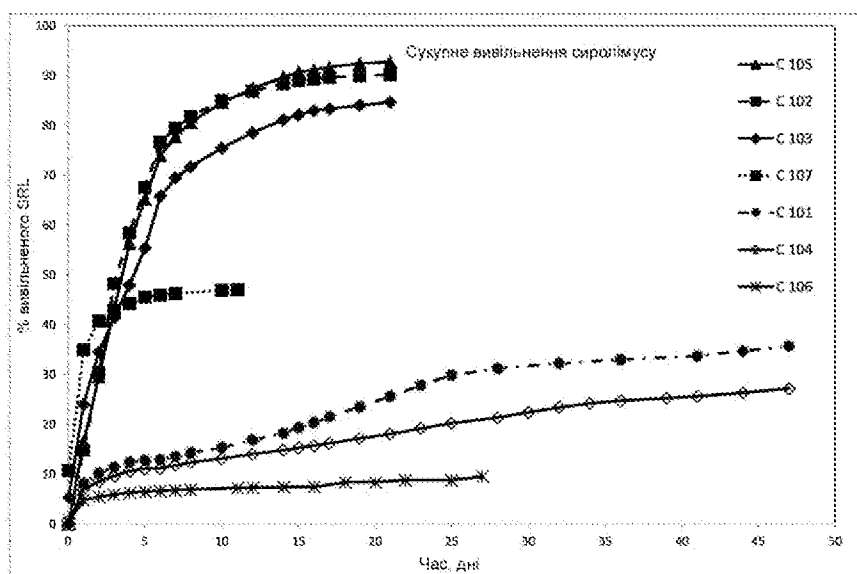
ПЕГ 400 у кількості приблизно 46,5 мас. % у розрахунку на масу композиції; і

40 вітамін Е у кількості приблизно 1 мас. % у розрахунку на масу композиції.

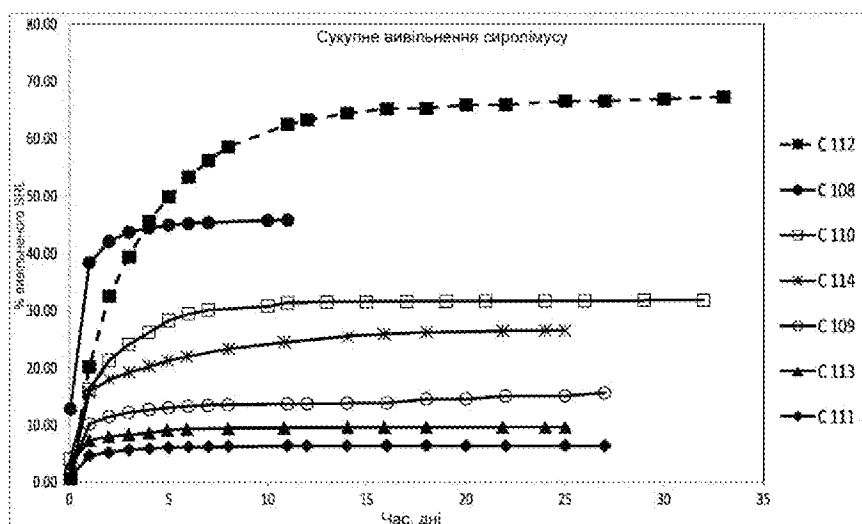
12. Застосування композиції, як визначено у будь-якому з пп. 1-11, для виготовлення лікарського препарату.

13. Застосування композиції, як визначено у будь-якому з пп. 1-11, для лікування захворювання очей і переважно де захворювання очей включає увеїт, діабетичний макулярний набряк або вологу вікову макулярну дегенерацію.

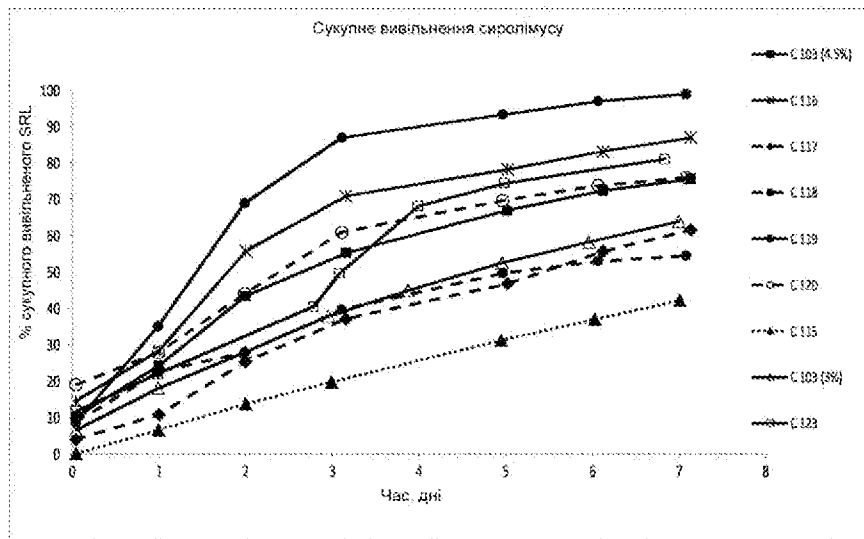
Фіг. 1А



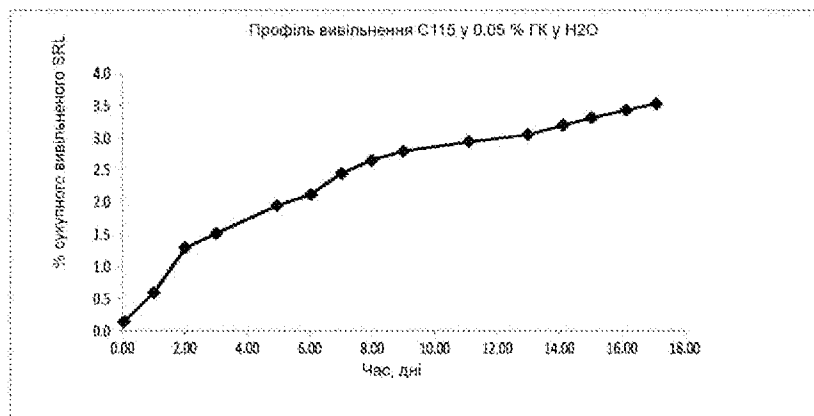
Фіг. 1В



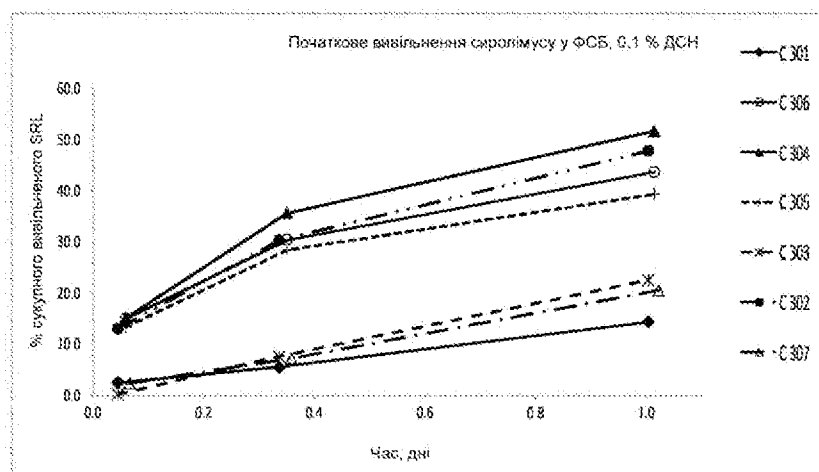
Фіг. 1С



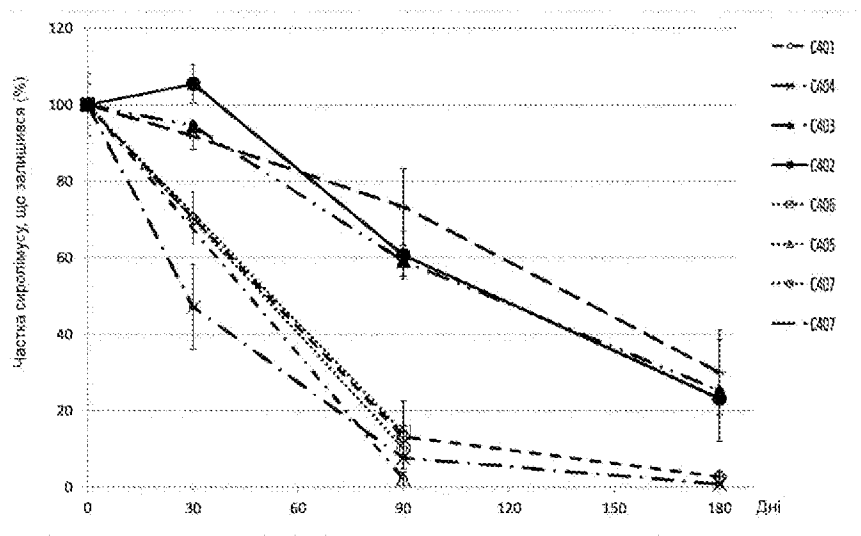
Фіг. 2



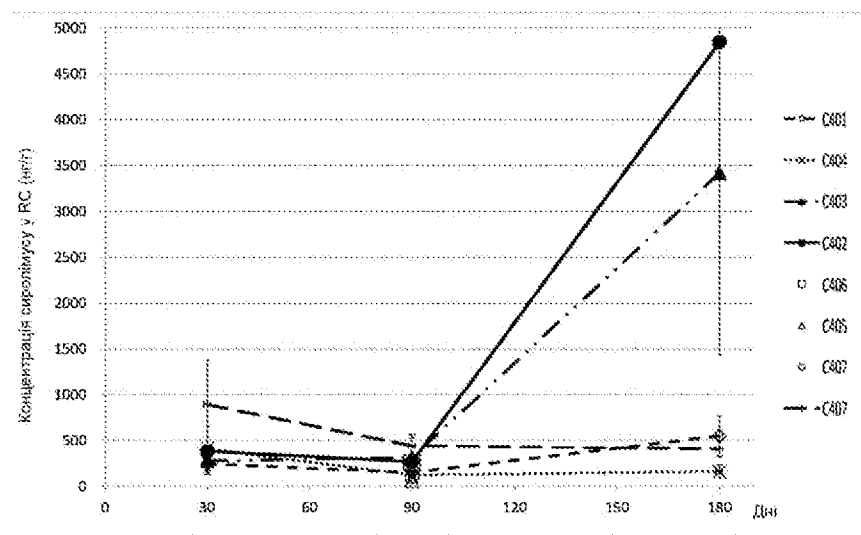
Фіг. 3



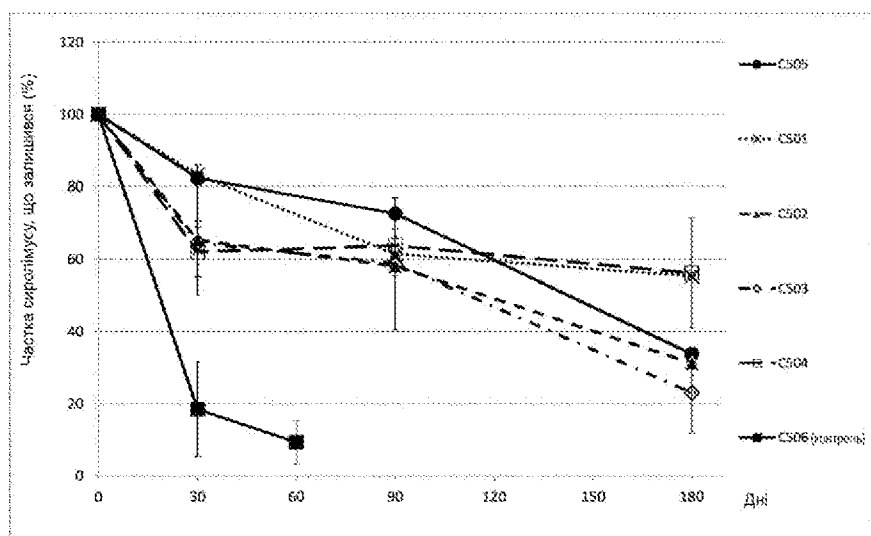
Фіг. 4



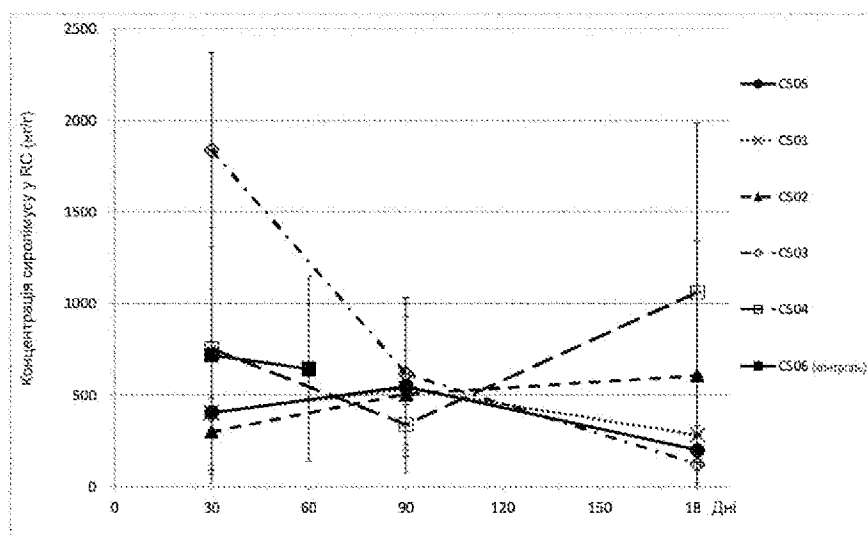
Фіг. 5



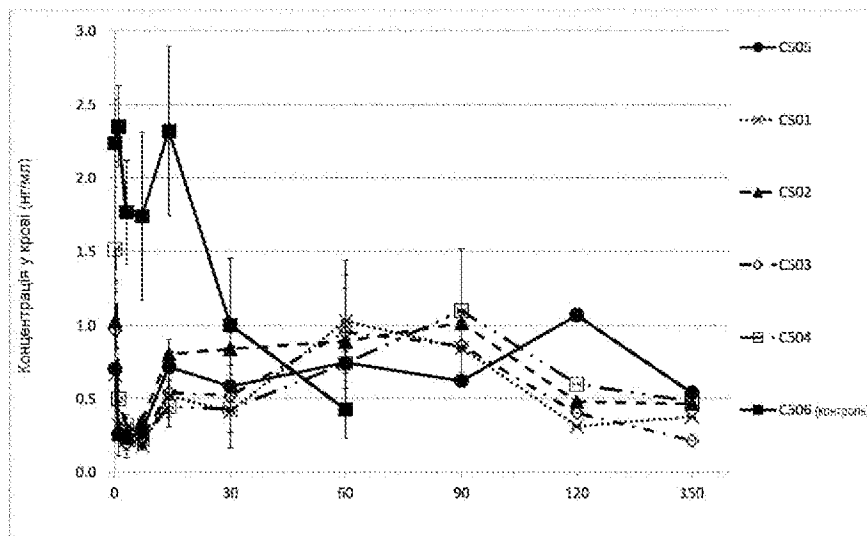
Фіг. 6



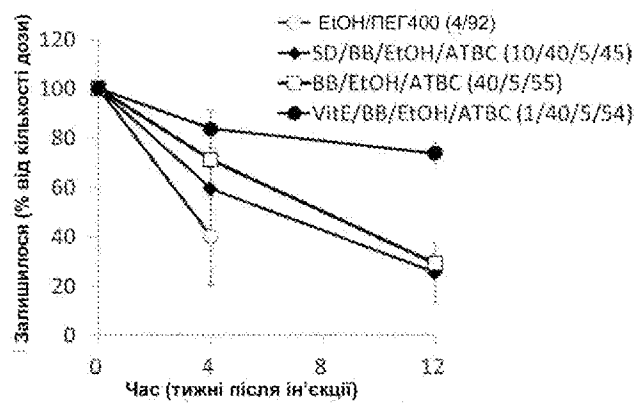
Фіг. 7



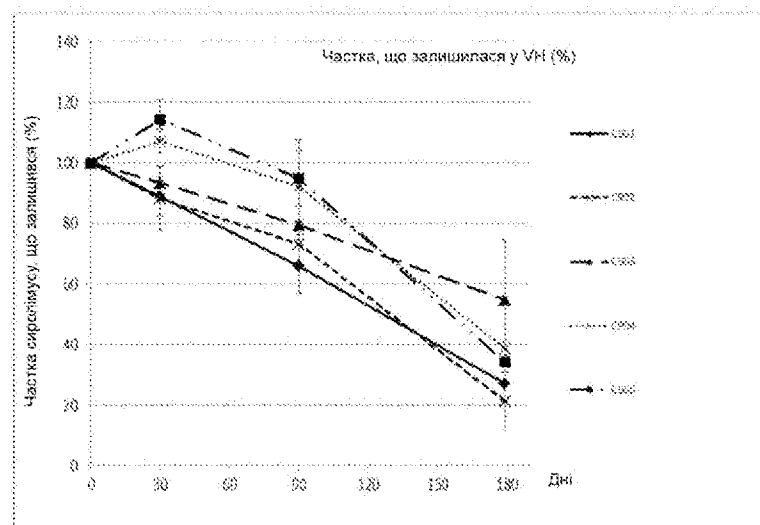
Фіг. 8



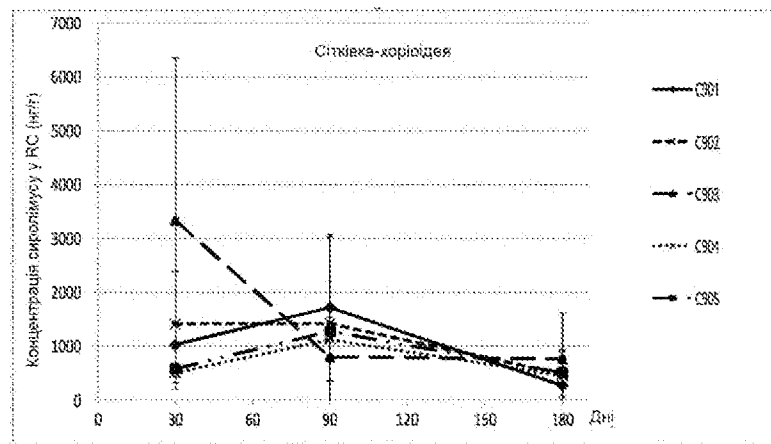
Фіг. 9



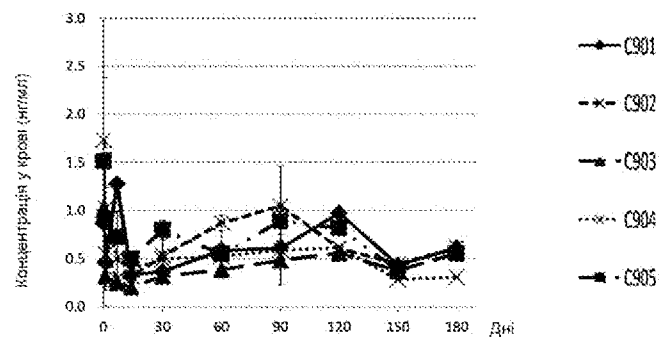
Фіг. 10



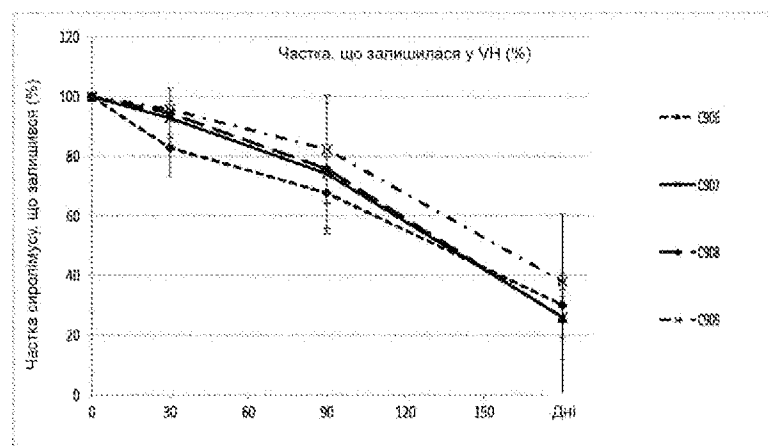
Фіг. 11



Фіг. 12

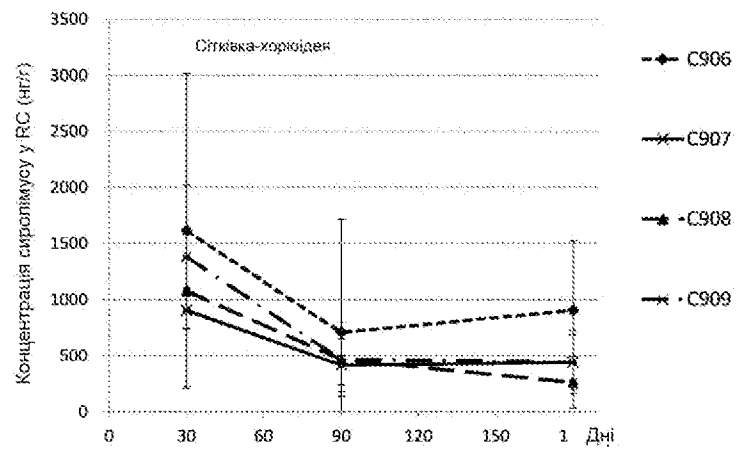


Фіг. 13

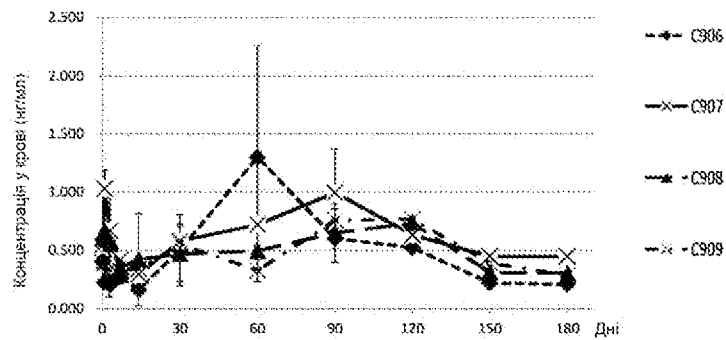




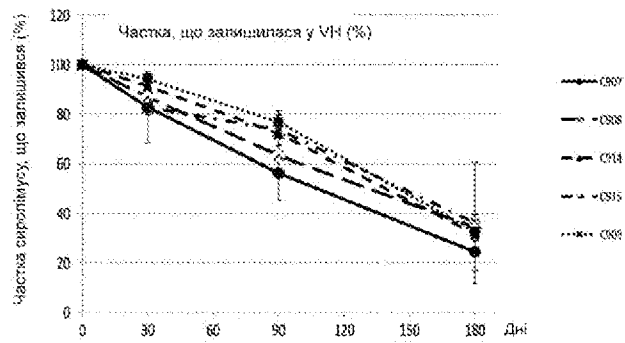
Фіг. 14



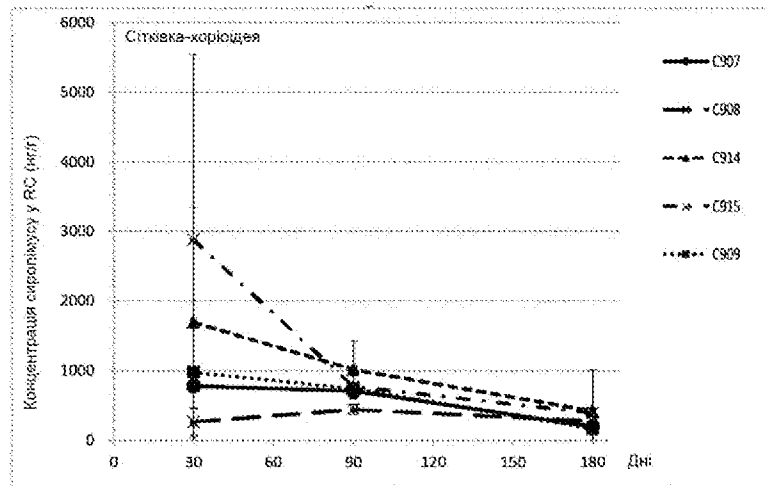
Фіг. 15



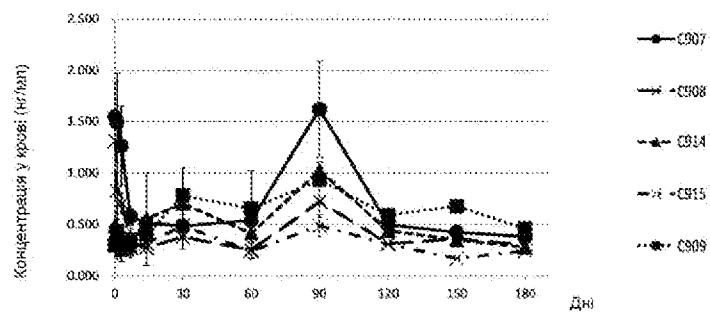
Фіг. 16



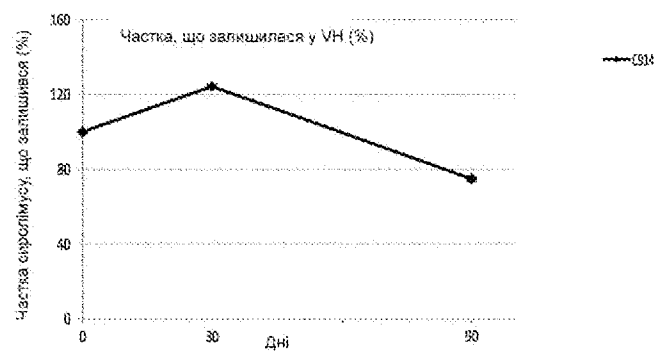
Фиг. 17



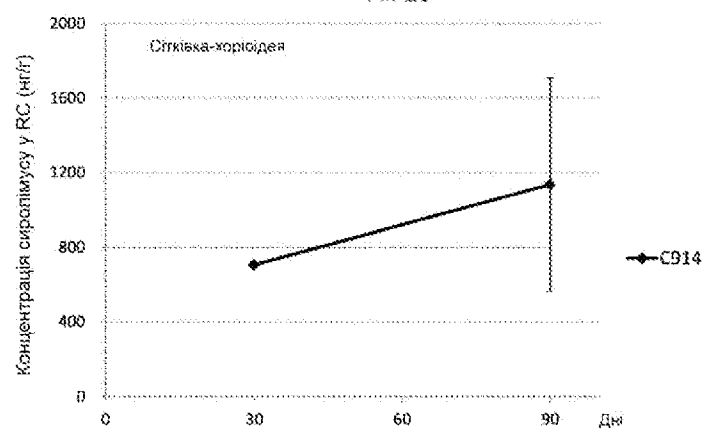
Фиг. 18



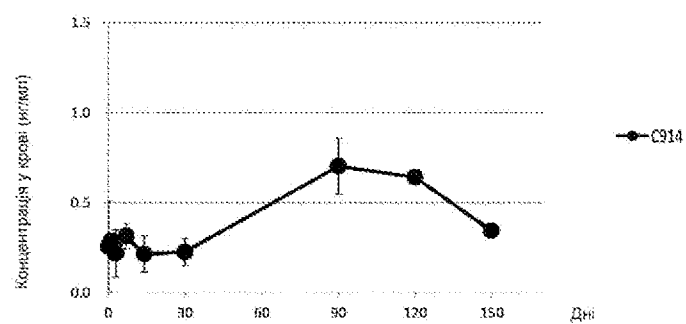
Фиг. 19



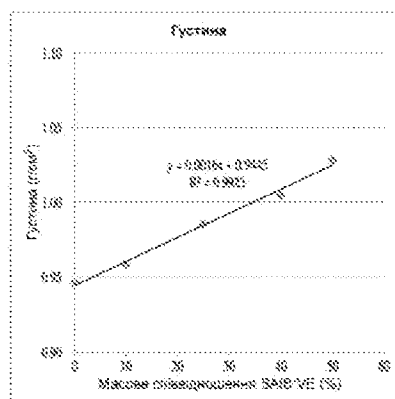
Фіг. 20



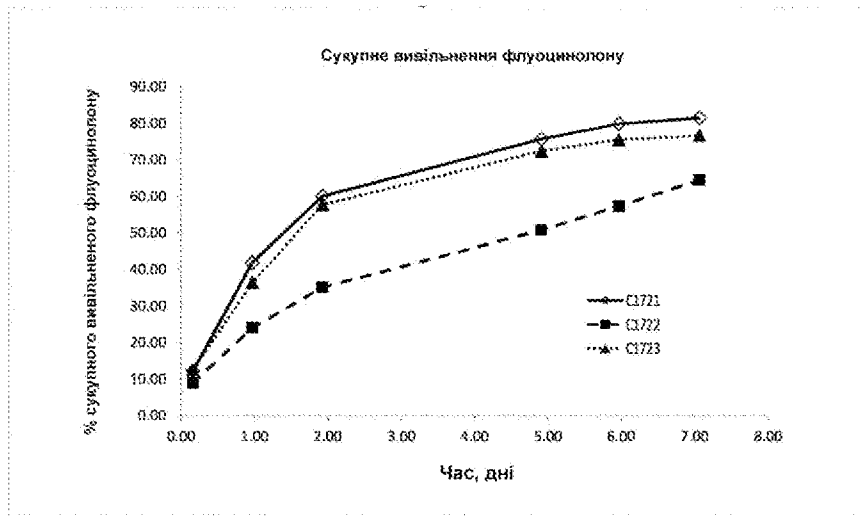
Фіг. 21



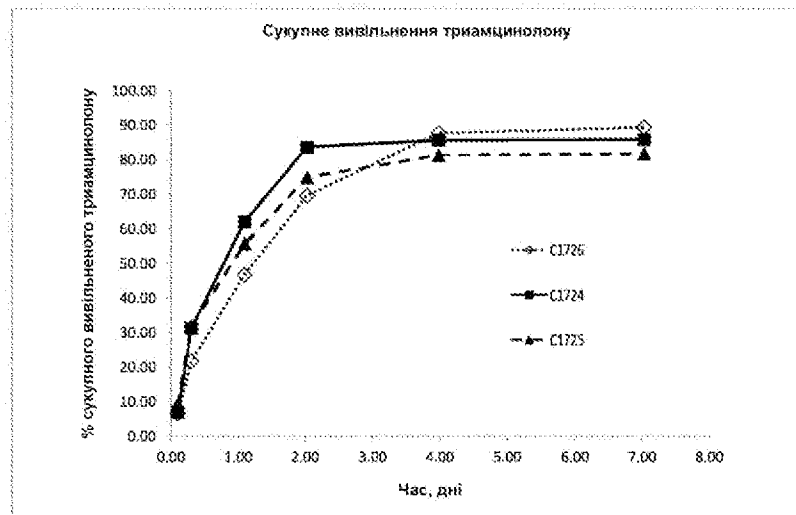
Фіг. 22



Фіг. 23



Фіг. 24



Фіг. 25

