

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 507 078**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/575 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

A61P 27/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2008 E 08827362 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.07.2014 EP 2187743**

54 Título: **Formulaciones de rapamicina para tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad**

30 Prioridad:

16.08.2007 US 965282 P

16.08.2007 US 965258 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

14.10.2014

73 Titular/es:

**SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD (100.0%)
9-19, Shimoshinjo 3-chome Higashiyodogawa-ku
Osaka 533-8651, JP**

72 Inventor/es:

**DOR, PHILIPPE JM;
MUDUMBA, SREENIVASU;
NIVAGGIOLI, THIERRY;
WEBER, DAVID A.;
FAROOQ, SIDIQ y
TAKHAR, SUDEEP KAUR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 507 078 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones de rapamicina para tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad

Campo

5 En la presente memoria se describen formulaciones líquidas para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de una enfermedad o afección mediante la administración de agentes terapéuticos a un sujeto, tal como un sujeto humano, para uso en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (AMD) mediante la administración de una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, tal como rapamicina (sirolimus), al ojo del sujeto. Los ejemplos de formulaciones líquidas incluyen soluciones, suspensiones, y formulaciones de gelificación *in situ*.

10 Antecedentes

15 La retina del ojo contiene los conos y bastones que detectan la luz. En el centro de la retina se encuentra la mácula lútea, que tiene un diámetro de aproximadamente 1/3 a 1/2 cm. La mácula proporciona visión detallada, particularmente en el centro (la fovea), porque los conos están presentes con una densidad más elevada. Los vasos sanguíneos, células ganglionares, capa nuclear interna y células, y las capas plexiformes están desplazadas hacia un lado (en lugar de reposar sobre los conos), permitiendo de este modo que la luz tenga un camino más directo hacia los conos.

Bajo la retina se encuentra la coroides, que comprende un grupo de vasos sanguíneos integrados dentro de un tejido fibroso, y el epitelio pigmentado profundamente, que se superpone a la capa coroidea. Los vasos sanguíneos coroides proporcionan nutrición a la retina (en particular a sus células visuales).

20 Existe una diversidad de trastornos de la retina para los que no existe tratamiento en la actualidad o para los que el tratamiento actual no es óptimo. Por lo general, todos los trastornos de la retina tales como uveítis (una inflamación del tracto uveal: iris, cuerpo ciliar, y coroides), enfermedades oclusivas de la vena central de la retina (CRVO), oclusión de la rama venosa de la retina (BRVO), degeneración macular, edema macular, retinopatía diabética proliferativa, y desprendimiento de retina generalmente son trastornos de la retina que son difíciles de tratar con terapias convencionales.

25 La degeneración macular relacionada con la edad (AMD) es la causa principal de pérdida visual grave en los Estados Unidos para individuos con más de 60 años de edad. La AMD aparece en una forma atrófica o de forma menos habitual en forma exudativa. La forma atrófica de la AMD también se denomina "AMD seca", y la forma exudativa de la AMD también se denomina "AMD húmeda".

30 En la AMD exudativa, los vasos sanguíneos crecen a partir de los coriocapilares a través de defectos en la membrana de Bruch, y en algunos casos del epitelio pigmentario de la retina subyacente. La organización de exudados serosos o hemorrágicos que escapan de estos vasos da como resultado cicatrización fibrovascular de la región macular con degeneración simultánea de la neurorretina, desprendimiento y desgarros del epitelio pigmentario de la retina, hemorragia vítrea y pérdida permanente de la visión central. Este proceso es responsable de más de 80 % de los casos de pérdida visual significativa en sujetos con AMD. Los tratamientos actuales o futuros incluyen fotocoagulación con láser, terapia fotodinámica, tratamiento con fragmentos de anticuerpos de VEGF, tratamiento con aptámeros pegilados, y tratamiento con determinados agentes de molécula pequeña.

35 Varios estudios han descrito recientemente el uso de fotocoagulación con láser en el tratamiento de lesiones neovasculares iniciales o recurrentes asociadas con la AMD (Grupos de Estudio de Fotocoagulación Macular (1991) en *Arch. Oftal.* 109: 1220; *Arch. Oftal.* 109: 1232; *Arch. Oftal.* 109: 1242). Desafortunadamente, los sujetos con AMD con lesiones subfoveales sometidos a tratamiento con láser experimentaron una reducción de la agudeza visual bastante precipitada (media de 3 líneas) a los 3 meses de seguimiento. Además, dos años después del tratamiento, los ojos tratados solamente presentaban una agudeza visual ligeramente mejor que sus homólogos sin tratar (medias de 20/320 y 20/400, respectivamente). Otro inconveniente del procedimiento es que la visión después de la cirugía es inmediatamente peor.

40 La terapia fotodinámica (PDT) es una forma de fototerapia, un término que incluye todos los tratamientos que usan luz para producir una reacción beneficiosa en un sujeto. De manera óptima, la PDT destruye el tejido no deseado aunque respeta el tejido normal. Por lo general, se administra al sujeto un compuesto denominado fotosensibilizador. Normalmente, el fotosensibilizador por sí solo tiene poco o ningún efecto en el sujeto. Cuando la luz, a menudo de un láser, se dirige a un tejido que contiene al fotosensibilizador, el fotosensibilizador se activa y comienza a destruir el tejido diana. Dado que la luz proporcionada al sujeto se limita a un área dirigida en particular, la PDT se puede usar para dirigirse selectivamente al tejido anómalo, respetando de ese modo al tejido sano. La PDT se usa en la actualidad para tratar enfermedades de la retina tales como la AMD. La PDT es en la actualidad el pilar del tratamiento para la neovascularización coroidea subfoveal en sujetos con AMD (Terapia Fotodinámica para Neovascularización Coroidea Subfoveal en la Degeneración Macular Relacionada con la Edad con Verteporfina (Grupo de Estudio de TAP) *Arch Ophthalmol.* 1999 117: 1329-1345.

Se ha demostrado que la neovascularización coroidea (CNV) es resistente al tratamiento en la mayoría de los casos. El tratamiento con láser convencional puede extirpar la CNV y ayudar a conservar la visión en casos seleccionados que no implican al centro de la retina, pero esto se limita solo a aproximadamente 10 % de los casos. Desafortunadamente, incluso con la fotocoagulación con láser convencional satisfactoria, la neovascularización se repite en aproximadamente 50-70 % de los ojos (50 % en 3 años y > 60 % a los 5 años). (Grupo de Estudio de Fotocoagulación Macular, *Arch. Ophthalmol.* 204: 694-701 (1986)). Además, muchos sujetos que desarrollan CNV no son buenos candidatos para la terapia con láser porque la CNV es demasiado grande para el tratamiento con láser, o la localización no se puede determinar de modo que el médico no puede apuntar el láser con precisión. La terapia fotodinámica, aunque se usa en hasta 50 % de nuevos casos de CNV subfoveal solo tiene beneficios mínimos en la historia natural, y generalmente retrasa el avance de la pérdida visual en lugar de mejorar la visión que ya ha disminuido después de la lesión subfoveal. La PDT no es ni preventiva ni definitiva. Normalmente se requieren varios tratamientos con PDT por sujeto y además, determinados subtipos de CNV funcionan menos bien que otros.

Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad sentida desde hace mucho tiempo de métodos, composiciones, y formulaciones que se puedan usar para prevenir de forma óptima o para inhibir de forma significativa la neovascularización coroidea y para prevenir y tratar la AMD húmeda.

Además de la AMD, la neovascularización coroidea está asociada con trastornos de la retina tales como síndrome de presunta histoplasmosis ocular, degeneración miópica, estrías angioides, coriorretinopatía serosa central idiopática, afecciones inflamatorias de la retina y/o de la coroides, y traumatismo ocular trauma. El daño angiogénico asociado con la neovascularización se produce en una amplia gama de trastornos que incluyen retinopatía diabética, oclusiones venosas, retinopatía de células falciformes, retinopatía del prematuro, desprendimiento de retina, isquemia y traumatismo ocular.

La uveítis es otro trastorno de la retina del que se ha demostrado su dificultad de tratamiento usando las terapias existentes. La uveítis es un término general que indica una inflamación de cualquier componente del tracto uveal. El tracto uveal del ojo consiste en el iris, cuerpo ciliar, y coroides. La inflamación de la retina subyacente, denominada retinitis, o del nervio óptico, denominada neuritis óptica, se puede producir con o sin uveítis asociada.

La uveítis se clasifica más comúnmente de forma anatómica como anterior, intermedia, posterior, o difusa. La uveítis posterior se refiere a cualquiera de un número de formas de retinitis, coroiditis, o neuritis óptica. La uveítis difusa se refiere a la inflamación que implica a todas las partes del ojo, incluyendo las estructuras anterior, intermedia, y posterior.

Los síntomas y signos de la uveítis pueden ser sutiles, y varían considerablemente dependiendo del sitio y de la gravedad de la inflamación. Con respecto a la uveítis posterior, los síntomas más habituales incluyen la presencia de miodesopsias y disminución de la visión. Las células del humor vítreo, lesiones de color blanco o blanco amarillento en la retina y/o coroides subyacente, desprendimientos de retina exudativos, vasculitis retiniana, y edema en el nervio óptico también pueden estar presentes en un sujeto que padece uveítis posterior.

Las complicaciones oculares de la uveítis pueden producir pérdida de visión profunda e irreversible, especialmente cuando no se reconoce o se trata de forma inapropiada. Las complicaciones más frecuentes de la uveítis posterior incluyen desprendimiento de retina; neovascularización de la retina, nervio óptico, o iris; y edema macular cistoide.

El edema macular (ME) se puede producir si la inflamación, pérdidas, y exudados duros indicados en la retinopatía diabética de fondo (BDR) se producen dentro de la mácula, el 5 % central de la retina más crítico para la visión. La retinopatía diabética de fondo (BDR) consiste por lo general en microaneurismas de la retina que surgen de cambios en la microcirculación de la retina. Estos microaneurismas son normalmente el primer cambio visible en la retinopatía que se observa en el examen en un oftalmoscopio como puntos rojos dispersos en la retina en donde se han hinchado los vasos sanguíneos diminutos, debilitados. Los hallazgos oculares en la retinopatía diabética de fondo evolucionan a puntos de algodón, hemorragias intrarretinianas, pérdida de fluidos de los capilares de la retina, y exudados retinianos. El aumento de la permeabilidad vascular también está relacionado con niveles elevados de factores de crecimiento local tales como factor de crecimiento endotelial vascular. La mácula es rica en conos, los extremos nerviosos que detectan el color y de los que depende la visión durante el día. Cuando el aumento de la permeabilidad capilar de la retina afecta a la mácula, se produce visión borrosa en la parte media o justo al lado o del campo visual central, en cierto modo como mirar a través de celofán. La pérdida visual puede evolucionar durante un periodo de meses, y puede ser muy molesto debido a la incapacidad para enfocar claramente. El ME es una causa común de la discapacidad visual grave.

Se han producido muchos intentos para tratar la CNV y sus enfermedades y afecciones relacionadas, así como otras afecciones tales como edema macular e inflamación crónica, con agentes farmacéuticos. Por ejemplo, el uso de rapamicina para inhibir la CNV y la AMD húmeda se ha descrito en la Publicación de Patente de EE.UU. N° 2005/018724. El uso de rapamicina para tratar enfermedades inflamatorias del ojo se ha descrito en la patente de EE.UU. N° 5.387.589. La Publicación de Patente de EE.UU. N° 2005/187241 mencionada anteriormente y *Clinical Interventions in Aging*, 2006, vol. 1, n° 4, páginas 451-466 (K Eng *et al.*) describen la rapamicina en el tratamiento del edema macular o la degeneración macular relacionada con la edad. El documento de patente WO 2005/044259, el documento de patente WO 03/007944, *J. Oftamol.*, 2006, vol. 113, n° 10, páginas 1706-1702 (D W Chun *et al.*) y Der

5 Ophthalmologie, 2006, vol. 103, nº 6, páginas 471-475 (G B Jaisle *et al.*) describen los usos de verteporfina, ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. Sin embargo, ninguno de estos documentos describe si puede ser ventajosa una terapia de combinación con formulaciones de rapamicina y un agente adicional. Angiogenesis, 2007, vol. 10, nº 2 (J Bradley *et al.*) proporciona una referencia general, sin ningún ejemplo específico relacionado con la rapamicina, de que las enfermedades que implican neovascularización en el ojo se pueden beneficiar de la terapia de combinación tal como se usa en el tratamiento del cáncer.

10 En particular para las enfermedades crónicas, incluyendo las que se describen en la presente memoria, existe una gran necesidad de métodos de acción prolongada para la administración de agentes terapéuticos al ojo, tal como al segmento posterior para tratar la CNV en enfermedades tales como AMD, edema macular, retinopatías proliferativas, e inflamación crónica. Las formulaciones con administración prolongada del agente terapéutico son más cómodas y convenientes para un sujeto, debido a una reducción de la frecuencia de las inyecciones oculares del agente terapéutico.

15 La administración directa de los agentes terapéuticos al ojo en lugar de la administración sistémica puede ser ventajosa porque la concentración del agente terapéutico en el sitio de acción aumenta con relación a la concentración del agente terapéutico en el sistema circulatorio de un sujeto. Además, los agentes terapéuticos pueden tener efectos secundarios no deseados cuando se administran sistémicamente para tratar la enfermedad del segmento posterior. Por lo tanto, la administración localizada del fármaco puede promover la eficacia a la vez que disminuye los efectos secundarios y la toxicidad sistémica.

Compendio

20 La invención se establece en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones de la descripción que no entran dentro del alcance de dichas reivindicaciones se proporcionan solamente con fines ilustrativos y no forman parte de la presente invención. Las composiciones, y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria permiten la administración de un agente terapéutico a un sujeto humano al ojo o los ojos de un sujeto humano. En la presente memoria se describen composiciones, y formulaciones líquidas para la administración de una diversidad de agentes terapéuticos durante periodos de tiempo prolongados que se pueden usar para tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de un número de afecciones o enfermedades, tales como enfermedades o afecciones del ojo. Las formulaciones líquidas pueden ser soluciones, suspensiones, o formulaciones de gelificación *in situ*.

30 En la presente memoria se describen composiciones y formulaciones líquidas para administrar a un sujeto humano una cantidad de rapamicina eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la AMD húmeda, AMD seca, o edema macular (tal como edema macular diabético).

35 Tal como se describe con más detalle en la sección de la Descripción Detallada, las composiciones y formulaciones líquidas también se pueden usar para administrar a un sujeto humano o al ojo o los ojos de un sujeto humano cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la AMD húmeda, AMD seca, o edema macular. En algunas variantes, las composiciones, y formulaciones líquidas se usan para tratar la AMD húmeda. En algunas variantes, las composiciones, y formulaciones líquidas se usan para prevenir la AMD húmeda. En algunas variantes, las composiciones, y formulaciones líquidas se usan para tratar AMD seca. En algunas variantes, las composiciones, y formulaciones líquidas se usan para prevenir AMD seca. En algunas variantes, las formulaciones que se describen en la presente memoria se usan para prevenir la transición de la AMD seca a la AMD húmeda. En algunas variantes, las formulaciones que se describen en la presente memoria se usan para tratar el edema macular (incluyendo, edema macular diabético). En algunas variantes, las formulaciones que se describen en la presente memoria se usan para prevenir el edema macular. Las composiciones y formulaciones líquidas también se pueden usar para administrar a un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la CNV. En algunas variantes, las composiciones y formulaciones líquidas se usan para tratar la CNV. Las composiciones y formulaciones líquidas también se pueden usar para administrar a un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la angiogénesis en el ojo. En algunas variantes, las composiciones y formulaciones líquidas se usan para tratar la angiogénesis. Otras enfermedades y afecciones que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retardar su inicio, o causar su remisión usando rapamicina se describen en la sección *Enfermedades y Afecciones* de la *Descripción Detallada*.

55 Tal como se describe con más detalle en la *Descripción Detallada*, las composiciones y formulaciones líquidas también se pueden usar para administrar a un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano cantidades terapéuticamente eficaces de agentes terapéuticos distintos de la rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la AMD húmeda o edema macular. En algunas variantes, las composiciones y formulaciones líquidas se usan para tratar la AMD húmeda. En algunas variantes, las composiciones y formulaciones líquidas se usan para tratar el edema macular. Los agentes terapéuticos que se pueden usar se describen con detalle en la sección *Agentes Terapéuticos*. Dichos agentes terapéuticos incluyen rapamicina. Las composiciones y formulaciones líquidas también se pueden usar para administrar a un sujeto

humano o al ojo de un sujeto cantidades terapéuticamente eficaces de agentes terapéuticos para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la CNV. En algunas variantes, las composiciones y formulaciones líquidas se usan para tratar la CNV. Las composiciones y formulaciones líquidas también se pueden usar para administrar a un sujeto humano o al ojo de un sujeto cantidades terapéuticamente eficaces de agentes terapéuticos para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la angiogénesis en el ojo. En algunas variantes, composiciones y formulaciones líquidas se usan para tratar la angiogénesis. Otras enfermedades y afecciones que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retardar su inicio, o causar su remisión usando agentes terapéuticos distintos de la rapamicina se describen en la sección *Enfermedades y Afecciones de la Descripción Detallada*.

Una formulación líquida que se describe en la presente memoria comprende una solución que incluye un agente terapéutico disuelto en un disolvente. Generalmente, se puede usar cualquier disolvente que tenga el efecto deseado en donde se disuelve el agente terapéutico y que se puede administrar a un sujeto humano o a un ojo de un sujeto. Generalmente, se puede usar cualquier concentración de agente terapéutico que tenga el efecto deseado. En algunas variantes, la formulación es una solución que es una solución insaturada, saturada o sobresaturada. El disolvente puede ser un disolvente puro o puede ser una mezcla de componentes de disolvente líquido. En algunas variantes, la solución formada es una formulación de gelificación *in situ*. Los disolventes y tipos de soluciones que se pueden usar son bien conocidos por los expertos en dichas tecnologías de administración de fármacos.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden formar una masa no dispersa cuando se coloca en un ojo de conejo, por ejemplo en el vítreo de un ojo de conejo. En algunas variantes, la masa no dispersa comprende un gel. En algunas variantes, la formulación líquida comprende un agente terapéutico y una pluralidad de polímeros. En algunas variantes, uno de los polímeros es poliácrlato o polimetacrilato. En algunas variantes, uno de los polímeros es polivinilpirrolidona.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden formar una masa no dispersa cuando se colocan en un ojo humano, por ejemplo, inyectadas en el vítreo de un ojo humano o inyectadas entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo humano.

En algunas variantes, la masa no dispersa comprende un depósito. En algunas variantes, la masa no dispersa consiste en un depósito.

Por lo general, para las formulaciones líquidas que forman una masa no dispersa, la masa no dispersa puede ser de cualquier geometría o forma. Las formulaciones líquidas que forman masa no dispersa pueden, por ejemplo, aparecer como una masa esférica compacta cuando se colocan en el vítreo. En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria forman una masa no dispersa semicontigua o semisólida lechosa o de color blanquecino con respecto al medio en que se coloca, cuando se coloca en el vítreo.

Por lo general, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden administrar en cualquier volumen que tenga el efecto deseado. En un método, un volumen de una formulación líquida se administra al vítreo y la formulación líquida es inferior a la mitad del volumen del vítreo.

Las vías de administración que se pueden usar para administrar una formulación líquida que se describe en la presente memoria son por ejemplo (1) disposición de la formulación líquida mediante colocación, que incluye mediante inyección, en un medio, que incluye un medio acuoso en el organismo, que incluye inyección intraocular o periocular; o (2) administración oral de la formulación líquida. La formulación líquida tal como se describe en la presente memoria se puede administrar por vía sistémica, incluyendo por ejemplo las siguientes vías de administración: rectal, vaginal, infusión, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, intracisternal, cutánea, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intravenosa, intracervical, intraabdominal, intracraneal, intrapulmonar, intratorácica, intratraqueal, nasal, bucal, sublingual, oral, parenteral, o nebulizada o en aerosol usando propulsores de aerosol. En algunas variantes, la formulación líquida se administra por vía subconjuntival. En algunas variantes, la formulación líquida se administra por vía intravítrea. En algunas variantes alternativas, la formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra mediante inyección subtenoniana. En algunas variantes, la formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra por vía tópica.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden administrar a cualquier medio de un sujeto humano, incluyendo a un medio acuoso de un sujeto.

Una formulación líquida que se describe en la presente memoria comprende una formulación líquida de rapamicina u otro agente terapéutico. Las formulaciones líquidas pueden comprender una solución, suspensión, una formulación de gelificación *in situ*, o una emulsión. Por lo general, las gotitas de la emulsión pueden ser de cualquier tamaño, incluyendo hasta a aproximadamente 5.000 nm.

En algunas formulaciones que se describen en la presente memoria, las formulaciones líquidas pueden comprender un agente terapéutico, por ejemplo rapamicina, y uno o más agentes o disolventes solubilizantes. El agente o disolvente solubilizante puede ser glicerina, DMSO, DMA, N-metilpirrolidona, etanol, alcohol bencílico, alcohol isopropílico, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, por ejemplo PEG 300 y PEG 400, o propilenglicol o una

mezcla de uno o más de los mismos.

En algunas formulaciones que se describen en la presente memoria, la formulación líquida incluye ácido hialurónico.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden proporcionar un agente o agentes terapéuticos durante un periodo de tiempo prolongado. Un ejemplo de dicho sistema de administración de liberación prolongada es una formulación líquida que administra un agente o agentes terapéuticos a un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano en una cantidad suficiente para mantener una cantidad eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de una enfermedad o afección en un sujeto durante un periodo de tiempo prolongado. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar una enfermedad o afección en un sujeto humano. En algunas variantes, la formulación líquida libera el agente terapéutico durante al menos aproximadamente un, aproximadamente dos, aproximadamente tres, aproximadamente seis, aproximadamente nueve, o aproximadamente doce meses.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden proporcionar rapamicina u otros agentes terapéuticos durante un periodo de tiempo prolongado. Un ejemplo de dicho sistema de administración de liberación prolongada es una formulación líquida que proporciona rapamicina a un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano en una cantidad suficiente para mantener una cantidad eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la degeneración macular relacionada con la edad húmeda durante un periodo de tiempo prolongado. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar la degeneración macular relacionada con la edad húmeda durante un periodo de tiempo prolongado. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para prevenir la degeneración macular relacionada con la edad húmeda durante un periodo de tiempo prolongado. En un ejemplo, la formulación líquida proporciona rapamicina al vítreo, esclerótica, retina, coroides, mácula, u otros tejidos de un sujeto humano en una cantidad suficiente para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la degeneración macular relacionada con la edad húmeda durante al menos aproximadamente tres, aproximadamente seis, aproximadamente nueve, o aproximadamente doce meses. En algunas variantes, el nivel de rapamicina es suficiente para tratar la AMD. En algunas variantes, el nivel de rapamicina es suficiente para prevenir el inicio de la AMD húmeda.

Otros periodos de liberación prolongada se describen en la *Descripción Detallada*.

En el presente documento se describe una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, en donde la formulación líquida contiene menos de aproximadamente 90 % (p/p) de cualquier material que tenga una higroscopia que sea aproximadamente igual o mayor que la del polietilenglicol (PEG 400). La formulación líquida puede contener menos de aproximadamente 80 %, menos de aproximadamente 70 %, menos de aproximadamente 60 %, menos de aproximadamente 50 %, o menos de aproximadamente 40 % del material que tiene una higroscopia que es aproximadamente igual o mayor que la del polietilenglicol (PEG 400). El material puede ser un disolvente. Se proporcionan métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar una enfermedad ocular en el sujeto. Además, en la presente memoria se describen métodos para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad eficaz del agente terapéutico.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida mediante administración entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, en donde la formulación líquida comprende: (a) una cantidad eficaz de un agente terapéutico; y (b) un material seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol 400 (PEG 400), un material aproximadamente tan higroscópico como el PEG 400, o un material más higroscópico que el PEG 400. La formulación líquida puede comprender menos de aproximadamente 80 μ l, menos de aproximadamente 60 μ l, o menos de aproximadamente 40 μ l de dicho material. En algunas variantes, el material es un disolvente.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida mediante administración entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, en donde la formulación líquida comprende: (a) una cantidad eficaz de un agente terapéutico; y (b) un material seleccionado del grupo que consiste en polietilenglicol 400 (PEG 400), un material aproximadamente tan higroscópico como el PEG 400, o un material más higroscópico que el PEG 400. La formulación líquida puede comprender menos de aproximadamente 80 μ l, menos de aproximadamente 60 μ l, o menos de aproximadamente 40 μ l de dicho material. En algunas variantes, el material es un disolvente.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar por vía periocular al sujeto un volumen de formulación que comprende una cantidad de agente terapéutico y un volumen de un excipiente, en donde la cantidad de agente terapéutico es suficiente para tratar la enfermedad ocular, y en donde el excipiente es PEG 400 o un material que

tiene una higroscopia aproximadamente igual o menor que la del PEG 400 y el volumen del excipiente es menor o igual que aproximadamente 100 µl. El volumen del excipiente puede ser menor o igual que aproximadamente 80 µl, menor o igual que aproximadamente 60 µl, o menor o igual que aproximadamente 40 µl. El volumen de la formulación se puede administrar entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto. La enfermedad ocular puede ser degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad húmeda o edema macular. El excipiente puede ser un disolvente. El excipiente es por ejemplo PEG 400.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar por vía periocular al sujeto un volumen de formulación que comprende una cantidad de agente terapéutico y un volumen de un excipiente, en donde la cantidad de agente terapéutico es suficiente para prevenir la enfermedad ocular, y en donde el excipiente es PEG 400 o un material que tiene una higroscopia aproximadamente igual o menor que la del PEG 400 y el volumen del excipiente es menor o igual que aproximadamente 100 µl. En algunas variantes, el volumen del excipiente es menor o igual que aproximadamente 80 µl, menor o igual que aproximadamente 60 µl, o menor o igual que aproximadamente 40 µl. El volumen de la formulación se puede administrar entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto. La enfermedad ocular es por ejemplo degeneración macular relacionada con la edad seca, degeneración macular relacionada con la edad húmeda o edema macular. El excipiente puede ser un disolvente. El excipiente es por ejemplo PEG 400.

Además, en la presente memoria se describe una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, agua, y uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetil acetamina (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), y polietilenglicol 400. En algunos ejemplos, el excipiente es un disolvente. Por ejemplo, la formulación puede comprender al menos aproximadamente cinco por ciento (p/p) de agua. Además del agente terapéutico y agua, la formulación puede comprender por ejemplo tanto (i) un excipiente seleccionado del grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetil acetamina (DMA), y dimetilsulfóxido (DMSO); como (ii) un excipiente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), y polietilenglicol 400. La formulación puede comprender hasta aproximadamente cinco por ciento (p/p) de agente terapéutico. Además, la formulación puede comprender etanol. Se proporcionan métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto mediante administración intraocular o periocular un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto. Además, en la presente memoria se describen formulaciones que se proporcionan para uso en métodos para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto mediante administración intraocular o periocular un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad eficaz del agente terapéutico.

En algunos ejemplos de cada una de las formulaciones que se han mencionado anteriormente, así como en otras formulaciones que se describen en la presente memoria, la formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir, durante un periodo el tiempo de al menos 30 días después de la administración de la formulación líquida, una o ambas de las siguientes: (a) una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/ml; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg.

En algunos ejemplos de cada una de las formulaciones que se han mencionado anteriormente, así como en otras formulaciones que se describen en la presente memoria, la formulación líquida, cuando se inyecta en el vítreo de un ojo de conejo proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir, durante un periodo el tiempo de al menos 30 días después de la administración de la formulación líquida, una o ambas de las siguientes: (a) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/mg; o (b) una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 1000 ng/ml.

En el presente documento se describe una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, en donde la formulación líquida, cuando se administra mediante inyección subtenoniana a un ojo de conejo, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir, durante un periodo el tiempo de al menos 30 días después de la administración de la formulación líquida, una o ambas de las siguientes: (a) una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/ml; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg. Se proporcionan formulaciones para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto mediante administración intraocular o periocular un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar una enfermedad ocular en el sujeto. Además, en la presente memoria se describen formulaciones para uso en métodos para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende administrar al sujeto mediante administración intraocular o periocular un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad eficaz del agente terapéutico.

La formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra, por ejemplo, mediante administración intravítrea, subconjuntiva, tópica, o subtenoniana.

Además, en la presente memoria se describe una formulación líquida que comprende: (a) un agente terapéutico; (b) un primer componente seleccionado del grupo que consiste en polímero de p-terc-octilfenol etoxilado y formaldehído, aceite de ricino polioxil 35, monolaurato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, e hidroxistearato de macrogol 15; y (c) un segundo componente que comprende monoglicéridos y/o diglicéridos de caprilato. Además, la formulación puede comprender etanol y/o agua. Además, se describen formulaciones para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, mediante administración tópica, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano. Además, se describen formulaciones para uso en métodos para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, mediante administración tópica, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para prevenir la enfermedad ocular en el sujeto humano. La formulación líquida se puede aplicar por vía tópica a un ojo del sujeto aproximadamente una vez o menos al día, aproximadamente una vez o menos cada 5 días, o aproximadamente una vez o menos cada 10 días. Tal como se describe en la presente memoria, los métodos pueden ser métodos de tratamiento. La enfermedad a tratar es por ejemplo una enfermedad de la retina. Además, se describe que la enfermedad es la AMD o edema macular.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano, mediante administración tópica, un volumen de una formulación líquida que contiene una cantidad de un agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano, en donde la formulación líquida, cuando se aplica por vía tópica a un ojo de conejo en un volumen de 80 μ l al día durante seis días, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo en el día 6 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/mg; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo en el día 6 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg. La formulación líquida se puede aplicar por vía tópica a un ojo del sujeto aproximadamente una vez o menos al día, aproximadamente una vez o menos cada 5 días, o aproximadamente una vez o menos cada 10 días. En el presente documento se describe que el método puede ser un método de tratamiento. La formulación líquida puede consistir básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano, mediante administración tópica, un volumen de una formulación líquida que contiene una cantidad de un agente terapéutico eficaz para prevenir la enfermedad ocular en el sujeto humano, en donde la formulación líquida, cuando se aplica por vía tópica a un ojo de conejo en un volumen de 80 μ l al día durante seis días, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo en el día 6 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/mg; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo en el día 6 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg. Tal como se hace a modo de ejemplo, la formulación líquida se puede aplicar por vía tópica a un ojo del sujeto aproximadamente una vez o menos al día, aproximadamente una vez o menos cada 5 días, o aproximadamente una vez o menos cada 10 días. La formulación líquida puede consistir básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

Además, en la presente memoria se describe una formulación líquida que comprende un agente terapéutico y agua, en donde la formulación líquida, cuando se aplica a un ojo de conejo en un volumen de 80 μ l al día durante seis días, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo en el día 6 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/mg; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo en el día 6 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg. Además, se describen formulaciones para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, mediante administración tópica, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano. Además, se describen formulaciones para uso en métodos para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, mediante administración tópica, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para prevenir la enfermedad ocular en el sujeto humano. La formulación líquida se puede aplicar por ejemplo por vía tópica a un ojo del sujeto aproximadamente una vez o menos al día, aproximadamente una vez o menos cada 5 días, o aproximadamente una vez o menos cada 10 días. Tal como se describe en la presente memoria, los métodos pueden ser métodos de tratamiento.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, por vía tópica, una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, en donde la formulación líquida, cuando un volumen de aproximadamente 40 μ l se aplica por vía tópica a un ojo de conejo, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente diez días después de la administración de la formulación líquida; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos

5 coroides de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente diez días después de la administración de la formulación líquida. Además, la formulación líquida puede comprender por ejemplo polietilenglicol. La formulación líquida se puede aplicar por vía tópica a un ojo del sujeto aproximadamente una vez o menos al día, aproximadamente una vez o menos cada 5 días, o aproximadamente una vez o menos cada 10 días. En el presente documento se describe que los métodos pueden ser métodos de tratamiento. La formulación líquida puede consistir básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

10 Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, por vía tópica, una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, en donde la formulación líquida, cuando un volumen de aproximadamente 40 µl se aplica por vía tópica a un ojo de conejo, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente diez días después de la administración de la formulación líquida; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroides de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente diez días después de la administración de la formulación líquida. Además, la formulación líquida puede comprender polietilenglicol. La formulación líquida se puede aplicar por vía tópica a un ojo del sujeto aproximadamente una vez o menos al día, aproximadamente una vez o menos cada 5 días, o aproximadamente una vez o menos cada 10 días. La formulación líquida puede consistir básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

En las formulaciones que se han mencionado anteriormente, así como en otras formulaciones que se describen en la presente memoria, el agente terapéutico puede ser por ejemplo rapamicina.

25 En formulaciones que se describen en la presente memoria, el agente terapéutico puede ser rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma.

30 Además, en la presente memoria se describe una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400, así como una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de PEG 400. Además, se describe una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 1,47 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 2,93 % (p/p) de etanol, aproximadamente 26,6 % (p/p) de solución salina normal, y aproximadamente 69 % (p/p) de PEG 400.

35 Además, se describen métodos de uso de dichas formulaciones en el tratamiento de una enfermedad ocular. Además, se describen usos dichas formulaciones en métodos para prevenir una enfermedad ocular. Los usos pueden comprender la administración de la formulación líquida mediante administración intravítrea, subconjuntiva, tópica, o subtenoniana.

40 Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida mediante administración en el vítreo del sujeto, en donde el volumen de la formulación líquida comprende entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 750 µg de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Por ejemplo, el volumen de la formulación líquida puede ser de aproximadamente 30 µl o inferior, aproximadamente 20 µl o inferior, o aproximadamente 10 µl o inferior. En determinados ejemplos, el volumen de la formulación líquida contiene entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 200 µg de rapamicina. La formulación líquida, en algunos ejemplos, consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

45 Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida mediante administración en el vítreo del sujeto, en donde el volumen de la formulación líquida comprende entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 750 µg de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. Por ejemplo, el volumen de la formulación líquida puede ser de aproximadamente 30 µl o inferior, aproximadamente 20 µl o inferior, o aproximadamente 10 µl o inferior. En determinados ejemplos, el volumen de la formulación líquida contiene entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 200 µg de rapamicina. La formulación líquida puede consistir básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

55 Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida mediante administración entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, en donde la formulación líquida comprende entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 3 mg de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente

aceptable de la misma. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación líquida es de aproximadamente 150 µl o inferior, aproximadamente 100 µl o inferior, o aproximadamente 40 µl o inferior. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación líquida comprende entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 1000 µg de rapamicina. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina en el volumen de la formulación que se administra es de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 900 µg, de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 800 µg, o de aproximadamente 600 µg a aproximadamente 700 µg de rapamicina. El volumen de la formulación que se administra al sujeto puede ser por ejemplo de aproximadamente 10 µl a aproximadamente 50 µl, de aproximadamente 15 µl a aproximadamente 45 µl, de aproximadamente 20 µl a aproximadamente 40 µl, o de aproximadamente 25 µl a aproximadamente 35 µl. En algunas variantes, el volumen de la formulación que se administra comprende aproximadamente 440 µg de rapamicina en aproximadamente 20 µl. En algunas variantes, el volumen de la formulación que se administra comprende aproximadamente 660 µg de rapamicina en aproximadamente 30 µl. En algunas variantes, el volumen de la formulación que se administra comprende aproximadamente 880 µg de rapamicina en aproximadamente 40 µl. La formulación líquida, en algunas variantes, consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400. En algunos ejemplos, la formulación líquida comprende menos de aproximadamente 40 µl de polietilenglicol. En algunos ejemplos alternativos, la formulación comprende menos de aproximadamente 80 µl de polietilenglicol (incluyendo PEG 400), menos de aproximadamente 60 µl de polietilenglicol, o menos de aproximadamente 40 µl de polietilenglicol. En algunos ejemplos, la formulación no comprende polietilenglicol.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida mediante administración entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, en donde la formulación líquida comprende entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 3 mg de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación líquida es de aproximadamente 150 µl o inferior, aproximadamente 100 µl o inferior, o aproximadamente 40 µl o inferior. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación líquida comprende entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 1000 µg de rapamicina. En algunos ejemplos, la cantidad de rapamicina en el volumen de la formulación que se administra es de aproximadamente 400 µg a aproximadamente 900 µg, de aproximadamente 500 µg a aproximadamente 800 µg, o de aproximadamente 600 µg a aproximadamente 700 µg de rapamicina. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación que se administra al sujeto es de aproximadamente 10 µl a aproximadamente 50 µl, de aproximadamente 15 µl a aproximadamente 45 µl, de aproximadamente 20 µl a aproximadamente 40 µl, o de aproximadamente 25 µl a aproximadamente 35 µl. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación que se administra comprende aproximadamente 440 µg de rapamicina en aproximadamente 20 µl. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación que se administra comprende aproximadamente 660 µg de rapamicina en aproximadamente 30 µl. En algunos ejemplos, el volumen de la formulación que se administra comprende aproximadamente 880 µg de rapamicina en aproximadamente 40 µl. La formulación líquida, en algunos ejemplos, consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400. En algunos ejemplos, la formulación líquida comprende menos de aproximadamente 40 µl de polietilenglicol. En algunos ejemplos alternativos, la formulación comprende menos de aproximadamente 80 µl de polietilenglicol (incluyendo PEG 400), menos de aproximadamente 60 µl de polietilenglicol, o menos de aproximadamente 40 µl de polietilenglicol. En algunos ejemplos, la formulación no comprende polietilenglicol.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, mediante inyección subtenoniana, un volumen de una formulación líquida que comprende entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 3 mg de un agente terapéutico. En algunas variantes, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en rapamicina o dasatinib, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los agentes. En algunas variantes, la formulación líquida comprende más de aproximadamente 30 µl, más de aproximadamente 60 µl, o más de aproximadamente 80 µl de polietilenglicol 400 (PEG 400), o un material que tiene una higroscopia mayor o igual que la del PEG 400. En algunas variantes, el material es un disolvente. En algunas variantes, la formulación líquida consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto, mediante inyección subtenoniana, un volumen de una formulación líquida que comprende entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 3 mg de un agente terapéutico. En algunos ejemplos, el agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en rapamicina o dasatinib, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los agentes. En algunos ejemplos, la formulación líquida comprende más de aproximadamente 30 µl, más de aproximadamente 60 µl, o más de aproximadamente 80 µl de polietilenglicol 400 (PEG 400), o un material que tiene una higroscopia mayor o igual que la del PEG 400. En algunos ejemplos, el material es un disolvente. En algunos ejemplos, la formulación líquida consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad

ocular en un sujeto humano que comprende: (a) administrar al sujeto humano un volumen de una primera formulación líquida mediante administración en el vítreo del sujeto, en donde la primera formulación líquida comprende un primer agente terapéutico; y (b) administrar al sujeto humano un volumen de una segunda formulación líquida mediante administración entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, en donde la segunda formulación líquida comprende rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde se administra al sujeto una cantidad del primer y segundo agentes terapéuticos eficaces para tratar la enfermedad ocular. En algunas variantes, la etapa (b) es posterior a la etapa (a). En algunas variantes, el primer agente terapéutico es rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. La primera formulación líquida puede ser idéntica a la segunda formulación líquida o diferente a la segunda formulación líquida. Tal como en ejemplos que se describen en la presente memoria, el primer agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ranibizumab y bevacizumab. En algunas variantes, tanto la etapa (a) como la etapa (b) se realizan durante una sola sesión de administración (tal como una sola visita con un médico u otro profesional médico u otra sesión individual en que las administraciones se realizan por el sujeto, un médico, u otro profesional médico). En algunas variantes, la primera y/o la segunda formulación es una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

Además, en la presente memoria se describen formulaciones para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano que comprende: (a) administrar al sujeto humano un volumen de una primera formulación líquida mediante administración en el vítreo del sujeto, en donde la primera formulación líquida comprende un primer agente terapéutico; y (b) administrar al sujeto humano un volumen de una segunda formulación líquida mediante administración entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, en donde la segunda formulación líquida comprende rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde se administra al sujeto una cantidad del primer y segundo agentes terapéuticos eficaces para prevenir la enfermedad ocular. En algunos ejemplos, la etapa (b) es posterior a la etapa (a). En algunos ejemplos, el primer agente terapéutico es rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. La primera formulación líquida puede ser idéntica a la segunda formulación líquida o diferente a la segunda formulación líquida. En algunos ejemplos, el primer agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ranibizumab y bevacizumab. En algunos ejemplos, tanto la etapa (a) como la etapa (b) se realizan durante una sola sesión de administración (incluyendo una sola visita con un médico u otro profesional médico u otra sesión individual en que las administraciones se realizan por el sujeto, un médico, u otro profesional médico). En algunos ejemplos, la primera y/o la segunda formulación es una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.

En algunas variantes de cada una de las formulaciones que se han mencionado anteriormente, así como en otras formulaciones que se describen en la presente memoria, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 0,001 % (p/p) y aproximadamente 10 % (p/p) de agente terapéutico. En algunas variantes, la formulación comprende entre aproximadamente 0,001 % (p/p) y aproximadamente 1,0 % (p/p) del agente terapéutico. En algunas variantes, la formulación comprende entre aproximadamente 0,01 % (p/p) y aproximadamente 0,1 % (p/p) de agente terapéutico. En variantes adicionales, la formulación comprende entre aproximadamente 0,1 % (p/p) y aproximadamente 6 % (p/p) de agente terapéutico. En algunas variantes, la formulación contiene hasta aproximadamente 5 % de rapamicina.

Además, en la presente memoria se describen formulaciones para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende: (a) administrar al sujeto humano un volumen de un primer agente terapéutico; y (b) administrar al sujeto humano, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de una formulación líquida (incluyendo, por ejemplo, mediante administración intravítrea, subconjuntiva, tópica, o subtenoniana), en donde la formulación líquida consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400, y en donde se administra al sujeto una cantidad del primer agente terapéutico y rapamicina eficaz para tratar la enfermedad ocular. Por ejemplo, el primer agente terapéutico se puede seleccionar del grupo que consiste en ranibizumab, bevacizumab, y verteporfina. En algunas variantes, el primer agente terapéutico se puede administrar sujeto mediante administración intraocular.

Además, en la presente memoria se describen formulaciones para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende: (a) administrar al sujeto humano un volumen de un primer agente terapéutico; y (b) administrar al sujeto humano, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de una formulación líquida (por ejemplo, mediante administración intravítrea, subconjuntiva, tópica, o subtenoniana), en donde la formulación líquida consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400, y en donde se administra al sujeto una cantidad del primer agente terapéutico y rapamicina eficaz para prevenir la enfermedad ocular. En algunos ejemplos, el primer agente terapéutico se selecciona del grupo que consiste en ranibizumab, bevacizumab, y verteporfina. En algunos ejemplos, el primer agente terapéutico se puede administrar sujeto mediante administración intraocular.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende: (a) diluir una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de

PEG 400 con líquido acuoso para producir una formulación líquida diluida; y (b) administrar al sujeto humano, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de la formulación líquida diluida, en donde se administra al sujeto una cantidad de rapamicina eficaz para tratar la enfermedad ocular. En algunas variantes, la formulación es una solución transparente. En algunas variantes, la dilución tiene un factor de dilución de hasta aproximadamente 1,4. En algunas variantes, la formulación líquida se diluye hasta aproximadamente 1,2 veces. En algunas variantes, el líquido acuoso es solución salina. En algunas variantes, la formulación líquida diluida se administra mediante administración intravítrea, subconjuntiva, tópica, o subtenoniana.

Además, en la presente memoria se describe una formulación para uso en un método para prevenir una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende: (a) diluir una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400 con líquido acuoso para producir una formulación líquida diluida; y (b) administrar al sujeto humano, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de la formulación líquida diluida, en donde se administra al sujeto una cantidad de rapamicina eficaz para prevenir la enfermedad ocular. En algunos ejemplos, la formulación es una solución transparente. En algunos ejemplos, la dilución tiene un factor de dilución de hasta aproximadamente 1,4. En algunos ejemplos, la formulación líquida se diluye hasta aproximadamente 1,2 veces. En algunos ejemplos, el líquido acuoso es solución salina. En algunos ejemplos, la formulación líquida diluida se administra mediante administración intravítrea, subconjuntiva, tópica, o subtenoniana.

En formulaciones que se describen en la presente memoria, la enfermedad ocular es una enfermedad de la retina. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la degeneración macular relacionada con la edad seca. Además, se describe que la enfermedad ocular es edema macular (por ejemplo, edema macular diabético).

La presente descripción describe formulaciones para uso en métodos para tratar el edema macular en un sujeto humano mediante administración repetida de rapamicina, que comprende: administrar dos o más dosis de una formulación de rapamicina a un ojo del sujeto humano, en donde el periodo entre dosis consecutivas es de al menos 8 semanas, y la cantidad acumulativa de rapamicina en las dos o más dosis es eficaz para tratar el edema macular en el sujeto humano durante un periodo de tiempo prolongado de al menos 16 semanas. El periodo entre dosis consecutivas puede ser de al menos 12 semanas, y la cantidad acumulativa de rapamicina en las dos o más dosis es eficaz para tratar el edema macular en el sujeto humano durante un periodo de tiempo prolongado de al menos 24 semanas. Las dos o más dosis de la formulación de rapamicina se pueden administrar mediante colocación subconjuntival. La formulación de rapamicina puede ser una solución de rapamicina disuelta en un sistema de disolvente. El sistema de disolvente puede comprender polietilenglicol. Además, el sistema de disolvente puede comprender etanol. La formulación de rapamicina puede comprender una suspensión de partículas de rapamicina.

Además, la presente descripción describe una formulación para uso en métodos para tratar el edema macular diabético en un sujeto humano mediante administración repetida de rapamicina, que comprende: administrar dos o más dosis de una formulación de rapamicina a un ojo del sujeto humano, en donde la formulación de rapamicina es una solución que comprende rapamicina y polietilenglicol, la formulación de rapamicina se administra mediante colocación de cada dosis entre una esclerótica y una conjuntiva del ojo del sujeto, el periodo entre dosis consecutivas es de al menos 8 semanas, y en donde la cantidad acumulativa de rapamicina en las dos o más dosis es eficaz para tratar el edema macular diabético en el sujeto humano durante un periodo de tiempo prolongado de al menos 16 semanas. Por ejemplo, el periodo entre dosis consecutivas puede ser de al menos 12 semanas y la cantidad acumulativa de rapamicina en las dos o más dosis es eficaz para tratar el edema macular diabético en el sujeto humano durante un periodo de tiempo prolongado de al menos 24 semanas. Además, la formulación de rapamicina puede comprender por ejemplo etanol. En un subconjunto de estos ejemplos, cada dosis de la formulación de rapamicina puede contener entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 2.000 µg de rapamicina, aunque en algunos ejemplos específicos, cada dosis de la formulación de rapamicina contiene aproximadamente 220 µg, aproximadamente 440 µg, aproximadamente 880 µg, o aproximadamente 1320 µg de rapamicina. En ejemplos específicos, la formulación de rapamicina comprende: (a) aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400); (b) aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400); o (c) aproximadamente 1 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 95 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunos ejemplos, la formulación de rapamicina consiste básicamente en: (a) aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400); (b) aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400); o (c) aproximadamente 1 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 95 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400).

Además, la presente descripción proporciona formulaciones líquidas que comprenden: (a) entre aproximadamente 0,001 % (p/p) y aproximadamente 1,0 % (p/p) de rapamicina; (b) un primer componente seleccionado del grupo que consiste en polímero de p-terc-octilfenol etoxilado y formaldehído, y aceite de ricino polioxil 35; y (c) un segundo componente seleccionado del grupo que consiste en caprilato de glicerol, y caprato de glicerol. Por ejemplo, las formulaciones líquidas pueden comprender adicionalmente (d) un tercer componente seleccionado del grupo que consiste en etanol, fosfatidilcolina en vehículo de propilenglicol/etanol, y monolaurato de propilenglicol. Por ejemplo,

las formulaciones líquidas pueden comprender adicionalmente agua. Por ejemplo, las formulaciones líquidas pueden comprender entre aproximadamente 0,01 % (p/p) y aproximadamente 0,1 % (p/p) de rapamicina. Además, la presente descripción proporciona métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, comprendiendo el método administrar al sujeto humano, mediante administración tópica a un ojo, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano. La enfermedad ocular se puede seleccionar por ejemplo del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, ojo seco, conjuntivitis alérgica, escleritis, uveítis, y trasplante de córnea. En un subconjunto de estos ejemplos, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. El periodo de tiempo entre administraciones consecutivas de la formulación líquida puede ser, por ejemplo, de al menos aproximadamente 1 día, aunque en otros casos, el periodo de tiempo entre administraciones consecutivas de la formulación líquida es de al menos aproximadamente 7 días o de al menos aproximadamente 14 días.

Además, la presente descripción proporciona una formulación para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende administrar al sujeto humano, mediante administración tópica, un volumen de una formulación líquida que contiene una cantidad de un agente terapéutico eficaz para prevenir o tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano, en donde la formulación líquida, cuando se aplica por vía tópica a un ojo de conejo en un volumen de al menos aproximadamente 40 μ l al día durante seis días, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir una o más de: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo en el día 8 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/g; (b) una concentración media del agente terapéutico en la coroides y en la retina del ojo de conejo en el día 8 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/g; y (c) una concentración media del agente terapéutico en la esclerótica del ojo de conejo en el día 8 equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/g. La formulación líquida, cuando se aplica por vía tópica, puede conseguir una o más de (a), (b), y (c), y además puede conseguir: (d) una concentración media de agente terapéutico en la sangre del conejo en el día 8 inferior a la concentración media del agente terapéutico en una o más de la córnea, la coroides y la retina y la esclerótica. El agente terapéutico puede ser por ejemplo rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, aunque en otros ejemplos el agente terapéutico es dasatinib, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunos ejemplos específicos, la enfermedad ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, ojo seco, conjuntivitis alérgica, escleritis, uveítis, y trasplante de córnea. En algunos ejemplos específicos, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. En algunos ejemplos, el periodo de tiempo entre administraciones consecutivas de la formulación líquida es de al menos aproximadamente 1 día, aunque en otros ejemplos el periodo de tiempo entre administraciones consecutivas de la formulación líquida es de al menos aproximadamente 7 días, o al menos aproximadamente 14 días. En algunos ejemplos específicos, la formulación líquida consiste básicamente en (a) aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400; (b) aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de PEG 400; o (c) aproximadamente 1 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 95 % (p/p) de PEG 400.

Además, la presente descripción proporciona una formulación para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, método que comprende administrar al sujeto, por vía tópica, una formulación líquida que comprende un agente terapéutico, en donde la formulación líquida, cuando se aplica un volumen de al menos aproximadamente 40 μ l por vía tópica a un ojo de conejo, proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir una o más de: (a) una concentración media del agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,01 ng/g durante al menos aproximadamente siete días después de la administración de la formulación líquida; (b) una concentración media de agente terapéutico en la coroides y en la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,01 ng/g durante al menos aproximadamente siete días después de la administración de la formulación líquida; y (c) una concentración media del agente terapéutico en la esclerótica del ojo de conejo equivalente a una concentración media de rapamicina de al menos 0,01 ng/g durante al menos aproximadamente siete días después de la administración de la formulación líquida. En algunos ejemplos, la formulación líquida, cuando se aplica por vía tópica, consigue una o más de (a), (b), y (c), y además consigue (d) una concentración media de agente terapéutico en la sangre del conejo en el día siete inferior a la concentración media del agente terapéutico en una o más de la córnea, la coroides y la retina y en la esclerótica. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es rapamicina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. La enfermedad ocular se puede seleccionar del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, ojo seco, conjuntivitis alérgica, escleritis, uveítis, y trasplante de córnea. En algunas realizaciones particularmente preferentes, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 0,001 % (p/p) y aproximadamente 10 % (p/p) de rapamicina. En un subconjunto de estas realizaciones, la formulación líquida comprende entre aproximadamente 0,01 % (p/p) y aproximadamente 1,0 % (p/p) de rapamicina. En algunas realizaciones, la formulación líquida comprende adicionalmente polietilenglicol. En algunos ejemplos específicos, el periodo de tiempo entre administraciones consecutivas de la formulación líquida es de al menos aproximadamente 1 día, aunque en otros ejemplos el periodo de tiempo entre administraciones consecutivas de la formulación líquida es de al menos aproximadamente 7 días o de al menos aproximadamente 14 días.

Además, la presente descripción proporciona una formulación para uso en métodos de administración, mediante una vía periocular, de una formulación líquida a un ojo de un sujeto sin causar quemosis del ojo, que comprende: administrar menos de 40 µl de la formulación líquida entre una esclerótica y una conjuntiva del ojo del sujeto, en donde la formulación líquida comprende un agente terapéutico y un disolvente, y en donde la formulación líquida tiene una higroscopia que es 80 % o mayor que la higroscopia de una formulación líquida que consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400). Como se emplea en la presente memoria, el término "quemosis" se refiere a un edema de la conjuntiva del ojo, que forma una hinchazón parcial o total alrededor del iris del ojo. En algunas realizaciones, el agente terapéutico es la rapamicina. En algunas realizaciones, el disolvente comprende polietilenglicol, aunque en un subconjunto de estas realizaciones, el polietilenglicol es polietilenglicol 400 (PEG 400). Se puede administrar al sujeto de aproximadamente 1 µg a aproximadamente 5.000 µg de rapamicina. En un subconjunto de estas realizaciones, se administran al sujeto aproximadamente 220 µg, aproximadamente 440 µg, aproximadamente 880 µg, o aproximadamente 1320 µg rapamicina. Además, se describen formulaciones para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, en donde la enfermedad ocular se selecciona del grupo que consiste en degeneración macular relacionada con la edad, edema macular y ojo seco, comprendiendo el método administrar al sujeto, una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano. En algunas realizaciones, la enfermedad ocular es la degeneración macular relacionada con la edad, que, en realizaciones preferidas, es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. La enfermedad ocular puede ser edema macular, que, en ejemplos específicos, es el edema macular diabético. En ejemplos específicos, la enfermedad ocular es el ojo seco.

Además, la presente descripción proporciona formulaciones para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, método que comprende: (a) administrar al sujeto humano un volumen de una primera formulación mediante administración intraocular o periocular al sujeto, en donde el volumen de la primera formulación comprende una cantidad de ranibizumab o bevacizumab; y (b) administrar al sujeto humano un volumen de una segunda formulación mediante administración periocular al sujeto, en donde el volumen de la segunda formulación comprende una cantidad de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde la cantidad de ranibizumab o bevacizumab y la cantidad de rapamicina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, en conjunto son eficaces para tratar la enfermedad ocular cuando se administran al sujeto humano. La primera formulación se puede administrar mediante colocación intravítrea, y la segunda formulación se puede administrar mediante colocación subconjuntival. En ejemplos específicos, la etapa (a) es simultánea con la etapa (b) (misma visita al médico o que se produce el mismo día). En otros ejemplos, la etapa (b) es posterior a la etapa (a) (diferentes visitas al médico o que se produce en días diferentes). La enfermedad ocular puede ser degeneración macular relacionada con la edad, o edema macular. En ejemplos específicos, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda, o el edema macular es edema macular diabético. El volumen de la primera formulación puede contener, por ejemplo, entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 500 µg de ranibizumab o bevacizumab. El volumen de la segunda formulación puede contener, como otro ejemplo, entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 2000 µg de rapamicina.

La presente descripción también proporciona formulaciones para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, que comprende: (a) administrar al sujeto humano, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de una primera formulación que comprende una cantidad de un primer agente terapéutico; y (b) administrar al sujeto humano mediante administración periocular un volumen de una segunda formulación que comprende una cantidad de rapamicina, en donde la segunda formulación consiste básicamente en rapamicina, etanol, y polietilenglicol 400 (PEG 400), y en donde la cantidad de el primer agente terapéutico y la cantidad de rapamicina en conjunto son eficaces para tratar la enfermedad ocular cuando se administran al sujeto humano. El primer agente terapéutico se puede seleccionar por ejemplo del grupo que consiste en ranibizumab, bevacizumab, y verteporfina. La segunda formulación puede consistir, por ejemplo, básicamente en: (a) aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400; (b) aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de PEG 400; o (c) aproximadamente 1 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 95 % (p/p) de PEG 400. La administración de la primera formulación puede ser mediante una ruta seleccionada del grupo que consiste en colocación intravítrea, subconjuntival, y subtenoniana, y la administración de la segunda formulación mediante colocación subconjuntival o subtenoniana. En algunos ejemplos, la etapa (a) es simultánea con la etapa (b) (misma visita al médico o que se produce el mismo día). En otros ejemplos, la etapa (b) es posterior a la etapa (a) (diferentes visitas al médico o que se produce en días diferentes). La enfermedad ocular puede ser degeneración macular relacionada con la edad o edema macular. En algunos ejemplos específicos, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. En algunos ejemplos, la enfermedad ocular es edema macular. En algunos ejemplos específicos, el edema macular es el edema macular diabético.

Además, la presente descripción proporciona formulaciones para uso en métodos para tratar la degeneración macular relacionada con la edad húmeda o el edema macular diabético en un sujeto humano, método que comprende: (a) administrar al sujeto humano un volumen de una primera formulación mediante colocación intravítrea, en donde el volumen de la primera formulación comprende una cantidad de ranibizumab o bevacizumab; y (b) administrar al sujeto humano un volumen de una segunda formulación mediante colocación subconjuntival, en

donde el volumen de la segunda formulación comprende una cantidad de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma; en donde la cantidad de ranibizumab o bevacizumab y la cantidad de rapamicina o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma, en conjunto son eficaces para tratar la degeneración macular relacionada con la edad húmeda o el edema macular diabético cuando se administran al sujeto humano. En algunos ejemplos, la etapa (a) es simultánea con la etapa (b) (misma visita al médico o que se produce el mismo día). En otros ejemplos, la etapa (b) es posterior a la etapa (a) (diferentes visitas al médico o que se produce en días diferentes). El volumen de la primera formulación puede contener entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 500 µg de ranibizumab o bevacizumab. El volumen de la segunda formulación puede contener entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 2000 µg de rapamicina. En algunos ejemplos, la segunda formulación consiste básicamente en (a) aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400); (b) aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400); o (c) aproximadamente 1 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 95 % (p/p) de polietilenglicol 400 (PEG 400).

Además, la presente descripción proporciona formulaciones líquidas que comprenden (i) un disolvente seleccionado del grupo que consiste en N-metil pirrolidona (NMP), dimetil acetamina (DMA), y dimetilsulfóxido (DMSO); (ii) poli(D,L-láctido-co-glicólido) (PLGA), o un disolvente seleccionado del grupo que consiste en propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 400 (PEG 400); y (iii) un agente terapéutico. La formulación líquida cuando: (a) se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo puede administrar una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir, durante un periodo el tiempo de al menos 30 días después de la administración de la formulación líquida, una o ambas de las siguientes: (i) una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/ml; o (ii) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/g; (b) se administra mediante inyección subtenoniana a un ojo de conejo proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir, durante un periodo el tiempo de al menos 30 días después de la administración de la formulación líquida, una o ambas de las siguientes: (i) una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/ml; o (ii) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/g; o (c) se inyecta en el vítreo de un ojo de conejo proporciona una cantidad del agente terapéutico suficiente para conseguir, durante un periodo el tiempo de al menos 30 días después de la administración de la formulación líquida, una o ambas de las siguientes: (a) una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 100 ng/ml; o (b) una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo equivalente a una concentración de rapamicina de al menos 0,01 ng/g. La formulación líquida puede comprender entre aproximadamente 0,001 % (p/p) y aproximadamente 10 % (p/p) del agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. El agente terapéutico también puede ser dasatinib, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. En algunos ejemplos, la formulación líquida consiste básicamente en (a) aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de PEG 400; o (b) aproximadamente 1,0-4,0 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 2,0-4,0 % (p/p) de etanol, aproximadamente 20-30 % (p/p) de solución salina normal, y una cantidad de PEG 400 suficiente para que el porcentaje en peso total de la fórmula sea igual al 100 %. La presente descripción también proporciona métodos para el tratamiento de una enfermedad ocular en un sujeto humano, comprendiendo el método administrar al sujeto humano, mediante administración intraocular o periocular, un volumen de la formulación líquida que contiene una cantidad del agente terapéutico eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano. La enfermedad ocular puede ser degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, u ojo seco. En algunos ejemplos específicos, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad húmeda. En otros ejemplos específicos, el edema macular es edema macular diabético. En ejemplos específicos adicionales, la enfermedad ocular es el ojo seco. En particular, la administración de la formulación líquida es mediante administración intravítrea, subconjuntival, o subtenoniana.

Además, la presente descripción proporciona una formulación para uso en métodos para tratar una enfermedad ocular en un sujeto humano, comprendiendo el método administrar al sujeto humano un volumen de una formulación líquida que comprende entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 5000 µg de rapamicina, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de la misma. En algunas realizaciones, el volumen de la formulación líquida contiene entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 1500 µg de rapamicina. En algunas realizaciones, cuando la administración es mediante colocación de la formulación líquida en el vítreo del sujeto, el volumen de la formulación líquida es de aproximadamente 100 µl o inferior, preferiblemente aproximadamente 25 µl o inferior. En algunas realizaciones, cuando la administración es mediante colocación de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva del sujeto, el volumen de la formulación líquida es aproximadamente 1.000 µl o inferior, preferiblemente aproximadamente 50 µl o inferior. En algunas realizaciones, cuando la administración es mediante colocación de la formulación líquida en el espacio subtenoniano del sujeto, el volumen de la formulación líquida es de aproximadamente 5.000 µl o inferior, preferiblemente aproximadamente 100 µl o inferior. La enfermedad ocular puede ser degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, u ojo seco. En algunas realizaciones preferidas, la degeneración macular relacionada con la edad es la degeneración macular relacionada con la edad

húmeda. Si la enfermedad ocular es edema macular, el edema macular puede ser edema macular diabético.

La presente descripción también proporciona una formulación sólida que comprende rapamicina, polivinilpirrolidona, una solución de fosfolípidos, y polietilenglicol. En algunas realizaciones, la formulación comprende adicionalmente uno o ambos de gamma tocoferol y palmitato de ascorbilo. Se describen métodos para el tratamiento de una enfermedad ocular en un sujeto humano, comprendiendo el método administrar a un ojo del sujeto humano, mediante administración tópica o periocular, un volumen de la formulación sólida que contiene una cantidad de rapamicina eficaz para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano. La enfermedad ocular puede ser degeneración macular relacionada con la edad, edema macular, u ojo seco. La cantidad de rapamicina en la formulación sólida puede ser eficaz, por ejemplo, para tratar la enfermedad ocular en el sujeto humano durante un periodo de tiempo prolongado de al menos dos semanas, al menos cuatro semanas, al menos seis semanas o al menos ocho semanas.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 representa el nivel promedio de rapamicina en el tejido coroideo de la retina (ng/g) de ojos de conejo a los 14, 30, 60, y 90 días después de la inyección subconjuntival de 40 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400, una solución de rapamicina al 1,47 % en etanol y PEG 400, o una solución de rapamicina al 1,38 % en etanol y PEG 400 o 20 µl de una solución de rapamicina al 4 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 2 representa el nivel de rapamicina en el tejido coroideo de la retina (ng/g) de ojos de conejo a los 3, 14, 30, 45, y 60 días después de la inyección intravítrea de 6 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400 o 8,5 µl de una solución de rapamicina al 1,47 % en etanol y PEG 400.

Las FIGURAS 3A-3D representan la concentración de rapamicina presente en (A) sangre completa (ng/ml), (B) esclerótica (ng/g), (C) coroides y retina (ng/g), y (D) fluido vítreo (ng/ml) a los 3, 7, 14, 30, 60, y 90 días después de inyección subconjuntival o subtenoniana de 30 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 4 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido de ojos de conejo después de la administración tópica de una gota ocular (aproximadamente 40 µl) de una solución de rapamicina al 2 %.

La FIGURA 5 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido de ojos de conejo después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución de rapamicina al 0,07 %.

La FIGURA 6 representa la concentración de rapamicina presente en tejido ocular (ng/g) de ojos de conejo después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución de rapamicina al 0,09 %.

La FIGURA 7 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido ocular (ng/g o ng/ml) después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución de rapamicina al 0,08 % que comprende phosal, capmul, tiloxapol y agua.

La FIGURA 8 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido ocular (ng/g o ng/ml) después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución de rapamicina al 0,17 % que comprende cremophor, capmul, etanol, y agua.

La FIGURA 9 representa la concentración de rapamicina presente en tejido ocular o sangre (ng/g o ng/ml) después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución no acuosa que comprende rapamicina al 0,5 %, al 1,0 % o al 4,0 %.

Las FIGURAS 10 A-B representan la concentración de rapamicina presente en tejido ocular o sangre (ng/g o ng/ml) después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución de rapamicina no acuosa o una solución acuosa que comprende rapamicina aproximadamente al 0,2 %.

La FIGURA 11 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido ocular (ng/g o ng/ml) después de la administración tópica mediante gotas oculares de una solución no acuosa que comprende rapamicina aproximadamente al 0,2 %.

La FIGURA 12 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido ocular (ng/g o ng/ml) después de la administración intravítrea de una formulación líquida que comprende rapamicina aproximadamente al 0,6 %.

La FIGURA 13 representa la concentración de rapamicina presente en tejido o fluido ocular (ng/g o ng/ml) después de la administración periocular de una formulación sólida que comprende rapamicina aproximadamente al 10 %.

La FIGURA 14 representa la concentración de dasatanib presente en tejido o fluido ocular (ng/g o ng/ml) después de la administración intravítrea de una formulación líquida que comprende dasatanib aproximadamente al 5 %.

Descripción detallada

En la presente memoria se describen composiciones, formulaciones líquidas y métodos que se refieren a la administración de agentes terapéuticos a un sujeto, incluyendo a un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano. Estas composiciones, formulaciones líquidas, y métodos se pueden usar para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de enfermedades y afecciones del ojo que incluyen, por ejemplo, enfermedades o afecciones del segmento posterior que incluyen, por ejemplo, neovascularización coroidea; degeneración macular; degeneración macular relacionada con la edad, incluyendo AMD húmeda y AMD seca; angiogénesis de la retina; uveítis crónica; y otras afecciones retinoproliferativas. En algunas variantes, las composiciones, formulaciones líquidas, y métodos se usan para el tratamiento de las enfermedades o afecciones del ojo que se han mencionado anteriormente.

En la presente memoria se describen (1) los agentes terapéuticos que se pueden administrar a un sujeto, incluyendo a un sujeto humano o un ojo de un sujeto, usando las composiciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria, (2) las enfermedades y afecciones que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o remisión causada por la administración de los agentes terapéuticos, (3) formulaciones líquidas que se pueden usar para administrar los agentes terapéuticos, (4) vías de administración para proporcionar las formulaciones líquidas, (5) administración prolongada de agentes terapéuticos que incluyen, por ejemplo, a la rapamicina, y (6) descripción del tratamiento de la CNV y la AMD húmeda mediante administración de rapamicina a un sujeto, incluyendo a un sujeto humano o al ojo de un sujeto, durante un periodo de tiempo prolongado usando las composiciones y las formulaciones líquidas que se describen.

El término "aproximadamente", como se emplea en la presente memoria, se refiere al nivel de precisión que se obtiene cuando se usan los métodos que se describen en la presente memoria, tales como los métodos en los ejemplos. Sin embargo, por "aproximadamente" una determinada cantidad de un componente de una formulación se hace referencia a 90-110 % de la cantidad indicada.

Agentes Terapéuticos

Ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar incluyen compuestos que actúan mediante miembros de unión de la familia de inmunofilinas de proteínas celulares. Dichos compuestos se conocen como "compuestos de unión de inmunofilinas". Los compuestos de unión de inmunofilinas incluyen la familia de compuestos "limus".

Un ejemplo de un compuesto limus que se puede usar es el sirolimus (rapamicina).

Los agentes terapéuticos que se describen en la presente memoria también incluyen análogos, profármacos, sales y ésteres de compuestos limus.

En la presente memoria, los términos rapamicina, rapa, y sirolimus se usan indistintamente.

La familia de compuestos limus se puede usar en las composiciones, formulaciones líquidas y métodos para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, o causar la remisión de enfermedades y afecciones del ojo mediadas por la angiogénesis, incluyendo la neovascularización coroidea. La familia de compuestos limus se puede usar para prevenir, tratar, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la AMD, incluyendo la AMD húmeda. Rapamicina y derivados y análogos de rapamicina se pueden usar para prevenir, tratar, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de enfermedades y afecciones del ojo mediadas por la angiogénesis, incluyendo la neovascularización coroidea. La rapamicina se puede usar para prevenir, tratar, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la AMD, incluyendo la AMD húmeda. En algunas variantes, un miembro de la familia de compuestos limus o rapamicina se usa para tratar la AMD húmeda o enfermedades y afecciones del ojo mediadas por la angiogénesis, incluyendo la neovascularización coroidea.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden usar incluyen los que describen en las siguientes patentes y publicaciones: Publicación PCT WO 2004/027027, cedida a Administradores de la Universidad de Pensilvania; Patente de EE.UU. N° 5.387.589, cedida a la Universidad de Louisville Research Foundation; Patente de EE.UU. N° 6.376.517, cedida a GPI NIL Holdings, Inc; Publicación PCT WO 2004/028477, cedida a Innorx Inc; Patente de EE.UU. N° 6.416.777, cedida a Alcon Universal Ltd; Patente de EE.UU. N° 6.713.081, cedida al Departamento de Salud y Servicios Humanos; y Patente de EE.UU. N° 5.100.899.

Ejemplos de otros agentes terapéuticos que se pueden usar según la presente descripción son pirrolidina, ditiocarbamato (inhibidor de NFκB); escualamina; análogo de TPN 470 y fumagilina; inhibidores de la PKC (proteína quinasa C); inhibidores de Tie-1 y Tie-2 quinazas; inhibidores de quinasa de receptores del VEGF; inhibidores del proteosoma tales como Velcade™ (bortezomib, para inyección; ranibuzumab (Lucentis™) y otros anticuerpos dirigidos a la misma diana; pegaptanib (Macugen™); antagonistas de receptores de vitronectina, tales como antagonistas de péptidos cíclicos de integrinas de tipo receptor de vitronectina; antagonistas de α-v/β-3 integrina; antagonistas de α-v/β-1 integrina; tiazolidinadionas tales como rosiglitazona o troglitazona; interferón, incluyendo γ-interferón o interferón dirigido a la CNV mediante el uso de dextrano y metal de coordinación; factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF); endostatina; angiostatina; tumostatina; canstatina; acetato de anecortavo; acetónido; triamcinolona; tetratiomolibdato; ARN de silenciamiento o ARN de interferencia (ARNi) de factores angiogénicos,

incluyendo ribozimas que dirigen la expresión de VEGF; Accutane™ (ácido 13-*cis* retinoico); inhibidores de ACE, que incluyen, por ejemplo, quinoprilo, captoprilo, y perindozrilo; inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos); 3-aminotalidomida; pentoxifilina; 2-metoxiestradiol; colchicinas; AMG-1470; inhibidores de la ciclooxigenasa tales como nepafenaco, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, celecoxib, viox, y (E)-2-alkil-2-(4-metanosulfonilfenil)-1-feniletano; modulador de la t-ARN sintasa; inhibidor de la metaloproteasa 13; inhibidor de la acetilcolinesterasa; bloqueadores de los canales de potasio; endorepelina; análogo de 6-tioguanina de purinas; peróxido de ANO-2 cíclico; (recombinante) arginina desiminasa; epigallocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; moléculas de bloqueo del VEGF; agentes de inhibición de la apoptosis; Visudyne™, snET2 y otros fotosensibilizadores, que se pueden usar con terapia fotodinámica (PDT); inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos (anticuerpos para el factor de crecimiento o sus receptores, inhibidores de molécula pequeña de la c-met tirosina quinasa, versiones truncadas de HGF, por ejemplo NK4).

De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser un inhibidor de BCR/ABL. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser un inhibidor de la familia Src de tirosina quinasas. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser un inhibidor doble de la familia BCR/ABL y Src de tirosina quinasas. De acuerdo con la presente descripción, el inhibidor doble de la familia BCR/ABL y Src de tirosina quinasas puede ser el dasatinib (es decir, BMS-354825, Sprycel®, o monohidrato de N-(2-cloro-6-metilfenil)-2-[[6-[4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil]-2-metil-4-pirimidinil]amino]-5-tiazol carboxamida) o un derivado, un análogo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con la presente descripción, el dasatinib se puede usar para tratar, prevenir, inhibir, o retrasar el inicio o la remisión de una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la degeneración macular relacionada con la edad (AMD). En algunas variantes, la AMD es la AMD húmeda. En algunas variantes, la AMD es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular (por ejemplo, edema macular diabético).

Otros agentes terapéuticos que se pueden usar según la presente descripción incluyen agentes antiinflamatorios, por ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos y agentes antiinflamatorios esteroideos. De acuerdo con la presente descripción, los agentes activos que se pueden usar en las formulaciones líquidas son inhibidores de ace, citoquinas endógenas, agentes que influyen en la membrana basal, agentes que influyen en el crecimiento de las células endoteliales, agonistas o bloqueadores adrenérgicos, agonistas o bloqueadores colinérgicos, inhibidores de la aldosa reductasa, analgésicos, anestésicos, antialérgicos, antibacterianos, antihipertensivos, vasopresores, agentes antiprotozoarios, agentes antivirales, agentes antifúngicos, agentes antiinfecciosos, agentes antitumorales, antimetabolitos, y agentes antiangiogénicos.

Los agentes terapéuticos esteroideos que se pueden usar según la presente descripción incluyen, por ejemplo, 21-acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximatasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluzacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortin butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicartrato, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato de sodio y prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona, hexacetónido de triamcinolona, y cualquiera de sus derivados.

De acuerdo con la presente descripción, se puede usar cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona, y triamcinolona, o sus derivados. La formulación líquida puede incluir una combinación de dos o más agentes terapéuticos esteroideos.

En un ejemplo, los agentes terapéuticos esteroideos pueden constituir de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 50 % en peso de la formulación líquida. En otro ejemplo, el esteroide constituye de aproximadamente 0,05 % a aproximadamente 10 %, entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 40 %; o entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 50 % en peso de la formulación líquida.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar según la presente descripción incluyen anestésicos, analgésicos, agentes que impiden el transporté/movilidad celular tales como colchicinas, vincristina, citocalasina B y compuestos relacionados; inhibidores de la anhidrasa carbónica tales como acetazolamida, metazolamida, diclorfnamida, diamox y neuroprotectores tales como nimodipina y compuestos relacionados; antibióticos tales como tetraciclina, clortetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, cloranfenicol, rifampicina, ciprofloxacina, aminósidos, gentamicina, eritromicina y penicilina, quinolona, ceftazidima, vancomicina imipenem; agentes antifúngicos tales como anfotericina B, fluconazol, ketoconazol y miconazol; agentes antibacterianos tales como sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol y sulfisoxazol, nitrofurazona y propionato sódico; agentes antivirales, tales como idoxuridina, trifluorotimidina, trifluorouridina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, interferón, DDI, AZT, foscarnet, vidarabina, irbavirina, inhibidores de proteasas y agentes anticitomegalovirus; agentes antialérgicos tales como cromoglicato sódico, antazolina, metapirilina, clorfeniramina,

cetirizina, pirilamina y profenpiridamina; glucocorticoides y mineralocorticoides sintéticos y más generalmente formas de hormonas que se derivan del metabolismo del colesterol (DHEA, progesterona, estrógenos); antiinflamatorios no esteroideos tales como salicilato, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flurbiprofeno, piroxicam e inhibidores de COX2; agentes antineoplásicos tales como carmustina, cisplatino, fluorouracilo; adriamicina, asparaginasa, azacitidina, azatioprina, bleomicina, busulfano, carboplatino, carmustina, clorambucilo, ciclofosfamida, ciclosporina, citarabina, dacarbazina, dactinomomicina, daunorrubicina, doxorubicina, estramustina, etopósido, etretinato, filgrastina, floxuridina, fludarabina, fluorouracilo, florximisterona, flutamida, goserelina, hidroxiurea, ifosfamida, leuprolida, levamisol, limustina, mostaza de nitrógeno, melfalán, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, pentostatina, pipobromán, plicamicina, procarbazona, sargramostina, estreptozocina, tamoxifeno, taxol, tenipósido, tioguanina, mostaza de uracilo, vinblastina, vincristina y vindesina; fármacos inmunológicos tales como vacunas y estimulantes inmunes; insulina, calcitonina, hormona paratiroidea y factor de liberación de péptidos y vasopresina por el hipotálamo; bloqueadores beta adrenérgicos tales como timolol, levobunolol y betaxolol; citoquinas, interleuquinas y factores de crecimiento factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento beta de transformación, factor de crecimiento neurotrófico ciliar, factor neurotrófico derivado de la glia, NGF, EPO, PLGF, factor de crecimiento nervioso derivado del cerebro (BNGF), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y anticuerpos monoclonales o fragmentos de los mismos dirigidos frente a dichos factores de crecimiento; agentes antiinflamatorios tales como hidrocortisona, dexametasona, fluocinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona, fluorometolona, betametasona y triamcinolona; agentes descongestivos tales como fenilefrina, nafazolina y tetrahidrazolina; agentes mióticos y anticolinesterasas tales como pilocarpina, carbachol, fluorofosfato de di-isopropilo, fosfolina yodo y bromuro de demecario; agentes midriáticos tales como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, escopolamina, tropicamida, eucatropina; agente simpaticomiméticos tales como epinefrina y vasoconstrictores y vasodilatadores, agentes anticoagulantes tales como heparina, antifibrinógeno, fibrinolisina, activasa anticoagulante, agentes antidiabéticos que incluyen acetohexamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida, insulina e inhibidores de la aldosa reductasa, hormonas, péptidos, ácidos nucleicos, sacáridos, lípidos, glicolípidos, glicoproteínas y otras macromoléculas que incluyen hormonas endocrinas tales como pituitaria, insulina, factor de crecimiento relacionado con la insulina, tiroides, hormonas de crecimiento; proteínas de choque térmico; modificadores de la respuesta inmunológica tales como dipéptido de muramilo, ciclosporinas, interferones (incluyendo alfa-, beta- y gamma-interferones), interleuquina-2, citoquinas, FK506 (una epoxi-piridoxaazociclotricosina-tetrona, también conocida como Tacrolimus), factor de necrosis tumoral, pentostatina, timopentina, factor beta 2 de transformación, eritropoyetina; proteínas antineogénesis (por ejemplo, anti VEGF, interferones), anticuerpos (monoclonales, policlonales, humanizados, etc.) o fragmentos de anticuerpos, oligoaptámeros, aptámeros y fragmentos de genes (oligonucleótidos, plásmidos, ribozimas, ARN de interferencia pequeño (ARNSi), fragmentos de ácidos nucleicos, péptidos), inmunomoduladores tales como endoxano, talidomida, tamoxifeno; agentes antitrombóticos y vasodiladores tales como rtPA, uroquinasa, plasmina; dadores de óxido nítrico, ácidos nucleicos, dexametasona, ciclosporina A, azatioprina, brequinar, gusperimus, 6-mercaptopurina, mizoribina, rapamicina, tacrolimus (FK-506), análogos del ácido fólico (por ejemplo, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexim, pteroptera, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por ejemplo, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina), análogos de pirimidina (por ejemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, encitabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tegafur) fluocinolona, triaminolona, acetato de anecortavo, fluorometolona, medrisona, y prednisolona. En algunas variantes, el agente inmunosupresor es la dexametasona. En algunas variantes, el agente inmunosupresor es la ciclosporina A.

De acuerdo con la presente descripción la formulación puede comprender una combinación de uno o más agentes terapéuticos.

Otros ejemplos de agentes terapéuticos que se pueden usar en las formulaciones que se describen en la presente memoria incluyen antibióticos antibacterianos, aminoglicósidos (por ejemplo, amikacina, apramicina, arbekacina, bambermicinas, butirosina, dibekacina, dihidroestreptomomicina, fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, kanamicina, micromomicina, neomicina, undecilenato de neomicina, netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina, spectinomomicina, estreptomomicina, tobramicina, trospectomicina), amfenicoles (por ejemplo, azidamfenicol, cloranfenicol, florfenicol, tianfenicol), ansamicinas (por ejemplo, rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina, rifaximina), P-lactamas (por ejemplo, carbacefems (por ejemplo, loracarbef), carbapenems (por ejemplo, biapenem, imipenem, meropenem, panipenem), cefalosporinas (por ejemplo, cefaclor, cefadroxilo, cefamandol, cefatrizina, cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxilo, cefclidina, cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima, cefinenoxima, cefodizima, cefonicid, cefoperazona, ceforanida, cefotaxima, cefotiam, cefozopran, cefpimizol, cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftazol, ceftibuten, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima, cefuzonam, cefacetil sodio, cefalexina, cefaloglicina, cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina sodio, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (por ejemplo, cefbuperazona, cefinetazol, cefminox, cefotetan, cefoxitina), monolactamas (por ejemplo, aztreonam, carumonam, tigemonam), oxacefems, flomoxef, moxalactama), penicilinas (por ejemplo, amdinocilina, amdinocilina pivoxilo, amoxicilina, ampicilina, apalcilina, asoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido bencilpenicilínico, bencilpenicilina sodio, carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina, ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina, floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina, meticilina sodio, mezlocilina, nafcilina sodio, oxacilina, penamecilina, penetamato yodhidrato, penicilina g benetamina, penicilina g benzatina, penicilina g benzhidrilamina, penicilina g cálcica, penicilina g hidrabamina, penicilina g potásica, penicilina g procaína, penicilina n, penicilina o,

penicilina v, penicilina v benzatina, penicilina v hidrabamina, penimepiciclina, feneticilina potásica, piperacilina, pivampicilina, propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina, talampicilina, temocilina, ticarcilina), ritipenem, lincosamidas (por ejemplo, clindamicina, lincomicina), macrólidos (por ejemplo, azitromicina, carbomicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, acistrato de eritromicina, estolato de eritromicina, glucoheptonato de eritromicina, lactobionato de eritromicina, propionato de eritromicina, estearato de eritromicina, josamicina, leucomicinas, midecamycinas, miokamicina, oleandomicina, primicina, rokitamicina, rosaramicina, roxitromicina, espiramicina, troleandomicina), polipéptidos (por ejemplo, anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina, enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s, gramicidina(s), mikamicina, polimixina, pristnamicina, ristocetina, teicoplanina, tioestreptón, tuberactinomicina, tirocidina, tirotricina, vancomicina, viomicina, virginiamicina, bacitracina de cinc), tetraciclinas (por ejemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclina, demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina, meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, penimepiciclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina, tetraciclina) y otros (por ejemplo, mupirocina, tuberina); agentes antibacterianos sintéticos, 2-4-Diaminopirimidinas (por ejemplo, brodimoprim, tetroxoprim, trimetoprim), nitrofuranos (por ejemplo, furaltadona, cloruro de furazolio, nifuradeno, nifuratel, nifurfolina, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtinol, nitrofurantoina), quinolonas y análogos (por ejemplo, cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina, enoxacina, fleroxacina, flumequina, grepafloxacina, lomefloxacina, miloxacina, nadifloxacina, ácido nalidíxico, norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina, pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico, rosoxacina, rufloxacina, esparfloxacina, temafloxacina, tosufloxacina, trovafloxacina), sulfonamidas (por ejemplo, acetil sulfametoxipirazina, bencilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina, n2-formilsulfisomidina, n4-β-d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-(metilsulfamoil)sulfanililida, nopriilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzamida, sulfacetamida, sulfaclopiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguandina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfaméter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidina, sulfametoxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilamida, ácido 4-sulfanilamidosalicílico, n4-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, n-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitrán, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiourea, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol), sulfonas (por ejemplo, acedapsona, acediasulfona, acetosulfona sódica, dapsona, diatimosulfona, glucosulfona sódica, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbencilamina, sulfoxona sódica, tiazolsulfona) y otros (por ejemplo, clofoctol, hexedina, metenamina, anhidrometilén-citrato de metenamina, hipurato de metenamina, mandelato de metenamina, sulfosalicilato de metenamina, nitroxolina, taurolidina, xibomol), antibióticos antifúngicos, polienos (por ejemplo, anfotericina b, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina, hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina, natamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), azaserina, griseofulvina, oligomicinas, undecilenato de neomicina, pirrolnitrina, siccanina, tubercidina, viridina, antifúngicos sintéticos, alilaminas (por ejemplo, butenafina, naftifina, terbinafina), imidazoles (por ejemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoína, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, ketoconazol, lanconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, sertaconazol, sulconazol), tiocarbamatos (por ejemplo, tolclolato, tolindato, tolnaftato), triazoles (por ejemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato cálcico, clorfenesina, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diclorhidrato de diamtazol, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbano, nifuratel, yoduro potásico, ácido propiónico, piritiona, salicilanilida, propionato sódico, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, ujtión, ácido undecilénico, propionato de cinc, agentes antineoplásicos, antibióticos y análogos (por ejemplo, aclacinomicinas, actinomicina f1, antramicina, azaserinha, bleomicina, cactinomicina, carrubicina, carzinofilina, cromomicina, dactinomicina, daunorrubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina, menogarilo, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarrubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, zinostatina, zorrubicina), antimetabolitos (por ejemplo, análogos del ácido fólico (por ejemplo, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexim, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por ejemplo, cladribina, fludarabina, 6-mercaptapurina, tiamiprina, tioguanina), análogos de pirimidina (por ejemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluorouracilo, gemcitabina, tagafur), agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios esteroideos, acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cotivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucoronida, flumetasona, flunisolida, acetónido de fluocinolona, fluocinonida, fluocortina butilo, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, acetato de fluprednido, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, furoato de mometasona, parametasona, prednicarbat, prednisolona, 25-dietilamino-acetato de prednisolona, fosfato de sodio y prednisolona, prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, acetónido de triamcinolona, benetonido de triamcinolona y hexacetónido de triamcinolona, agentes antiinflamatorios no esteroideos, derivados del ácido aminoarilcarboxílico (por ejemplo, ácido enfenámico, etofenamato, ácido flufenámico, isonixina, ácido meclufenámico, ácido mefenámico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenámico), derivados del ácido arilacético (por ejemplo, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetin guacilo, bromfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraco, diclofenaco sódico, etodolaco, felbinaco, ácido fenclóxico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepiraco), derivados del ácido arilbutírico (por ejemplo, bumadizona,

butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (por ejemplo, clidanaco, ketorolaco, tinoridina), derivados del ácido arilpropiónico (por ejemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, bermoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, ketoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piketoprofeno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofénico, ximoprofeno, zaltoprofeno), pirazoles (por ejemplo, difenamizol, epirizol), pirazonas (por ejemplo, apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados del ácido salicílico (por ejemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato de calcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, salicilato de glicol, salicilato de imidazol, acetilsalicilato de lisina, mesalamina, salicilato de morfolina, salicilato de 1-naftilo, olsalazina, parsalmida, acetilsalicilato de fenilo, salicilato de fenilo, salacetamida, salicilamida del ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazincarboxamidas (por ejemplo, ampiroxicam, droxicam, isoxicam, lornoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido ϵ -acetamidocaproico, s-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-butírico, amixetrina, bendazac, bencidamina, a-bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiazuleno, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, proquazona, superóxido dismutasa, tenidap y zileutón.

De acuerdo con la presente descripción, los agentes terapéuticos también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos y terapias, incluyendo por ejemplo agentes y terapias útiles para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar remisión de la angiogénesis o neovascularización, en particular la CNV. De acuerdo con la presente descripción, el agente o terapia adicional se puede usar para tratar la remisión de la angiogénesis o neovascularización, en particular la CNV. Ejemplos de dichos agentes y terapias adicionales incluyen pirrolidina, ditiocarbamato (inhibidor NF κ B); esqualamina; análogo de TPN 470 y fumagilina; inhibidores de la PKC (proteína quinasa C); inhibidores de Tie-1 y Tie-2 quinasa; inhibidores de quinasa de receptores del VEGF; inhibidores del proteosoma tales como Velcade™ (bortezomib, para inyección; ranibizumab (Lucentis™) y otros anticuerpos dirigidos a la misma diana; pegaptanib (Macugen™); antagonistas de receptores de vitronectina, tales como antagonistas de péptidos cíclicos de integrinas de tipo receptor de vitronectina; antagonistas de α -v/ β -3 integrina; antagonistas de α -v/ β -1 integrina; tiazolidinadionas tales como rosiglitazona o troglitazona; interferón, incluyendo γ -interferón o interferón dirigido a la CNV mediante el uso de dextrano y metal de coordinación; factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF); endostatina; angiostatina; tumostatina; canstatina; acetato de anecortavo; acetónido; triamcinolona; tetratiomolibdato; silenciamiento de ARN o interferencia de ARN (iARN) de factores angiogénicos, incluyendo ribozimas que dirigen la expresión de VEGF; Accutane™ (ácido 13-*cis* retinoico); inhibidores de ACE, que incluyen, por ejemplo, quinoprilol, captoprilol, y perindozrilol; inhibidores de mTOR (diana de rapamicina en mamíferos); 3-aminotalidomida; pentoxifilina; 2-metoxiestradiol; colchicinas; AMG-1470; inhibidores de la ciclooxigenasa tales como nepafenaco, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, celecoxib, vioxx, y (E)-2-alquil-2(4-metanosulfonilfenil)-1-feniletano; modulador de la t-ARN sintasa; inhibidor de la metaloproteasa 13; inhibidor de la acetilcolinesterasa; bloqueadores de los canales de potasio; endorepelina; análogo de 6-tioguanina de purinas; peróxido de ANO-2 cíclico; (recombinante) arginina desiminasa; epigalocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; moléculas de bloqueo del VEGF; inhibidores del factor de crecimiento de hepatocitos (anticuerpos para el factor de crecimiento o sus receptores, inhibidores de molécula pequeña de la c-met tirosina quinasa, versiones truncadas de HGF, por ejemplo NK4); agentes de inhibición de la apoptosis; Visudyne™, sNET2 y otros fotosensibilizadores con terapia fotodinámica (PDT); y fotocoagulación con láser.

De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico se puede usar en combinación con otros agentes terapéuticos. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico se puede usar en combinación con verteporfina (Visudyne™). De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico se puede usar en combinación con un inhibidor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF). De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico se puede usar en combinación con un inhibidor del Factor-A de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF-A). De acuerdo con la presente descripción, el inhibidor de VEGF es una molécula de bloqueo del VEGF que incluye por ejemplo el bloqueador de VEGF en desarrollo por Regeneron Pharmaceuticals. De acuerdo con la presente descripción, el inhibidor de VEGF puede ser un anticuerpo fragmento del mismo dirigido a VEGF. De acuerdo con la presente descripción, el anticuerpo o fragmento del mismo dirigido a VEGF puede ser el bevacizumab (es decir, Avastin™). De acuerdo con la presente descripción, el anticuerpo o fragmento del mismo dirigido a VEGF puede ser el ranibizumab (es decir, Lucentis™). De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser un compuesto limus. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser rapamicina o un análogo derivado de la misma que incluye los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*. En algunas variantes, el agente terapéutico es la rapamicina. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser el dasatinib.

De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser un compuesto limus tal como la rapamicina o un análogo o derivado de la misma que incluye los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos* y otro agente terapéutico tal como el ranibizumab (es decir, Lucentis™), bevacizumab (es decir, Avastin™), o un bloqueador del VEGF. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser un compuesto limus tal como rapamicina o un análogo o derivado de la misma que incluye los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos* y el otro agente terapéutico es ranibizumab (es decir, Lucentis™) o bevacizumab (es decir, Avastin™). Además, se describen métodos para tratar o prevenir la AMD húmeda en un sujeto humano que comprende la administración de una formulación líquida que comprende un agente terapéutico tal como rapamicina o un análogo o

derivado de la misma que incluye los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos* y otro agente terapéutico tal como ranibizumab (es decir, Lucentis™), bevacizumab (es decir, Avastin™), o un bloqueador del VEGF. De acuerdo con la presente descripción, los métodos para tratar de prevenir la AMD húmeda en un sujeto humano pueden comprender la administración de una formulación líquida que comprende rapamicina y ranibizumab (es decir, Lucentis™), bevacizumab (es decir, Avastin™), o un bloqueador del VEGF. De acuerdo con la presente descripción, la formulación líquida puede comprender rapamicina y ranibizumab (es decir, Lucentis™), bevacizumab (es decir, Avastin™), o un bloqueador del VEGF se administra por vía intravítrea, subconjuntival, subtenoniana, o tópica. De acuerdo con la presente descripción, la formulación líquida se puede administrar por vía intravítrea. De acuerdo con la presente descripción, la cantidad total de Lucentis o de Avastin puede ser cualquiera de aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,6 mg, o aproximadamente 0,7 mg. De acuerdo con la presente descripción, la cantidad total de Lucentis o Avastin es 0,3 mg o 0,5 mg.

De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico usado en combinación con el otro agente terapéutico se puede administrar simultáneamente (es decir, administración simultánea), secuencialmente (es decir, administración secuencial), o independientemente de los otros agentes terapéuticos. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico y el otro agente terapéutico se pueden administrar mediante la misma vía de administración. De acuerdo con la presente descripción, tanto el agente terapéutico como otro agente terapéutico se administran durante una visita al médico. De acuerdo con la presente descripción, tanto el agente terapéutico como otro agente terapéutico se pueden administrar durante la misma visita al médico. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico y otro agente terapéutico se pueden administrar durante más de una visita al médico.

En algunas variantes, el agente terapéutico y el otro agente terapéutico se administran mediante la misma vía de administración. En algunas variantes, el agente terapéutico y el otro agente terapéutico se administran mediante diferentes vías de administración. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra mediante administración subconjuntival tal como mediante inyección subconjuntival, y el otro agente terapéutico se administra mediante administración intravítrea tal como inyección intravítrea. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra mediante administración intravítrea tal como inyección intravítrea, y el otro agente terapéutico se administra mediante administración subconjuntival tal como mediante inyección subconjuntival. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra mediante administración subconjuntival tal como mediante inyección subconjuntival, y el otro agente terapéutico se administra mediante administración subtenoniana tal como inyección subtenoniana. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra mediante administración subtenoniana tal como inyección subtenoniana, y el otro agente terapéutico se administra mediante administración subconjuntival tal como mediante inyección subconjuntival. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra mediante administración intravítrea tal como inyección intravítrea, y el otro agente terapéutico se administra mediante administración subtenoniana tal como inyección subtenoniana. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra mediante administración subtenoniana tal como inyección subtenoniana, y el otro agente terapéutico se administra mediante administración intravítrea tal como inyección intravítrea. En algunas variantes, el agente terapéutico se administra por vía tópica y el otro agente terapéutico se administra mediante administración subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, el otro agente terapéutico se administra por vía tópica y el agente terapéutico se administra mediante administración subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación del agente terapéutico y el otro agente terapéutico es la misma (es decir, idéntica).

En algunas variantes, la combinación de administración agente terapéutico y administración de otro agente terapéutico reduce la dosis administrada (por ejemplo, volumen de dosis, concentración de dosis, o cantidad de agente terapéutico) de uno o ambos agentes terapéuticos. En algunas variantes, la combinación de agente terapéutico y otro agente terapéutico aumenta o prolonga el tiempo entre las administraciones y/o disminuye la frecuencia de las administraciones de uno o ambos agentes terapéuticos.

En algunas variantes, el agente terapéutico es rapamicina. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser el dasatinib. De acuerdo con la presente descripción, el otro agente terapéutico puede ser verteporfina, bevacizumab, y/o ranibizumab.

A modo de un ejemplo, la administración de rapamicina se puede usar para disminuir la frecuencia de administración de bevacizumab o ranibizumab. En un ejemplo, la AMD húmeda se trata mediante la administración de una, dos, o tres dosis de Avastin o Lucentis seguido de dosis posteriores de rapamicina, sola o en combinación con Avastin o Lucentis.

Enfermedades y afecciones que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar remisión

En la presente memoria se describen enfermedades o afecciones que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar remisión usando los agentes terapéuticos y las formulaciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria. En algunas variantes, las enfermedades o afecciones se tratan usando los agentes terapéuticos y las formulaciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria. A menos que el contexto lo indique de otro modo, se prevé que los sujetos sobre los que se pueden realizar todos los métodos de tratamiento incluyen sujetos humanos.

Generalmente, cualquier enfermedad o afección del ojo susceptible a tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, o causar la remisión mediante el uso de los agentes terapéuticos y las formulaciones, formulaciones líquidas y métodos que se describen en la presente memoria se puede tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar remisión tratada o prevenida. Ejemplos de enfermedades o afecciones del ojo incluyen por ejemplo enfermedades o afecciones asociadas con la neovascularización, incluyendo neovascularización de la retina y/o coroidea.

Las enfermedades o afecciones asociadas con la neovascularización de la retina y/o coroidea que se pueden tratar, prevenir, inhibir, tener un inicio retardado, o hacer que remitan usando las formulaciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria incluyen, por ejemplo, retinopatía diabética, degeneración macular, AMD húmeda y seca, retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), infecciones que causan una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, degeneración miópica, estrías angioides, y traumatismo ocular. Otros ejemplos de enfermedades y afecciones del ojo que se pueden tratar, prevenir, inhibir, tener un inicio retardado, o hacer que reeditan usando las formulaciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria incluyen, pseudoxantoma elástico, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, anemia de Células Falciformes, enfermedad de Eales, miopía, desprendimiento crónico de retina, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo, vasculopatía coroidea polipoidal, complicaciones posteriores al uso de láser, complicaciones de la coriorretinopatía serosa central idiopática, complicaciones de afecciones inflamatorias de la coroides, rubeosis, enfermedades asociadas con la rubeosis (neovascularización del ángulo), glaucoma neovascular, uveítis y uveítis crónica, edema macular, retinopatías proliferativas y enfermedades o afecciones causadas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa (incluyendo vitreorretinopatía proliferativa post-operatoria), asociada o no con diabetes.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para prevenir o retrasar el inicio de una enfermedad o afección del ojo en donde el sujeto humano, está en mayor riesgo de desarrollar la enfermedad o afección ocular. Un sujeto con riesgo mayor de desarrollar una enfermedad o afección es un sujeto con una o más indicaciones de que probablemente la enfermedad o afección se va a desarrollar en el sujeto en particular. En algunas variantes, el sujeto con un riesgo mayor de desarrollar la AMD húmeda es un sujeto con AMD seca en al menos uno. En algunas variantes, el sujeto con un riesgo mayor de desarrollar la AMD húmeda en un ojo contralateral es un sujeto con AMD húmeda en el otro ojo. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para prevenir o retrasar el inicio de la CNV en un sujeto con un riesgo mayor de desarrollar la CNV, incluyendo, por ejemplo, la prevención o el retraso del inicio de la CNV en el ojo contralateral de un sujeto tal como un sujeto humano con AMD en un ojo. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para prevenir o retrasar el inicio de la CNV en el ojo contralateral de un sujeto con AMD húmeda en un ojo. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto limus, tal como rapamicina. En algunas variantes, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas se administran por vía periocular, (por ejemplo, por vía subconjuntival), a un sujeto humano con una visión de 20/40 o mejor. En algunas variantes, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas se administran por vía periocular, incluyendo, por ejemplo, por vía subconjuntival, al ojo de un sujeto humano en donde el ojo al que se administra la formulación tiene una visión de 20/40 o mejor.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la AMD. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, los sujetos humanos con atrofia geográfica no central se pueden administrar con una formulación o formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la atrofia geográfica no central. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas pueden comprender un compuesto limus, tal como rapamicina. En algunas variantes, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas se administran por vía periocular, tal como por vía subconjuntival, a un sujeto humano con una visión de 20/40 o mejor. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden administrar y el sujeto humano también se puede tratar con una segunda terapia para tratar la enfermedad o trastorno. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la AMD húmeda o seca y el sujeto humano también se puede tratar con terapia láser tal como terapia láser fotodinámica, antes, durante, o después del tratamiento con las formulaciones o formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar una o más de uveítis, conjuntivitis alérgica, edema macular, glaucoma, u ojo seco.

De acuerdo con la presente descripción, una formulación o formulación farmacéutica puede comprender un compuesto limus tal como rapamicina, y se administra para tratar, prevenir, o retrasar el inicio del ojo seco. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones o formulaciones farmacéuticas pueden comprender un

compuesto limus tal como rapamicina, y se pueden administrar para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la conjuntivitis alérgica.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar el glaucoma. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria para tratar el glaucoma pueden comprender un compuesto limus tal como rapamicina, y se usan como un adyuvante quirúrgico para prevenir, reducido retrasar las complicaciones quirúrgicas. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria para tratar el glaucoma, pueden puede comprender un compuesto limus tal como rapamicina, y se usan para mejorar o para prolongar el éxito del implante quirúrgico. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria para tratar el glaucoma pueden comprender un compuesto limus tal como rapamicina, y se usan para mejorar o para prolongar el éxito de una trabeculectomía con láser de argón u otra cirugía relacionada con el glaucoma. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria pueden tener un efecto neuroprotector y se usan para tratar el glaucoma.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar la retinitis pigmentosa. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria para tratar el glaucoma pueden comprender un compuesto limus tal como rapamicina, y se usan para tratar, prevenir, o retrasar el inicio la retinitis pigmentosa. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria pueden tener un efecto neuroprotector y se usan para tratar la retinitis pigmentosa.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden usar para tratar una o más de enfermedades oclusivas de la vena central de la retina (CRVO), oclusión de la rama venosa de la retina (BRVO), enfermedades y afecciones vasculares de la retina, edema macular, edema macular diabético, neovascularización del iris, retinopatía diabética, o rechazo al injerto de córnea. De acuerdo con la presente descripción, una formulación o formulación farmacéutica puede comprender un compuesto limus tal como rapamicina, y se puede administrar para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de una o más de las enfermedades o afecciones. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas se administran por vía subconjuntival a un ojo con una visión de 20/40 o mejor.

Cuando se usan para tratar, prevenir, inhibir, retardar el inicio de, o causar la remisión de la uveítis, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas que se describen en la presente memoria se pueden administrar mediante una diversidad de vías, tal como se conoce en la técnica, tal como mediante administración ocular u oral. Se conocen otras vías de administración y son de rutina en la técnica. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones que se describen en la presente memoria pueden comprender rapamicina se pueden usar para tratar la uveítis.

Una enfermedad que se puede tratar, prevenir, inhibir, tener un inicio retardado, o se puede hacer que remita usando la formulación, formulaciones líquidas y métodos que se describen en la presente memoria es la forma húmeda de la AMD. En algunas variantes, la AMD húmeda se trata usando las formulaciones, formulaciones líquidas y métodos que se describen en la presente memoria. La forma húmeda de la AMD se caracteriza por vasos sanguíneos que crecen desde su ubicación normal en la coroides en una posición no deseada bajo la retina. Las pérdidas y el sangrado desde estos nuevos vasos sanguíneos dan como resultado pérdida de visión y posiblemente genera.

Las formulaciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria también se pueden usar para prevenir o disminuir el tránsito de la forma seca de la AMD (en donde el epitelio del pigmento de la retina o RPE se degenera y conduce a la muerte celular de fotorreceptores y a la formación bajo la retina de depósitos de color amarillo denominados drusas) a la forma húmeda de la AMD.

La "degeneración macular" se caracteriza por la acumulación excesiva de depósitos fibrosos en la mácula y en la retina y por la atrofia del epitelio del pigmento de la retina. Como se emplea en la presente memoria, se entiende que un ojo "afectado" por la degeneración macular se refiere a que el ojo presenta al menos una característica física detectable asociada con la enfermedad de la degeneración macular. La administración de rapamicina parece que limita y hace remitir la angiogénesis, tal como la neovascularización coroidea en la degeneración macular relacionada con la edad (AMD), que se puede producir sin tratamiento. Como se emplea en la presente memoria, el término "angiogénesis" se refiere a la generación de nuevos vasos sanguíneos ("neovascularización") en un tejido u órgano. Una "enfermedad o afección mediada por la angiogénesis" del ojo o de la retina es una en que se generan nuevos vasos sanguíneos de una forma patológica en el ojo o en la retina, dando como resultado la disminución o pérdida de visión u otro problema, por ejemplo, neovascularización coroidea asociada con la AMD.

Las formulaciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria, incluyendo formulaciones y formulaciones líquidas que contienen rapamicina, también se pueden usar para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o causar la remisión de diversas enfermedades y afecciones relacionadas con el sistema inmune, tales

- como rechazo al trasplante de órganos en un huésped, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos vasculares y hiperproliferativos, tumores sólidos, e infecciones fúngicas. Las formulaciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria, tales como formulaciones y formulaciones líquidas que contienen rapamicina, se usan para tratar diversas enfermedades y
- 5afecciones relacionadas con el sistema inmune, tales como rechazo al trasplante de órganos en un huésped, enfermedad de injerto frente a huésped, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias, trastornos vasculares hiperproliferativos, tumores sólidos, e infecciones fúngicas. Las formulaciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria, tales como formulaciones y formulaciones líquidas que contienen rapamicina, se pueden usar como inmunosupresores. Las formulaciones y formulaciones líquidas que se describen
- 10en la presente memoria, tales como formulaciones y formulaciones líquidas que contienen rapamicina, se pueden usar para tratar, prevenir, inhibir, o retrasar el inicio de del rechazo de órganos o tejidos trasplantados (por ejemplo, corazón, hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino delgado, páncreas, y médula ósea trasplantados). En algunas variantes, las formulaciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden usar para
- 15tratar el inicio del rechazo de órganos o tejidos trasplantados tales como corazón, hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino delgado, páncreas, y médula ósea trasplantados. Cuando se usan para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o causar remisiones de enfermedades relacionadas con el sistema inmune, tales como rechazo al trasplante, las formulaciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden administrar mediante una diversidad de rutas tal como se conoce en la técnica, tal como mediante administración oral.
- 20 La administración sistémica se puede conseguir por administración oral de la formulación líquida. Se conocen otras vías de administración sistémica y son de rutina en la técnica. Algunos ejemplos de las mismas se enumeran en la sección Descripción Detallada.
- Como se emplea en la presente memoria, "inhibir" una enfermedad o afección mediante la administración de un agente terapéutico se hace referencia a que el avance de al menos una característica física o síntoma detectable de
- 25la enfermedad o afección se ralentiza o se detiene después de la administración del agente terapéutico en comparación con el avance de la enfermedad o afección sin la administración del agente terapéutico.
- Como se emplea en la presente memoria, "prevenir" una enfermedad o afección mediante la administración de un agente terapéutico se refiere a que las características o síntomas físicos detectables de la enfermedad o afección no se desarrollan después de la administración del agente terapéutico.
- 30 Como se emplea en la presente memoria, "retrasar el inicio de una enfermedad o afección mediante la administración de un agente terapéutico se refiere a que al menos una característica o síntoma físico detectable de la enfermedad o afección se desarrolla más tarde en el tiempo después de la administración del agente terapéutico en comparación con el avance de la enfermedad o afección sin la administración del agente terapéutico.
- 35 Como se emplea en la presente memoria, "tratar" una enfermedad o afección mediante la administración de un agente terapéutico se refiere a que el avance de al menos una característica o síntoma físico detectable de la enfermedad o afección se ralentiza, se detiene, o se revierte después de la administración del agente terapéutico en comparación con el avance de la enfermedad o afección sin la administración del agente terapéutico.
- 40 Como se emplea en la presente memoria, "causar la remisión de una enfermedad o afección mediante la administración de un agente terapéutico se refiere a que el avance de al menos una característica o síntoma físico detectable de la enfermedad o afección se revierte hasta cierto punto después de la administración del agente terapéutico.
- Un sujeto, tal como un sujeto humano, que tiene una predisposición o que está en necesidad de prevención puede ser identificado por el médico experto mediante métodos y criterios establecidos en el campo con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria. El médico experto también puede diagnosticar fácilmente a los individuos
- 45en necesidad de inhibición o de tratamiento en base a criterios establecidos en el campo para identificar la angiogénesis y/o neovascularización con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria.
- Como se emplea en la presente memoria, un "sujeto" es generalmente cualquier animal que se puede beneficiar de la administración de los agentes terapéuticos que se describe en la presente memoria. De acuerdo con algunos ejemplos en la presente memoria, los agentes terapéuticos se administran a un sujeto mamífero. En algunas
- 50variantes, los agentes terapéuticos se administran a un sujeto humano. De acuerdo con algunos ejemplos en la presente memoria, los agentes terapéuticos se pueden administrar a un sujeto animal veterinario. De acuerdo con algunos ejemplos en la presente memoria, los agentes terapéuticos se pueden administrar a un sujeto animal como modelo experimental.
- 55 Otras enfermedades o afecciones que se pueden tratar, prevenir, inhibir, tener el inicio retardado, o causar la remisión usando los métodos que se describen en la presente memoria incluyen los que describen en las siguientes patentes y publicaciones: Publicación PCT WO 2004/027027, cedida a Administradores de la Universidad de Pensilvania; Patente de EE.UU. N° 5.387.589, cedida a la Universidad de Louisville Research Foundation; Patente de EE.UU. N° 6.376.517, cedida a GPI NIL Holdings, Inc; Publicación PCT WO 2004/028477, cedida a Innorx, Inc;

Patente de EE.UU. N° 6.416.777, cedida a Alcon Universal Ltd; Patente de EE.UU. N° 6.713.081, cedida al Departamento de Salud y Servicios Humanos; Patente de EE.UU. N° 5.536.729, cedida a American Home Products Corp., y Patente de EE.UU. N° 7.585.517.

Formulaciones líquidas

5 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen un agente terapéutico y por lo general pueden ser cualquier formulación líquida, incluyendo soluciones, suspensiones, y emulsiones. De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones líquidas pueden formar una masa no dispersa con respecto a un medio circundante cuando se colocan en el vítreo de un ojo de conejo.

10 Cuando se administra un determinado volumen de una formulación líquida, se entiende que existe alguna imprecisión en la exactitud de los diversos dispositivos que se pueden usar para administrar la formulación líquida. Cuando se especifica un determinado volumen, se entiende que este es el volumen diana. Sin embargo, determinados dispositivos tales como jeringas de insulina son imprecisos hasta más de un 10 %, en algunas ocasiones imprecisos hasta más de un 20 % o superior. Por lo general, las jeringas de tipo HPLC de Hamilton se consideran precisas hasta dentro de 10 %, y se recomiendan cuando se van a inyectar volúmenes inferiores a 10 μ l.

15 Tal como se describe en la presente memoria, se puede administrar al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que es inferior a aproximadamente 500 μ l, inferior a aproximadamente 400 μ l, inferior a aproximadamente 300 μ l, inferior a aproximadamente 200 μ l, inferior a aproximadamente 100 μ l, inferior a aproximadamente 90 μ l, inferior a aproximadamente 80 μ l, inferior a aproximadamente 70 μ l, inferior a aproximadamente 60 μ l, inferior a aproximadamente 50 μ l, inferior a aproximadamente 40 μ l, inferior a aproximadamente 30 μ l, inferior a aproximadamente 20 μ l, inferior a aproximadamente 10 μ l, inferior a aproximadamente 5 μ l, inferior a aproximadamente 3 μ l, o inferior a aproximadamente 1 μ l. En algunas variantes, se administra al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que es inferior a aproximadamente 20 μ l. Se puede administrar al vítreo un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que es inferior a aproximadamente 10 μ l. En algunas variantes, se administra al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que está entre aproximadamente 0,1 μ l y aproximadamente 200 μ l, entre aproximadamente 50 μ l y aproximadamente 200 μ l, entre aproximadamente 50 μ l y aproximadamente 150 μ l, entre aproximadamente 0,1 μ l y aproximadamente 100 μ l, entre aproximadamente 0,1 μ l y aproximadamente 50 μ l, entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 40 μ l, entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 30 μ l, entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 20 μ l, entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 10 μ l, o entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 5 μ l. Se puede administrar al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que está entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 10 μ l. Se puede administrar al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que está entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 5 μ l. Se puede administrar un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, al vítreo de un ojo de conejo o de un ojo de un sujeto, que está entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 5 μ l. Se puede administrar al vítreo de un ojo de conejo o de un ojo de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que está entre aproximadamente 0,1 μ l y aproximadamente 200 μ l.

Un volumen total de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que es inferior a aproximadamente 1000 μ l, inferior a aproximadamente 900 μ l, inferior a aproximadamente 800 μ l, inferior a aproximadamente 700 μ l, inferior a aproximadamente 600 μ l, inferior a aproximadamente 500 μ l, inferior a aproximadamente 400 μ l, inferior a aproximadamente 300 μ l, inferior a aproximadamente 200 μ l, inferior a aproximadamente 100 μ l, inferior a aproximadamente 90 μ l, inferior a aproximadamente 80 μ l, inferior a aproximadamente 70 μ l, inferior a aproximadamente 60 μ l, inferior a aproximadamente 50 μ l, inferior a aproximadamente 40 μ l, inferior a aproximadamente 30 μ l, inferior a aproximadamente 20 μ l, inferior a aproximadamente 10 μ l, inferior a aproximadamente 5 μ l, inferior a aproximadamente 3 μ l, o inferior a aproximadamente 1 μ l. Un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que es inferior a aproximadamente 20 μ l. Un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que es inferior a aproximadamente 10 μ l. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria, se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que está entre aproximadamente 0,1 μ l y aproximadamente 200 μ l, entre aproximadamente 50 μ l y aproximadamente 200 μ l, entre aproximadamente 200 μ l y aproximadamente 300 μ l, entre aproximadamente 300 μ l y aproximadamente 400 μ l, entre aproximadamente 400 μ l y aproximadamente 500 μ l, entre aproximadamente 600 μ l y aproximadamente 700 μ l, entre aproximadamente 700 μ l y aproximadamente 800 μ l, entre aproximadamente 800 μ l y aproximadamente 900 μ l, entre aproximadamente 900 μ l y aproximadamente 1000 μ l, entre aproximadamente 50 μ l y aproximadamente 150 μ l, entre aproximadamente 0,1 μ l y aproximadamente 100 μ l, entre

aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 50 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 40 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 30 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 20 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 10 µl, o entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. Puede ser un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria que se administra por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 10 µl. Un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. Un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. En algunas variantes, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, se administra por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl.

Se puede administrar al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que es cualquiera de aproximadamente 2 µl, aproximadamente 4 µl, aproximadamente 5 µl, aproximadamente 6 µl, aproximadamente 8 µl, aproximadamente 10 µl, aproximadamente 12 µl, aproximadamente 14 µl, aproximadamente 16 µl, aproximadamente 18 µl, o aproximadamente 20 µl. En algunas variantes, se administra al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria, que es de aproximadamente 2 µl. Se administra al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que es de aproximadamente 5 µl. Se puede administrar al vítreo de un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano, un volumen de una formulación líquida, que se describe en la presente memoria, que es de aproximadamente 8 µl.

Un volumen total de una formulación líquida se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 150 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es cualquiera de aproximadamente 10 µl, de aproximadamente 20 µl, aproximadamente 30 µl, aproximadamente 40 µl, aproximadamente 50 µl, aproximadamente 60 µl, aproximadamente 70 µl, aproximadamente 80 µl, aproximadamente 90 µl, o aproximadamente 100 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es de aproximadamente 10 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es de aproximadamente 20 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es de aproximadamente 30 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es de 40 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra por vía subconjuntival a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es cualquiera de entre aproximadamente 10 µl y aproximadamente 50 µl, entre aproximadamente 15 µl y aproximadamente 45 µl, entre aproximadamente 20 µl y aproximadamente 40 µl, o entre aproximadamente 25 µl y aproximadamente 35 µl.

Un volumen total de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se administra por vía subtenoniana a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 1000 µl, inferior a aproximadamente 900 µl, inferior a aproximadamente 800 µl, inferior a aproximadamente 700 µl, inferior a aproximadamente 600 µl, inferior a aproximadamente 500 µl, inferior a aproximadamente 400 µl, inferior a aproximadamente 300 µl, inferior a aproximadamente 200 µl, inferior a aproximadamente 150 µl, inferior a aproximadamente 100 µl, inferior a aproximadamente 90 µl, inferior a aproximadamente 80 µl, inferior a aproximadamente 70 µl, inferior a aproximadamente 60 µl, inferior a aproximadamente 50 µl, inferior a aproximadamente 40 µl, inferior a aproximadamente 30 µl, inferior a aproximadamente 20 µl, inferior a aproximadamente 10 µl, inferior a aproximadamente 5 µl, inferior a aproximadamente 3 µl, o inferior a aproximadamente 1 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía subtenoniana a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 200 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía subtenoniana a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 100 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía subtenoniana a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl, entre aproximadamente 50 µl y aproximadamente 200 µl, entre aproximadamente 200 µl y aproximadamente 300 µl, entre aproximadamente 300 µl y aproximadamente 400 µl, entre aproximadamente 400 µl y aproximadamente 500 µl, entre aproximadamente 600 µl y aproximadamente 700 µl, entre aproximadamente 700 µl y aproximadamente 800 µl, entre aproximadamente 800 µl y aproximadamente 900 µl, entre aproximadamente 900 µl y aproximadamente 1000 µl, entre aproximadamente 50 µl y aproximadamente 150 µl, entre aproximadamente 0,1 µl y

vía intravítrea. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 4 mg se administra por vía intravítrea. En algunas variantes, se administra un volumen de una formulación que contiene una cantidad de agente terapéutico que se describe en la presente memoria.

5 En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía subconjuntival es cualquiera de entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 3 mg, entre aproximadamente 150 µg y aproximadamente 750 µg, entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 1000 µg, entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 950 µg, entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 900 µg, entre aproximadamente 450 µg y aproximadamente 850 µg, entre aproximadamente 500 µg y aproximadamente 800 µg, entre aproximadamente 550 µg y aproximadamente 750 µg, o entre aproximadamente 600 µg y aproximadamente 700 µg. En algunas
10 variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía subconjuntival es cualquiera de aproximadamente 220 µg, aproximadamente 440 µg, aproximadamente 587 µg, aproximadamente 630 µg, aproximadamente 660 µg, aproximadamente 880 µg, aproximadamente 1320 µg, aproximadamente 1760 µg, o aproximadamente 2200 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía subconjuntival es aproximadamente 220 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía subconjuntival es 440 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía subconjuntival es aproximadamente 660 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía subconjuntival es aproximadamente 880 µg. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 220 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 10 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 440 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 20 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 660 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 30 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 880 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 40 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria.

En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía intravítrea es cualquiera de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 750 µg, entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 500 µg, o entre aproximadamente 30 µg y aproximadamente 200 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía intravítrea es cualquiera de aproximadamente 44 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 132 µg, aproximadamente 133,5 µg, aproximadamente 176 µg, aproximadamente 264 µg, aproximadamente 352 µg, aproximadamente 440 µg o aproximadamente 976 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía intravítrea es aproximadamente 44 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía intravítrea es aproximadamente 110 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía intravítrea es de aproximadamente 967 µg. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 44 µg se administra por vía intravítrea a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 2 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 110 µg se administra por vía intravítrea a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 5 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de agente terapéutico de 176 µg se administra por vía intravítrea a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 8 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria.

45 Un volumen total de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 1000 µl, inferior a aproximadamente 900 µl, inferior a aproximadamente 800 µl, inferior a aproximadamente 700 µl, inferior a aproximadamente 600 µl, inferior a aproximadamente 500 µl, inferior a aproximadamente 400 µl, inferior a aproximadamente 300 µl, inferior a aproximadamente 200 µl, inferior a aproximadamente 150 µl, inferior a aproximadamente 100 µl, inferior a aproximadamente 90 µl, inferior a aproximadamente 80 µl, inferior a aproximadamente 70 µl, inferior a aproximadamente 60 µl, inferior a aproximadamente 50 µl, inferior a aproximadamente 40 µl, inferior a aproximadamente 30 µl, inferior a aproximadamente 20 µl, inferior a aproximadamente 10 µl, inferior a aproximadamente 5 µl, inferior a aproximadamente 3 µl, o inferior a aproximadamente 1 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 200 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es inferior a aproximadamente 100 µl. Un volumen de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl, entre aproximadamente 50 µl y aproximadamente 200 µl, entre aproximadamente 200 µl y aproximadamente 300 µl, entre aproximadamente 300 µl y aproximadamente 400 µl, entre aproximadamente 400 µl y aproximadamente 500 µl, entre aproximadamente 600 µl y aproximadamente 700 µl, entre aproximadamente 700 µl y aproximadamente 800 µl, entre aproximadamente 800 µl y aproximadamente

900 µl, entre aproximadamente 900 µl y aproximadamente 1000 µl, entre aproximadamente 50 µl y aproximadamente 150 µl, entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 100 µl, entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 50 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 40 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 30 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 20 µl, entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 10 µl, o entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. Un volumen total de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl. Un volumen total de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl. Un volumen total de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es de aproximadamente 40 µl. Un volumen total de una formulación líquida que se describe en la presente memoria se puede administrar por vía tópica a un ojo de conejo o de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano que es de aproximadamente 80 µl.

En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 5 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 5,0 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 4,5 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 4,0 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 3,5 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 3,0 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 2,5 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 2 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 1,2 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 1,0 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 0,8 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 0,6 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico inferior a aproximadamente 0,4 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, se administra un volumen de una formulación que contiene una cantidad de agente terapéutico que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía tópica es cualquiera de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4000 µg, entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 2000 µg, entre aproximadamente 10 µg y 1750 µg, entre aproximadamente 1500 µg y 1000 µg, o entre aproximadamente 10 µg y 1000 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía tópica es de aproximadamente 1660 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía tópica es aproximadamente 880 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía tópica es 40 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrada por vía tópica es aproximadamente 28 µg.

En algunas variantes, el agente terapéutico puede ser un compuesto limus. En algunas variantes, el agente terapéutico puede ser rapamicina o un análogo o derivado de la misma que incluyen los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*. En algunas variantes, el agente terapéutico es rapamicina. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser dasatinib.

"Cantidad total de un agente terapéutico", como se emplea en la presente memoria, se refiere a la cantidad total de un agente terapéutico administrada durante una sola sesión de administración por un paciente y/o médico y/u otro profesional médico. En algunas variantes, una sola sesión de administración implicará una sola administración del agente terapéutico. En algunas variantes, una sesión de administración incluirá más de una administración del agente terapéutico. En algunas variantes, una sesión de administración incluirá una sola vía de administración. En algunas variantes, una sesión de administración incluirá múltiples vías de administración. Por lo tanto, en algunas variantes, se administran porciones de la cantidad total del agente terapéutico de forma separada durante una sola sesión de administración. En dichas variantes, las porciones de la cantidad total que se administran de forma separada se pueden administrar mediante la misma y/o diferentes vías de administración. Además, en algunas variantes, porciones de la cantidad total que se administran de forma separada se pueden administrar en la misma y/o diferentes formulaciones.

"Volumen total de una formulación líquida", como se emplea en la presente memoria, se refiere al volumen total de una formulación líquida administrado durante una sola sesión de administración por un paciente y/o médico y/u otro profesional médico. En algunas variantes, una sola sesión de administración implicará una sola administración de la formulación líquida. En algunas variantes, una sesión de administración incluirá más de una administración de la formulación líquida. En algunas variantes, una sesión de administración incluirá una sola vía de administración. En algunas variantes, una sesión de administración incluirá vías de administración múltiples, diferentes. Por lo tanto, en algunas variantes, se administraron porciones del volumen total de forma separada durante una sola sesión de administración. En dichas variantes, las porciones del volumen total que se administran de forma separada se

pueden administrar mediante la misma y/o mediante diferentes vías de administración.

5 En algunas variantes, la formulación líquida se administra en múltiples ubicaciones oculares. En algunas variantes, la formulación líquida se administra por vía intravítrea y por vía subconjuntival. En algunas variantes, la formulación líquida se administra por vía intravítrea y por vía subtenoniana. En algunas variantes, la formulación líquida se administra primero por vía intravítrea y al menos una administración posterior se administra por vía subconjuntival. En algunas variantes, la formulación líquida se administra primero por vía subconjuntival y al menos una administración posterior se administra por vía intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se administra primero por vía intravítrea y al menos una administración posterior se administra por vía subtenoniana. En algunas variantes, la formulación líquida se administra primero por vía subtenoniana y al menos una administración posterior se administra por vía intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se administra primero por vía intravítrea, por vía subconjuntival, o por vía subtenoniana y al menos en administración posterior es por vía tópica. En algunas variantes, la primera administración induce una respuesta al fármaco, y administraciones posteriores mantienen la respuesta al fármaco. En algunas variantes, la misma formulación líquida (es decir, idéntica) se usa para las diferentes vías de administración, como un ejemplo para la administración intravítrea y subconjuntival. En algunas variantes, la administración a múltiples ubicaciones oculares se produce durante una visita al médico. En algunas variantes, la administración a múltiples ubicaciones oculares se produce durante visitas separadas al médico.

10 En algunas variantes, un agente terapéutico se administra en múltiples ubicaciones oculares. En algunas variantes, un agente terapéutico se administra por vía intravítrea y por vía subconjuntival. En algunas variantes, un agente terapéutico se administra primero por vía intravítrea y al menos una administración posterior se administra por vía subconjuntival. En algunas variantes, un agente terapéutico se administra primero por vía subconjuntival y al menos una administración posterior se administra por vía intravítrea. En algunas variantes, un agente terapéutico se administra primero por vía intravítrea, por vía subconjuntival, o por vía subtenoniana y al menos en la administración posterior es por vía tópica. En algunas variantes, la misma formulación líquida (es decir, idéntica) del agente terapéutico se usa para la primera y posteriores administraciones. En algunas variantes, una formulación líquida diferente se usa para la administración intravítrea y subconjuntival para la primera y posteriores administraciones. En algunas variantes, la administración a múltiples ubicaciones oculares se produce durante una visita al médico. En algunas variantes, la administración a múltiples ubicaciones oculares se produce durante visitas separadas al médico.

15 En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se administran en múltiples ubicaciones subconjuntivales dentro de un periodo de tiempo, incluyendo por ejemplo de una hora a otra. Sin quedar ligado por la teoría, se cree que dichas administraciones múltiples, tales como inyecciones múltiples, permiten que una dosis total mayor que una sola dosis se administre por vía subconjuntival debido a una capacidad potencialmente limitada de los tejidos oculares locales para absorber volúmenes mayores.

20 Una formulación líquida que se describe en la presente memoria es una formulación de gelificación *in situ*. Las formulaciones de gelificación *in situ*, como se describe en la presente memoria, comprenden un agente terapéutico y una pluralidad de polímeros que proporcionan una formulación que forma un gel o una sustancia de tipo gel cuando se coloca en un medio acuoso, tal como un medio acuoso del ojo.

25 En algunas variantes de las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria, el agente terapéutico es una solución o suspensión de rapamicina en un medio líquido. Los medios líquidos incluyen por ejemplo disolventes, incluyendo los que se describen en la sección *Solubilización de Agentes Terapéuticos*.

30 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden comprender un componente de agente de solubilización. En algunas variantes, el componente de agente de solubilización es un tensioactivo. Obsérvese que existe un cierto solapamiento entre componentes que pueden ser disolventes y agentes de solubilización, y por lo tanto, el mismo componente se puede usar en algunos sistemas como un disolvente o como un agente de solubilización. Una formulación líquida que comprende un agente terapéutico y un componente que se puede considerar un disolvente o un agente de solubilización o tensioactivo se considerará un disolvente si desempeña el papel de un disolvente; si el componente no está desempeñando el papel del disolvente, el componente se puede considerar un agente de solubilización o tensioactivo.

35 Además, las formulaciones líquidas pueden comprender opcionalmente estabilizantes, excipientes, agentes de gelificación, adyuvantes, antioxidantes, y/o otros componentes como se describe en la presente memoria.

40 Como se describe en la presente memoria, todos los componentes en la formulación líquida, distintos del agente terapéutico, pueden ser líquidos a temperatura ambiente.

45 La formulación líquida que se describe en la presente memoria puede comprender un agente modificador de la liberación. El agente modificador de la liberación puede ser un componente polimérico formador de película. El

componente polimérico formador de película puede comprender uno o más polímeros formadores de película. Cualquier polímero formador de película se puede usar en el componente de excipiente. El componente polimérico formador de película puede comprender un polímero formador de película insoluble en agua. El agente modificador de la liberación puede comprender un polímero acrílico, tal como polimetacrilato, ejemplificado por Eudragit RL.

5 En la presente memoria se describen composiciones y formulaciones líquidas para administración de los agentes terapéuticos que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*. La administración de los agentes terapéuticos usando las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se puede usar para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de las enfermedades infecciones que se describen en la sección *Enfermedades y Afecciones*. Las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente
10 memoria pueden comprender cualquiera de los agentes terapéuticos se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*, tales como rapamicina. Las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden comprender uno o más de un agente terapéutico. Se pueden usar otras composiciones y formulaciones líquidas, además de las que se describen de forma explícita en la presente memoria.

15 Cuando el agente terapéutico es rapamicina, las composiciones y formulaciones líquidas se pueden usar para mantener una cantidad de rapamicina en el vítreo eficaz para tratar la AMD húmeda. En un ejemplo, se cree que una formulación líquida que administra rapamicina para mantener una concentración de rapamicina de aproximadamente 10 pg/ml a aproximadamente 2 µg/ml en el vítreo durante un periodo de time se puede usar para el tratamiento de la AMD húmeda. Cuando la rapamicina está en una formulación líquida que forma una masa no dispersa, la concentración de rapamicina indicada representa la cantidad que está tratando de forma eficaz la enfermedad o
20 afección del ojo, y no está simplemente presente en forma de la masa no dispersa. En otro ejemplo, se cree que un sistema de administración que administra rapamicina para mantener una concentración de rapamicina de aproximadamente 0,01 pg/mg a aproximadamente 10 ng/mg en los tejidos coroides de la retina durante un periodo de time se puede usar para el tratamiento de la AMD húmeda. Además, son posibles otras cantidades terapéuticamente eficaces de agente terapéutico, y un experto en la técnica las puede determinar fácilmente con las enseñanzas que se proporcionan en la presente memoria.

25 Cuando el agente terapéutico es rapamicina, las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden a usar para administrar una dosis de rapamicina a un sujeto, tal como un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano. En un ejemplo, se cree que una formulación líquida que contiene una dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 4 mg se puede usar para el tratamiento de la AMD húmeda.

30 De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico en la formulación líquida comprende entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 %; o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 8 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 %; entre aproximadamente 0,05 y
35 aproximadamente 5 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 0,2 %; entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 0,3 %; entre aproximadamente 0,3 y aproximadamente 0,4 %; entre aproximadamente 0,4 y aproximadamente 0,5 %; entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 0,6 %; entre aproximadamente 0,6 y aproximadamente 0,7 %; entre aproximadamente 0,7 y aproximadamente 1 %; entre aproximadamente 1 y aproximadamente 5 %; entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 15 y
40 aproximadamente 30 %, entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; o entre aproximadamente 25 y aproximadamente 30 %.

45 El agente terapéutico en la formulación líquida puede comprender entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 1,00 % del peso total de la composición. El agente terapéutico en la formulación líquida puede comprender cualquiera de aproximadamente 0,07 %, aproximadamente 0,08 %, 0,09 %, 0,17 %, 1,38 %, 1,47 %, 2 %, 4 %, 4,84 %, o 5 % del peso total de la composición. El agente terapéutico puede ser un compuesto limus. En algunas variantes, el agente terapéutico puede ser rapamicina o un análogo o derivado de la misma que incluye los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*. En algunas variantes, el agente terapéutico es rapamicina. De acuerdo con la presente descripción, el agente terapéutico puede ser dasatinib.

50 Los expertos en la técnica, en base a las enseñanzas en la presente memoria, pueden determinar qué cantidad o concentración de un agente terapéutico dado es equivalente a una cantidad o concentración de rapamicina, por ejemplo, por administración del agente terapéutico en diversas cantidades o concentraciones a un sistema de modelo de enfermedad, tal como un sistema de modelo *in vivo* o *in vitro*, y comparando los resultados en el sistema del modelo con respecto a los resultados de diversas cantidades o concentraciones de rapamicina. Los expertos en la técnica, en base a las enseñanzas en la presente memoria también pueden determinar qué cantidad o
55 concentración de un agente terapéutico dado es equivalente alguna cantidad o concentración de rapamicina mediante la revisión de la bibliografía científica para experimentos realizados que comparan la rapamicina con otros agentes terapéuticos. Se entiende que incluso el mismo agente terapéutico puede tener un nivel de rapamicina equivalente diferente, por ejemplo, cuando se está evaluando una enfermedad o trastorno diferente, o se usa un tipo de formulación diferente. Ejemplos de referencias científicas con estudios comparativos de rapamicina y otros agentes
60 terapéuticos sobre enfermedades oculares son Ohia *et al.*, *Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits*, J. Ocul. Pharmacol. 8 (4): 295-307 (1992); Kulkarni, *Steroidal and nonsteroidal drugs in*

endotoxin-induced uveitis, J. Ocul. Pharmacol. 10 (1): 329-34 (1994); Hafizi *et al.*, *Differential effects of rapamycin, ciclosporine A, and FK506 on human coronary artery smooth muscle cell proliferation and signaling*, Vascul Pharmacol. 41 (4-5): 167-76 (2004); y Patente de Estados Unidos US 2005/0187241.

- 5 Por ejemplo, en un modelo para la AMD húmeda, si se encuentra que un agente terapéutico es aproximadamente 10 veces menos potente o eficaz que la rapamicina en el tratamiento de la AMD húmeda, una concentración de 10 ng/ml del agente terapéutico sería equivalente a una concentración de 1 ng/ml de rapamicina. O si se encuentra que un agente terapéutico es aproximadamente 10 veces menos potente o eficaz que la rapamicina en el tratamiento de la AMD húmeda, se administraría una cantidad de 10 veces del agente terapéutico con respecto a la cantidad de rapamicina.
- 10 El componente de disolvente puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 60 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %.
- 15
- 20 El componente de agente de solubilización puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15 %; o entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %.
- 25 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener una viscosidad entre 40 % y 120 % centipoise. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener una viscosidad entre 60 % y 80 % centipoise.
- Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden comprender un agente terapéutico y un componente de disolvente. El componente de disolvente puede comprender un solo disolvente o una combinación de disolventes. El componente de agente terapéutico puede comprender un solo agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos. El disolvente puede ser glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetil acetamida (DMA), dimetil formamida, glicerol formal, etoxi diglicol, trietilenglicol dimetil éter, triacetina, diacetina, aceite de maíz, citrato de acetilo y trietilo (ATC), lactato de etilo, capril glicérido poliglicolado, y butirolactona, isosórbido de dimetilo, alcohol bencílico, etanol, alcohol isopropílico, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, tales como PEG 300 y PEG 400, o propilenglicol, o una mezcla de uno o más de los mismos.
- 30
- 35 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden ser soluciones, y comprenden un agente terapéutico y un componente de disolvente. El componente de disolvente puede comprender etanol. El componente de disolvente puede comprender etanol y a polietilenglicol, tal como polietilenglicol, ejemplificado por PEG 300 o PEG 400.
- 40 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad superior a aproximadamente 250 μ l de polietilenglicol. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 μ l, no superior a aproximadamente 200 μ l, no superior a aproximadamente 150 μ l, no superior a aproximadamente 125 μ l, no superior a aproximadamente 100 μ l, no superior a aproximadamente 75 μ l, no superior a aproximadamente 50 μ l, no superior a aproximadamente 25 μ l, no superior a de aproximadamente 20 μ l, no superior a aproximadamente 15 μ l, no superior a aproximadamente 10 μ l, no superior a aproximadamente 7,5 μ l, no superior a aproximadamente 5 μ l, no superior a aproximadamente 2,5 μ l, no superior a aproximadamente 1,0 μ l, o no superior a aproximadamente 0,5 μ l de polietilenglicol. Las formulaciones que contienen polietilenglicol pueden contener, por ejemplo, PEG 300 o PEG 400.
- 45
- 50 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden ser suspensiones, y comprenden un agente terapéutico y un componente de diluyente, el componente de diluyente comprende uno o más componentes indicados en la presente memoria como disolventes o agentes de solubilización, en donde la mezcla resultante es una suspensión.
- La formulación líquida puede ser parcialmente una solución y parcialmente la suspensión.
- 55 La formulación líquida puede ser una formulación de gelificación *in situ*, y comprende un agente terapéutico y un componente de polímero, en donde el componente de polímero puede comprender una pluralidad de polímeros. En algunas variantes, la formulación líquida comprende un polímero de polimetacrilato. La formulación líquida comprende un polímero de polivinilpirrolidona.

Algunos ejemplos de formulaciones líquidas incluyen un agente o agentes terapéuticos tales como rapamicina entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 20 % en peso del total, un disolvente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso del total, un agente de solubilización tal como un tensioactivo entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso del total, con agua como el componente restante principal.

5 En algunos ejemplos, las formulaciones comprenden adicionalmente agentes estabilizantes, excipientes, adyuvantes, o antioxidantes, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 % en peso del total.

10 Una formulación líquida puede comprender hasta aproximadamente 5 % de agente terapéutico, tal, rapamicina, en peso del total; y hasta aproximadamente 99,9 % de un componente de disolvente, en peso del total. La formulación líquida puede comprender hasta aproximadamente 5 % de agente terapéutico, tal como rapamicina, en peso del total; y hasta aproximadamente 99,9 % de un componente de diluyente.

Una formulación líquida puede comprender hasta aproximadamente 5 % de agente terapéutico, tal como rapamicina, en peso del total; hasta aproximadamente 10 % de disolvente en peso del total; y hasta aproximadamente 85 % de un componente de solubilización, en peso del total. El componente de solubilización puede ser una solución acuosa de un tensioactivo.

15 Una pluralidad de componentes de polímero puede comprender, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 30 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 2,5 y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 15 %; entre aproximadamente 3 y aproximadamente 5 %; entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 8 y aproximadamente 12 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; o entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %.

20 Algunos ejemplos de formulaciones líquidas incluyen un agente o agentes terapéuticos tales como rapamicina entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 20 % en peso del total, un componente de disolvente entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 98 % en peso del total, y una pluralidad de polímeros, cuyo porcentaje combinado es de entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 15 % en peso del total. Las formulaciones pueden comprender adicionalmente agentes estabilizantes, excipientes, adyuvantes, o antioxidantes, entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 % en peso del total.

En algunas variantes, una formulación líquida puede comprender aproximadamente 4 % de agente terapéutico, tal como rapamicina, en peso del total; aproximadamente 91 % de disolvente en peso del total; y aproximadamente 5 % de componente polimérico, en peso del total.

30 En algunas variantes, la formulación líquida comprende aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400. En algunas variantes, la formulación líquida se administra mediante inyección subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.

35 En algunas variantes, la formulación líquida comprende aproximadamente 1,69 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 3,39 % (p/p) de etanol, aproximadamente 79,54 % (p/p) de PEG 400, y aproximadamente 15,38 % (p/p) de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). En algunas variantes, la formulación líquida se administra mediante inyección subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.

40 En algunas variantes, la formulación líquida comprende aproximadamente 1,47 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 2,93 % (p/p) de etanol, aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400, y aproximadamente 26,6 % (p/p) de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). En algunas variantes, la formulación líquida se administra mediante inyección subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.

45 La formulación líquida puede comprender aproximadamente 1,38 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 2,75 % (p/p) de etanol, aproximadamente 64,62 % (p/p) de PEG 400, y aproximadamente 31,25 % (p/p) de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). La formulación líquida se puede administrar mediante inyección subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.

50 En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria comprenden un agente terapéutico y un componente de disolvente. En algunas variantes, el componente de disolvente puede comprender

- un disolvente que tiene una higroscopia que es mayor o igual que la del polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunas variantes, el componente de disolvente puede comprender un disolvente que tiene una higroscopia que es mayor que la del polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunas variantes, el componente de disolvente puede comprender un disolvente que tiene una higroscopia que es aproximadamente igual a la del polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunas variantes, el componente de disolvente puede comprender un disolvente que tiene una higroscopia es menor que la del polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunas variantes, la formulación líquida es aproximadamente tan higroscópica como una formulación líquida que consiste en 2 % de rapamicina, 4 % etanol, y 94 % de PEG 400. En algunas variantes, la formulación líquida es menos higroscópica que una formulación líquida que consiste en 2 % de rapamicina, 4 % etanol, y 94 % de PEG 400.
- Los parámetros que se pueden usar para medir la higroscopia de un material incluyen la humedad relativa crítica (que se puede medir mediante "medidas de humedad" (por ejemplo, Higrómetros (es decir, Termo Higrómetro Modelo 625, fabricado por BK Precision), coeficiente de higroscopia, calores de absorción (que se pueden medir mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC)). Los expertos en la técnica encontrarán rutinario identificar disolventes que tienen una higroscopia que es igual, menor, o mayor que la del polietilenglicol 400 (PEG 400) con las enseñanzas que se proporcionan en la presente memoria.
- El componente de disolvente puede comprender un solo disolvente o una combinación de disolventes. El componente de agente terapéutico puede comprender un solo agente terapéutico o una combinación de agentes terapéuticos. El disolvente puede ser N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 400 (PEG 400), etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. El componente de disolvente puede comprender una combinación de disolventes que incluyen N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO). El componente de disolvente puede comprender una combinación de disolventes que incluyen propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), o polietilenglicol 400 (PEG 400). El componente de disolvente puede comprender una combinación de al menos dos disolventes. Los al menos dos disolventes pueden comprender un primer disolvente tal como N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO) y un segundo disolvente tal como propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), o polietilenglicol 400 (PEG 400). El componente de disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y propilenglicol (PG). El componente de disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 600 (PEG 600). El componente de disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA) y propilenglicol (PG). El componente de disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA) y polietilenglicol 400 (PEG 400). El componente de disolvente puede comprender dimetilsulfóxido (DMSO) y propilenglicol (PG). El componente de disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunas variantes, el componente de disolvente puede comprender adicionalmente etanol. En algunas variantes, el componente de disolvente puede comprender adicionalmente agua. En algunas variantes, el componente de disolvente puede tener una higroscopia que es aproximadamente igual, menor, o mayor que la del polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunas variantes, la formulación líquida se administra mediante inyección subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.
- El disolvente puede ser aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), polímeros no iónicos del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)), fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG), monolaurato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, hidroxistearato de macrogol 15, etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. El disolvente puede comprender una combinación de al menos dos disolventes. Los al menos dos disolventes pueden comprender un primer disolvente tal como aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), monolaurato de propilenglicol, dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, hidroxistearato de macrogol 15, o polímeros no iónicos del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)) y un segundo disolvente tal como monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)). El disolvente puede comprender adicionalmente etanol. El disolvente puede comprender adicionalmente agua. La formulación líquida se puede administrar por vía tópica. En algunas variantes, la formulación líquida se administra en forma de gotas oculares. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.
- El componente de disolvente puede comprender agua, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre

aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El agua puede comprender entre aproximadamente 15 y aproximadamente 30 % (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 % (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender al menos 15 % (p/p). El agua puede comprender al menos 20 % (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender al menos 25 % (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender al menos aproximadamente 5 por ciento (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender aproximadamente 16 % (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender aproximadamente 22 % (p/p). El agua puede comprender aproximadamente 28 % (p/p) de la formulación líquida. El agua puede comprender aproximadamente 83 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl of agua. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl of agua.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de agua.

El componente de disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. La NMP puede comprender entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender al menos 10 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender al menos 11 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender al menos 25 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender al menos 35 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender aproximadamente 28 % (p/p) de la formulación líquida. La NMP puede comprender aproximadamente 39 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de N-metil pirrolidona (NMP). Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de N-metil pirrolidona (NMP).

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de N-metil pirrolidona (NMP).

El componente de disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre

- aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. La DMA puede comprender entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 % (p/p) de la formulación líquida. La DMA puede comprender al menos 10 % (p/p) de la formulación líquida. La DMA puede comprender aproximadamente 15 % (p/p) de la formulación líquida. La DMA puede comprender aproximadamente 11 % (p/p) de la formulación líquida. La DMA puede comprender aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida.
- 5
- 10 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de dimetil-acetamina (DMA). Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de dimetil-acetamina (DMA).
- 15
- 20 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de dimetil-acetamina (DMA).
- 25
- El componente de disolvente puede comprender dimetilsulfóxido (DMSO), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. En algunas variantes, el DMSO comprende entre aproximadamente 10 y aproximadamente 40 % (p/p) de la formulación líquida. El DMSO puede comprender al menos 10 % (p/p) de la formulación líquida. El DMSO puede comprender al menos 11 % (p/p) de la formulación líquida. El DMSO puede comprender aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida.
- 30
- 35
- 40 De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl of dimetilsulfóxido (DMSO). En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de dimetilsulfóxido (DMSO).
- 45
- 50 Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de dimetilsulfóxido (DMSO).
- 55
- 60 El componente de disolvente puede comprender propilenglicol (PG), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre

aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El PG puede comprender entre aproximadamente 35 y aproximadamente 75 % (p/p) de la formulación líquida. El PG puede comprender al menos 35 % (p/p) de la formulación líquida. El PG puede comprender al menos 70 % (p/p) de la formulación líquida. El PG puede comprender menos de aproximadamente 90 % (p/p) de la formulación líquida. El PG puede comprender aproximadamente 39 % (p/p) de la formulación líquida. El PG puede comprender aproximadamente 74 % (p/p) de la formulación líquida.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de propilenglicol (PG). En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de propilenglicol (PG).

Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de propilenglicol (PG).

El componente de disolvente puede comprender polietilenglicol (PEG), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El PEG puede comprender entre aproximadamente 35 y aproximadamente 75 % (p/p) de la formulación líquida. El PEG puede comprender al menos 35 % (p/p) de la formulación líquida. El PEG puede comprender menos de aproximadamente 90 % (p/p) de la formulación líquida. El PEG puede comprender aproximadamente 39 % (p/p) de la formulación líquida. El PEG puede comprender aproximadamente 74 % (p/p) de la formulación líquida. El PEG puede comprender aproximadamente 80 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el PEG es polietilenglicol 400. El PEG puede ser polietilenglicol 600.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de polietilenglicol. En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de polietilenglicol. En algunas variantes, el PEG es polietilenglicol 400. El PEG puede ser polietilenglicol 600.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de polietilenglicol. En algunas variantes, el PEG es polietilenglicol 400. El PEG puede ser polietilenglicol 600.

El componente de disolvente puede comprender etanol, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre

aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. En algunas variantes, el etanol comprende menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el etanol comprende menos de aproximadamente 5 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el etanol comprende menos de aproximadamente 1 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el etanol comprende menos de aproximadamente 0,5 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el etanol comprende aproximadamente 5 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el etanol comprende aproximadamente 2,9 % (p/p) de la formulación líquida. En algunas variantes, el etanol comprende aproximadamente 0,35 % (p/p) de la formulación líquida.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de etanol. En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de etanol.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de etanol.

El componente de disolvente puede comprender aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)) puede comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. El aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)) puede comprender aproximadamente 8,35 % (p/p) de la formulación líquida. El aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)) puede comprender aproximadamente 7,18 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)). Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)).

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)).

El componente de disolvente puede comprender monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. Los monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)) pueden comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. Los monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)) pueden comprender aproximadamente 9,47 % (p/p) de la formulación líquida. Los monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)) pueden comprender aproximadamente 8,37 % (p/p) de la formulación líquida. Los monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)) pueden comprender aproximadamente 8,15 % (p/p) de la formulación líquida. Los monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)) pueden comprender aproximadamente 6,81 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)). En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)).

Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)).

El componente de disolvente puede comprender polímeros no iónicos del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)) puede comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. El polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)) puede comprender aproximadamente 8,12 % (p/p) de la formulación líquida. El polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)) puede comprender aproximadamente 6,81 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)). Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)).

Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)).

El componente de disolvente puede comprender fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG), por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. La fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG) puede comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. La fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG) puede comprender menos de aproximadamente 5 % (p/p) de la formulación líquida. La fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG) puede comprender aproximadamente 3,12 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG). En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG).

Por ejemplo, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria contienen una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG).

El componente de disolvente puede comprender monolaurato de propilenglicol, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El monolaurato de propilenglicol puede comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. El monolaurato de propilenglicol puede comprender menos de aproximadamente 5 % (p/p) de la formulación líquida. El monolaurato de propilenglicol puede comprender aproximadamente 3,12 % (p/p) de la formulación líquida.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de monolaurato de propilenglicol. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl

de monolaurato de propilenglicol.

5 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de monolaurato de propilenglicol.

10 El componente de disolvente puede comprender dicaprilato/dicaprato de propilenglicol, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El dicaprilato/dicaprato de propilenglicol puede comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. El dicaprilato/dicaprato de propilenglicol puede comprender menos de aproximadamente 5 % (p/p) de la formulación líquida. El dicaprilato/dicaprato de propilenglicol puede comprender aproximadamente 3,12 % (p/p) de la formulación líquida.

25 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de dicaprilato/dicaprato de propilenglicol. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de dicaprilato/dicaprato de propilenglicol.

35 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de dicaprilato/dicaprato de propilenglicol.

40 El componente de disolvente puede comprender hidroxistearato de macrogol 15, por ejemplo, entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 99,9 % del peso total de la composición; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 99 %; entre aproximadamente 25 y aproximadamente 55 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 50 %; o entre aproximadamente 35 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 10 %; entre aproximadamente 10 y aproximadamente 20 %; entre aproximadamente 20 y aproximadamente 30 %; entre aproximadamente 30 y aproximadamente 40 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 40 y aproximadamente 45 %; entre aproximadamente 45 y aproximadamente 50 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 60 %; entre aproximadamente 50 y aproximadamente 70 %; entre aproximadamente 70 y aproximadamente 80 %; entre aproximadamente 80 y aproximadamente 90 %; o entre aproximadamente 90 y aproximadamente 100 %. El hidroxistearato de macrogol 15 puede comprender menos de aproximadamente 10 % (p/p) de la formulación líquida. El hidroxistearato de macrogol 15 puede comprender menos de aproximadamente 5 % (p/p) de la formulación líquida. El hidroxistearato de macrogol 15 puede comprender aproximadamente 3,12 % (p/p) de la formulación líquida.

55 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl de hidroxistearato de macrogol 15. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 µl, no superior a aproximadamente 200 µl, no superior a aproximadamente 150 µl, no superior a aproximadamente 125 µl, no superior a aproximadamente 100 µl, no superior a aproximadamente 75 µl, no superior a aproximadamente 50 µl, no superior a aproximadamente 25 µl, no superior a de aproximadamente 20 µl, no superior a aproximadamente 15 µl, no superior a aproximadamente 10 µl, no superior a aproximadamente 7,5 µl, no superior a aproximadamente 5 µl, no superior a aproximadamente 2,5 µl, no superior a aproximadamente 1,0 µl, o no superior a aproximadamente 0,5 µl de hidroxistearato de macrogol 15.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden contener una cantidad no superior a aproximadamente 250 mg, no superior a aproximadamente 200 mg, no superior a aproximadamente 150 mg, no superior a aproximadamente 125 mg, no superior a aproximadamente 100 mg, no superior a aproximadamente 75 mg, no superior a aproximadamente 50 mg, no superior a aproximadamente 25 mg, no superior a aproximadamente 20 mg, no superior a aproximadamente 15 mg, no superior a aproximadamente 10 mg, no superior a aproximadamente 7,5 mg, no superior a aproximadamente 5 mg, no superior a aproximadamente 2,5 mg, no superior a aproximadamente 1,0 mg, o no superior a aproximadamente 0,5 mg de hidroxistearato de macrogol 15.

La formulación líquida puede contener un componente de disolvente que comprende aproximadamente 10,5 % de NMP, aproximadamente 73,7 % de propilenglicol, y aproximadamente 15,8 % de agua. La formulación líquida puede contener un componente de disolvente que comprende aproximadamente 38,9 % de NMP, aproximadamente 38,9 % de propilenglicol, y aproximadamente 22,2 % de agua. La formulación líquida puede contener un componente de disolvente que comprende aproximadamente 10,5 % de NMP, aproximadamente 73,7 % de PEG600, y aproximadamente 15,8 % de agua. La formulación líquida puede contener un componente de disolvente que comprende aproximadamente 10,5 % de DMA, aproximadamente 73,7 % de propilenglicol, y aproximadamente 15,8 % de agua. La formulación líquida puede contener un componente de disolvente que comprende aproximadamente 10,5 % de DMSO, aproximadamente 73,7 % de propilenglicol, y aproximadamente 15,8 % de agua. La formulación líquida puede contener un componente de disolvente que comprende aproximadamente 27,9 % de NMP, aproximadamente 39 % de PEG 400, y aproximadamente 28,4 % de agua. La formulación líquida puede contener adicionalmente un agente terapéutico. El agente terapéutico puede ser menor o igual que aproximadamente 5 % del peso total de la formulación líquida. El agente terapéutico puede ser inferior a cualquiera de aproximadamente 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, o 1 % del peso total de la formulación líquida. La formulación líquida se puede administrar mediante inyección subconjuntival, subtenoniana, y/o intravítrea. En algunas variantes, la formulación líquida se usa para tratar o prevenir una enfermedad ocular. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD húmeda. En algunas variantes, la enfermedad ocular es la AMD seca. La enfermedad ocular puede ser edema macular.

La formulación líquida puede contener aproximadamente 8,35 % de aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), aproximadamente 8,37 % de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), aproximadamente 0,07 % de agente terapéutico, y aproximadamente 83,21 % de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). La formulación líquida puede contener aproximadamente 8,15 % de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), aproximadamente 8,12 % de polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)), aproximadamente 0,09 % de agente terapéutico, aproximadamente 0,35 % de Etanol, y aproximadamente 83,29 % de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). La formulación líquida puede contener aproximadamente 6,81 % de polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)), aproximadamente 6,81 % de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), aproximadamente 0,08 % de agente terapéutico, aproximadamente 3,12 % de fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG), y aproximadamente 83,21 % de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). La formulación líquida puede contener aproximadamente 7,18 % de aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), aproximadamente 9,47 % de monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), aproximadamente 0,17 % de agente terapéutico, y aproximadamente 83,18 % de líquido acuoso (por ejemplo, agua o solución salina). El agente terapéutico puede ser rapamicina. El agente terapéutico puede ser dasatinib. La formulación líquida se puede administrar por vía tópica. La formulación líquida se puede administrar en forma de gotas oculares. La formulación líquida se puede usar para tratar o prevenir una enfermedad ocular. La enfermedad ocular puede ser la AMD húmeda. La enfermedad ocular puede ser la AMD seca. De acuerdo con la presente descripción, la enfermedad ocular puede ser edema macular.

En algunas variantes, cualquiera de las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se puede diluir. En algunas variantes, la formulación líquida se puede diluir a cualquier factor de dilución de aproximadamente 5, aproximadamente 4, aproximadamente 3, aproximadamente 2, aproximadamente 1,9, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,2, aproximadamente 1,1. En algunas variantes, la formulación líquida se diluye con un factor de dilución de 1,5. En algunas variantes, la formulación líquida se diluye con un factor de dilución de aproximadamente 1,4. En algunas variantes, la formulación líquida se diluye con un líquido acuoso (tal como agua o solución salina). En algunas variantes, la formulación líquida se diluye con solución salina. En algunas variantes, la formulación líquida se diluye con agua. El factor de dilución, como se emplea en la presente memoria, se refiere al volumen total final de la formulación líquida diluida dividido entre el volumen total de la formulación líquida sin diluir añadida para preparar la dilución. Por ejemplo, se obtendría una dilución de 1,5 veces si se añadieran 500 µl de una formulación líquida sin diluir a 250 µl de solución salina para dar como resultado un volumen total final de la formulación líquida diluida de 750 µl (750 µl de volumen total final de la formulación líquida diluida/500 µl del volumen total de la formulación líquida sin diluir = 1,5). En algunas variantes, la dilución es una solución. En algunas variantes, la solución es una solución transparente. En algunas variantes, la dilución es una suspensión. En algunas variantes, la suspensión es una suspensión turbia. En algunas variantes, la dilución se prepara antes de la distribución al paciente o médico. En algunas variantes, la dilución la prepara el paciente o el médico. En algunas variantes, la dilución se prepara antes de la administración. En algunas variantes, se administra al sujeto toda la formulación

líquida diluida. En algunas variantes, se administra al sujeto una porción de la formulación líquida diluida. En algunas variantes, se administra al sujeto una porción de la formulación líquida diluida igual al volumen de la formulación líquida sin diluir.

5 Se prepararon algunos ejemplos y variantes de las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria y se enumeran en la Tabla 1. Dependiendo de su tipo, las formulaciones enumeradas se indican como una o más de soluciones ("S"), suspensiones ("SP"), emulsiones ("E") o gelificación *in situ* ("ISG"). El tamaño medio de partícula se indica para algunas de las suspensiones. Tal como se describe en la presente memoria, algunas formulaciones líquidas forman una masa no dispersa, por ejemplo, después de la inyección en un entorno acuoso tal como el vítreo de un ojo. Para esas formulaciones inyectadas en el vítreo de un ojo de conejo, la columna en el lado derecho de la
10 Tabla 1 indica si se formó o no una masa no dispersa (NDM) después de inyectar un volumen específico en el vítreo del ojo del conejo.

Formulaciones líquidas que forman una masa no dispersa

15 Una clase de formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria forma una masa no dispersa cuando se coloca en un medio acuoso. Como se emplea en la presente memoria, una "masa no dispersa" se refiere a la estructura formada o la forma supuesta cuando la formulación líquida se coloca en un entorno, con respecto al entorno en que se coloca.

20 Generalmente, una masa no dispersa de una formulación líquida es cualquier situación distinta de una distribución homogénea de la formulación líquida en el medio circundante. Por ejemplo, la masa no dispersa se puede indicar mediante inspección visual de la formulación líquida administrada y caracterizando su aspecto con respecto al medio circundante.

De acuerdo con la presente descripción, el medio acuoso puede ser agua. El agua puede ser desionizada, destilada, estéril, o a agua corriente, tal como agua corriente disponible en el lugar de trabajo de MacuSight en Union City, California.

25 De acuerdo con la presente descripción, el medio acuoso puede ser un medio acuoso de un sujeto. El medio acuoso puede ser un medio acuoso del ojo de un sujeto, tal como el vítreo de un ojo de un sujeto. El sujeto puede ser un sujeto humano. El sujeto puede ser un conejo.

La formulación líquida puede formar una masa no dispersa cuando se expone a una temperatura o intervalos de temperatura determinados, tal como temperatura ambiente, aproximadamente temperatura ambiente, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 37 °C, o aproximadamente la temperatura del medio acuoso del sujeto.

30 La formulación líquida puede formar una masa no dispersa cuando se expone a un determinado pH o intervalo de pH, tal como un pH entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8.

La masa no dispersa puede comprender un gel o una sustancia similar a un gel.

La masa no dispersa puede comprender una matriz polimérica. La masa no dispersa puede comprender una matriz polimérica en que se dispersa un agente terapéutico.

35 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria por lo general pueden tener cualquier geometría o forma después de la administración a un sujeto o al ojo de un sujeto, tal como un sujeto humano. La masa no dispersa puede tener entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. La masa no dispersa puede tener entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mm. Las formulaciones líquidas que forman masas no dispersas pueden aparecer, por ejemplo, como una masa esférica compacta cuando se administran al vítreo. En
40 algunos ejemplos, la formulación líquida puede aparecer como una masa no dispersa con respecto al medio circundante, en donde la masa no dispersa se define menos claramente y la geometría es más amorfa que esférica.

45 Las formulaciones líquidas que forman masas no dispersas que se describen en la presente memoria pueden formar una masa no dispersa inmediatamente después de la colocación en el medio o la masa no dispersa se puede formar durante algún periodo de tiempo después de la colocación de la formulación líquida. En algunas variantes la masa no dispersa se forma durante el transcurso de aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 días. En algunas variantes, la masa no dispersa se forma durante el transcurso de aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, o aproximadamente 3 semanas.

50 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria que forman una masa no dispersa pueden aparecer como una masa no dispersa semicontigua o semisólida lechosa o de color blanquecino con respecto al medio en que se coloca.

Una formulación líquida que se describe en la presente memoria forma una masa no dispersa que tiene la forma de un depósito sólido cuando la formulación se inyecta en cualquiera o todos de agua, el vítreo de un ojo de conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Una formulación líquida que se describe en la presente

- 5 memoria forma una masa no dispersa que tiene la forma de un semisólido cuando la formulación se inyecta en cualquiera o en todos de agua, el vítreo de un ojo de conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Una formulación líquida que se describe en la presente memoria forma una masa no dispersa que tiene la forma de una matriz polimérica cuando la formulación se inyecta en cualquiera o todos de agua, el vítreo de un ojo de conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Una formulación líquida que se describe en la presente memoria forma una masa no dispersa que tiene la forma de un gel, un hidrogel, o una sustancia similar a un gel cuando la formulación se inyecta en cualquiera o todos de agua, el vítreo de un ojo de conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo.
- 10 En algunos ejemplos que se describen en la presente memoria, la formulación líquida forma una masa no dispersa con respecto a un medio circundante en que el medio circundante es acuoso. Un "medio acuoso" o un "entorno acuoso" es uno que contiene al menos aproximadamente 50 % de agua. Ejemplos de medios acuosos incluyen agua, el vítreo, fluido extracelular, conjuntiva, esclerótica, entre la esclerótica y la conjuntiva, humor acuoso, fluido gástrico, y cualquier tejido o fluido corporal que comprenda al menos aproximadamente 50 % de agua. Los medios acuosos incluyen estructuras de gel, tales como la conjuntiva y la esclerótica.
- 15 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden formar una masa no dispersa cuando un volumen de ensayo de la formulación líquida se coloca en el vítreo de un ojo de conejo. El volumen de ensayo se puede administrar a un ojo de conejo, y el volumen de ensayo es igual al volumen de la formulación líquida administrada a un ojo de un sujeto, tal como un ojo de un sujeto humano.
- 20 El volumen de ensayo administrado a un ojo de conejo puede ser igual al volumen administrado al ojo del sujeto multiplicado por un factor de escala, y el factor de escala es igual al volumen medio de un ojo de conejo dividido por el volumen medio de un ojo de un sujeto. El "volumen medio" de un ojo, como se emplea en la presente memoria, se refiere al volumen medio de un ojo de un miembro de una era similar de las especies en consideración general, en oposición con el volumen medio de cualquier ojo de un individuo en particular.
- 25 El volumen de ensayo administrado al ojo de conejo puede ser entre aproximadamente 10 μ l y aproximadamente 50 μ l. El volumen de ensayo administrado al ojo de conejo puede ser entre aproximadamente 1 μ l y aproximadamente 30 μ l. El volumen de ensayo administrado al ojo de conejo puede ser entre aproximadamente 50 μ l y aproximadamente 100 μ l. El volumen de ensayo administrado al ojo de conejo puede ser entre aproximadamente 25 μ l y aproximadamente 75 μ l. El volumen de ensayo administrado al ojo de conejo puede ser aproximadamente 30 μ l.
- 30 La formulación líquida que forma una masa no dispersa cuando se colocan en medio, puede comprender un agente o agentes terapéuticos con una concentración entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 10 % en peso del total, y un disolvente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 99 % en peso del total. Además, la formulación puede comprender un agente de solubilización tal como un tensioactivo. Además, la formulación líquida puede comprender un agente estabilizante, excipiente, adyuvante, o antioxidante, etc., entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 % en peso del total. El agente terapéutico puede ser aproximadamente 5 % en peso del total, y el componente de disolvente es aproximadamente 95 % en peso del total.
- 35 Se puede determinar si una formulación líquida presenta una masa no dispersa con respecto a un medio circundante cuando está presente en un sujeto, tal como un sujeto humano o el ojo de un sujeto, por ejemplo, mezclando un agente terapéutico con un disolvente, administrándolo al vítreo de un ojo de un sujeto, tal como un sujeto humano, y comparando la formulación líquida con el medio circundante.
- 40 Una formulación líquida que se pueden usar para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de las enfermedades y afecciones de un sujeto, tal como un sujeto humano, es una formulación líquida que forma una masa no dispersa cuando se coloca en el vítreo de un ojo de conejo. Cuando se usa para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la enfermedad o afección del sujeto, la formulación líquida se administra al sujeto. La formulación líquida puede formar o no una masa no dispersa en el sujeto. Una formulación líquida que se describe en la presente memoria forma una masa no dispersa cuando se administra a un sujeto y forma una masa no dispersa cuando se administra a un ojo de conejo.
- 45 Sin quedar ligado por la teoría, se cree que la baja solubilidad de la rapamicina en el vítreo contribuye a la formación de una masa no dispersa mediante algunas formulaciones líquidas que contienen rapamicina que se describen en la presente memoria. El vítreo es un gel claro compuesto casi totalmente por agua (hasta 99 %). Sin quedar ligado por la teoría, se cree que a medida que la rapamicina en una formulación inyectada entra en contacto con el vítreo, la rapamicina precipita.
- 50 Sin quedar ligado por la teoría, los factores que se cree que afectan a la formación y a la geometría de una masa no dispersa incluyen la concentración de rapamicina en la formulación, la viscosidad de la formulación, contenido de etanol de la formulación, y el volumen de inyección. Se cree que el mantenimiento de una concentración local de rapamicina más elevada después de la inyección de la formulación favorece la formación de una masa no dispersa, en oposición a una concentración local de rapamicina más baja después de la inyección de la formulación. A medida que el volumen aumenta para una dosis dada, la formación de una masa no dispersa se puede hacer menos favorable. La formación de una masa no dispersa se puede hacer más favorable a medida que aumenta la
- 55

concentración de rapamicina y/o a medida que aumenta la viscosidad. El contenido de etanol afecta tanto a la solubilidad de la rapamicina en la formulación como a la viscosidad de la formulación.

5 En una comparación, 100 µl de una solución de rapamicina al 0,4 %, etanol al 4,0 %, y PEG 400 al 95,6 % (una dosis de 400 µg) no formaron una masa no dispersa después de la inyección en un ojo de conejo. Por el contrario, 20 µl de una solución de rapamicina al 2,00 %, etanol al 4,0 %, y PEG 400 al 94 % (también una dosis de 400 µg) formaron una masa no dispersa esférica compacta después de la inyección en un ojo de conejo.

10 Sin quedar ligado por la teoría, en el último ejemplo, se tiene la hipótesis de que la formación de la masa no dispersa se produce tal como se representa en las Figuras 1A-1C y se describe como sigue a continuación. Después de la inyección, debido a su viscosidad, la formulación líquida formó un glóbulo esférico 100 dentro del vítreo 110. A continuación, el etanol se difundió fuera de este glóbulo, dando como resultado una precipitación localizada 120 de la rapamicina dentro del lóbulo. Por último, el polietilenglicol también se difundió fuera del glóbulo para dejar una masa de rapamicina no dispersa compacta, sólida 130.

15 La masas no dispersas que se describen en la presente memoria pueden consistir en al menos aproximadamente 20 %, al menos aproximadamente 30 %, al menos aproximadamente 40 %, al menos aproximadamente 50 %, al menos aproximadamente 60 %, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80 %, al menos aproximadamente 90 %, o al menos aproximadamente 95 % en volumen de agente terapéutico cuando se inyectan en el vítreo de un ojo de conejo.

20 Después de la formación de una masa no dispersa que comprende rapamicina, por ejemplo, el fármaco se puede administrar de forma continua a aproximadamente una velocidad constante durante un periodo de tiempo prolongado. Sin quedar ligado por la teoría, se cree que la administración de rapamicina a partir de una masa no dispersa en el vítreo depende de la disolución de la rapamicina en el vítreo, que depende a su vez de la eliminación del fármaco desde el vítreo a otros tejidos. Sin quedar ligado por la teoría, se cree que este proceso de liberación mantiene una concentración de rapamicina en estado estacionario en el vítreo.

25 La formación de una masa no dispersa puede reducir la toxicidad de la formulación líquida inyectada en comparación con una dosis equivalente que no formaba una masa no dispersa. En alternativas en que una formulación líquida inyectada en el vítreo no forma una masa no dispersa, el fármaco (por ejemplo, rapamicina) parece que se dispersa en el cuerpo vítreo. Esto puede interferir con la visión.

30 Las formulaciones líquidas que son suspensiones pueden formar una masa no dispersa después de inyección en el vítreo. La formación de una masa no dispersa a partir de una suspensión inyectada se puede hacer más favorable a medida que aumenta el tamaño de partícula de la suspensión.

De acuerdo con la presente descripción, se cree que las formulaciones líquidas formarán una masa no dispersa observable visualmente cuando se inyectan en el ojo de un sujeto, tal como un sujeto humano.

35 Se cree que las formulaciones líquidas forman masas no dispersas cuando se inyectan por vía subconjuntival. Se cree que cuando la formulación líquida se administra por vía subconjuntival puede formar un depósito en el tejido esclerótico. Es decir, se cree que el agente terapéutico se absorbe en la esclerótica cerca del sitio de inyección y forma una concentración local del fármaco en la esclerótica.

Formulaciones de Gelificación *In situ*

40 En la presente memoria se describen formulaciones líquidas que forman masas no dispersas que forman un gel o una sustancia similar a un gel cuando se colocan en un medio acuoso. La masa no dispersa puede comprender un gel; en algunas variantes el gel es un hidrogel.

45 Una "formulación de gelificación *in situ*", como se emplea en la presente memoria, se refiere a una formulación líquida que forma una masa no dispersa similar a un gel cuando la formulación líquida se coloca en un medio acuoso, tal como agua, el vítreo de un ojo de conejo, y entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Una formulación de gelificación *in situ* puede formar una masa no dispersa similar a un gel cuando se coloca en agua corriente.

50 La formulación de gelificación *in situ* puede ser una suspensión antes de la colocación en un medio acuoso, y forma un gel *in situ* después de la colocación en un medio acuoso. La formulación de gelificación *in situ* puede ser una solución antes de la colocación en un medio acuoso, y forma un gel *in situ* después de la colocación en un medio acuoso. La formulación de gelificación *in situ* puede ser una emulsión antes de la colocación en un medio acuoso, y forma un gel *in situ* después de la colocación en un medio acuoso. En algunas alternativas, se forma una masa no dispersa similar a un gel después de la colocación de la formulación de gelificación *in situ* en un medio acuoso, tal como agua, el vítreo, o entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo. El gel *in situ* puede estar formado por una matriz polimérica. Un agente terapéutico se puede dispersar en la matriz polimérica.

55 En la presente memoria se describen formulaciones de gelificación *in situ* que se pueden usar para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de las enfermedades y afecciones de un sujeto tal como un sujeto

humano. Cuando se usa para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la enfermedad o afección del sujeto, la formulación de gelificación *in situ* se administra al sujeto. Una formulación líquida que se describe en la presente memoria comprende una formulación de gelificación *in situ* que forma una masa no dispersa cuando se administra a un sujeto y forma una masa no dispersa cuando se administran a un ojo de conejo.

5 En algunos ejemplos, la formulación de gelificación *in situ* puede comprender uno o más polímeros. En la presente memoria se describen diversos tipos de polímeros, incluyendo polímeros que son disolventes, polímeros que son agentes de solubilización, polímeros que son agentes para modificar la administración, polímeros que son agentes estabilizantes, etc. En algunas variantes, se usa cualquier combinación de polímeros en donde los polímeros cuando se combinan con el agente terapéutico forman cualquiera o todos de una masa no dispersa, un gel, un hidrogel, o
10 matriz polimérica cuando se coloca en un medio acuoso, tal como agua, el vítreo, o entre la esclerótica y la conjuntiva.

La formulación de gelificación *in situ* puede proporcionar una liberación prolongada de agentes terapéuticos a un sujeto cuando se administra al sujeto.

15 La formulación líquida puede comprender un agente terapéutico y una pluralidad de polímeros, en donde uno de los polímeros es un polimetacrilato. Los polimetacrilatos se conocen con diversos nombres y están disponibles en diversas preparaciones, tales como metacrilatos poliméricos, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1), dispersión de copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (1:1) al 30 por ciento, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:1), copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metilo (1:2), polímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo 1:1, dispersión de polímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo a 1:1 al 30 por ciento, polímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo a 1:1, polímero de ácido metacrílico y metacrilato de metilo 1:2, USPNF: copolímero de metacrílico amonio, copolímero de ácido metacrílico, dispersión de copolímero de ácido metacrílico.

20 En algunos ejemplos, uno de los polímeros es polivinilpirrolidona. La polivinilpirrolidona se conoce con diversos nombres y está disponible en diversas preparaciones, tales como povidona, povidonum, kollidon; plasdone; poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etilenol]; polividona; PVP; polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona, y homopolímero de 1-Etenil-2-pirrolidinona.
25

Una formulación líquida que se describe en la presente memoria comprende un agente terapéutico y un componente de disolvente. El componente de disolvente puede comprender un solo disolvente o una combinación de disolventes.

30 En algunos ejemplos, el disolvente es glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, etanol, alcohol isopropílico, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, tales como PEG 300 y PEG 400, o propilenglicol, o una mezcla de uno o más de los mismos.

En algunas variantes, el disolvente es polietilenglicol. El polietilenglicol se conoce con diversos nombres y está disponible en diversas preparaciones (por ejemplo, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogela, breox PEG; carbowax; carbowax sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; polioxietilenglicol, y α -Hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodiilo)).

35 **Composiciones y formulaciones líquidas para administración de agentes terapéuticos**

Las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden usar para administrar cantidades de los agentes terapéuticos eficaces para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de las enfermedades y afecciones que se describen en la sección *Enfermedades y Afecciones*. En algunas variantes, las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria administran uno o
40 más agentes terapéuticos durante un período de tiempo prolongado.

Una "cantidad eficaz", que también se denomina en la presente memoria una "cantidad terapéuticamente eficaz", de un agente terapéutico para administración como se describe en la presente memoria es esa cantidad del agente terapéutico que proporciona el efecto terapéutico buscado cuando se administra al sujeto, tal como un sujeto humano. El logro de diferentes efectos terapéuticos puede requerir diferentes cantidades eficaces de agente terapéutico. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico usada para prevenir una enfermedad o afección puede ser diferente de la cantidad terapéuticamente eficaz usada para tratar, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la enfermedad o afección. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de la edad, peso, y otras condiciones de salud del sujeto tal como lo saben bien los expertos en la enfermedad o afección que se está dirigiendo. Por lo tanto, la cantidad terapéuticamente eficaz puede no ser la misma en cada sujeto al que se administra el agente terapéutico.
45
50

En la presente memoria, una cantidad eficaz de un agente terapéutico para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de una enfermedad o afección específica también se denomina cantidad de agente terapéutico eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la enfermedad o afección.

55 Para determinar si un nivel de agente terapéutico es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de las enfermedades y afecciones que se describen en la sección *Enfermedades y Afecciones*, las formulaciones líquidas se pueden administrar en modelos animales para las

enfermedades o afecciones de interés, y se pueden observar los efectos. Además, se pueden realizar ensayos clínicos en seres humanos de clasificación de la dosis para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico.

5 Generalmente, el agente terapéutico se puede formular en cualquier composición o formulación líquida capaz de administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico a un sujeto o al ojo de un sujeto para el periodo de administración requerido. Las composiciones incluyen formulaciones líquidas.

Solubilización de agentes terapéuticos

10 Una composición o formulación líquida que se puede usar es una composición o formulación líquida en que el agente terapéutico se disuelve en un componente de disolvente. Generalmente, se puede usar cualquier disolvente que tiene el efecto deseado en que se disuelve el agente terapéutico. De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente es acuoso. En algunos ejemplos el disolvente es no acuoso. Un "disolvente acuoso" es un disolvente que contiene al menos aproximadamente 50 % de agua.

15 Generalmente, se puede usar cualquier concentración de agente terapéutico solubilizado que tiene el efecto deseado. El componente de disolvente puede ser un solo disolvente o puede ser una mezcla de disolventes. El componente de disolvente puede ser un solo disolvente o puede ser una mezcla de disolventes. Los disolventes y tipos de soluciones son bien conocidos por los expertos en dichas tecnologías de administración de fármacos. Véase por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima Edición Lippincott Williams y Wilkins; 20ª edición (15 de diciembre de 2000); Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems de Ansel, Octava Edición, Lippincott Williams y Wilkins (agosto de 2004); Handbook Of Pharmaceutical Excipients 2003, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, USA y Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido; y Strickley, solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, Vol. 21, N° 2, febrero de 2004.

Como se ha indicado anteriormente, algunos disolventes también pueden servir como agentes de solubilización.

25 Los disolventes a modo de ejemplo que se pueden usar incluyen DMSO, etanol, metanol, alcohol isopropílico; aceite de ricino, propilenglicol, glicerina, polisorbato 80, alcohol bencílico, dimetil acetamida (DMA), dimetil formamida (DMF), triacetina, diacetina, aceite de maíz, citrato de acetilo y trietilo (ATC), lactato de etilo, glicerol formal, etoxi diglicol (Transcutol, Gattefosse), trietilenglicol dimetil éter (Triglyme), dimetil isosórbido (DMI), y butirolactona, N-Metil-2-pirrolidinona (NMP), polietilenglicol de diversos pesos moleculares, tales como PEG 300 y PEG 400, y glicérido de caprilo poliglicolado (Labrasol, Gattefosse), combinaciones de uno o más de los anteriores, o análogos o derivados de uno cualquiera o más de los anteriores.

30 En algunas variantes, el disolvente es un polietilenglicol. El polietilenglicol se conoce con diversos nombres y está disponible en diversas preparaciones (por ejemplo, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogela, breox PEG; carbowax; carbowax sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; polioxietilenglicol, y α -Hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanodiilo)).

En algunas variantes el polietilenglicol es un PEG líquido, y es uno o más de PEG 300 o PEG 400.

35 Otros disolventes pueden incluir una cantidad de un ácido graso C_6 - C_{24} suficiente para solubilizar un agente terapéutico.

40 Además, se pueden usar disolventes fosfolípidos, tales como lecitina, fosfatidilcolina, o una mezcla de diversos diglicéridos de ácidos esteárico, palmítico, y oleico, unidos al éster de colina del ácido fosfórico; fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol(DMPG).

45 Ejemplos adicionales de disolventes incluyen, por ejemplo, componentes tales como alcoholes, propilenglicol, polietilenglicol de diversos pesos moleculares, ésteres de propilenglicol, propilenglicol esterificado con ácidos grasos tales como oleico, esteárico, palmítico, cáprico, linoleico, etc.; mono-, di-, o triglicéridos de cadena media, ácidos grasos de cadena larga, aceites de origen natural, y una mezcla de los mismos. Los componentes oleosos para el sistema de disolvente incluyen aceites disponibles en el mercado así como aceites de origen natural. Además, los aceites pueden ser aceites vegetales o aceites minerales. Los aceites se pueden caracterizar como aceites de superficie no activa, que por lo general no tienen valor de equilibrio hidrófilo lipófilo. Sustancias disponibles en el mercado a modo de ejemplo que comprenden triglicéridos de cadena media incluyen Captex 100, Captex 300, Captex 355, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829, y Dynacerin 660. Las composiciones de éster de propilenglicol que están disponibles en el mercado incluyen Captex 200 y Miglyol 840, y similares. El producto comercial, Capmul MCM, comprende una de muchas posibles mezclas de cadena media que comprenden monoglicéridos y diglicéridos.

55 Otros disolventes incluyen aceites de origen natural tales como aceite de menta, y aceites de semillas. Los aceites naturales a modo de ejemplo incluyen ácido oleico, aceite de ricino, aceite de semilla de cártamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de semilla de girasol, aceite de sésamo, y aceite de cacahuete. También se pueden usar ácidos grasos de soja. Ejemplos de disolventes no acuosos totalmente saturados incluyen ésteres de ácidos grasos

- de cadena media a larga (tales como triglicéridos de ácidos grasos con una longitud de cadena de aproximadamente C₆ a aproximadamente C₂₄). También se puede usar aceite de soja hidrogenado y otros aceites vegetales. Las mezclas de ácidos grasos se pueden dividir en aceite natural (por ejemplo aceite de coco, aceite de nuez de palmera, aceite de babasú, o similares) y refinado. Se pueden usar triglicéridos de cadena media (de aproximadamente C₈ a aproximadamente C₁₂), tales como triglicéridos caprílicos/cápricos derivados de aceite de coco o de aceite de semilla de palma. También se pueden usar mono- y diglicéridos de cadena media. Otros disolventes no acuosos totalmente saturados incluyen aceite de coco saturado (que por lo general incluye una mezcla de ácidos laúrico, mirístico, palmítico, cáprico y caproico), incluyendo los comercializados con el nombre Miglyol™ de Huls y que llevan las denominaciones comerciales 810, 812, 829 y 840. También se mencionan los productos NeoBee™ comercializados por Drew Chemicals. Los disolventes no acuosos incluyen miristato de isopropilo. Ejemplos de aceites sintéticos incluyen triglicéridos y diésteres de propilenglicol de ácidos grasos saturados o insaturados que tienen de 6 a 24 átomos de carbono tales como, por ejemplo ácido hexanoico, ácidos octanoico (caprílico), nonanoico (pelargónico), decanoico (cáprico), undecanoico, laúrico, tridecanoico, tetradecanoico (mirístico), pentadecanoico, hexadecanoico (palmítico), heptadecanoico, octadecanoico (esteárico), nonadecanoico, heptadecanoico, eicosanoico, heneicosanoico, docosanoico y lignocérico, y similares. Ejemplos de ácidos carboxílicos insaturados incluyen ácidos oleico, linoleico y linoléico, y similares. El disolvente no acuoso puede comprender los ésteres de mono-, di- y triglicérido de ácidos grasos o mono- o diésteres de glicéridos mixtos y/o propilenglicol en donde al menos una molécula de glicerol se ha esterificado con ácidos grasos de longitud de átomos de carbono variable. Un ejemplo de un "no aceite" útil como un disolvente es el polietilenglicol.
- Los aceites vegetales a modo de ejemplo incluyen aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de coco fraccionado, aceite de cacahuete, aceite de girasol, aceite de cártamo, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de nuez de palma, aceite de babasú, aceite de hayuco, aceite de linaza, aceite de colza y similares. Además, se pueden usar mono-, di-, y triglicéridos de aceites vegetales, incluyendo los de maíz.
- Además, como un disolvente se puede usar polivinil pirrolidona (PVP), reticulada o no. Disolventes adicionales incluyen ácidos grasos C₆-C₂₄, ácido oleico, Imwitor 742, Capmul, F68, F68 (Lutrol), PLURONICS tales como PLURONICS F108, F127, y F68, Poloxámeros, Jeffamines), Tetronics, F127; ciclodextrinas tales como α-ciclodextrina, β-ciclodextrina, hidroxipropil-β-ciclodextrina, sulfobutiléter-β-ciclodextrina (Captisol); CMC, polisorbitán 20, Cavitron, polietilenglicol de diversos pesos moleculares tales como PEG 300 y PEG 400.
- Además, se pueden usar como disolventes cera de abejas y *d*-α-tocoferol (Vitamina E).
- En algunos ejemplos, el disolvente es N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 400 (PEG 400), etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. En algunos ejemplos, el disolvente comprende una combinación de disolventes que incluyen N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO). En algunos ejemplos, el disolvente comprende una combinación de disolventes que incluyen propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), o polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender una combinación de al menos dos disolventes. En algunos ejemplos, los al menos dos disolventes comprenden un primer disolvente tal como N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO) y un segundo disolvente tal como propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), o polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y propilenglicol (PG). En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 600 (PEG 600). En algunas variantes, el disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA) y propilenglicol (PG). En algunos ejemplos, el componente de disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA) y polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender dimetilsulfóxido (DMSO) y propilenglicol (PG). En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 400 (PEG 400). En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente etanol. En algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente agua. En algunos ejemplos, el disolvente puede tener una higroscopia que es aproximadamente igual, menor, o mayor que la del polietilenglicol 400 (PEG 400).
- En algunos ejemplos, el disolvente es aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), polímeros no iónicos del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)), Phosal® 50PG, etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. En alguna variante, el disolvente puede comprender una combinación de al menos dos disolventes. En algunos ejemplos, los al menos dos disolventes comprenden un primer disolvente tal como aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)) o polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)) y un segundo disolvente tal como monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)). En algunas variantes, el disolvente puede comprender adicionalmente fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG).
- Los disolventes para uso en las formulaciones líquidas se pueden determinar mediante una diversidad de métodos conocidos en la técnica, tales como (1) estimación teórica de sus valores de parámetros de solubilidad y elección de los que se combinan con el agente terapéutico, usando ecuaciones convencionales en el campo; y (2) determinación

experimental de la solubilidad y saturación del agente terapéutico en el disolvente, y elección de los que presentan la solubilidad deseada.

Solubilización de rapamicina

5 Cuando el agente terapéutico es rapamicina, los disolventes que se pueden usar para preparar soluciones o suspensiones de rapamicina incluyen disolventes que contienen uno cualquiera o más de DMSO, glicerina, etanol, metanol, alcohol isopropílico; aceite de ricino, propilenglicol, polivinilpropileno, glicerina, polisorbato 80, alcohol bencílico, dimetil acetamida (DMA), dimetil formamida (DMF), glicerol formal, etoxi diglicol (Transcutol, Gattefosse), trietilenglicol dimetil éter (Triglyme), dimetil isosórbido (DMI), y butirólactona, N-Metil-2-pirrolidinona (NMP), polietilenglicol de diversos pesos moleculares, tales como PEG 300 y PEG 400, y glicérido de caprilo poliglicolado (Labrasol, Gattefosse).

10 Los disolventes adicionales incluyen ácidos grasos C₆-C₂₄, ácido oleico, Imwitor 742, Capmul, F68, F68 (Lutrol), PLURONICS tales como PLURONICS F108, F127, y F68, Poloxámeros, Jeffamines, Tetronics, F127, beta-ciclodextrina, CMC, polisorbitán 20, Cavitrón, softigen 767, captisol, y aceite de sésamo.

15 Otros métodos que se pueden usar para disolver rapamicina se describen en Solubilization of Rapamycin, P. Simamora *et al. Int'l J. Pharma* 213 (2001) 25-29.

20 Como un ejemplo, la rapamicina se puede disolver en DMSO al 5 % o metanol en una solución salina equilibrada. La solución de rapamicina puede ser una solución de rapamicina insaturada, saturada o sobresaturada. La solución de rapamicina puede estar en contacto con rapamicina sólida. En un ejemplo, la rapamicina se puede disolver en una concentración de hasta aproximadamente 400 mg/ml. Además, la rapamicina, por ejemplo, se puede disolver en propilenglicol esterificado con ácidos grasos tales como oleico, esteárico, palmico, cáprico, linoleico, etc.

25 De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente es N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), dimetilsulfóxido (DMSO), propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), polietilenglicol 400 (PEG 400), etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente comprende una combinación de disolventes que incluyen N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente comprende una combinación de disolventes que incluyen propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), o polietilenglicol 400 (PEG 400). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender una combinación de al menos dos disolventes. De acuerdo con algunos ejemplos, los al menos dos disolventes comprenden un primer disolvente tal como N-metil pirrolidona (NMP), dimetil-acetamina (DMA), o dimetilsulfóxido (DMSO) y un segundo disolvente tal como propilenglicol (PG), polietilenglicol 600 (PEG 600), o polietilenglicol 400 (PEG 400). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y propilenglicol (PG). En algunas variantes, el disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 600 (PEG 600). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA) y propilenglicol (PG). De acuerdo con algunos ejemplos, el componente de disolvente puede comprender dimetil-acetamina (DMA) y polietilenglicol 400 (PEG 400). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender dimetilsulfóxido (DMSO) y propilenglicol (PG). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 400 (PEG 400). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente etanol. De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente agua. En algunas variantes, el disolvente puede tener una higroscopia que es aproximadamente igual, menor, o mayor que la del polietilenglicol 400 (PEG 400).

40 De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente es aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)), monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)), polímeros no iónicos del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)), Phosal® 50PG, etanol, o una mezcla de uno o más de los mismos. De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender una combinación de al menos dos disolventes. De acuerdo con algunos ejemplos, los al menos dos disolventes comprenden un primer disolvente tal como aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)) o polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter (por ejemplo, tiloxapol (polímero de p-terc-octilfenol formaldehído etoxilado)) y un segundo disolvente tal como monoglicéridos y/o diglicéridos del ácido caprílico (por ejemplo, Capmul MCM (C8)). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente fosfatidilcolina al 50 % en vehículo de propilenglicol/etanol (por ejemplo, Phosal® 50PG). De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente etanol. De acuerdo con algunos ejemplos, el disolvente puede comprender adicionalmente agua.

Además, son posibles otros muchos disolventes. Los expertos habituales en la técnica encontrarán rutinario identificar disolventes para rapamicina con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria.

Agentes de Solubilización

55 Generalmente, cualquier agente de solubilización o combinación de agentes de solubilización se puede usar en las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria.

De acuerdo con algunos ejemplos, el agente de solubilización es un tensioactivo o combinación de tensioactivos.

Son posibles muchos tensioactivos. Además, se pueden usar combinaciones de tensioactivos, que incluyen combinaciones de diversos tipos de tensioactivos. Por ejemplo, se pueden usar tensioactivos que son no iónicos, aniónicos (es decir, jabones, sulfonatos), catiónicos (es decir, CTAB), zwitteriónicos, poliméricos o anfóteros.

- 5 Los tensioactivos que se pueden usar se pueden determinar por mezcla de un agente terapéutico de interés con un supuesto disolvente y un supuesto tensioactivo, y observando las características de la formulación después de la exposición a un medio.

10 Ejemplos de tensioactivos incluyen ésteres o amidas o análogos de éter de ácidos grasos, o derivados hidrófilos de los mismos; monoésteres o diésteres, o derivados hidrófilos de los mismos; o mezclas de los mismos; monoglicéridos o diglicéridos, o derivados hidrófilos de los mismos; o mezclas de los mismos; mezclas que tienen mono- y/o diglicéridos, o derivados hidrófilos de los mismos; tensioactivos con un resto hidrófilo derivatizado parcialmente; monoésteres o diésteres o poliésteres de otros alcoholes, polioles, sacáridos u oligosacáridos o polisacáridos, oxialquileno oligómeros o polímeros o polímeros de bloque, o derivados hidrófilos de los mismos, o los análogos de amida de los mismos; derivados de ácidos grasos de aminas, poliaminas, poliiminas, aminoalcoholes, aminoazúcares, hidroxialquilaminas, hidroxipoliiminas, péptidos, polipéptidos, o los análogos de éter de los mismos.

- 15 Balance Hidrófilo-Lipófilo ("HLB") es una expresión de la atracción simultánea relativa de un tensioactivo hacia agua y aceite (o hacia las dos fases del sistema de emulsión que se está considerando).

Los tensioactivos se caracterizan según el balance entre las porciones hidrófilas y lipófilas de sus moléculas. El índice del balance hidrófilo-lipófilo (HLB) indica la polaridad de la molécula en un intervalo arbitrario de 1 - 40, teniendo los emulsionantes usados más habitualmente un valor entre 1 - 20. El HLB aumenta al aumentar la hidrofiliía.

- 20 Los tensioactivos que se pueden usar incluyen los que tienen un HLB superior a 10, 11, 12, 13 o 14. Los ejemplos de tensioactivos incluyen productos de polioxietileno de ácidos vegetales hidrogenados, aceite de ricino polietoxilado o aceite de ricino hidrogenado y polietoxilado, ésteres de polioxietileno-sorbitán-ácido graso, derivados de aceite de ricino polioxietileno y similares, por ejemplo, Nikkol HCO-50, Nikkol HCO-35, Nikkol HCO-40, Nikkol HCO-60 (de Nikko Chemicals Co. Ltd.); Cremophor (de BASF) tal como Cremophor RH40, Cremophor RH60, Cremophor EL, TWEENS (de ICI Chemicals) por ejemplo, TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81, Cremophor RH 410, Cremophor RH 455 y similares.

- 30 El componente tensioactivo se puede seleccionar de compuestos que tienen al menos un éter formado a partir de al menos aproximadamente 1 a 100 unidades de óxido de etileno y al menos una cadena de alcohol graso que tiene de al menos aproximadamente 12 a 22 átomos de carbono; compuestos que tienen al menos un éster formado a partir de al menos aproximadamente 1 a 100 unidades de óxido de etileno y al menos una cadena de ácido graso que tiene de al menos aproximadamente 12 a 22 átomos de carbono; compuestos que tienen al menos un éter, éster o amida formados a partir de al menos aproximadamente 1 a 100 unidades de óxido de etileno y al menos una vitamina o derivado de vitamina; y combinaciones de los mismos que consisten en no más de dos tensioactivos.

- 35 Otros ejemplos de tensioactivos incluyen Lumulse GRH-40, TGPS, Polisorbato-80 (TWEEN-80), Polisorbato-20 (TWEEN-20), mono-oleato de polioxietileno(20)sorbitán), ésteres de glicerilo y glicol, ésteres de polietilenglicol, glicéridos poliglicolizados, y similares, o mezclas de los mismos; ésteres de ácido graso de polietileno sorbitán, ésteres de polioxietileno glicerol, tales como Tagat TO, Tagat L, Tagat I, Tagat 12 y Tagat 0 (disponibles en el mercado en Goldschmidt Chemical Co., Essen, Alemania); ésteres de etilenglicol, tales como estearato y diestearato de glicol; ésteres de propilenglicol, tales como miristato de propilenglicol; ésteres de glicerilo de ácidos grasos, como estearatos y monoestearatos de glicerilo; ésteres de sorbitán, tales como spans y TWEENS; ésteres tales de poliglicerilo, tales como 4-oleato de poliglicerilo; etoxilatos de alcohol graso, tales como emulsionantes de tipo Brij; copolímeros de bloque propoxilado y etoxilado, tales como poloxámeros; ésteres de polietilenglicol de ácidos grasos, tales como glicéridos de PEG 300 y linoleico o Labrafil 2125 CS, glicéridos de PEG 300 oleico o Labrafil M 1944 CS, glicéridos de PEG 400 caprílico/cáprico o Labrasol, y glicéridos de PEG 300 caprílico/cáprico o Softigen 767; cremophors, tales como Cremophor E, aceite de ricino polioxil 35 o Cremophor EL, Cremophor EL-P, Cremophor RH 40P, aceite de ricino polioxil 40 hidrogenado, Cremophor RH40; aceite de ricino polioxil 60 hidrogenado o Cremophor RH 60, monocaprilato/caprato de glicerol, tal como Campmul CM 10; ácidos grasos polioxietilados (PEG-estearatos, PED-lauratos, Brij®), glicéridos de ácido graso polioxilado, ésteres de ácido graso de glicerol polioxilado es decir Solutol HS-15; PEG-éteres (Mirj®), derivados de sorbitán (TWEENS), monooleato de sorbitán o Span 20, compuestos aromáticos (Tritons®), PEG-glicéridos (PECEOL™), copolímeros de PEG-PPG (polipropilenglicol) (PLURONICS tal como PLURONICS F108, F127, y F68, Poloxámeros, Jeffamines, Tetronics, Poliglicerinas, PEG-tocoferoles, 6-oleato de PEG-LICOL; derivados de propilenglicol, alquil y acil derivados de azúcar y polisacárido (octilsacarosa, estearato de sacarosa, lauroildextrano, etc.) y/o una mezcla de los mismos; tensioactivos basados en un éster de oleato o laurato de un polialcohol copolimerizado con óxido de etileno; Labrasol Gelucire 44/14; 45 estearatos de polioxietileno; glicéridos poliglicolizados saturados; o poloxámeros; todos los cuales están disponibles en el mercado. Los ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán pueden incluir polisorbatos, por ejemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60, y polisorbato 80. Los estearatos de polioxietileno pueden incluir de estearato de polioxil 6, estearato de polioxil 8, estearato de polioxil 12 y estearato de polioxil 20. Los glicéridos poliglicolizados saturados son, por ejemplo, GELUCIRE 44/14 o GELUCIRE™ 50/13 (Gattefosse, Weswood, N.J., EE.UU). Los poloxámeros usados en la presente memoria incluyen poloxámero 124 y poloxámero 188.

Los tensioactivos incluyen succinato de *d*- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TPGS), estearato de polioxil 8 (monoestearato de PEG 400), estearato de polioxil 40 (monoestearato de PEG 1750) y aceite de menta.

De acuerdo con algunos ejemplos, el tensioactivo es aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)).

- 5 De acuerdo con algunos ejemplos, se usan tensioactivos que tienen un HLB inferior a 10. Dichos tensioactivos se pueden usar opcionalmente en combinación con otros tensioactivos como co-tensioactivos. Ejemplos de algunos tensioactivos, mezclas, y otras composiciones equivalentes que tienen un HLB menor o igual que 10 son propilenglicoles, ácidos grasos de glicerilo, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, ésteres de polietilenglicol, ésteres de glicerilo y glicol, glicéridos poliglicolizados y estearil éteres de polioxietilo. Ésteres o ésteres parciales de propilenglicol forman la composición de productos comerciales, tales como Lauroglicol FCC, que contiene laurato de propilenglicol. El excipiente Maisine 35-1 disponible en el mercado comprende ácidos grasos de cadena larga, por ejemplo linoleato de glicerilo. Además, se pueden usar productos, tales como Acconon E, que comprenden estearil éteres de polioxietileno. Labrafil M 1944 CS es un ejemplo de un tensioactivo en donde la composición contiene una mezcla de ésteres de glicerilo y glicol y ésteres de polietilenglicol.

15 **Agentes de solubilización para rapamicina**

Se pueden usar muchos agentes de solubilización para rapamicina, tales como los que se describen en la sección agentes de solubilización mencionada anteriormente.

- De acuerdo con algunos ejemplos, el agente de solubilización es un tensioactivo. Ejemplos de tensioactivos que se pueden usar para rapamicina incluyen tensioactivos con un HLB superior a 10, 11, 12, 13 o 14. Un ejemplo es Cremophor EL. En algunas variantes, el tensioactivo es aceite de ricino polietoxilado (por ejemplo, Cremophor (aceite de ricino PEG 35)). En algunas variantes, el tensioactivo puede ser un tensioactivo polimérico tal como PLURONICS F108, F127, y F68, y Tetronics. Como se indica en la presente memoria, algunos disolventes también pueden servir como tensioactivos. Los expertos habituales en la técnica encontrarán rutina e identificar qué agentes de solubilización y tensioactivos se pueden usar para la rapamicina con las enseñanzas que se proporcionan en la presente memoria.

Agentes Modificadores de la Viscosidad

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden administrar o pueden comprender adicionalmente un agente modificador de la viscosidad.

- Un agente modificador de la viscosidad a modo de ejemplo que se puede usar es el ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un glicosaminoglicano. Está formado por una secuencia repetitiva de ácido glucurónico y glucosamina. El ácido hialurónico está presente en muchos tejidos y órganos del organismo, y contribuye la viscosidad y consistencia de dichos tejidos y órganos. El ácido hialurónico está presente en el ojo, incluyendo el vítreo del ojo, y junto con el colágeno contribuye a la viscosidad del mismo. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden comprender o se pueden administrar adicionalmente con ácido hialurónico.

- 35 Otros ejemplos de agentes modificadores la viscosidad incluyen óxidos de polialquileno, glicerol, carboximetil celulosa, alginato sódico, quitosano, dextrano, sulfato de dextrano y colágeno. Estos agentes modificar la viscosidad se pueden modificar químicamente.

- Otros agentes modificadores de la viscosidad que se pueden usar incluyen carragenano, gel de celulosa, dióxido de silicio coloidal, gelatina, carbonato de propileno, ácido carbónico, ácido alginico, goma de agar, polímeros de carboxivinilo o carbómeros y poliácridamidas, goma arábiga, goma de éster, goma de guar, goma arábiga, goma gatti, goma de karayá, tragacanto, terra, pectina, semilla de tamarindo, arabinogalactano de alerce, alginatos, semilla de algarroba, goma de xantano, almidón, veegum, tragacanto, alcohol de polivinilo, goma de gelano, mezclas de hidrocolooides, y povidona. Además, se pueden usar otros agentes modificadores de la viscosidad conocidos en la técnica, tales como carboximetil celulosa sódica, algina, carragenanos, galactomananos, hidropopil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, carboximetil quitina sódica, carboximetil dextrano sódico, carboximetil almidón sódico, goma de xantano, y zeína.

Otros componentes de las formulaciones líquidas

- Las formulaciones que se describen en la presente memoria pueden comprender adicionalmente otros componentes diversos tales como estabilizantes, por ejemplo. Los estabilizantes que se pueden usar en las formulaciones que se describen en la presente memoria incluyen agentes que (1) mejorarán la compatibilidad de los excipientes con los materiales de encapsulación tales como gelatina, (2) mejorarán la estabilidad (por ejemplo, prevenir el crecimiento del cristal de un agente terapéutico tal como rapamicina) de un agente terapéutico tal como rapamicina y/o derivados de rapamicina, y/o (3) mejorarán la estabilidad de la formulación. Obsérvese que existe un solapamiento entre componentes que son estabilizantes y los que son disolventes, agentes de solubilización o tensioactivos, y el mismo componente puede desempeñar más de un papel.

Los estabilizantes se pueden seleccionar de ácidos grasos, alcoholes grasos, alcoholes, ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éteres de cadena larga, derivados hidrófilos de ácidos grasos, polivinilpirrolidonas, poliviniléteres, alcoholes de polivinilo, hidrocarburos, polímeros hidrófobos, polímeros absorbentes de la humedad, y combinaciones de los mismos. Además, se pueden usar análogos de amida de los estabilizantes anteriores. El estabilizante elegido puede cambiar la hidrofobia de la formulación (por ejemplo, ácido oleico, ceras), o mejorar la mezcla de diversos componentes en la formulación (por ejemplo, etanol), controlar el nivel de humedad en la fórmula (por ejemplo, PVP), controlar la movilidad de la fase (sustancias con puntos de fusión superiores a la temperatura ambiente tales como ácidos grasos de cadena larga, alcoholes, ésteres, éteres, amidas, etc., o mezclas de los mismos; ceras), y/o mejorar la compatibilidad de la fórmula con materiales de encapsulación (por ejemplo, ácido oleico o cera). Algunos de estos estabilizantes se pueden usar como disolventes/codisolventes (por ejemplo, etanol). Los estabilizantes pueden estar presentes en cantidades suficientes para inhibir la cristalización del agente terapéutico (tal como la de la rapamicina).

Los ejemplos de estabilizantes incluyen ácidos grasos saturados, monoenoicos, polienoicos, ramificados, que contienen anillos, acetilénicos, dicarboxílicos y que contienen grupos funcionales tales como ácido oleico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido laúrico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido eicosapentaenoico (EPA), DHA; alcoholes grasos tales como alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol de ceterilo; otros alcoholes tales como etanol, alcohol isopropílico, butanol; ésteres de ácidos grasos de cadena larga, éteres o amidas tales como estearato de glicerilo, estearato de cetilo, oleíl éteres, estearil éteres, cetil éteres, oleíl amidas, estearil amidas; derivados hidrófilos de ácidos grasos tales como ácidos grasos de poliglicerilo, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; polivinilpirrolidonas, alcoholes de polivinilo (PVA), ceras, ácido docosaheptaenoico y ácido deshidroabiético, etc.

Además, las formulaciones que se describen pueden contener un agente de gelificación que altera la textura de la formulación final a través de la formación de un gel.

Los agentes terapéuticos para uso como se describe en la presente memoria, tales como rapamicina, se pueden someter a operaciones farmacéuticas convencionales, tales como esterilización y las composiciones que contienen el agente terapéutico también pueden contener adyuvantes convencionales, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, tampones, etc. Los agentes terapéuticos también se pueden formular con excipientes farmacéuticamente aceptables para uso clínico para producir una composición farmacéutica. Las formulaciones para administración ocular se pueden presentar como una solución, suspensión, partículas de material sólido, una masa separada de material sólido, incorporada dentro de una matriz polimérica, formulaciones líquidas o en cualquier otra forma para administración ocular. Los agentes terapéuticos se pueden usar para preparar un medicamento para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión que cualquiera de las condiciones que se describen en la presente memoria. Los agentes terapéuticos se pueden usar para preparar un medicamento para tratar cualquiera de las afecciones que se describen en la presente memoria.

Una composición que contiene un agente terapéutico tal como rapamicina puede contener uno o más adyuvantes apropiados para la vía de administración apropiada. Los adyuvantes con los que se puede mezclar el agente terapéutico incluyen lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de ácidos alcanoicos de celulosa, ácido esteárico, talco, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales sódicas y cálcicas de ácidos fosfóricos y sulfúricos, goma arábiga, gelatina, alginato sódico, polivinilpirrolidina, y/o alcohol de polivinilo. Cuando se necesita una formulación solubilizada, el agente terapéutico puede estar en un disolvente tal como polietilenglicol de diversos pesos moleculares, propilenglicol, soluciones coloidales de carboximetil celulosa, metanol, etanol, DMSO, aceite de maíz, aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, goma de tragacanto, y/o diversos tampones. En la técnica farmacéutica son bien conocidos otros adyuvantes y modos de administración y se pueden usar en la práctica de los métodos, composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria. El vehículo o el diluyente pueden incluir un material de retardo del tiempo, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera u otros materiales bien conocidos en la técnica. Las formulaciones para uso como se describe en la presente memoria también pueden incluir formulaciones en gel, polímeros erosionables y no erosionables, microsferas, y liposomas.

Otros adyuvantes y excipientes que se pueden usar incluyen ésteres de ácidos grasos C₈-C₁₀ tales como softigen 767, polisorbato 80, PLURONICS, Tetronics, Miglyol, y Transcutol.

Opcionalmente se pueden añadir aditivos y diluyentes usados normalmente en las técnicas farmacéuticas a la composición farmacéutica y la formulación líquida. Estos incluyen agentes espesantes, de granulación, dispersantes, saborizantes, edulcorantes, colorantes, y estabilizantes, incluyendo estabilizadores de pH, otros excipientes, antioxidantes (por ejemplo, tocoferol, BHA, BHT, TBHQ, acetato de tocoferol, palmitato de ascorbilo, ácido ascórbico galato de propilo, y similares), conservantes (por ejemplo, parabenos), y similares. Los conservantes a modo de ejemplo incluyen alcohol bencílico, alcohol etílico, cloruro de benzalconio, fenol, clorobutanol, y similares. Algunos antioxidantes útiles proporcionan a la formulación agentes inhibidores de oxígeno o peróxido e incluyen hidroxitolueno butilado, butilhidroxianisol, galato de propilo, ácido ascórbico palmitato, α-tocoferol, y similares. Los agentes espesantes, tales como lecitina, hidroxipropilcelulosa, estearato de aluminio, y similares, pueden mejorar la textura de la formulación.

En algunas variantes, el agente terapéutico es rapamicina, y la rapamicina se formula como rapamune en forma sólida o líquida. En algunas variantes, el rapamune se formula como una forma de dosificación oral.

5 Además, un polímero viscoso se puede añadir a la suspensión, que ayuda a la localización y a la facilidad de colocación y manipulación. En algunos usos de la formulación líquida, un bolsillo se puede formar quirúrgicamente en la esclerótica para recibir una inyección de las formulaciones líquidas. La estructura de hidrogel de la esclerótica puede actuar como una membrana para el control de la velocidad. Se pueden producir partículas de sustancia de agente terapéutico para formar una suspensión mediante métodos conocidos, tales como mediante molino de bolas, por ejemplo usando perlas de cerámica. Por ejemplo, se puede ser un molino de bolas de Cole Parmer tal como Labmill 8000 con perlas de cerámica Y TZ de 0,8 mm disponible en Tosoh o Norstone Inc.

10 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de dosificación individual y se pueden preparar mediante técnicas farmacéuticas convencionales. Dichas técnicas incluyen la etapa de poner en asociación el agente terapéutico y el vehículo o vehículos o excipiente o excipientes farmacéuticos. Las formulaciones se pueden preparar poniendo en asociación de forma uniforme e íntima el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y a continuación, se será necesario, dando forma al producto.

15 De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones que se describen en la presente memoria se pueden proporcionar en una o más formas de dosificación unitaria, en donde cada forma de dosis unitaria contiene una cantidad de una formulación líquida que se describe en la presente memoria que es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o afección para la que se está administrando. Las formulaciones que se describen en la presente memoria se pueden proporcionar en una o más formas de dosis unitarias, en donde la forma de dosis unitaria
20 contiene una cantidad de una formulación de rapamicina líquida que se describe en la presente memoria que es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o afección para la que se está administrando.

En algunos ejemplos, la forma de dosis unitaria se prepara en la concentración a la que se administrará. En algunos ejemplos, la forma de dosis unitaria se diluye antes de la administración a un sujeto. En algunos ejemplos, una formulación líquida que se describe en la presente memoria se diluye en un medio acuoso antes de la administración
25 a un sujeto. En algunos ejemplos, el medio acuoso es un medio isotónico. En algunos ejemplos, una formulación líquida que se describe en la presente memoria se diluye en un medio no acuoso antes de la administración a un sujeto.

En la presente memoria se describen kits que comprenden una o más formas de dosis unitaria como se describe en la presente memoria. El kit puede comprender uno o más de envase e instrucciones de uso para tratar una o más enfermedades o afecciones. El kit puede comprender un diluyente que no está en contacto físico con la formulación
30 o formulación farmacéutica. El kit puede comprender cualquiera de una o más formas de dosis unitaria que se describen en la presente memoria en uno o más envases cerrados herméticamente. El kit puede comprender cualquiera de una o más formas de dosis unitarias estériles.

De acuerdo con la presente descripción, la forma de dosis unitaria puede estar en un envase, tal como un envase cerrado herméticamente estéril. En algunas variantes, el envase es un vial, ampolla, o aplicador de bajo volumen, tal como una jeringa. Un aplicador de bajo volumen se puede rellenar previamente con rapamicina para el tratamiento de una enfermedad o afección oftálmica tal como un compuesto limus para el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad. En la presente memoria se describe un aplicador de bajo volumen relleno
35 previamente con una formulación que comprende un agente terapéutico tal como rapamicina. En algunos ejemplos, un aplicador de bajo volumen relleno previamente se rellena previamente con una solución que comprende un agente terapéutico, tal como rapamicina y un polietilenglicol, y además comprende opcionalmente uno o más componentes adicionales tales como etanol. En algunos ejemplos, un aplicador de bajo volumen relleno previamente se rellena previamente con una solución que comprende aproximadamente 2 % de rapamicina, aproximadamente 94 % de PEG-400, aproximadamente 4 % de etanol.

45 En la presente memoria se describen kits que comprenden uno o más envases. Un kit puede comprender uno o más aplicadores de bajo volumen que se rellenan previamente con una formulación que se describe en la presente memoria que comprende un agente terapéutico, tal como rapamicina (por ejemplo, formulaciones que comprenden rapamicina y un polietilenglicol, y opcionalmente comprenden adicionalmente uno o más componentes adicionales tales como etanol, y formulaciones en forma líquida que comprenden aproximadamente 2 % de rapamicina,
50 aproximadamente 94 % de PEG-400, aproximadamente 4 % de etanol). El kit puede comprender uno o más envases, tales como aplicadores de bajo volumen rellenos previamente, con instrucciones para su uso. En un ejemplo adicional, un kit comprende uno o más aplicadores de bajo volumen rellenos previamente con rapamicina, con instrucciones para su uso para el tratamiento de una enfermedad o afección del ojo. Los envases que se describen en la presente memoria pueden estar en un envase secundario.

55 **Vías de Administración**

Las composiciones, métodos, y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria administran uno o más agentes terapéuticos a un sujeto, tal como un sujeto humano.

En algunas variantes, las composiciones, métodos, y formulaciones líquidas que se describen en la presente

memoria administran uno o más agentes terapéuticos a un medio acuoso de un sujeto humano.

Las composiciones, métodos, y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden administrar uno o más agentes terapéuticos a un medio acuoso en o cerca de una área donde se va a tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de una enfermedad o afección.

5 Las composiciones, métodos, y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden administrar uno o más agentes terapéuticos a un ojo de un sujeto, incluyendo la mácula y los tejidos coroides de la retina, en una cantidad y durante un periodo de tiempo eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de las enfermedades y afecciones que se describen en la sección *Enfermedades y Afecciones*.

10 "Coroides y retina" y "tejidos de la coroides y la retina", como se emplean en la presente memoria, son sinónimos y hacen referencia a los tejidos combinados de retina y coroides del ojo.

15 Como un ejemplo, las composiciones, formulaciones líquidas, y métodos que se describen en la presente memoria se pueden administrar al vítreo, humor acuoso, esclerótica, conjuntiva, entre la esclerótica y la conjuntiva, los tejidos coroides de la retina, mácula, u otra área en o cerca del ojo de un sujeto, mediante administración directa a estos tejidos o mediante vías perioculares, en cantidades y durante un periodo de tiempo eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la CNV y de la AMD húmeda. Las cantidades y las duraciones eficaces pueden ser diferentes para cada uno de tratamiento, prevención, inhibición, retraso el inicio, o causar la remisión de la CNV y de la AMD húmeda, y para cada uno de los diferentes sitios de administración.

20 Administración intravítrea es más invasiva que algunos de los otros tipos de procedimientos oculares. Debido a los riesgos potenciales de efectos adversos, la administración intravítrea puede no ser óptima para el tratamiento de ojos relativamente sanos. Por el contrario, la administración periocular, tal como la administración subconjuntival, es mucho menos invasiva que la administración intravítrea. Cuando se administra un agente terapéutico mediante una vía periocular, puede ser posible tratar pacientes con ojos más sanos de lo que se podrían tratar usando administración intravítrea. En algunas variantes, se usa inyección subconjuntival para prevenir o retrasar el inicio de una enfermedad o afección del ojo, donde el ojo del sujeto tiene una agudeza visual de 20/40 o superior.

25 Colocación o inyección "subconjuntival", como se emplea en la presente memoria, se refiere a colocación o inyección entre la esclerótica y la conjuntiva. En ocasiones, en la presente memoria subconjuntival hace referencia a la administración "sub-conj".

30 Las vías de administración que se pueden usar para administrar una formulación líquida incluyen colocación de la formulación líquida, por ejemplo por inyección, en un medio acuoso en el sujeto, (por ejemplo, por inyección en el ojo de un sujeto, tal como un sujeto humano). La formulación líquida se puede administrar por vía sistémica, tal como mediante las siguientes vías de administración: rectal, vaginal, infusión, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, intracisternal, cutánea, subcutánea, intradérmica, transdérmica, intravenosa, intracervical, intraabdominal, intracraneal, intraocular, intrapulmonar, intratorácica, intratraqueal, nasal, bucal, sublingual, oral, parenteral, o nebulizada o en aerosol usando propulsores de aerosol.

35 Las composiciones y formulaciones líquidas que comprenden agente terapéutico se pueden administrar directamente al ojo usando una diversidad de procedimientos, incluyendo procedimientos en que (1) el agente terapéutico se administra por inyección usando una jeringa y una aguja hipodérmica, (2) se usa un dispositivo diseñado especialmente para inyectar el agente terapéutico, (3) antes de la inyección del agente terapéutico, se forma un bolsillo quirúrgicamente dentro de la esclerótica para servir de receptáculo para el agente terapéutico o la composición de agente terapéutico. Por ejemplo, en un procedimiento de administración, un cirujano forma un bolsillo dentro de la esclerótica del ojo seguido de inyección de una solución o formulación líquida que comprende el agente terapéutico en el bolsillo.

40 Otros procedimientos de administración incluyen procedimientos en que (1) una formulación del agente terapéutico se inyecta a través de una cánula curva diseñada especialmente para colocar el agente terapéutico directamente frente a una porción del ojo, (2) una forma comprimida del agente terapéutico se coloca directamente frente a una porción del ojo, (3) el agente terapéutico se inserta en la esclerótica mediante un inyector o dispositivo de inserción diseñado especialmente, (4) la formulación líquida que comprende el agente terapéutico se incorpora dentro de un polímero, (5) un cirujano hace una pequeña incisión en la conjuntiva a través de la que pasa una sutura y cualquier estructura de administración del agente terapéutico con el fin de asegurar la estructura adyacente a la esclerótica, (6) se usa una aguja para inyección directamente en el vítreo de un ojo, o en cualquier otro sitio descrito.

45 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden usar directamente, por ejemplo, por inyección, como un elixir, para administración tópica tal como a través de gotas oculares, o en cápsulas duras o blandas de gelatina o de almidón. Se puede poner una banda a las cápsulas para evitar pérdidas.

55 En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden administrar mediante administración tópica. En algunas variantes, la administración tópica es administración tópica ocular. En algunas variantes, la administración tópica ocular incluye administración a través de gotas oculares, lentes de contacto, tapones puntuales, u otros dispositivos oculares. En algunas variantes, la formulación líquida se aplica por

vía tópica al ojo, cualquiera de aproximadamente 1, 2, 3, 4 o 5 veces al día. En algunas variantes, la formulación líquida se aplica por vía tópica al ojo, aproximadamente una vez o menos de cualquiera de aproximadamente cada 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 14, 21 o 28 días. En algunas variantes, la formulación líquida se aplica por vía tópica al ojo, aproximadamente una vez o menos al día. En algunas variantes, la formulación líquida se aplica por vía tópica al ojo, aproximadamente una vez o menos cada 5 días. En algunas variantes, la formulación líquida se aplica por vía tópica al ojo, aproximadamente una vez o menos de cada 10 días.

Administración por inyección

Un método que se puede usar para administrar las composiciones y formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria es la administración por inyección. En este método, las composiciones y las formulaciones líquidas se pueden inyectar en un sujeto, tal como un sujeto humano, o en una posición o cerca de un ojo del sujeto para su administración a un sujeto o al ojo de un sujeto. La inyección incluye inyección intraocular y periocular. Ejemplos de posiciones que están en o cerca de un ojo de un sujeto son tal como sigue a continuación.

La inyección de agente terapéutico en el vítreo puede proporcionar una concentración local elevada de agente terapéutico en el vítreo y en la retina. Además, se ha encontrado que las vidas medias de aclaramiento de los fármacos en el vítreo aumentan con el peso molecular.

Además, se puede usar inyección intracameral, o inyección en la cámara anterior del ojo. En un ejemplo, se pueden inyectar por vía intracameral hasta aproximadamente 100 µl.

Las vías de administración periocular pueden proporcionar agente terapéutico a la retina sin algunos de los riesgos de la administración intravítrea. Las vías periorbitales incluyen por ejemplo, administración subconjuntival, subtenoniana, retrobulbar, peribulbar y yuxtaescleral posterior. Una vía de administración "periocular" se refiere a la colocación cerca o alrededor del ojo. Para una descripción de vías periorbitales a modo de ejemplo para administración del fármaco en la retina, véase *Periocular routes for retinal drug delivery*, Raghava *et al.* (2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1 (1): 99-114.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se administran por vía intraocular. La administración intraocular incluye colocación o inyección dentro del ojo, incluyendo en el vítreo.

La inyección subconjuntival puede ser por inyección de agente terapéutico por debajo de la conjuntiva, o entre la esclerótica y la conjuntiva. En un ejemplo, se pueden inyectar hasta aproximadamente 500 µl por vía subconjuntival. Como un ejemplo, se puede usar una aguja con un calibre de hasta aproximadamente 25 a aproximadamente 30 y aproximadamente 30 mm de longitud. La presión local en el sitio subconjuntival de administración de agente terapéutico puede aumentar la administración del agente terapéutico al segmento posterior mediante la reducción del flujo sanguíneo coroidal local.

La inyección subtenoniana puede ser por inyección de agente terapéutico en la cápsula tenoniana alrededor de la porción superior del ojo y en la "parte contráctil" del músculo recto superior. En un ejemplo, se pueden inyectar por vía subtenoniana hasta aproximadamente 4 ml. Como un ejemplo, se puede usar una cánula de punta roma de aproximadamente 2,5 cm de longitud.

La inyección retrobulbar se refiere a una inyección en el compartimento cónico de los cuatro músculos rectos y sus tabiques intermusculares, detrás del globo ocular. En un ejemplo, se pueden inyectar hasta aproximadamente 5 ml por vía retrobulbar. Como un ejemplo, se puede usar una aguja con punta roma con un calibre de aproximadamente 25 o aproximadamente 27.

La inyección peribulbar puede ser en una ubicación externa a los límites de los cuatro músculos rectos y sus tabiques intramusculares, es decir, fuera del cono del músculo. Se puede inyectar un volumen, por ejemplo, de hasta aproximadamente 10 ml por vía peribulbar. Como un ejemplo, se puede usar una cánula de punta roma con una longitud de aproximadamente 3,18 cm y con un calibre de aproximadamente 25.

La administración yuxtaescleral posterior se refiere a la colocación de un agente terapéutico cerca y por encima de la mácula, en contacto directo con la superficie externa de la esclerótica, y sin perforar el globo ocular. En un ejemplo, se pueden inyectar hasta aproximadamente 500 µl por vía yuxtaescleral posterior. Como un ejemplo, se usa una cánula curva de punta roma, diseñada especialmente a 56°, para colocar el agente terapéutico en una incisión en la esclerótica.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se inyectan por vía intraocular. La inyección intraocular incluye inyección dentro del ojo.

Los sitios en los que las composiciones y formulaciones líquidas se pueden administrar incluyen por ejemplo, el vítreo, humor acuoso, esclerótica, conjuntiva, entre la esclerótica y la conjuntiva, los tejidos coroideos de la retina, mácula, u otra área en o cerca del ojo de un sujeto. Los métodos que se pueden usar para la colocación de las composiciones y formulaciones líquidas incluyen inyección.

5 En un método que se puede usar, el agente terapéutico se disuelve en un disolvente o mezcla de disolventes y a continuación se inyecta en o cerca del vítreo, humor acuoso, esclerótica, conjuntiva, entre la esclerótica y la conjuntiva, los tejidos coroides de la retina, mácula, otra área en o cerca del ojo de un sujeto, u otro medio de un sujeto, según cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente. En uno de dichos métodos que se

10 Cuando el agente terapéutico es rapamicina, las composiciones y formulaciones líquidas se pueden usar para proporcionar o mantener una cantidad de rapamicina en tejidos del ojo, tales como la retina, coroides, o el vítreo, cuya cantidad es eficaz para tratar la AMD. En un ejemplo, se cree que una formulación líquida que proporciona rapamicina en una cantidad capaz de proporcionar una concentración de rapamicina de aproximadamente 0,1 pg/ml a aproximadamente 2 µg/ml en el vítreo se puede usar para el tratamiento de la AMD húmeda. En algunos ejemplos, se cree que una formulación líquida que proporciona una concentración de rapamicina de aproximadamente 0,1 pg/mg a aproximadamente 1 µg/mg en los tejidos coroides de la retina se puede usar para el tratamiento de la AMD húmeda. Los expertos en la técnica pueden determinar fácilmente otras concentraciones eficaces en base a las enseñanzas que se describen en la presente memoria.

15 "Administrado por vía subtenoniana", como se emplea en la presente memoria, se refiere a administración al espacio subtenoniano. En algunas variantes, un agente terapéutico o formulación líquida se administra por vía subtenoniana mediante inyección subtenoniana. En algunas variantes, un agente terapéutico o formulación líquida se administra por vía subtenoniana con un medio distinto a la inyección subtenoniana.

Método de preparación de formulaciones líquidas

20 Un método que se puede usar para preparar las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria, tales como formulaciones líquidas que comprenden rapamicina, es mezclando un disolvente y de un agente terapéutico en conjunto a temperatura ambiente o a temperatura ligeramente elevada hasta que se obtiene una solución o suspensión, con el uso opcional de un sonicador, y a continuación enfriando la formulación. A continuación, otros componentes que incluyen los que se han descrito anteriormente se pueden mezclar con la formulación. Otros métodos de preparación que se pueden usar son tal como se describen en la presente memoria. Incluyendo en los ejemplos, y los expertos en la técnica serán capaces de seleccionar otros métodos de preparación basados en las enseñanzas de la presente memoria.

Administración prolongada de agentes terapéuticos

30 En la presente memoria se describen composiciones y formulaciones líquidas que muestran perfiles de administración o de eliminación *in vivo* con una o más de las siguientes características. Los perfiles de administración o de eliminación son para la eliminación del agente terapéutico *in vivo* después de inyección de la composición o formulaciones líquidas por vía subconjuntival o en el vítreo de un ojo de conejo. Los perfiles de administración o de eliminación pueden ser para la eliminación de rapamicina *in vivo* después de inyección de la composición o formulaciones líquidas por vía subconjuntival o en el vítreo de un ojo de conejo. El volumen del vítreo de conejo es aproximadamente 30-40 % del volumen del vítreo humano. La cantidad de agente terapéutico se mide usando técnicas tales como las que se describen en el Ejemplo 2.

40 Los agentes terapéuticos con los perfiles de administración o de eliminación *in vivo* que se describen en la presente memoria incluyen los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*. En algunas variantes, el agente terapéutico es rapamicina. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria se pueden usar para administrar agentes terapéuticos en una concentración equivalente a la rapamicina. Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria puede comprender cualquier agente terapéutico incluyendo los que se describen en la sección *Agentes Terapéuticos*, en una concentración equivalente a la rapamicina tal como las concentraciones que se describen en la presente memoria.

45 Nivel de "porcentaje medio *in vivo*" se refiere a que se obtienen una concentración media de agente terapéutico a través de múltiples ojos de conejo para un punto temporal dado, y la concentración media de agente terapéutico en un punto temporal dado se divide entre la concentración media de agente terapéutico en otro punto temporal. En algunas variantes de los niveles de porcentaje medio *in vivo*, el agente terapéutico es rapamicina.

50 La concentración media de un agente terapéutico en el tejido de un ojo de conejo en un momento dado después de la administración de una formulación que contiene el agente terapéutico se puede medir según el siguiente método. Cuando se van a inyectar volúmenes inferiores a 10 µl, se usa una jeringa Hamilton.

Las formulaciones líquidas se almacenan a una temperatura de 2-8 °C antes de su uso.

55 Los animales experimentales son conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda sin patógenos específicos (SPF). Se usa una población mixta de aproximadamente 50 % de machos, aproximadamente 50 % de hembras. Los conejos tienen al menos 12 semanas de edad, normalmente al menos 14 semanas de edad, en el momento de la dosificación. Cada uno de los conejos de pesa al menos 2,2 kg, normalmente al menos 2,5 kg, en el momento de la dosificación. Antes del estudio, los animales se ponen en cuarentena durante al menos una semana y se examinan para observar los parámetros de salud general. En el estudio no se usa ningún animal no sano. Se miden al menos 6

ojos y se promedian para un punto temporal dado.

El alojamiento y la higiene se realizan según procedimientos convencionales usados en la industria. Diariamente se proporcionan aproximadamente 150 gramos de Dieta para Conejos con Alto Contenido de Fibra Certificado por Teklad diariamente a los animales, y se proporciona agua corriente a voluntad. No se sabe si existen contaminantes en el agua y no se realiza análisis adicional fuera del proporcionado por el distrito del agua local. Se controlan las Condiciones Ambientales.

Cada animal se somete a un examen oftálmico antes del tratamiento (lámpara de hendidura y oftalmoscopia), realizado por un oftalmólogo veterinario certificado por el Consejo. Los hallazgos oculares se clasifican según el sistema de clasificación de McDonald y Shaddock tal como se describe en Dermatotoxicology, F. N. Marzulli y H.I. Maibach, 1977 "Eye Irritation," T.O. McDonald y J.A. Shaddock (páginas 579-582). Las observaciones se registran usando una hoja estandarizada para recogida de datos. Los criterios de aceptación para la colocación en el estudio son los que siguen a continuación: puntuaciones < 1 para congestión e hinchazón de la conjuntiva; puntuaciones de 0 para las otras variables de observación.

Se colocan gotas oftálmicas de gentamicina en ambos ojos de cada animal dos veces al día el día antes de la dosificación, el día de la dosificación (Día 1), y el día después de la dosificación (Día 2). La dosificación se realiza en dos fases, la primera incluyendo a un conjunto de animales y la segunda incluyendo a los otros animales. Los animales se clasifican aleatoriamente por separado en grupos de tratamiento enmascarado antes de cada fase de dosificación según cuadrados latinos modificados. Los animales se dejan en ayunas al menos 8 horas antes de la inyección. El tiempo de inicio del ayuno y el tiempo de inyección se registran.

Los animales se pesan y se anestesian con una inyección intravenosa de un cóctel de ketamina/xilazina (87 mg/ml de ketamina, 13 mg/ml de xilazina) a un volumen de 0,1-0,2 ml/kg. Ambos ojos de cada animal se preparan para la inyección como sigue a continuación: aproximadamente cinco minutos antes de la inyección, los ojos humedecen con una solución oftálmica de Betadine. Después de cinco minutos, el Betadine se retira por lavado de los ojos con solución salina estéril. Se administra clorhidrato de proparacaína al 0,5 % (1-2 gotas) a cada ojo. Para los ojos que se van a inyectar por vía intravítrea, se administra Tropicamida al 1 % (1 gota) a cada ojo.

El Día 1, ambos ojos de cada animal reciben una inyección del artículo de ensayo o de control. Los animales en los grupos seleccionados se dosifican una segunda vez el Día 90 ± 1. La dosificación es por vía subconjuntival o intravítrea. Los tratamientos reales, ubicaciones de la inyección, y volúmenes de las dosis se enmascaran y se revelan al final del estudio.

Las inyecciones subconjuntivales se proporcionan usando una jeringa de insulina y una aguja de calibre 30 x 1,3 cm. La conjuntiva bulbar en el cuadrante dorso-temporal se eleva usando fórceps. El artículo de ensayo se inyecta en el espacio subconjuntival.

Las inyecciones intravítreas se proporcionan usando una jeringa de insulina y una aguja de calibre 30 x 1,3 cm. Para cada inyección, la aguja se introduce a través del cuadrante ventral-nasal del ojo, aproximadamente 2-3 mm posterior al limbo, con el bisel de la aguja dirigido hacia abajo y posteriormente para evitar la lente. El artículo de ensayo se inyecta en un solo bolo en el vítreo cerca de la retina.

Se observa la mortalidad/morbilidad de los animales dos veces al día. Un animal que se determina que es moribundo se sacrifica con una inyección intravenosa de solución comercial para eutanasia. Ambos ojos se retiran y se almacenan congelados a -70 °C para una posible evaluación futura. Si un animal se encuentra muerto antes del inicio del rigor mortis, ambos ojos se retiran y se almacenan congelados a -70 °C para una posible evaluación futura. Los animales encontrados después del inicio del rigor mortis no se someten a necropsia.

Los animales se pesan en el momento de la clasificación al azar, el Día 1 antes de la dosificación, y antes de de la eutanasia.

Las observaciones oftálmicas (lámpara de hendidura y oftalmoscopia indirecta) se realizan en todos los animales los Días 5 ± 1, 30 ± 1, 60 ± 1, 90 ± 1, y en fechas más tardías en algunas variantes. Las observaciones se realizan con un oftalmólogo veterinario certificado por el Consejo. Para los animales a dosificar el Día 90 ± 1, Las observaciones oftálmicas se realizan antes de la dosificación. Los hallazgos oculares se clasifican según el sistema de clasificación de McDonald y Shaddock tal como se describe en Dermatotoxicology, F.N. Marzulli y H.I. Maibach, 1977 "Eye Irritation", T.O. McDonald y J.A. Shaddock (páginas 579-582), y las observaciones se registran usando una hoja estandarizada para recogida de datos.

Se recogen muestras de sangre total (1-3 ml por muestra) de cada animal antes de la necropsia en tubos vacutainer que contienen EDTA. Cada tubo se rellena al menos a 2/3 de su totalidad y se mezcla minuciosamente durante al menos 30 segundos. Los tubos se almacenan congelados hasta su envío en hielo seco.

Los animales se someten a eutanasia con una inyección intravenosa de solución comercial para eutanasia. La eutanasia se realiza según procedimientos convencionales usados en la industria.

Para los grupos de tratamiento dosificados por vía intravítrea o subconjuntival con placebo, todos los ojos de cada uno de estos grupos colocan en solución de Davidsons durante aproximadamente 24 horas. Después del periodo de 24 horas, los ojos se transfieren a etanol al 70 %; estos globos se someten a evaluación histopatológica enmascarada por un patólogo veterinario certificado por el Consejo. Se registran el momento en el que los ojos se colocan en la solución de Davidsons y el momento de la retirada.

Para grupos de tratamiento dosificados por vía intravítrea o subconjuntival con el artículo de ensayo, algunos ojos de cada uno de estos grupos se congelan a -70 °C y se someten a análisis farmacocinético. Los ojos restantes de cada uno de estos grupos se colocan en solución de Davidsons durante aproximadamente 24 horas. Después del periodo de 24 horas, los ojos se transfieren etanol a al 70 %; estos globos se someten a evaluación histopatológica enmascarada por un patólogo veterinario certificado por el Consejo. Se registran el momento en el que los ojos se colocan en la solución de Davidsons y el momento de la retirada.

Las muestras congeladas sometidas a análisis farmacocinético se diseccionan con instrumentos desechables. Se usa un juego de instrumentos por ojo, y a continuación se descartan. Las muestras se descongelan a temperatura ambiente durante 1 a 2 minutos para asegurar que se ha retirado el hielo alrededor del tejido. La esclerótica se disecciona en 4 cuadrantes, y el vítreo se retira. Si una masa no dispersa (NDM) es claramente visible dentro del el vítreo, el vítreo se separa en dos secciones. La sección con la NDM es aproximadamente dos tercios del vítreo. La sección sin la NDM es la porción del vítreo que es la más distante desde la NDM. El humor acuoso, lente, iris, y córnea se separan. El tejido coroides de la retina se retira usando un fórceps y se recoge para el análisis. La conjuntiva se separa de la esclerótica.

Los diversos tipos de tejido se recogen en viales pesados previamente individuales separados que a continuación se tapan y se pesan. Los viales de tejido almacenan a -80 °C hasta que se analizan.

El contenido de sirolimus de la coroides y la retina, esclerótica, humor vítreo, y sangre total anticoagulada Se determina mediante cromatografía líquida a alta presión/espectroscopía de masas en tándem (HPLC/MS/MS) usando 32-O-desmetoxirapamicina como un patrón interno. Cuando una NDM se observa en el vítreo, la sección del vítreo que contiene la NDM y la sección del vítreo que no contiene la NDM se analizan por separado.

La concentración media de un agente terapéutico durante un periodo de tiempo se refiere a puntos temporales representativos durante el período de tiempo de la concentración media en cada punto temporal. Por ejemplo, si el periodo de tiempo es de 30 días, la concentración media se puede medir en intervalos de 5 días: para la concentración media en el día 5, se calcularía la media de un número de medidas de concentración en el día 5; para la concentración media en el día 10, se calcularía la media de un número de medidas de la concentración en el día 10, etc.

En algunas variantes, las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener perfiles de administración *in vivo* al vítreo con las siguientes características descritas, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Una variación de los perfiles de administración *in vivo* al vítreo se muestran en la Fig. 2.

El día 40 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 100 %, y más habitualmente entre aproximadamente 80 % y aproximadamente 90 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 40 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 70 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 80 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

El día 67 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 75 % y aproximadamente 115 %, y más habitualmente entre aproximadamente 85 % y aproximadamente 105 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 67 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 75 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 85 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 50 %, y más habitualmente entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 40 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 20 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 30 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

El porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección: a los 40 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 100 %; a los 67 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 115 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 50 %.

La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al

menos aproximadamente 0,01 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 ng/ml durante al menos próximamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener una administración *in vivo* a los perfiles de la coroides y la retina con las siguientes características descritas, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo.

El día 40 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 350 % y aproximadamente 410 %, y más habitualmente entre aproximadamente 360 % y aproximadamente 400 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 40 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 350 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 360 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

El día 67 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 125 % y aproximadamente 165 %, y más habitualmente entre aproximadamente 135 % y aproximadamente 155 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 67 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 125 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 135 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 50 %, y más habitualmente entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 10 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 20 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

El porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede tener la siguientes características con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección: a los 40 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 410 %; a los 67 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 165 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 50 %.

La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

El nivel de agente terapéutico presente en la coroides y la retina puede aumentar primero, a continuación tener picos y disminuir. Por ejemplo, el pico se puede producir aproximadamente el día 40 después de la inyección.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener eliminación *in vivo* a partir de perfiles de la esclerótica con las siguientes características descritas, donde los perfiles de eliminación son para la eliminación del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Cuando la inyección se produce entre la esclerótica y la conjuntiva, se cree que el nivel en la esclerótica incluye la formulación líquida inyectada.

El día 40 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede estar entre aproximadamente 150 % y aproximadamente 230 %, y más habitualmente entre aproximadamente 170 % y aproximadamente 210 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 40 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 150 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 170 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.

- 5 El día 67 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede estar entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 70 %, y más habitualmente entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 60 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 67 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 30 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 40 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.
- 10 El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede estar entre aproximadamente 110 % y aproximadamente 160 %, y más habitualmente entre aproximadamente 125 % y aproximadamente 145 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección. El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 110 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 125 %, con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección.
- 15 El porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente el día 20 después de la inyección: a los 40 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 230 %; a los 67 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 70 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 160 %.
- El nivel de agente terapéutico presente en la esclerótica puede aumentar primero, a continuación tener picos y disminuir. Por ejemplo, el pico se puede producir aproximadamente el día 40 después de la inyección.
- 20 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener administración *in vivo* a los perfiles del vítreo con las siguientes características descritas, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo.
- 25 El día 14 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 1350 % y aproximadamente 1650 %, y más habitualmente entre aproximadamente 1450 % y aproximadamente 1550 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección. El día 14 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 1350 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 1450 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección.
- 30 El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 200 % y aproximadamente 300 %, y más habitualmente entre aproximadamente 225 % y aproximadamente 275 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección. El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 200 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 225 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección.
- 35 El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 100 % y aproximadamente 160 %, y más habitualmente entre aproximadamente 115 % y aproximadamente 145 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección. El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 100 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 115 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección.
- 40 El día 85 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 30 %, y más habitualmente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 25 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección. El día 85 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 5 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 10 %, con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección.
- 45 El porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente en el día 2 después de la inyección: a los 14 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 1600 %; a los 35 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 300 %; a los 62 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 160 % y 85 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 30 %.
- 50 La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,01 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 85 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 85 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.
- 55 La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar

agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, o al menos aproximadamente 60 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

5 El nivel de agente terapéutico presente en el vítreo puede aumentar primero, a continuación tener picos y disminuir. Por ejemplo, el pico se puede producir aproximadamente el día 14 después de la inyección.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener administración *in vivo* a los perfiles de la coroides y la retina con las siguientes características descritas, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo.

10 El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 320 % y aproximadamente 400 %, y más habitualmente entre aproximadamente 340 % y aproximadamente 380 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 320 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 340 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

15 El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 3 % y aproximadamente 25 %, y más habitualmente entre aproximadamente 6 % y aproximadamente 20 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 3 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 6 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

20 El día 85 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 6 %, y más habitualmente entre aproximadamente 0,5 % y aproximadamente 4 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 85 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 0,1 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 0,5 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

25 El porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección: a los 35 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 400 %; a los 62 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 25 %; y 85 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 6 %.

30 La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 85 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede administrar agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 85 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

35 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener eliminación *in vivo* A partir de perfiles de la esclerótica con las siguientes características descritas, donde los perfiles de eliminación son para la eliminación de agente terapéutico *in vivo* después de inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo. Para la inyección entre la esclerótica y la conjuntiva, se cree que el nivel en la esclerótica incluye la formulación líquida inyectada.

40 El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0,7 %, y más habitualmente entre aproximadamente 0,2 % y aproximadamente 0,6 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 0,1 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 0,2 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

45 El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 0,35 %, y más habitualmente entre aproximadamente 0,07 % y aproximadamente 0,3 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 0,05 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 0,07 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

- 5 El día 85 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 0.9 %, y más habitualmente entre aproximadamente 0.3 % y aproximadamente 0.7 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 85 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 0,1 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 0.3 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- 10 El porcentaje medio del nivel en la esclerótica *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección: a los 35 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 0,7 %; a los 62 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 0,35 %; y 85 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 0,9 %.
- 15 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener una eliminación *in vivo* desde los perfiles del vítreo con las siguientes características descritas, donde los perfiles de eliminación son para la eliminación del agente terapéutico *in vivo* después de inyección de la formulación líquida en el vítreo de un ojo de conejo. Cuando la inyección en el vítreo, se cree que el nivel medio en el vítreo incluye la formulación inyectada.
- 20 El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 40 %, y más habitualmente entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 10 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 1 % con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- 25 El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 40 %, y más habitualmente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 25 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 62 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 1 % con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección, y más habitualmente superior a aproximadamente 5 % con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- 30 El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede estar entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 40 %, y más habitualmente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 30 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 90 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel en el vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 1 % con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección, y más habitualmente superior a aproximadamente 10 % con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- 35 El nivel de agente terapéutico presente en el vítreo puede aumentar primero, a continuación tener picos y disminuir. Por ejemplo, el pico se puede producir aproximadamente el día 14 después de la inyección.
- 40 Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener administración *in vivo* en los perfiles de la coroides y la retina con las siguientes características descritas, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida en el vítreo de un ojo de conejo.
- 45 El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 3400 % y aproximadamente 5100 %, y más habitualmente entre aproximadamente 3750 % y aproximadamente 4750 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. El día 35 después de la inyección, el porcentaje medio del nivel de la coroides y la retina *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 3400 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 3750 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- 50 En el día 62 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de coroides y retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 0,1 % y aproximadamente 5 %, y más habitualmente entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 3 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. En el día 62 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de coroides y retina *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 0,1 %, y más habitualmente mayor que aproximadamente 1 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- 55 En el día 90 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de coroides y retina *in vivo* puede estar entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 50 %, y más habitualmente entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 40 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. En el día 90 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de coroides y retina *in vivo* puede ser mayor que aproximadamente 10 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 20 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.
- El porcentaje medio a nivel de coroides y retina *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección: a los 35 días después de la inyección es inferior a

aproximadamente 5100 %; a los 62 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 5 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 50 %.

Las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria pueden tener perfiles de administración *in vivo* a la esclerótica con las características que se describen a continuación, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida en el vítreo de un ojo de conejo.

En el día 35 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* puede ser entre aproximadamente 1700 % y aproximadamente 2600 %, y más habitualmente entre aproximadamente 1900 % y aproximadamente 2400 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. En el día 35 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 1700 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 1900 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

En el día 62 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* puede ser entre aproximadamente 120 % y aproximadamente 180 %, y más habitualmente entre aproximadamente 140 % y aproximadamente 160 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. En el día 62 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 120 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 140 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

En el día 90 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* puede ser entre aproximadamente 95 % y aproximadamente 155 %, y más habitualmente entre aproximadamente 115 % y aproximadamente 135 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección. En el día 90 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 95 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 115 %, con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección.

En algunos ejemplos, el porcentaje medio a nivel de la esclerótica *in vivo* tiene las siguientes características con respecto al nivel presente en el día 14 después de la inyección: a los 35 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 2600 %; a los 62 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 180 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 155 %.

La formulación líquida, cuando se inyecta en el vítreo de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en la esclerótica del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta en el vítreo de un ojo de conejo puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en la esclerótica del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta en el vítreo de un ojo de conejo puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en la esclerótica del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

El nivel de agente terapéutico presente en el vítreo puede aumentar primero, a continuación tener un pico y disminuir. El pico se puede producir, por ejemplo, aproximadamente en el día 35 después de la inyección.

Las formulaciones líquidas de gelificación *in situ* que se describen en la presente memoria pueden tener perfiles de administración *in vivo* al vítreo con las características que siguen a continuación, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo.

En el día 32 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede ser entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 85 %, y más habitualmente entre aproximadamente 45 % y aproximadamente 65 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección. En el día 40 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 25 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 45 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección.

En el día 45 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede ser entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 50 %, y más habitualmente entre aproximadamente 8 % y aproximadamente 20 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección. En el día 67 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 2 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 5 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección.

En el día 90 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede ser entre aproximadamente

40 % y aproximadamente 100 %, y más habitualmente entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 80 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección. En el día 90 después de la inyección, el porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 40 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 60 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección.

- 5 El porcentaje medio a nivel del vítreo *in vivo* puede tener las siguientes características con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección: a los 32 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 80 %; a los 45 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 30 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 100 %.

10 En algunos ejemplos, la formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 pg/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,01 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 10 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo.

30 La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos 0,001 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos 0,01 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos 0,1 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos 0,5 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

45 La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo entre 0,001 ng/ml y 10,0 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo of entre 0,01 ng/ml y 10 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo of entre 0,1 ng/ml y 10 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo entre 0,5 ng/ml y 10,0 ng/ml durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

60 La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una relación de una concentración media máxima de agente terapéutico en el

vítreo de un ojo de conejo a una concentración media mínima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo inferior a 100 de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una relación de una concentración media máxima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo a una concentración media mínima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo inferior a 50 de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una relación de una concentración media máxima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo a una concentración media mínima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo inferior a 10 de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una relación de una concentración media máxima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo a una concentración media mínima de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo inferior a 5 días de 30 a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

"Aproximadamente constante", como se emplea en la presente memoria, se refiere a que el nivel medio no varía en más de un orden de magnitud durante el periodo de tiempo prolongado, es decir, la diferencia entre el máximo y el mínimo es inferior a una diferencia de 10 veces para medidas de la concentración media en puntos temporales en el periodo de tiempo relevante.

La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo que es aproximadamente constante a un valor superior a 0,001 ng/ml de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la solución a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo que es aproximadamente constante a un valor superior a 0,01 ng/ml de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo que es aproximadamente constante a un valor superior a 0,1 ng/ml de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. En algunas variantes, la formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo de un ojo de conejo que es aproximadamente constante a un valor de 1,0 ng/ml de 30 días a al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos 0,001 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos 0,005 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos 0,01 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo.

De acuerdo con la presente descripción, la formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo entre 0,001 ng/mg y 1,0 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo entre 0,001 ng/mg y 0,50 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo entre 0,001 ng/mg y 0,15 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la administración de la formulación líquida a los ojos de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo entre 0,001 ng/mg y 0,1 ng/mg durante al menos 30, al menos 60, al menos 90, o al menos 120 días después de la

Líquida a los ojos de conejo.

De acuerdo con la presente descripción, las formulaciones líquidas de gelificación *in situ* que se describen en la presente memoria pueden tener administración a los perfiles de tejido coroideo de la retina *in vivo* con las características que siguen a continuación, donde los perfiles de administración son para la administración del agente terapéutico *in vivo* después de la inyección de la formulación líquida entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo.

En el día 32 después de la inyección, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* puede ser entre aproximadamente 20 % y aproximadamente 80 %, y más habitualmente entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 60 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección. En el día 40 después de la inyección, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 20 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 40 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección.

En el día 45 después de la inyección, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* puede ser entre aproximadamente 15 % y aproximadamente 55 %, y más habitualmente entre aproximadamente 25 % y aproximadamente 45 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección. En el día 67 después de la inyección, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 15 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 25 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección.

En el día 90 después de la inyección, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* puede ser entre aproximadamente 60 % y aproximadamente 100 %, y más habitualmente entre aproximadamente 70 % y aproximadamente 90 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección. En el día 90 después de la inyección, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* puede ser superior a aproximadamente 60 %, y más habitualmente superior a aproximadamente 70 %, con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección.

De acuerdo con la presente descripción, el porcentaje al nivel del vítreo *in vivo* tiene las características que siguen a continuación con respecto al nivel presente en el día 7 después de la inyección: a los 32 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 80 %; a los 45 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 60 %; y 90 días después de la inyección es inferior a aproximadamente 100 %.

De acuerdo con la presente descripción, la formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 pg/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 0,1 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación líquida, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en el vítreo del ojo de conejo de al menos aproximadamente 1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo.

De acuerdo con la presente descripción, la relación de los logaritmos en base decimal de los niveles medios de un agente terapéutico en dos o más de los tejidos coroideos de la retina, la esclerótica, y el vítreo es aproximadamente constante durante un período de tiempo prolongado después de la colocación de la formulación de gelificación *in situ* en o cerca del ojo. La relación de los logaritmos en base decimal de los niveles medios de un agente terapéutico en dos o más de los tejidos coroideos de la retina, la esclerótica, y el vítreo puede ser aproximadamente constante durante un período de tiempo prolongado después de la colocación de la formulación de gelificación *in situ* entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo. La relación de los logaritmos en base decimal de los niveles medios de un agente terapéutico en el vítreo y la esclerótica puede ser aproximadamente constante durante un período de tiempo prolongado después de la colocación de la formulación de gelificación *in situ* entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo.

De acuerdo con la presente descripción, la relación de los logaritmos en base decimal de los niveles medios de un agente terapéutico en el vítreo y en los tejidos coroideos de la retina es aproximadamente constante durante un período de tiempo prolongado. Dicho de otro modo, a medida que aumenta el nivel de agente terapéutico en el vítreo, el nivel de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina aumenta hasta un grado similar cuando se considera en la escala logarítmica, y viceversa.

De acuerdo con la presente descripción, la relación de los logaritmos en base decimal de los niveles medios de un agente terapéutico en el vítreo frente a los tejidos coroideos de la retina es aproximadamente constante durante un período de tiempo prolongado de aproximadamente 7, aproximadamente 30, aproximadamente 60, o aproximadamente 90 días. La relación del nivel medio de agente terapéutico en el vítreo con respecto al nivel de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina después de la colocación de la formulación de gelificación *in situ* entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo puede ser constante a aproximadamente 37:1 en el día 7, aproximadamente 40:1 en el día 32, aproximadamente 10:1 en el día 45, y aproximadamente 34:1 en el día 90.

De acuerdo con la presente descripción, la relación del nivel medio de agente terapéutico en el vítreo con respecto al nivel de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina es constante a aproximadamente 40:1 durante un periodo de aproximadamente 7, aproximadamente 32, aproximadamente 45, o aproximadamente 90 días.

De acuerdo con la presente descripción, el nivel medio del agente terapéutico en todos y cada uno de los tejidos coroideos de la retina, la esclerótica, y el vítreo es aproximadamente constante durante un período de tiempo prolongado después de la colocación de la formulación de gelificación *in situ* en o cerca del ojo.

De acuerdo con la presente descripción, después de la colocación de una formulación de gelificación *in situ* entre la esclerótica y la conjuntiva, el nivel medio de agente terapéutico en el vítreo es aproximadamente constante a aproximadamente 8,1 ng/ml. En algunas variantes, después de la colocación de una formulación de gelificación *in situ* entre la esclerótica y la conjuntiva, el nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina es aproximadamente constante a aproximadamente 0,25 ng/mg. Después de la colocación de una formulación de gelificación *in situ* entre la esclerótica y la conjuntiva, el nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica es aproximadamente constante a aproximadamente 1930 ng/mg.

De acuerdo con la presente descripción, la formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo, mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que es aproximadamente constante a aproximadamente 0,1 pg/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,001 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,01 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 1 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 10 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en el vítreo que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 100 ng/ml durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo.

De acuerdo con la presente descripción, la formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina que es aproximadamente constante a aproximadamente 0,1 pg/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,1 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos

aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 1 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en los tejidos coroideos de la retina que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 10 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo.

De acuerdo con la presente descripción, la formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que es aproximadamente constante a aproximadamente 0,1 pg/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,001 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,01 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 0,1 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 1 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 10 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 100 ng/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 1 ug/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo. La formulación de gelificación *in situ*, cuando se inyecta entre la esclerótica y la conjuntiva de un ojo de conejo mantiene un nivel medio de agente terapéutico en la esclerótica que puede ser aproximadamente constante a aproximadamente 10 ug/mg durante al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 60, o al menos aproximadamente 90 días después de la administración de la formulación líquida al ojo de conejo.

Para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de determinadas enfermedades o afecciones, puede ser deseable mantener la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado. Dependiendo de la enfermedad o afección que se está tratando, previniendo, inhibiendo, retrasando el inicio, o se está haciendo que remita, este periodo de tiempo prolongado puede ser al menos aproximadamente 1 semana, al menos aproximadamente 2 semanas, al menos aproximadamente 3 semanas, al menos aproximadamente 1 mes, al menos aproximadamente 3 meses, al menos aproximadamente 6 meses, al menos aproximadamente 9 meses, o al menos aproximadamente 1 año. Generalmente, sin embargo, puede ser posible cualquier período de administración prolongada. Una cantidad terapéuticamente eficaz de agentes se puede administrar durante un periodo de tiempo prolongado mediante una formulación o composición líquida que mantiene durante el período de tiempo prolongado una concentración de agente, en un sujeto o en un ojo de un sujeto, suficiente para liberar una cantidad terapéuticamente eficaz de agente durante el periodo de tiempo prolongado.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo de tiempo prolongado se puede conseguir a través de la colocación de una composición o formulación líquida o se puede conseguir mediante la aplicación de dos o más dosis de composición o formulaciones líquidas. Como un ejemplo de dichas aplicaciones múltiples, el mantenimiento de la cantidad terapéutica de rapamicina durante 3 meses para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causa de la remisión de la AMD húmeda se puede conseguir

mediante la aplicación de la formulación o composición líquida administrando una cantidad terapéutica durante 3 meses o mediante aplicación secuencial de una pluralidad de formulaciones o composiciones líquidas. El régimen de dosificación óptima dependerá de la cantidad terapéutica del agente terapéutico que se necesita administrar, y el periodo sobre el que es necesario que se libere. Los expertos en dicha dosificación de la administración del agente terapéutico entenderán cómo identificar los regímenes de dosificación que se pueden usar en base a las enseñanzas que se proporcionan en la presente memoria.

Cuando se usan determinados agentes terapéuticos para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de determinadas enfermedades, puede ser deseable para la administración del agente terapéutico no comenzar inmediatamente después de la colocación de la formulación o composición líquida en la región ocular, sino empezar la administración después de un cierto aplazamiento. Por ejemplo, dicha administración retardada puede ser útil cuando el agente terapéutico inhibía retrasar la curación de heridas y la liberación retardada se desea para permitir la curación de cualquier herida que se produce después de colocación de la formulación o composición líquida. Dependiendo del agente terapéutico que se está administrando y/o las enfermedades y afecciones que se están tratando, previniendo, inhibiendo, retrasando el inicio, y causando remisión, el comienzo de este periodo de aplazamiento antes de que comience la administración del agente terapéutico puede ser de aproximadamente 1 hora, aproximadamente 6 horas, aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas, aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 8 días, aproximadamente 9 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 11 días, aproximadamente 12 días, aproximadamente 13 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, aproximadamente 28 días, aproximadamente 35 días, o aproximadamente 42 días. Pueden ser posibles otros periodos de aplazamiento. Las formulaciones de liberación retardada que se pueden usar son conocidas por los expertos en la tecnología.

Administración intravítrea, subconjuntival, subtenoniana, y tópica de rapamicina para tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de la AMD

En un método que se describe en la presente memoria, una formulación líquida que comprende rapamicina se administra por vía subconjuntival o al vítreo de un ojo para prevenir, tratar, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la angiogénesis en el ojo, tal como el tratamiento de CNV como se observa, por ejemplo, en la AMD. La formulación líquida se puede usar para tratar la angiogénesis en el ojo, tal como el tratamiento de la CNV como se observa, por ejemplo, en la AMD.

Se ha demostrado que la rapamicina inhibe la CNV en modelos de rata y ratones, tal como se describe en Solicitud de Patente de EE.UU N° 10/665.203. Se ha observado que la rapamicina inhibe la CNV inducida por Matrigel™ y láser cuando se administra por vía sistémica y subretiniana. Además, la inyección periocular de rapamicina inhibe para CNV inducida por láser.

Tal como se describe en la presente memoria, la dosificación del agente terapéutico dependerá de la afección a la que se está dirigiendo, de si la afección se va a tratar, prevenir, inhibir, retardar el inicio, o causar la remisión, el agente terapéutico en particular, y otros factores clínicos tales como el peso y la condición del sujeto y la vía de administración del agente terapéutico. Se debe observar que los métodos, formulaciones líquidas, y composiciones se describen en la presente memoria tienen aplicación para uso tanto humano como veterinario, así como usos en otros posibles animales. Tal como se describe en la presente memoria, las concentraciones en tejido de agentes terapéuticos expresadas en unidades de masa por volumen, por lo general se refieren a tejidos que son principalmente acuosos tales como por ejemplo el vítreo. Las concentraciones en tejido de agentes terapéuticos expresadas en unidades de masa por masa por lo general hacen referencia a otros tejidos tales como, por ejemplo, la esclerótica o tejidos de retina y coroides.

Una concentración de rapamicina que se puede usar en los métodos que se describen en la presente memoria es una que proporciona aproximadamente 0,01 pg/ml o pg/mg o más de rapamicina al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 0,1 pg/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 1 pg/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 0,01 ng/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 0,1 ng/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 0,5 ng/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 1 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 2 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 3 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 5 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 10 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 15 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 20 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 30 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es una que proporciona aproximadamente 50 ng/ml o más al nivel tisular. Un experto habitual en la técnica conocería como alcanzar una concentración apropiadas dependiendo de la vía y de la duración de la administración empleada, con las enseñanzas proporcionadas en la presente memoria.

total de rapamicina inferior a aproximadamente 0,4 mg se administra por vía tópica. En algunas variantes, se administra un volumen de una formulación que contiene una cantidad de rapamicina que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico que se administra por vía tópica es cualquiera de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4000 µg, entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 2000 µg, entre aproximadamente 10 µg y 1750 µg, entre aproximadamente 1500 µg y que 1000 µg, o entre aproximadamente 10 µg y 1000 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrado por vía tópica es de aproximadamente 1660 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrado por vía tópica es de aproximadamente 880 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrado por vía tópica es de 40 µg. En algunas variantes, una cantidad total de agente terapéutico administrado por vía tópica es de aproximadamente 28 µg.

De acuerdo con la presente descripción, la formulación líquida, cuando se administra por vía tópica a un ojo de conejo, libera el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo de al menos cualquiera de aproximadamente 0,001 ng/mg, 0,01 ng/mg, 0,1 ng/mg, o 1 ng/mg. La formulación líquida, cuando se administra por vía tópica a un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en la córnea del ojo de conejo de al menos 0,01 ng/mg. La formulación líquida, cuando se administra por vía tópica a un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroides de la retina del ojo de conejo de al menos cualquiera de aproximadamente 0,0001 ng/mg, 0,001 ng/mg, 0,01 ng/mg, 0,1 ng/mg, o 1 ng/mg. La formulación líquida, cuando se administra por vía tópica a un ojo de conejo, puede liberar el agente terapéutico proporcionando una concentración media de agente terapéutico en los tejidos coroides de la retina del ojo de conejo de al menos 0,001 ng/mg.

En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía subconjuntival es cualquiera entre aproximadamente 50 µg y aproximadamente 3 mg, entre aproximadamente 150 µg y aproximadamente 750 µg, entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 1000 µg, entre aproximadamente 300 µg y aproximadamente 950 µg, entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 900 µg, entre aproximadamente 450 µg y aproximadamente 850 µg, entre aproximadamente 500 µg y aproximadamente 800 µg, entre aproximadamente 550 µg y aproximadamente 750 µg, o entre aproximadamente 600 µg y aproximadamente 700 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía subconjuntival es cualquiera aproximadamente 220 µg, 440 µg, aproximadamente 587 µg, aproximadamente 630 µg, aproximadamente 660 µg, aproximadamente 880 µg, aproximadamente 1320 µg, aproximadamente 1760 µg, o aproximadamente 2200 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía subconjuntival es de aproximadamente 220 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía subconjuntival es de 440 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía subconjuntival es de aproximadamente 660 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía subconjuntival es de aproximadamente 880 µg. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 220 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 10 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 440 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 20 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 660 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 30 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 880 µg se administra por vía subconjuntival a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 40 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria.

En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina que se administra por vía intravítrea es cualquiera entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 750 µg, entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 500 µg, o entre aproximadamente µg y aproximadamente 200 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina administra por vía intravítrea es cualquiera de aproximadamente 44 µg, aproximadamente 110 µg, aproximadamente 132 µg, aproximadamente 133,5 µg, aproximadamente 176 µg, aproximadamente 264 µg, aproximadamente 352 µg, o µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina administrada por vía intravítrea es de aproximadamente 44 µg. En algunas variantes, una cantidad total de rapamicina administrada por vía intravítrea desde aproximadamente 110 µg. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 44 µg se administra por vía intravítrea a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 2 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 110 µg se administra por vía intravítrea a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 5 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria. En algunas variantes, una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de 176 µg se administra por vía intravítrea a un sujeto humano mediante la administración de aproximadamente 8 µl de una formulación líquida que se describe en la presente memoria.

En algunas variantes, una formulación líquida como se describe en la presente memoria, que contiene una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg se administra a un sujeto humano para el tratamiento de la AMD húmeda. En algunas variantes una formulación líquida, como se describe en la presente memoria, que contiene una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg se

entre aproximadamente 400 µg y 1 mg se administran al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 mg y 5 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 3 mg y 7 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 5 mg y 10 mg se administra al sujeto humano para el tratamiento de la angiogénesis, tal como neovascularización coroidea.

En un método según la presente descripción, una formulación líquida, como se describe en la presente memoria, contiene una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina.

En un método según la presente descripción, una formulación líquida, como se describe en la presente memoria, que contiene una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg se administra a un sujeto humano para el tratamiento de la AMD húmeda. Una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg se puede administrar al sujeto humano; entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg; entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg se administran a un sujeto humano para el tratamiento de la AMD húmeda, entre aproximadamente 10 µg y 90 µg, entre aproximadamente 60 µg y 120 µg se administran al sujeto humano; entre aproximadamente 100 µg y 400 µg, entre aproximadamente 400 µg y 1 mg se administran al sujeto humano se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 mg y 5 mg se puede administrar al sujeto humano; una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 3 mg y 7 mg se puede administrar al sujeto humano; una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 5 mg y 10 mg se puede administrar al sujeto humano.

En algunas variantes, una formulación líquida, como se describe en la presente memoria, que contiene una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg se administra a un sujeto humano para el tratamiento de AMD seca. En algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg se administra al sujeto humano; entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg; entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg se administran a un sujeto humano para el tratamiento de la AMD húmeda, entre aproximadamente 10 µg y 90 µg, entre aproximadamente 60 µg y 120 µg se administran al sujeto humano; entre aproximadamente 100 µg y 400 µg, entre aproximadamente 400 µg y 1 mg se administran al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 400 µg y 1 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 mg y 5 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 3 mg y 7 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 5 mg y 10 mg se administra al sujeto humano para tratar AMD seca.

En algunas variantes, una formulación líquida, como se describe en la presente memoria, que contiene una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg se administra a un sujeto humano para la prevención de la AMD húmeda. En algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg se administra al sujeto humano; entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg; entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg se administran a un sujeto humano para la prevención de la AMD húmeda, entre aproximadamente 10 µg y 90 µg, entre aproximadamente 60 µg y 120 µg se administran al sujeto humano; entre aproximadamente 100 µg y 400 µg, entre aproximadamente 400 µg y 1 mg se administran al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 400 µg y 1 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 1 mg y 5 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 3 mg y 7 mg se administra al sujeto humano; en algunas variantes, una cantidad de un agente terapéutico equivalente a una cantidad de rapamicina entre aproximadamente 5 mg y 10 mg se administra al sujeto humano para prevenir la AMD húmeda.

De acuerdo con la presente descripción, una cualquiera o más de las formulaciones que se describe en la presente memoria se administran por vía intravítrea cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o durante un periodo de tiempo más largo, para tratar una o más de neovascularización coroidea, AMD húmeda, AMD seca, para prevenir la AMD húmeda, o para prevenir el avance de AMD seca a AMD húmeda. Una cualquiera o más de las formulaciones que se describen en la presente memoria se puede administrar por vía subconjuntival cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o durante un periodo de tiempo más largo, para tratar una o más de neovascularización coroidea, AMD húmeda, AMD seca, o para prevenir la AMD húmeda.

De acuerdo con la presente descripción, una cualquiera o más de las formulaciones de rapamicina que se describen en la presente memoria se administran por vía intravítrea cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más

meses, o cada 12 o más meses, o durante un periodo de tiempo más largo, para tratar una o más de neovascularización coroidea, AMD húmeda, AMD seca, para prevenir la AMD húmeda, o para prevenir el avance de AMD seca a AMD húmeda. Una cualquiera o más de las formulaciones de rapamicina que se describen en la presente memoria se puede administrar por vía subconjuntival cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o durante un periodo de tiempo más largo, para tratar una o más de neovascularización coroidea, AMD húmeda, AMD seca, o para prevenir la AMD húmeda. El efecto de la rapamicina puede persistir más allá del periodo durante que está presente en los tejidos oculares.

La administración de los agentes terapéuticos que se describen en la presente memoria, por ejemplo, se puede producir en un intervalo de dosificación entre aproximadamente 1 ng/día y aproximadamente 100 µg/día, o a dosificaciones más elevadas o más bajas que este intervalo, dependiendo de la vía y duración de la administración. En algunos ejemplos de formulación o composición líquida usada en los métodos que se describen en la presente memoria, los agentes terapéuticos se administran en un intervalo de dosificación entre aproximadamente 0,1 µg/día y aproximadamente 10 µg/día. En algunos ejemplos de formulación o composición líquida usada en los métodos que se describen en la presente memoria, los agentes terapéuticos se administran en un intervalo de dosificación entre aproximadamente 1 µg/día y aproximadamente 5 µg/día. Las dosificaciones de diversos agentes terapéuticos para el tratamiento, prevención con inhibición, retraso del inicio, o causar la remisión de diversas enfermedades y afecciones que se describen en la presente memoria se pueden perfeccionar mediante el uso de ensayos clínicos.

Las formulaciones líquidas, tales como soluciones, suspensiones, emulsiones y formulaciones de gelificación *in situ*, y composiciones que se describen en la presente memoria se pueden usar para administración al ojo, por ejemplo mediante la administración, ocular o periocular, de cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina durante periodos de tiempo prolongados para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la CNV, y por lo tanto, se pueden usar para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o causar la remisión de la AMD húmeda, o la transición de AMD seca a AMD húmeda. Se cree que cambiando determinadas características de las formulaciones líquidas que se describen en la presente memoria, incluyendo componentes de las formulaciones líquidas, la localización en el ojo en la que se administra la formulación líquida, tal como colocación subconjuntival o intravítrea, las formulaciones líquidas se pueden usar para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina al ojo durante una diversidad de periodos de tiempo prolongados que incluyen la administración de cantidades terapéuticas durante más de aproximadamente 1 semana, durante más de aproximadamente 2 semanas, durante más de aproximadamente 3 semanas, durante más de aproximadamente 1 mes, durante más de aproximadamente 3 meses, durante más de aproximadamente 6 meses, durante más de aproximadamente 9 meses, durante más de aproximadamente 1 año.

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina a un sujeto que padece AMD húmeda, la rapamicina puede tratar, inhibir, o causar la remisión de la AMD húmeda. Para el tratamiento, inhibición o causar la remisión, pueden ser necesarias diferentes cantidades terapéuticamente eficaces. Un sujeto que padece AMD húmeda puede tener lesiones de la CNV, y se cree que la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina puede tener una diversidad de efectos, incluyendo causar la remisión de las lesiones de la CNV, estabilizar la lesión de la CNV, y prevenir el avance de una lesión de la CNV activa.

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina a un sujeto que padece AMD seca, Se cree que la rapamicina puede prevenir o disminuir del avance de AMD seca a AMD húmeda.

Ejemplos

A menos que el contexto lo indique de otro modo, las barras de error en los gráficos muestran una desviación estándar. Cuando se usa etanol, es etanol con una graduación del 100 % de Gold Shield Distributors, Hayward, CA. Cuando se usa rapamicina, es de los Laboratorios LC, Woburn, MA, o de Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., LTD (CCSB), Taipei Hsien, Taiwan, ROC. Cuando se usa PEG 400, es de The Dow Chemical Company, New Milford, CT. Algunos de los gráficos usan la expresión "ul" o "ug" para hacer referencia a µl o µg, respectivamente. Cuando se administra un volumen de 10 µl o inferior, se usaron jeringas para HPLC de Hamilton.

Ejemplos 1-45 - Preparación y Administración de Composiciones que Contienen Rapamicina

La preparación y la caracterización de composiciones que contienen rapamicina modo de ejemplo, y la administración de las mismas a conejos de color blanco de Nueva Zelanda se describe en el documento de patente de EE.UU. 2006/0258698 A1 y en el documento de patente WO 2006/102378A2 de Mudumba *et al.* (Ejemplos 1-45 y figuras asociadas).

Ejemplo 46 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

Se rociaron aproximadamente 320 g de etanol con N₂ durante aproximadamente 10 minutos, y a continuación se añadieron aproximadamente 40 g de sirolimus al etanol. La mezcla se sonicó durante aproximadamente 20 minutos, hacia el final de lo que todo el sirolimus había quedado en solución para formar una solución de reserva de sirolimus. Por sonicación, se preparó un disolvente diluyente de aproximadamente 1880 g de PEG 400 durante aproximadamente 60 minutos, y a continuación el disolvente se roció con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos.

La solución de reserva de sirolimus y el PEG 400 se giraron a continuación a temperatura ambiente en un evaporador rotatorio durante aproximadamente 10 minutos para mezclar la solución de reserva con el disolvente diluyente. Después de mezclar, la solución se roció con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos y se protegió con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. Después de rociar la solución y llenar con nitrógeno, se evaporaron aproximadamente 240 g de etanol en exceso de la solución aumentando la temperatura de la solución, manteniendo una temperatura que no superaba 40 °C durante un periodo de tiempo prolongado y se continuó girando la solución durante aproximadamente 2,5 horas.

La solución resultante estaba formada por aproximadamente 40 g de sirolimus (aproximadamente 2 % en peso), aproximadamente 80 g de etanol (aproximadamente 4 % en peso), y aproximadamente 1880 g de PEG 400 (aproximadamente 94 % en peso). Esta solución se roció con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos y se protegió con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. La solución se filtró a continuación a través de un filtro de 0,2 micrómetros. Se llenaron viales de vidrio de tipo I para USP cada uno con 0,5 ml de la solución filtrada para dejar un espacio de cabeza en cada envase de aproximadamente 2 ml. Este espacio de cabezas se llenó con gas nitrógeno y se cerró éticamente. Esta solución se indica como formulación N° 340 en la Tabla 1.

Ejemplo 47 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

Se rociaron aproximadamente 32 g de etanol con N₂ durante aproximadamente 10 minutos, y a continuación se añadieron aproximadamente 4 g de sirolimus al etanol. La mezcla se sonicó durante aproximadamente 20 minutos, hacia el final de lo que todo el sirolimus había quedado en solución para formar una solución de reserva de sirolimus. Por sonicación, se preparó un disolvente diluyente de aproximadamente 92 g de PEG 400 durante aproximadamente 60 minutos, y a continuación el disolvente se roció con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos.

La solución de reserva de sirolimus y el PEG 400 se giraron a continuación aproximadamente a temperatura ambiente en un evaporador rotatorio durante aproximadamente 10 minutos para mezclar la solución de reserva con el disolvente diluyente. Después de mezclar, la solución se roció con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos y se protegió con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. Después de rociar la solución y llenar con nitrógeno, se evaporaron aproximadamente 28 g de etanol en exceso de la solución aumentando la temperatura de la solución, manteniendo una temperatura que no superaba 40 °C durante un periodo de tiempo prolongado y se continuó girando la solución durante aproximadamente 2,5 horas.

La solución resultante estaba formada por aproximadamente 4 g de sirolimus (aproximadamente 4 % en peso), aproximadamente 4 g de etanol (aproximadamente 4 % en peso), y aproximadamente 92 g de PEG 400 (aproximadamente 92 % en peso). Esta solución se roció con nitrógeno durante aproximadamente 10 minutos y se protegió con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. La solución se filtró a continuación a través de un filtro de 0,2 micrómetros. Se llenaron viales de vidrio de tipo I para USP cada uno con 0,5 ml de la solución filtrada para dejar un espacio de cabeza en cada envase de aproximadamente 2 ml. Este espacio de cabeza se llenó con gas nitrógeno y se cerró herméticamente. Esta solución se indica como formulación N° 326 en la Tabla 1.

Ejemplo 48 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

Aproximadamente 200 µl de solución salina normal (cloruro sódico, al 0,9%) se añadieron a 0,5 ml de la solución del Ejemplo 46 (rellena previamente en viales de vidrio de tipo I de USP de 2 ml) usando una jeringa de insulina de 0,5 cc, y se mezcló dando vueltas suavemente. La mezcla resultante es una solución transparente y has una composición aproximada de 1,47 % (p/p) de sirolimus, 2,93 % (p/p) de etanol, 26,6 % (p/p) de solución salina normal, y 69 % (p/p) de PEG 400. Esta solución se indica como formulación N° 327 en la Tabla 1.

Ejemplo 49 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

Aproximadamente 250 µl de solución salina normal (cloruro sódico, al 0,9%) se añadieron a 0,5 ml de la solución del Ejemplo 46 (rellena previamente en viales de vidrio de tipo I de USP de 2 ml) usando una jeringa de insulina de 0,5 cc, y se mezcló dando vueltas suavemente. La mezcla resultante es una forma dispersa y tiene una composición aproximada de 1,38 % (p/p) de sirolimus, 2,75 % (p/p) de etanol, 31,25 % (p/p) de solución salina normal, y 64,62 % (p/p) de PEG 400. Esta solución se indica como formulación N° 328 en la Tabla 1.

Ejemplo 50 - Inyección Subconjuntival de una Solución que Contiene Rapamicina

40 µl de la solución descrita en el Ejemplo 46, Ejemplo 48, o Ejemplo 49, o 20 µl de la solución descrita en el Ejemplo 47 se inyectó entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda. La **Fig. 1** representa la concentración media de rapamicina presente en la coroides y la retina (ng/g) en una escala logarítmica a los 14, 30, 60, y 90 días después de la inyección.

El análisis se realizó mediante cromatografía líquida acoplada a espectroscopía de masas (LCMS) usando un patrón interno. En cada punto temporal, la concentración media de rapamicina se calculó por adición de las concentraciones de rapamicina obtenidas para cada ojo de cada conejo, y dividiendo el total entre el número de ojos analizados. En este experimento, cada punto temporal representa la media de cualquiera de los dos ojos de cada uno de dos conejos (cuatro ojos en el mismo punto temporal).

La totalidad de la coroides y la retina se homogeneizó y se analizó. La concentración media de la coroides y la retina se calculó dividiendo la masa de rapamicina medida entre la masa de coroides de la retina analizada. La muestra no incluía el sitio de administración; por lo tanto, esta medida indicaba el nivel de rapamicina administrado a la coroides y la retina a través del artículo de ensayo (en este caso, las soluciones de los Ejemplos 46, 47, 48, y 49).

- 5 El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 14, 30, 60, y 90 días después de la inyección subconjuntival de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 56,94, 9,79, 2,26, y 0,00 ng/g, respectivamente. El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 14, 30, 60, y 90 días después de la inyección subconjuntival de la solución del Ejemplo 47 era de aproximadamente 90,19, 6,0, 5,72, y 0,98 ng/g, respectivamente. El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 14, 30, 60, y 90 días después de la inyección subconjuntival de la solución del Ejemplo 48 era de aproximadamente 103,86, 20,54, 6,07, y 12,76 ng/g, respectivamente. El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 14, 30, 60, y 90 días después de la inyección subconjuntival de la solución del Ejemplo 49 era de aproximadamente 70,12, 27,83, 3,99, y 5,94 ng/g, respectivamente.

Ejemplo 51 - Inyección Intravítrea de una Solución que Contiene Rapamicina

- 15 6 µl de la solución del Ejemplo 46 o 8,5 µl de la solución del Ejemplo 48 se inyectaron en el vítreo del ojo de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda usando una jeringa Hamilton de 10 µl. La **Fig. 2** representa el nivel de rapamicina presente en la coroides y la retina (ng/g) en una escala logarítmica a los 3, 14, 30, 45 y 60 días después de la inyección.

- 20 Todo el vítreo de cada ojo se homogeneizó y se analizó por espectrometría de masas en tándem con cromatografía líquida (LC/MS/MS). El nivel medio de rapamicina en el vítreo a los 3, 14, 30 y 60 días después de la inyección intravítrea de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 63.064,3, 6.095,56, 58,21, y 0,15 ng/ml, respectivamente. El nivel medio de rapamicina en el vítreo a los 3, 14, 30, 45 y 60 días después de la inyección intravítrea de la solución del Ejemplo 48 era de aproximadamente 58.930,4, 18.573,1, 6.793,21, 799,18, y 4116,17 ng/ml, respectivamente.

- 25 La totalidad de la coroides y la retina se homogeneizó y se analizó. La concentración media de la coroides y la retina se calculó dividiendo la masa de rapamicina medida entre la masa de coroides de la retina analizada. La muestra no incluía el sitio de administración; por lo tanto, esta medida indicaba el nivel de rapamicina administrado a la coroides y la retina a través del artículo de ensayo (en este caso, las soluciones del Ejemplo 46 o 48). El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 3, 14, 30, y 60 días después de la inyección intravítrea de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 1971,84, 478,02, 57,70, y 1,90 ng/g, respectivamente. El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 3, 14, 30, 45 y 60 días después de la inyección intravítrea de la solución del Ejemplo 48 era de aproximadamente 2869,05, 3633,64, 43,38, 37,09 y 27,36 ng/g, respectivamente.

Ejemplo 52 - Inyección Intravítrea y Subtenoniana de una Solución que Contiene Rapamicina

- 35 Se inyectaron 30 µl de la solución del Ejemplo 46 entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda. La **Fig. 3** representa la concentración media de rapamicina presente en la coroides y la retina (ng/g) y sangre completa (ng/ml) en una escala logarítmica a los 3, 7, 14, 30, 60 y 90 días después de la inyección.

- 40 La totalidad de la coroides y la retina se procesó y se analizó tal como se ha descrito anteriormente. El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 3, 7, 14, 30, 60 y 90 días después de la inyección subconjuntival de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 174,1, 129,5, 34,7, 7,8, 1,7, y 1,7 ng/g, respectivamente. Las muestras de sangre completa se hacen precipitar mediante la adición de cantidades conocidas de disolventes orgánicos, se homogeneiza, se centrifuga, y el sobrenadante se recoge para analizar los niveles de rapamicina usando LC/MS/MS. El nivel medio de rapamicina en la sangre a los 3, 7, 14, 30 y 60 días después de la inyección subconjuntival de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 13,0, 4,6, 2,0, 0,3, y 0,3 ng/ml, respectivamente.

- 45 Para las inyecciones subtenonianas de 30 µl, se hizo un agujero guía insertando y retirando una aguja afilada de calibre 20 x 1,3 cm de BD a través de la conjuntiva en el cuadrante dorsotemporal 3 mm posterior al limbo y temporal a la unión del músculo recto dorsal. A continuación, una cánula para anestesia fukasaku de 24 G unida a una jeringa estéril de 0,5 cc de BD se guió a través del agujero de la guía posteriormente en el espacio subtenoniano y la solución del Ejemplo 46 se inyectó lentamente en la superficie posterior de la esclerótica cerca del nervio óptico. La **Fig. 3** representa la concentración media de rapamicina presente en la coroides y la retina (ng/g) y sangre completa (ng/ml) en una escala logarítmica a los 3, 7, 14, 30, 60 y 90 días después de la inyección.

- 55 La totalidad de la coroides y la retina se procesó y se analizó tal como se ha descrito anteriormente. El nivel medio de rapamicina en la coroides y la retina a los 3, 7, 14, 30, 60 y 90 días después de la inyección subtenoniana de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 202,1, 49,6, 10,5, 6,0, 1,7, y 3,9 ng/g, respectivamente. Las muestras de sangre completa se hacen precipitar mediante la adición de disolventes orgánicos de cantidades conocidas, se homogeneiza, se centrifuga, y el sobrenadante se recoge para analizar los niveles de rapamicina usando LC/MS/MS. El nivel medio de rapamicina en la sangre a los 3, 7, 14, 30 y 60 días después de la inyección

subtenoniana de la solución del Ejemplo 46 era de aproximadamente 23,8, 5,9, 2,1, 0,4, y 0,8 ng/ml, respectivamente.

Ejemplo 53 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 5 La siguiente preparación de disolvente permite hasta 5 % (p/p) de rapamicina. N-metil pirrolidona (NMP) y propilenglicol (PG) se mezclan en una relación 10,5:73,7, la cantidad deseada de sirolimus (hasta 5 % p/p de la composición final) se disuelve en la mezcla, y posteriormente se añade agua lentamente (hasta 15,8 % p/p de la composición final) para obtener la solución final. Esta solución se indica como formulación N° 333 en la Tabla 1.

Ejemplo 54 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 10 La siguiente preparación de disolvente permite hasta 5 % (p/p) de rapamicina. N-metil pirrolidona (NMP) y propilenglicol (PG) se mezclan en una relación 38,9:38,9 (1:1), la cantidad deseada de sirolimus (hasta 5 % p/p de la composición final) se disuelve en la mezcla, y posteriormente se añade agua lentamente (hasta 22,2 % p/p de la composición final) para obtener la solución final. Esta solución se indica como formulación N° 334 en la Tabla 1.

Ejemplo 55 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 15 La siguiente preparación de disolvente permite hasta 5 % (p/p) de rapamicina. N-metil pirrolidona (NMP) y polietilenglicol 600 (PEG 600) se mezclan en una relación 10,5:73,7, la cantidad deseada de sirolimus (hasta 5 % p/p de la composición final) se disuelve en la mezcla, y posteriormente se añade agua lentamente (hasta 15,8 % p/p de la composición final) lentamente para obtener la solución final. Esta solución se indica como formulación N° 335 en la Tabla 1.

Ejemplo 56 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 20 La siguiente preparación de disolvente permite hasta 5 % (p/p) de rapamicina. Dimetil acetamida (DMA) y propilenglicol (PG) se mezclan en una relación 10,5:73,7, la cantidad deseada de sirolimus (hasta 5 % p/p de la composición final) se disuelve en la mezcla, y posteriormente se añade agua lentamente (hasta 15,8 % p/p de la composición final) para obtener la solución final. Esta solución se indica como formulación N° 336 en la Tabla 1.

Ejemplo 57 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 25 La siguiente preparación de disolvente permite hasta 5 % (p/p) de rapamicina. Dimetil sulfóxido (DMSO) y propilenglicol (PG) se mezclan en una relación 10,5:73,7, la cantidad deseada de sirolimus (hasta 5 % p/p de la composición final) se disuelve en la mezcla, y posteriormente se añade agua lentamente (hasta 15,8 % p/p de la composición final) para obtener la solución final. Esta solución se indica como formulación N° 337 en la Tabla 1.

Ejemplo 58 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 30 N-metil pirrolidona (NMP), polietilenglicol 400 (PEG 400) y etanol se mezclan en la relación 27,9:28,4:4,7 (respectivamente), la cantidad deseada de sirolimus (hasta 5 % p/p de la composición final) se disuelve en la mezcla, y posteriormente se añade agua lentamente (hasta 28,4 % p/p de la composición final) para obtener la solución final. Esta solución se indica como formulación N° 338 en la Tabla 1.

Ejemplo 59 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 35 8,35 % de Cremophor (porcentaje de peso total) se mezcla con 8,37 % de Capmul MCM (porcentaje de peso total). Se disolvió 0,07 % de rapamicina (porcentaje del peso total) en la solución de Cremophor-Capmul MCM usando un baño de ultrasonidos. Se añade 83,21 % (porcentaje de peso total) de agua estéril a la solución anterior y la solución resultante se somete a agitación vorticial creando una microemulsión turbia. La solución se puso a 2 – 8 °C hasta su uso. Esta solución se indica como formulación N° 329 en la Tabla 1.

- 40 *Ejemplo 60 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina*

- 45 8,15 % de Capmul MCM (porcentaje de peso total) se mezcla con 8,12 % de Tiloxapol (porcentaje de peso total). Se disolvió 0,09 % de rapamicina (porcentaje del peso total) en la solución de Tiloxapol-Capmul MCM en que se añadió 0,35 % de Etanol. La disolución final se completa usando un baño de ultrasonidos. Se añade 83,29 % (porcentaje de peso total) de agua estéril a la solución anterior y la solución resultante se somete a agitación vorticial creando una microemulsión turbia. La solución se puso a 2 - 8 °C hasta su uso. Esta solución se indica como formulación N° 330 en la Tabla 1.

Ejemplo 61 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

- 50 6,81 % de Tiloxapol (porcentaje de peso total) se mezcla con 6,81 % de Capmul MCM (porcentaje de peso total) y 3,12 % de PHOSAL® 50PG (porcentaje de peso total). Se disolvió 0,08 % de rapamicina (porcentaje del peso total) en la solución de Tiloxapol-Capmul MCM-PHOSAL® 50PG usando un baño de ultrasonidos. Se añade 83,21 % (porcentaje de peso total) de agua estéril a la solución anterior y la solución resultante se somete a agitación vorticial

creando una microemulsión turbia. La solución se puso a 2 - 8 °C hasta su uso. Esta solución se indica como formulación N° 331 en la Tabla 1.

Ejemplo 62 - Preparación y Caracterización de una Solución que Contiene Rapamicina

5 7,18 % de Cremophor (porcentaje de peso total) se mezcla con 9,47 % de Capmul MCM (porcentaje de peso total). Se disolvió 0,17 % de rapamicina (porcentaje del peso total) en la solución de Cremophor-Capmul MCM en que se añadió 0,35 % de Etanol. Se añadió 83,18 % (porcentaje de peso total) de agua estéril a la solución anterior y la solución resultante se somete a agitación vorticial creando una microemulsión turbia. La solución se puso a 2 - 8 °C hasta su uso. Esta solución se indica como formulación N° 332 en la Tabla 1.

Ejemplo 63 – Administración Tópica de Formulaciones que Contienen Rapamicina

10 Ambos ojos (o un ojo dependiendo del estudio) de cada animal recibieron una o dos gotas (40 µl por gota) de las formulaciones estudiadas usando una pipeta calibrada en el día 0 (día de la dosificación). Los resultados se muestran en las Tablas 3-6 y en las **Figs. 4-9**.

15 Para las Tablas 3-6, se administraron dos gotas de la solución del Ejemplo 46 (formulación N° 340) dos veces al día en ambos ojos, una vez para el Grupo I, dos gotas una vez al día en un ojo, una vez para el Grupo II, y dos gotas una vez al día en ambos ojos durante 6 días en el Grupo III. En el Grupo II, el ojo derecho (OD) pero no el ojo izquierdo (OS) recibieron gotas oculares. En un estudio adicional, se administró una gota de la formulación N° 340 (40 µl conteniendo 880 µg de rapamicina) en el día cero. Tal como se muestra en la **Fig. 4**, después de la administración de una sola gota ocular, la concentración de rapamicina en la córnea permaneció en una cantidad superior a 0,01 ng/g nueve días (por ejemplo, 216 horas) después de la administración, mientras que la concentración de rapamicina en la coroides y la retina permaneció en una cantidad superior a 0,001 ng/g nueve días (por ejemplo, 216 horas) después de la administración. De hecho, después de la administración de una sola gota ocular, la concentración de rapamicina en la córnea permaneció en una cantidad superior a 10,0 ng/g (superior a 0,01 ng/mg) nueve días (por ejemplo, 216 horas) después de la administración, mientras que la concentración de rapamicina en la coroides y la retina permaneció en una cantidad superior a 1,0 ng/g (superior a 0,001 ng/mg) nueve días (por ejemplo, 216 horas) después de la administración.

25 Además, tal como se muestra en la **Fig. 9** en un estudio adicional, después de la administración de una sola formulación no acuosa de gotas oculares que contiene 4 %, 1 % o 0,5 % de rapamicina, se detectaron niveles sostenidos de rapamicina en la córnea y en la coroides de la retina. En particular, después de la administración de una sola gota ocular, la concentración de rapamicina en la córnea permaneció en una cantidad superior a 0,01 ng/g (superior a 0,01 ng/mg) durante al menos nueve días después de la administración, mientras que la concentración de rapamicina en la coroides y la retina permaneció en una cantidad superior a 0,001 ng/g (superior a 0,001 ng/mg) durante al menos 9 días después de la administración. Por el contrario, la concentración de rapamicina en la sangre era básicamente más baja que la observada en la córnea en la coroides de la retina, lo que indica que las formulaciones no acuosas de gotas oculares no dieron como resultado una exposición sistémica significativa a la rapamicina.

30 Para las **Figs. 5 y 6**, se administraron dos gotas de las formulaciones acuosas que contienen rapamicina N° 329 y N° 330 de la Tabla 1, una o dos veces al día durante un máximo de 28 días. Para las **Figs. 7 y 8**, se administraron dos gotas de las formulaciones acuosas que contienen rapamicina N° 331 y N° 332 de la Tabla 1 dos veces al día durante 6 días. En resumen, las formulaciones acuosas que contienen rapamicina sometidas a ensayo consiguieron una concentración media de rapamicina en la córnea de al menos 0,01 ng/g (superior a 0,01 ng/mg a 0,1 ng/mg en las **Figs. 5-8**), en la coroides y la retina de al menos 0,01 ng/g (superior a 0,001 ng/mg ha 0,01 ng/mg en algunas medidas de las **Figs. 5-8**), en el humor acuoso de al menos 0,1 ng/ml (superior a 1,0 ng/ml), y en el humor vítreo de al menos 0,1 ng/ml (superior a 1,0 ng/ml).

45 Para la **Fig. 10A y 10B** se administró una gota de una formulación acuosa o una no acuosa que contiene aproximadamente 0,2 % de rapamicina a ambos ojos de sujetos conejo una vez al día durante seis días (del día 0 al día 6). Como se emplea en la presente memoria, los términos "acuosa" e "hidrófila" hacen referencia a formulaciones en que el componente dominante es un compuesto acuoso tal como agua (por ejemplo, las formulaciones N° 342 y N° 342 de la Tabla 1), mientras que los términos "no acuosa" y "lipófilo" hacen referencia a la formulación en que el componente dominante es un compuesto no acuoso tal como PEG 400 (por ejemplo, las formulaciones N° 344 y N° 345 de la Tabla 1). Las concentraciones de rapamicina en la córnea, coroides de la retina y sangre se midieron el día 7 y el día 14. Ambas formulaciones sometidas a ensayo consiguieron una concentración media de rapamicina en la córnea de al menos 0,01 ng/g (al menos 10 ng/g) los días 7 y 14, y en la coroides y la retina de al menos 0,01 ng/g (al menos 1 ng/g) los días 7 y 14.

50 Para la **Fig. 11**, se administró una gota de una formulación no acuosa que contiene aproximadamente 0,2 % de rapamicina (por ejemplo, formulaciones N° 344 o N° 345) a ambos ojos de sujetos conejo una vez al día los días 0, 7, 14 y 21. Las concentraciones de rapamicina en la córnea, coroides de la retina y humor acuoso se midieron los días 3, 10, 17, 24 y 28. La administración infrecuente de las gotas oculares no acuosas consiguió niveles terapéuticos sostenidos de rapamicina. En particular, se consiguió una concentración sostenida de rapamicina en la

córnea de al menos 0,01 ng/g (superior a 10 ng/g) y en la coroides y la retina y humor acuoso de al menos 0,01 ng/ml (superior a 1 ng/ml).

Ejemplo 64 - Preparación y Administración Intravítrea de una Formulación que Contiene Rapamicina

5 Se preparó una formulación que contiene rapamicina a modo de ejemplo mediante la adición de 0,2003 g de rapamicina a 5,9989 g de NMP. Después de la mezcla, se añaden 7,8030 g de PG, seguido de 6,010 g de agua estéril. Esta receta proporcionó una formulación con concentraciones finales como un porcentaje del peso total De aproximadamente: rapamicina 1,0 %, NMP 30,0 %, PG 39,0 % y agua estéril 30,0 %. Esta formulación se enumera como N° 346 en la Tabla 1.

10 Sin embargo, la formulación de este ejemplo no era estable. Como tal, en el momento del estudio *in vivo* (diez días después de realizar esta preparación), se determinó que la concentración de rapamicina era del 0,6 %. Se inyectaron veinte µl de la formulación que contiene rapamicina al 0,6 % en el vítreo del ojo de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda. Se determinaron las concentraciones de rapamicina en el vítreo, coroides de la retina y esclerótica tal como se describe en el Ejemplo 51. La **Fig. 12** representa el nivel de rapamicina presente en el vítreo, coroides de la retina y esclerótica 30 días o más (por ejemplo, 30, 60, 90 y 120 días o más) después de la inyección.

15 *Ejemplo 65 - Preparación y Administración Subconjuntival de Formulaciones de Rapamicina*

20 Se preparó una suspensión de rapamicina al 2 % a modo de ejemplo por dispersión de 106,9 mg de rapamicina (2,07 % en peso) en 5056,3 mg de solución acuosa de carboximetilcelulosa de baja viscosidad al 1 % (CMC) (97,93 % en peso). En resumen, se colocaron 106,9 mg de rapamicina y 5056,3 mg de carboximetilcelulosa de baja viscosidad al 1 % en un vial de ámbar. Se añadieron medios de molienda de Ziconia resistentes al desgaste elevado (perlas) de 3 mm de diámetro, hasta $\frac{3}{4}$ del volumen total. El vial se cerró herméticamente y se colocó en un aparato de molienda Cole-Parmer durante al menos 24 h. La media y los tamaños medios de partícula para la rapamicina eran 3,2957 µm y 3,5487 µm, respectivamente. La formulación se mantuvo a 4 °C hasta su uso. Las concentraciones finales, como un porcentaje del peso total, eran aproximadamente: rapamicina: 2,07 %, CMC 1 %, y agua estéril 97,93 %. Esta formulación se enumera como N° 347 en la Tabla 1.

25 Se preparó otra formulación de gelificación *in situ* de rapamicina al 2 % a modo de ejemplo por disolución de 459,9 mg de PLGA (75/25) en 1678,0 mg de NMP durante una noche. A continuación, se añadieron 44,8 mg de rapamicina hasta disolución completa. La formulación se mantuvo a 4 °C hasta su uso. Las concentraciones finales, como un porcentaje del peso total, eran aproximadamente: rapamicina 2,05 %, PLGA 75/25 21,07 %, y NMP 76,88 %. Esta formulación se enumera como N° 348 en la Tabla 1.

30 Se preparó otra formulación de rapamicina al 2 % a modo de ejemplo por disolución de rapamicina en NMP. A continuación, se añade PEG 400 con agitación continua, seguido de agua estéril también con agitación continua. La formulación se mantuvo a 4 °C hasta su uso. Las concentraciones finales, como un porcentaje del peso total, eran aproximadamente: rapamicina 2,02 %, NMP 44,47 %, PEG 400 29,04 %, y agua estéril 24,47 %. Esta formulación se enumera como N° 349 en la Tabla 1.

35 Se inyectan treinta µl de las formulaciones que contienen rapamicina al 2 % entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda. Las concentraciones de rapamicina en el vítreo, retina/coroides y esclerótica se determinan tal como se describe en el Ejemplo 50, a los 30, 60 y 90 días después de la administración.

Ejemplo 66 - Preparación y Administración Tópica de una SDF que Contiene Rapamicina

40 Se preparó una forma de dosificación sólida (SDF) que contiene rapamicina a modo de ejemplo usando una técnica de vertido de disolvente. En resumen, los siguientes componentes se mezclaron en conjunto: 10,0 % de rapamicina, 57,9 % de KOLLIDON 90F (PVP 90), 20,0 % de phosal 50 SD, 10,1 % de PEG 400, 1,0 % de vitamina E (gamma tocoferol), y palmitato de ascorbilo al 1,0 % (por ejemplo, equivalente a la formulación N° 351 en la Tabla 1). Se añadió un volumen suficiente de etanol para obtener 30 % de sólidos totales (por ejemplo, 70 % de etanol) como un porcentaje final. A continuación, la mezcla se vertió sobre un revestimiento antiadherente (película de poliéster con un revestimiento de liberación de silicona, y se extendió hasta un espesor de 50 mm usando un cuchillo gardner. El etanol se retiró por evaporación en un entorno oscuro, rico en nitrógeno (es decir, caja de manipulación con guantes) durante aproximadamente 24 h. Después de secar, se determinó que la concentración de rapamicina en la SDF mediante cromatografía líquida era $9,1 \pm 0,1$ % (por ejemplo, 0,9 % de pérdida de rapamicina). La formulación se troqueló hasta el diámetro deseado. La SDF de este ejemplo tenía un diámetro de 4 mm, con un espesor de 0,15-0,20 mm, proporcionando una dosificación de rapamicina de aproximadamente 246 ± 21 µg.

55 La SDF se administró por vía tópica a los ojos de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda mediante colocación en el fondo de saco inferior. En resumen, se abrió el párpado inferior del ojo, permitiendo la colocación en la parte más baja del fondo de saco en el lado inferior (no en el lado de la esclerótica) con un par de pinzas. Se determinaron las concentraciones de rapamicina en la córnea, coroides de la retina, humor vítreo, humor acuoso y sangre. La **Fig. 13** representa los niveles de rapamicina en diversos tejidos los días 1, 7, 14, 21 y 28 después de la administración.

Ejemplo 67 - Preparación de una SDF que Contiene Dexametasona (solo ilustración)

5 Se prepara una forma de dosificación sólida (SDF) que contiene dexametasona a modo de ejemplo usando una técnica de vertido de disolvente. La SDF se prepara con concentraciones como un porcentaje del peso total de aproximadamente: 25,3 % de dexametasona, 33,2 % de hidroxipropilcelulosa (HPC), 32,0 % de eudragit RS 30D, y 9,5 % de goma de xantano. La SDF con un diámetro menor o igual que 3 mm se inserta por vía subconjuntival, para la liberación controlada en la retina / coroides durante un máximo de seis meses (de 1 a 100 ng/g de dexametasona). Esta formulación se enumera como N° 352 en la Tabla 1.

Ejemplo 68 - Preparación y Administración Invitrea de una Formulación de Dasatanib (solo ilustración)

10 Se preparó una solución que contiene dasatanib a modo de ejemplo por disolución de dasatanib en DMA. A continuación, se añadió PEG 400 con agitación continua. Las concentraciones finales, como un porcentaje del peso total, eran aproximadamente: dasatanib 4,8 %, dimetilacetamida 16,0 %, y PEG 400 79,2 % (por ejemplo, equivalente a la formulación N° 339 en la Tabla 1).

15 Se inyectaron veinte µl de la formulación que contiene dasatanib al 4,84 % en el vítreo del ojo de conejos de Color Blanco de Nueva Zelanda. Se determinaron las concentraciones de dasatanib en el vítreo y en la coroides de la retina. La **Fig. 14** representa el nivel de dasatanib presente en el vítreo y en la coroides y la retina aproximadamente 2 semanas, 5 semanas y 10 semanas después de la inyección.

Tabla 1 Formulaciones

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
1	DMSO = 2000 mg (20 %) Agua = 8000 mg (80 %)	S		
2	F68 = 1000 mg (10 %) Agua = 9000 mg (90 %)	S		
3	F68 = 3000 mg (30 %) Agua = 7000 mg (70 %)	S		
4	F127 = 1000 mg (10 %) Agua = 9000 mg (90 %)	S		
5	F127 = 1500 mg (15 %) Agua = 8500 mg (85 %)	S		
6	Beta-ciclodextrina = 250 mg (2,5 %) Agua = 9750 mg (97,5 %)	S		
7	Rapa = 10,2 mg (0,101 %) Pluronic, F68 = 1010 mg (9,99 %) Agua = 9090 mg (89,909 %)	S		No, 50 µl
8	Rapa = 10,2 mg (0,102 %) Pluronic, F68 = 3000 mg (29,969 %) Agua = 7000 mg (69,929 %)	S		No, 50 µl
9	Rapa = 10,5 mg (0,104 %) Pluronic, F127 = 1010 mg (9,99 %) Agua = 9090 mg (89,907 %)	S		No, 50 µl
10	Rapa = 10,5 mg (0,105 %) Pluronic, F127 = 1500 mg (14,984 %) Agua = 8925 mg (84,9 %)	S		No, 50 µl
11	Rapa = 10,7 mg (0,105 %) Beta-ciclodextrina = 255 mg (2,497 %) Agua = 9945 mg (97,398 %)	S		No, 50 µl
12	Rapa = 6,4 mg (0,0999 %) CMC = 48 mg (0,7493 %) Polisorbitán 20 = 2,56 mg (0,04 %) Agua = 6349,44 mg (99,111 %)	SP		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
13	Rapa = 6,5 mg (0,0999 %) DMSO = 325 mg (4,995 %) Agua = 6175 mg (94,905 %)	S		
14	Rapa = 13,5 mg (0,0999 %) CMC = 101,25 mg (0,7493 %) Polisorbitán 20 = 5,4 mg (0,04 %) Agua = 13393,35 mg (99,112 %)	SP		
15	Rapa = 11,0 mg (0,2 %) EtOH = 5500 mg (99,8 %)	S		
16	Rapa = 6,6 mg (0,1 %) EtOH = 1054,6 mg (15,933 %) F127 = 833,64 mg (12,595 %) Agua = 4723,96 mg (71,372 %)	S		
17	Rapa = 5 mg (0,1 %) Cavitrón = 0,25 g (5 %) Etanol, 95 % = 57 mg (1,1 %) Agua estéril = 4,753 8 (93,8 %)	S		
18	Rapa = 5 mg (0,1 %) Etanol, 95 % = 150 mg (2,9 %) PEG 400 = 1,0 g (19,4 %) Agua estéril = 4,01 g (77,6 %)	S		
19	Rapa = 5 mg (0,1 %) Etanol, 95 % = 152 mg (3,2 %) PEG 400 = 1,5227 g (30,2 %) Agua estéril = 3,3592 g (66,67 %)	S		Si, 50 µl
20	Rapa = 6,6 mg (0,1 %) EtOH = 505,1 mg (7,618 %) F127 = 917,8 mg (13,843 %) Agua = 5200,6 mg (78,44 %)	S		
21	Rapa = 6,6 mg (0,1 %) EtOH = 536 mg (7,5 %) Pluronic, F127 = 983,75 mg (14,0 %) Agua = 5574,56 mg (78,4 %)	S		No, 50 µl
22	Rapa = 5,2 mg (0,1023 %) EtOH = 56,6 mg (1,127 %) Captisol = 2008,9 mg (39,5 %) Agua = 3013,3 mg (59,3 %)	S		
23	Rapa = 6,9 mg (0,201 %) EtOH = 3418,0 mg (99,799 %)	S		
24	Rapa = 9,1 mg (0,491 %) EtOH = 90,9 mg (4,908 %) F127 = 262,8 mg (14,191 %) Agua = 1489,1 mg (80,409 %)	S		
25	Rapa = 0 mg (0 %) EtOH = 310,2 mg (5,144 %) F127 = 858,1 mg (14,228 %) Agua = 4862,6 mg (80,628 %)	S		
26	Rapa = 0 mg (0 %) EtOH = 613,1 mg (10,19 %) F127 = 810,6 mg (13,471 %) Agua = 4593,6 mg (76,339 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
27	Rapa = 53,5 mg (1,095 %) EtOH = 414,8 mg (8,488 %) F127 = 662,8 mg (13,563 %) Agua = 3755,7 mg (76,854 %)	S		Si, 50 µl
28	Rapa = 0,3 g (10 %) PVP K90 = 0,35 g (12 %) Eudragit RS30D = 2,35 g (78 %)	ISG, SP		
29	Rapa = 0,2154 g (7,31 %) PVP K90 = 0,25 g (8,5 %) Eudragit RS30D = 2,48 g (84,19 %)	ISG, SP		
30	Rapa = 53,9 mg (1,103 %) EtOH = 413,6 mg (8,463 %) Agua estéril = 3843,5 mg (78,647 %) F127 (Lutrol) = 576,0 mg (11,786 %)	S		No, 50 µl
31	Rapa = 0 mg (0 %) EtOH = 411,9 mg (8,513 %) Agua Estéril = 3849,3 mg (79,554 %) F127(Lutrol) = 577,4 mg (11,933 %)	S		
32	Rapa = 54,1 mg (1,256 %) EtOH = 416,8 mg (9,676 %) Agua Estéril = 3836,3 mg (78,569 %) F127(Lutrol) = 577,5 mg (10,499 %)	S		
33	Rapa = 80,7 g (1,964 %) EtOH = 65,0 mg (0,158 %) PEG 400 = 4021,8 mg (97,878 %)	S		
34	Rapa = 106,9 g (5,233 %) EtOH = 129,6 mg (6,344 %) PEG 400 = 1806,5 mg (88,424 %)	S		Si, 25 µl
35	Rapa = 0 mg (0 %) PVP K90 = 0,204 g (2,3 %) Etanol, 100 % = 0,4 g (4,5 %) Eudragit RL100 = 0,201 g (2,3 %) PEG 400 = 8,00 g (90,9 %)	ISG, SP		
36	Rapa = 0 mg (0 %) PVP K90 = 0,2 g (2,2 %) Etanol, 100 % = 0,4 g (4,4 %) PVAP = 0,4 g (4,4 %) PEG 400 = 8,00 g (88,9 %)	ISG, SP		
37	Rapa = 106,1 mg (4,2 %) PVP K90 = 55,2 mg (2,2 %) Etanol, 100 % = 108 mg (4,3 %) Eudragit RL100 = 55 mg (2,2 %) PEG 400 = 2,2 g (87,1 %)	ISG, SP		
38	Rapa = 399,6 mg (9,965 %) F68(Lutrol) = 40,6 mg (1,012 %) Agua Estéril = 3569,7 mg (89,022 %)	S		Si, 20 µl
39	Rapa = 53,8 mg (1,1 %) EtOH = 415,2 mg (8,489 %) Agua Estéril = 3844,2 mg (78,594 %) F127 = 578,0 mg (11,817 %)	S		
40	Rapa = 208,1 mg (3,148 %) PEG 400 = 6403,4 mg (96,852 %)	S		Si, 20 µl

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
41	Rapa = 200,4 mg (5,148 %) F68(Lutrol) = 20,8 mg (0,534 %) PEG 400 = 3569,3 mg (91,697 %) EtOH (95 %) = 102 mg (2,62 %)	SP		
42	Rapa = 200,4g (5,259 %) PEG 400 = 3561,4 mg (93,46 %) Tween 80 = 48,8 mg (1,281 %)	SP		
43	Rapa = 30,9 mg (1,03 %) PEG 400 = 2,9624 g (98,97 %)	S		No, 50 µl
44	Rapa = 61 mg (1,96 %) Etanol, 100 % = 0,1860 g (6 %) PEG 400 = 2,8588 g (92,04 %)	S		Si, 50 µl
45	Rapa = 90,7 mg (3,02 %) Etanol, 100 % = 0,2722 g (9,06 %) PEG 400 = 2,6423 g (87,94 %)	S		Si, 50 µl
46	Rapa = 101,6 mg (4,997 %) EtOH = 331,6 mg (16,308 %) PEG 400 = 1600,1 mg (78,695 %)	S		
47	Rapa = 120,9 g (3,189 %) F68(Lutrol) = 42,4 mg (1,118 %) Agua Estéril = 3627,7 mg (95,692 %)	SP		
48	Rapa = 100,1 g (1,999 %) EtOH = 305,1 mg (6,092 %) PEG 400 = 4602,9 mg (91,909 %)	S		
49	Rapa = 150,5 mg (3,004 %) PEG 400 = 4860,3 mg (96,996 %)	SP		Si, 20 µl, 40 µl
50	Rapa = 153,4 mg (3,055 %) F68 (Pluronic)= 50,6 mg (1,008 %) Agua Estéril = 4816,6 mg (95,937 %)	SP		No, 20 µl
51	Rapa = 116,6 mg (2,29 %) EtOH = 306,6 mg (6,05 %) PEG 400 = 4647,5 mg (91,66 %)	S		Si, 30 µl
52	Rapa = 150,4 mg (2,994 %) F68 Lutrol = 15,4 mg (0,306 %) Agua estéril = 4859,1 mg (96,7 %)	SP		
53	Rapa = 306,5 mg (6,088 %) PEG 400 = 4727,7 mg (93,912 %)	SP		
54	Rapa = 309,3 mg (6,146 %) PEG 400 = 4723,3 mg (93,854 %)	SP		
55	Rapa = 303,3 mg (6,061 %) PEG 400 = 4700,6 mg (93,939 %)	SP		
56	Rapa = 305,4 mg (6,088 %) PEG 400 = 4711,0 mg (93,912 %)	SP		
57	Rapa = 306,9 mg (6,098 %) PEG 400 = 4725,5 mg (93,902 %)	SP		
58	Rapa = 302,5 mg (6,021 %) PEG 400 = 4721,6 mg (93,979 %)	SP		
59	Rapa = 304,5 mg (6,053 %) PEG 400 = 4726,4 mg (93,947 %)	SP		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
60	Dexametasona = 251,4 mg (5,011 %) PEG 400 = 4765,2 mg (94,989 %)	SP		
61	Dexametasona = 252,4 mg (5 %) PEG 400 = 4600 mg (92 %) EtOH = 150 mg (3 %)	SP		
62	Rapa = 32,2 mg (0,641 %) PEG 400 = 4677,9 mg (93,096 %) EtOH = 314,7 mg (6,263 %)	S		
63	Rapa = 32,3 mg (0,6 %) PEG 400 = 5516,3 mg (93,1 %) EtOH = 314,7 mg (6,263 %)	S		
64	Rapa = 54,4 mg (1,007 %) PEG 400 = 4638,9 mg (92,702 %) EtOH = 314,8 mg (6,291 %)	S		
65	Rapa = 50,8 mg (1,013 %) PEG 400 = 4963,2 mg (98,987 %)	S		
66	Rapa = 52,1 mg (1,035 %) PEG 400 = 4868,6 mg (96,718 %) EtOH = 113,1 mg (2,247 %)	S		
67	Rapa = 50,5 mg (1,009 %) PEG 400 = 4752,8 mg (94,953 %) EtOH = 202,1 mg (4,038 %)	S		Si, 20 µl No, 40 µl, 100 µl
68	Rapa = 101,8 mg (2,030 %) PEG 400 = 4712,4 mg (93,970 %) EtOH = 200,6 mg (4,000 %)	S		
69	Rapa = 102,1 mg (2,036 %) PEG 400 = 4605,5 mg (91,847 %) EtOH = 306,7 mg (6,117 %)	S		
70	Rapa = 101,6 mg (2,025 %) PEG 400 = 4510,6 mg (89,892 %) EtOH = 405,6 mg (8,083 %)	S		
71	Rapa = 75,9 mg (3,019 %) PEG 400 = 2438,4 mg (96,981 %)	SP		
72	Rapa = 50,9 mg (2,034 %) PEG 400 = 2350,1 mg (93,914 %) EtOH = 101,4 mg (4,052 %)	S		
73	Rapa = 12,5 mg (0,620 %) PEG 400 = 2004,8 mg (99,380 %)	SP		
74	Rapa = 1,20949 g (2,0152 %) EtOH = 2,401 g (4,000 %) PEG 400 = 56,407 g (93,9848 %)	S		
75	Rapa = 16,0 mg g (0,795 %) EtOH = 80,0 mg (3,976 %) PEG 400 = 1916,0 mg (95,2298 %)	S		No, 50 µl
76	Rapa = 8,1 mg (0,400 %) PEG 400 = 2014,5 mg (99,600 %)	SP		
77	Rapa = 8,6 mg (0,428 %) PEG 400 = 2002,5 mg (99,572 %)	S		
78	Rapa = 8,2 mg (0,410 %) PEG 400 = 1992,0 mg (99,590 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
79	Rapa = 8,7 mg (0,433 %) PEG 400 = 1998,8 mg (99,567 %)	S		
80	Rapa = 8,6 mg (0,427 %) PEG 400 = 2003,2 mg (99,573 %)	S		
81	Rapa = 8,6 mg (0,428 %) PEG 400 = 1999,3 mg (99,572 %)	S		
82	Rapa = 9,0 mg (0,448 %) PEG 400 = 2000,8 mg (99,552 %)	S		
83	Rapa = 8,0 mg (0,397 %) PEG 400 = 2008,8 mg (99,603 %)	S		
84	Rapa = 8,5 mg (0,422 %) PEG 400 = 2006,8 mg (99,578 %)	S		
85	Rapa = 8,0 mg (0,399 %) PEG 400 = 1998,2 mg (99,601 %)	S		
86	Rapa = 8,5 mg (0,422 %) PEG 400 = 2004,3 mg (99,578 %)	S		
87	Rapa = 8,6 mg (0,428 %) PEG 400 = 2002,5 mg (99,572 %)	S		
88	Rapa = 0,7 g (1,983 %) EtOH = 1,4 g (3,966 %) PEG 400 = 33,2 g (94,051 %)	S		
89	Rapa = 0 g (0 %) EtOH = 0,574 g (1,995 %) PEG 400 = 28,2 g (98,005 %)	S		
90	Rapa = 1,95 g (1,950 %) EtOH = 4,05 g (4,050 %) PEG 400 = 94,00 g (94,000 %)	S		
91	Rapa = 0,0107 g (0,534 %) EtOH = 0,0805 g (4,019 %) PEG 400 = 1,912 g (95,447 %)	S		No, 80 µl
92	Rapa = 0,0081 g (0,403 %) EtOH = 0,0804 g (4,003 %) PEG 400 = 1,920 g (95,594 %)	S		No, 100 µl
93	Rapa = 1,992 g (2 %) EtOH = 3,9419 (4 %) PEG 400 = 93,95 g (94 %)	S		
94	Rapa = 0,405 g (0,4 %) EtOH = 4,24 g (4 %) PEG 400 = 95,6 (95,6 %)	S		
95	PEG 400 = 96 g (96 %) EtOH = 3,9027 (4 %)	S		
96	Rapa = 0,4020 g (0,402 %) EtOH = 3,970 g (3,971 %) PEG 400 = 95,600 g (95,627 %)	S		
97	Rapa = 2,000 g (1,990 %) EtOH = 4,000 g (3,980 %) PEG 400 = 94,500 g (94,030 %)	S		
98	PEG 400 = 96 g (96 %) EtOH = 3,92 g (4 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
99	Rapa = 0,4036 g (0,4 %) EtOH = 3,9054 g (4 %) PEG 400 = 95,6 (95,6 %)	S		No, 100 µl
100	Rapa = 2,0025 g (2 %) EtOH = 3,98 g (4 %) PEG 400 = 94,00 g (94 %)	S		Si, 1 µl, 3 µl, 20 µl, 40 µl
101	Rapa = 9,5 mg (0,472 %) EtOH = 90,3 mg (4,485 %) PEG 600 = 1913,5 mg (95,043 %)	S		
102	Rapa = 44,6 mg (2,21 %) EtOH = 86,1,0 mg (4,26 %) PEG 600 = 1891,1 mg (93,53 %)	S		
103	Rapa = 1,97 g (2 %) EtOH = 4,10 g (4 %) PEG 400 = 94,15 g (94 %)	S		
104	Rapa = 1,95 g (2 %) EtOH = 4,00 g (4 %) PEG 400 = 94,0 g (94 %)	S		
105	Rapa = 8,00 g (2 %) PEG 400 = 376,0 g (94 %) EtOH = 16,0 g (4 %)	S		
106	Rapa = 6,00 g (2 %) PEG 400 = 282,0 g (94 %) EtOH = 12,0 g (4 %)	S		
107	Rapa = 8,9 mg (0,4434 %) EtOH = 80,3 mg (4,0006 %) PEG 300 = 1918,0 mg (95,556 %)	S		
108	Rapa = 40,8 mg (2,00886 %) EtOH = 110,0 mg (5,41605 %) PEG 300 = 1880,2 mg (92,57509 %)	S		
109	Rapa = 9,9 mg (0,488 %) EtOH = 86,7 mg (4,277 %) PEG 400/300 (50/50) = 1930,3 mg (95,235 %)	S		
110	Dexametasona = 142,5 mg (4,994 %) PEG 400 = 2710,7 mg (95,006 %)	SP	0,3305 µm	Si, 30 µl
111	Dexametasona = 134,3 mg (4,891 %) PEG 400 = 2611,4 mg (95,109 %)	SP	> 10 µm	
112	Triamcinolona = 139,2 mg (5,087 %) PEG 400 = 2597,4 mg (94,913 %)	SP	3,98 µm	Si, 30 µl
113	Triamcinolona = 135,3 mg (5,089 %) PEG 400 = 2523,5 mg (94,911 %)	SP	> 10 µm	
114	EtOH = 206,4 mg (4,121 %) PEG 400 = 4801,6 mg (95,879 %)	S		No, 30 µl
115	Rapa = 43,0 mg (2,144 %) PEG 400 = 1962,3 mg (97,8567 %)	SP	61,4390 µm	
116	Rapa = 40,0 mg (2,001 %) PEG 400 = 1959,1 mg (97,999 %)	SP	3,7128 µm	
117	Rapa = 42,9 mg (2,142 %) PEG 400 = 1959,7 mg (97,858 %)	SP	2,7313 µm	

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
118	Rapa = 100,8 mg (2,013 %) PEG 400 = 4906,0 mg (97,987 %)	SP	4,1063 µm	
119	Rapa = 20,9 mg (0,42 %) EtOH = 209,1 mg (4,17 %) PEG 400 = 4784,9 mg (95,41 %)	S		
120	Rapa = 20,6 mg (0,41 %) EtOH = 211,5 mg (4,22 %) Benz, Cl = 19,1 mg (0,38 %) PEG 400 = 4762,0 mg (94,99 %)	S		
121	Rapa = 20,1 mg (0,40 %) EtOH = 211,5 mg (4,22 %) Benz, Cl = 2,3 mg (0,05 %) PEG 400 = 4782,3 mg (95,34 %)	S		
122	Rapa = 8,0 g (2 %) EtOH = 16,0 g (4 %) PEG 400 = 376,0 g (94 %)	S		
123	Rapa = 351,3 mg (2,006 %) EtOH = 2353,1 mg (4,093 %) PEG 400 = 16448,2 mg (93,901 %)	S		
124	Rapa = 2,2035 g (2 %) EtOH = 4,45 g (4 %) PEG 400 = 103,7 g (94 %)	S		
125	Rapa = 515,5 mg (2,021 %) PEG 400 = 24,993,8 mg (97,979 %)	SP	18,1453 µm	
126	Rapa = 0,3 g (2 %) EtOH = 0,6 g (4 %) PEG 400 = 14,1 g (94 %) BHT = 0,0002 (0,002 %)	S		
127	Rapa = 0,3 g (2 %) EtOH = 0,6 g (4 %) PEG 400 = 14,1 g (94 %) BHT = 0,00037 (0,004 %)	S		
128	Rapa = 0,3 g (2 %) EtOH = 0,6 g (4 %) PEG 400 = 14,1 g (94 %) BHT = 0,0081 (0,05 %)	S		
129	Rapa = 243,2 mg (1,869 %) EtOH = 4,88,4 mg (3,753 %) PEG 400 = 12283,3 mg (94,378 %)	S		
130	Rapa = 0,404 g (2 %) EtOH = 0,8 g (4 %) PEG 400 = 18,8 g (94 %) BHT = 0,00051 (0,002 %)	S		
131	Rapa = 0,6024 g (2 %) EtOH = 1,2 g (4 %) PEG 400 = 28,25 g (94 %)	S		
132	Rapa = 2,001 g (2 %) EtOH = 4,05 g (4 %) PEG 400 = 94,45 g (94 %)	S		
133	Rapa = 0,5155 g (2,057 %) EtOH = 1,0198 g (4,070 %) PEG 400 = 23,5225 g (93,873 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
134	PEG 400 = 9,6 g (96 %) EtOH = 0,4 g (4 %)	S		
135	Rapa = 0,610 g (2 %) EtOH = 1,2 g (4 %) PEG 400 = 28,2 g (94 %)	S		
136	Rapa = 24,6 mg (1,193 %) EtOH = 91,1 mg (4,418 %) Tiloxapol = 219,6 mg (10,649 %) BSS = 1726,8 mg (83,740 %)	S		
137	Rapa = 100,0 mg (1,993 %) PEG 400 = 4916,9 mg (98,007 %)	SP		
138	Rapa = 201,6 mg (4,005 %) PEG 400 = 4831,5 mg (95,995 %)	SP		
139	Rapa = 102,4 mg (2,036 %) EtOH = 209,0 mg (4,154 %) PEG 400 = 4719,3 mg (93,810 %)	S		
140	Rapa = 10,3 mg (0,205 %) EtOH = 27,4 mg (0,544 %) PEG 400 = 4995,8 mg (99,251 %)	S		Si, 10 IJL
141	Rapa = 10,6 mg (0,211 %) EtOH = 208,4 mg (4,150 %) PEG 400 = 4802,3 mg (95,639 %)	S		No, 10 µl
142	Rapa = 31,5 mg (0,628 %) EtOH = 67,1 mg (1,337 %) PEG 400 = 4918,9 mg (98,035 %)	S		Si, 10 µl
143	Rapa = 30,8 mg (0,613 %) EtOH = 204,5 mg (4,073 %) PEG 400 = 4786,1 mg (95,314 %)	S		No, 10 µl, 100 µl
144	Rapa = 103,5 mg (2,057 %) EtOH = 207,1 mg (4,116 %) PEG 400 = 4720,8 mg (93,827 %)	S		Si, 10 µl
145	Rapa = 283,0 mg (2,020 %) EtOH = 566,1 mg (4,041 %) PEG 400 = 13.160,8 mg (93,939 %)	S		
146	Rapa = 280,1 mg (1,998 %) EtOH = 565,2 mg (4,033 %) PEG 400 = 13.171,7 mg (93,969 %)	S		
147	Rapa = 201,6 mg (3,000 %) PEG 400 = 6518,8 mg (97,000 %)	SP		
148	Rapa = 31,9 mg (1,019 %) Alcohol Bencílico = 1021,9 mg (20,070 %) Aceite de Sésamo = 4017,9 mg (78,911 %)	S		
149	Rapa = 51,5 mg (1,03 %) Alcohol Bencílico = 259,9 mg (5,19 %) Aceite de Sésamo = 4694,3 mg (93,78 %)	S		
150	Rapa = 5,96 g (2 %) EtOH = 12,0 g (4 %) PEG 400 = 282,0 g (94 %)	S		
151	Rapa = 54,5 mg (1,07 %) Alcohol Bencílico = 1014,3 mg (19,95 %) Aceite de Oliva = 4014,8 mg (78,98 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
152	Rapa = 0 mg (0,00 %) Alcohol Bencílico = 269,4 mg (5,421 %) Tiloxapol = 608,2 mg (12,238 %) Aceite de Sésamo = 4092,2 mg (82,341 %)	S		
153	Rapa = 76,3 mg (1,75 %) Alcohol Bencílico = 307,0 mg (7,06 %) Tiloxapol = 607,8 mg (13,97 %) Aceite de Sésamo = 3000,5 mg (68,97 %) Span 80 = 63,1 mg (1,45 %) EtOH = 295,5 mg (6,79 %)	S		
154	Forma. N° 150 = 200 g (99,998 %) BHT = 0,004 g (0,002 %)	S		
155	Rapa = 51,0 mg (0,87 %) EtOH = 642,3 mg (10,93 %) Alcohol Bencílico = 431,8 mg (7,34 %) Aceite de Sésamo = 4753,7 mg (80,86 %)	S		
156	Rapa = 51,4 mg (1,03 %) Alcohol Bencílico = 518,4 mg (10,34 %) Aceite de Oliva = 4444,7 mg (88,64 %)	S		
157	Rapa = 8,1 g (2 %) EtOH = 16,0 g (4 %) PEG 400 = 376,0 g (94 %)	S		
158	Forma. N° 157 = 225,00 g (99,998 %) BHT = 0,0045 g (0,002 %)	S		
159	Rapa = 8,1 g (2 %) EtOH = 16,0 g (4 %) PEG 400 = 376 g (94 %)	S		
160	Forma. N° 159 = 112,0 g (99,998 %) BHT = 0,00224 g (0,002 %)	S		
161	Forma. N° 159 = 112,0 g (99,998 %) BHT = 0,0019 g (0,002 %)	S		
162	Rapa = 55,4 mg (1,10 %) EtOH = 112,7 mg (2,25 %) Alcohol Bencílico = 157,8 mg (3,15 %) Aceite de Semilla de Algodón = 4688,0 mg (93,50 %)	S		
163	Rapa = 5,005 g (1 %) EtOH = 10,0 g (2 %) PEG 400 = 485,5 g (97 %)	S		
164	PEG 400 = 9,82 g (98 %) EtOH = 0,235 g (2 %)	S		
165	Forma. N° 163 = 100,25 g (99,998 %) BHT = 0,0026g (0,002 %)	S		
166	Rapa = 203,1 mg (2,025 %) F68 = 30,3 mg (0,303 %) Agua Estéril = 9792,6 mg (97,672 %)	SP	2,8651 µm	
167	Rapa = 201,4 mg (2,0005 %) Tween 20 = 43,9 mg (0,436 %) Agua Estéril = 9822,8 mg (97,564 %)	SP	1,0984 µm	
168	EtOH = 0,8301 g (4,144 %) PEG 400 = 19,2014 g (95,856 %)	S		
169	Forma. N° 168 = 300 µl	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
170	Forma. N° 168 = 250 µl Forma. N° 154 = 50 µl	S		
171	Forma. N° 168 = 200 µl Forma. N° 154 = 100 µl	S		
172	Forma. N° 168 = 150 µl Forma. N° 154 = 150 µl	S		
173	Forma. N° 154 = 300 µl	S		
174	Rapa = 102,2 mg (2,041 %) F68 = 16,0 mg (0,32 %) Agua Estéril = 4889,0 mg (97,639 %)	SP	0,4165 µm	
175	Rapa = 101,1 mg (2,010 %) Tween 20 = 27,7 mg (0,551 %) Agua Estéril = 4901,0 mg (97,439 %)	SP	0,5294 µm	
176	BSS+ = 0 µl Agua Estéril = 0 µl Forma. N° 154 = 1000 µl	S		
177	BSS+ = 200 µl Agua Estéril = 0 µl Forma. N° 154 = 800 µl	SP		
178	BSS+ = 400 µl Forma. N° 154 = 600 µl	SP		
179	BSS+ = 500 µl Forma. N° 154 = 500 µl	SP		
180	BSS+ = 600 µl Forma. N° 154 = 400 µl	SP		
181	BSS+ = 800 µl Forma. N° 154 = 200 µl	SP		
182	Agua Estéril = 200 µl Forma. N° 154 = 800 µl	SP		
183	Agua Estéril = 400 µl Forma. N° 154 = 600 µl	SP		
184	Agua Estéril = 500 µl Forma. N° 154 = 500 µl	SP		
185	Agua Estéril = 600 µl Forma. N° 154 = 400 µl	SP		
186	Agua Estéril = 800 µl Forma. N° 154 = 200 µl	SP		
187	BSS+ = 2536,9 mg (49,98 %) Forma. N° 154 = 2538,7 mg (50,02 %)	SP	60,2075 µm	
188	Agua Estéril = 2515,6 mg (49,84 %) Forma. N° 154 = 2532,2 mg (50,16 %)	SP	617,5157 µm	
189	F68 = 12,6 mg (0,25 %) Agua Estéril = 2524,7 mg (49,79 %) Forma. N° 154 = 2533,1 mg (49,96 %)	SP	70,6089 µm	
190	Rapa = 2,0225 g (2 %) EtOH = 3,65 g (4 %) PEG 400 = 94,0 g (94 %) BHT = 0,002 g (0,002 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
191	F68 = 12,1 mg Agua Estéril = 2558,9 mg Forma. N° 154 = 2556,4 mg	SP		
192	F68 = 19,8 mg Agua Estéril = 2564,1 mg Forma. N° 154 = 25557,5 mg	SP		
193	F68 = 25,3 mg Agua Estéril = 2575,1 mg Forma. N° 154 = 2572,9 mg	SP		
194	F68 = 32,4 mg Agua Estéril = 2572,1 mg Forma. N° 154 = 2562,1 mg	SP		
195	F68 = 38,3 mg Agua Estéril = 2563,2 mg Forma. N° 154 = 2573,5 mg	SP		
196	F68 = 43,6 mg Agua Estéril = 2541,1 mg Forma. N° 154 = 2556,0 mg	SP		
197	F68 = 51,2 mg Agua Estéril = 2594,5 mg Forma. N° 154 = 2594,1 mg	SP		
198	PEG 400 = 1920 g (96 %) EtOH = 80 g (4 %)	S		
199	Forma. N° 168 = 1000 µl	S		
200	Forma. N° 168 = 200 µl Forma. N° 154 = 800 µl	S		
201	Forma. N° 168 = 400 µl Forma. N° 154 = 600 µl	S		
202	Forma. N° 168 = 500 µl Forma. N° 154 = 500 µl	S		
203	Forma. N° 168 = 600 µl Forma. N° 154 = 400 µl	S		
204	Forma. N° 168 = 800 µl Forma. N° 154 = 200 µl	S		
205	PEG 400 = 200 µl Forma. N° 154 = 800 µl	S		
206	PEG 400 = 400 µl Forma. N° 154 = 600 µl	S		
207	PEG 400 = 500 µl Forma. N° 154 = 500 µl	S		
208	PEG 400 = 600 µl Forma. N° 154 = 400 µl	S		
209	PEG 400 = 800 µl Forma. N° 154 = 200 µl	S		
210	Phosal 50PG = 6735,0 mg (99,002 %) Tween 80 = 67,9 mg (0,998 %)	S		
211	Rapa = 2,0047 g (2 %) EtOH = 4,00 g (4 %) PEG 400 = 94,05 g (94 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
212	Phosal 50PG = 20,0662 g (98,999 %) Tween 80 = 0,2029 g (1,001 %)	S		
213	Forma. N° 154= 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		
214	Forma. N° 154 = 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		
215	Forma. N° 154 = 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		
216	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
217	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
218	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
219	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
220	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
221	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
222	Forma. N° 154 = 1000 µl	S		
223	Forma. N° 154 = 1000 µl	S		
224	Forma. N° 154 = 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		
225	Forma. N° 154 = 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		
226	Forma. N° 154 = 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		
227	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
228	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
229	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
230	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
231	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
232	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
233	Forma. N° 154 = 200 µl Forma. N° 168 = 800 µl	S		
234	Forma. N° 154 = 200 µl Forma. N° 168 = 800 µl	S		
235	Forma. N° 154 = 200 µl Forma. N° 168 = 800 µl	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
236	Forma. N° 154 = 200 µl Forma. N° 168 = 800 µl	S		
237	Forma. N° 154 = 200 µl PEG 400 = 800 µl	S		
238	Forma. N° 154 = 200 µl PEG 400 = 800 µl	S		
239	Forma. N° 154 = 200 µl BSS+ = 800 µl	SP		
240	Forma. N° 154 = 200 µl BSS+ = 800 µl	SP		
241	Forma. N° 154 = 200 µl BSS+ = 800 µl	SP		
242	Forma. N° 154 = 100 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		No, 10 µl
243	Forma. N° 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		Si, 10 µl
244	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		Si, 10 µl
245	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
246	Forma. N° 154 = 400 µl Forma. N° 168 = 900 µl	S		No, 10 µl
247	Forma. N° 154 = 400 µl PEG 400 = 900 µl	S		Si, 10 µl
248	Forma. N° 154 = 400 µl BSS+ = 900 µl	SP		Si, 10 µl
249	Forma. N° 154 = 400 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
250	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
251	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
252	Forma. N° 154 = 100 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
253	Forma. N° 154 = 200 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 800 µl	SP		
254	Forma. N° 154 = 200 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 800 µl	SP		
255	Forma. N° 154 = 200 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 800 µl	SP		
256	Forma. N° 154 = 400 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
257	Forma. N° 154 = 400 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
258	Forma. N° 154 = 400 µl BSS+/CMC(0,5 %)= 900 µl	SP		
259	EtOH = 17,1 mg (0,57 %) PEG 400 = 2997,3 mg (99,43 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
260	EtOH = 40,8 mg (1,35 %) PEG 400 = 2980,2 mg (98,65 %)	S		
261	EtOH = 47,1 mg (1,57 %) PEG 400 = 2950,1 mg (98,43 %)	S		
262	Rapa = 2,0032 g (2 %) EtOH = 3,92 g (4 %) PEG 400 = 94,00 g (94 %)	S		
263	Acetonido de Triamcinolona = 80,8 mg (4,04 %) PEG 400 = 1920,8 mg (95,96 %)	SP		
264	NFF-0007 lleno en caja de guantes	S		
265	PEG 400 = 9,598 g (96 %) EtOH = 0,4052 (4 %)	S		
266	Acetonido de Triamcinolona = 42,2 mg (4,123 %) PEG 400 = 981,3 mg (95,877 %)	SP		
267	Phosal 50PG = 20,0783 g (99,00835 %) Tween 80 = 0,2011 g (0,99165 %)	S		
268	PEG 400 96,1 g (96 %) EtOH = 4,00 g (4 %)	S		
269	Rapa = 0,4001 g (2 %) EtOH = 0,80 g (4 %) PEG 400 = 18,8 g (94 %)	S		
270	Agua Estéril = 9955,8 mg (99,27 %) CMC de Visc. elevada = 47,8 mg (0,48 %) Tween 80 = 25,4 mg (0,25 %)	S		
271	Agua Estéril = 9947,5 mg (99,00 %) CMC de Visc. media = 75 mg (0,75 %) Tween 80 = 25,1 mg (0,25 %)	S		
272	Rapa = 41 mg (2,01 %) Forma. N° 270 = 2000 mg (97,99 %)	SP		
273	Rapa = 40,2 mg (1,97 %) MSF-03-172-07E = 2000 mg (98,03 %)	SP		
274	NMP (Pharmasolve®) = 1280,5 mg (65,89 %) PLGA 75/25 = 662,9 mg (34,11 %)	S		
275	NMP (Pharmasolve®) = 1573,3 mg (80,50 %) PLGA 75/25 = 381,0 mg (19,50 %)	S		
276	NMP (Pharmasolve®) = 1009,7 mg (49,8 %) PLGA 75/25 = 1001,6 mg (50,20 %)	S		Si, 10 µl
277	Agua Estéril = 14934,0 mg (99,25 %) CMC de Visc. media = 112,4 mg (0,75 %)	S		
278	Propilenglicol = 1893,7 mg (93,85 %) EtOH = 83,8 mg (4,16 %) Rapa = 40,2 mg (1,99 %)	S		Si, 10 µl
279	Propilenglicol = 1946,2 mg (95,68 %) Alcohol Bencílico = 47,1 mg (2,31 %) Rapa = 40,8 mg (2,01 %)	S		Si, 10 µl
280	PEG 300 = 1894,1 mg (93,74 %) EtOH = 40,1 mg (1,98 %) Rapa = 86,4 mg (4,28 %)	S		Si, 10 µl

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
281	PEG 300 = 1925,5 mg (95,88 %) EtOH = 39,8 mg (1,98 %) Rapa = 43,0 mg (2,14 %)	S		Si, 10 µl, 30 µl
282	Rapa = 100,6 mg (2,01 %) MSF-03-176-02 = 4910,8 mg (97,99 %)	SP		Si, 10 µl, 30 µl
283	Rapa = 11,5 mg (0,57 %) PEG 300 = 2012,5 mg (99,43 %)	S		
284	Rapa = 10,3 mg (0,51 %) PEG 400 = 2017,2 mg (99,49 %)	S		
285	Rapa = 9,8 mg (0,486 %) PEG 600 = 2005,9 mg (99,51 %)	S		
286	Tacrolimus = 42,7 mg (2,11 %) EtOH = 46,0 mg (2,27 %) PG = 1938,7 mg (95,62 %)	S		
287	Tacrolimus = 40,7 mg (2,01 %) EtOH = 43,0 mg (2,12 %) PEG 300 = 1942,1 mg (95,87 %)	S		
288	Tacrolimus = 40,3 mg (1,99 %) EtOH = 43,8 mg (2,16 %) PEG 400 = 1942,3 mg (95,85 %)	S		
289	Tacrolimus = 40,8 mg (2,03 %) EtOH = 44,5 mg (2,21 %) PEG 600 = 1924,0 mg (95,76 %)	S		
290	Rapa = 61,0 mg (3,17 %) NMP = 1226,54 mg (63-80 %) PLGA 75/25 = 634,96 mg (33,03 %)	S		
291	Rapa = 100,2 mg (5,13 %) NMP = 1492,95 mg (76,37 %) PLGA 75/25 = 361,65 mg (18,50 %)	S		
292	Rapa = 62,9 mg (3,04 %) NMP = 1103,8 g mg (53,40 %) PLGA 75/25 = 900,2 mg (43,56 %)	S		
293	Rapa = 62,4 mg (3,00 %) NMP = 1205,1 mg (58,11 %) PLGA 75/25 = 806,4 mg (38,89 %)	S		
294	Agua + CMC Med. al 1 % = 4909,1 mg (97,99 %) Rapa = 100,5 mg (2,01 %)	SP		
295	Agua + CMC elevado al 1 % = 4903,8 mg (97,96 %) Rapa = 101,9 mg (2,04 %)	SP		
296	Rapa = 40,5 mg (2,03 %) NMP = 1958,7 mg (97,97 %)	S		
297	Rapa = 20,5 mg (2,0 %) DMA = 41,4 mg (4,0 %) PVP = 35,0 mg (3,4 %) H ₂ O = 934,7 mg (90,6 %)	SP		
298	Rapa = 10,6 mg (2,0 %) DMA = 10,6 mg (2,0 %) PEG 400 = 506,1 mg (96 %)	S		

ES 2 507 078 T3

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
299	Rapa = 5,2 mg (2,0 %) DMA al 1 % en PEG 400 = 257,4 mg (98 %)	SP		
300	Rapa = 20,0 mg (2,0 %) DMA = 7,8 mg (0,8 %) PEG 400 = 974 mg (97,2 %)	S		
301	Rapa = 20,1 mg (1,3 %) DMA = 19,5 mg (1,3 %) PEG 400 = 1449,6 mg (97,3 %)	S		
302	Rapa = 20,0 mg (2,0 %) PVP = 10,8 mg (1,1 %) PEG 400 = 994,5 mg (97,0 %)	SP		
303	Rapa = 20,4 mg (2,0 %) PVP = 24,5 mg (2,4 %) PEG 400 = 990,7 mg (95,7 %)	SP		
304	Rapa = 25,5 mg (2,4 %) PVP = 51,9 mg (4,8 %) PEG 400 = 1000,6 mg (92,8 %)	SP		
305	Rapa = 22,5 mg (2,3 %) BA = 27,5 mg (2,7 %) PEG 400 = 950,7 mg (95,0 %)	S		
306	Rapa = 30,2 mg (2,3 %) PVP = 240,9 mg (18,6 %) PEG 400 = 1021,2 mg (79,0 %)	SP		
307	Rapa = 8,7 mg (3,1 %) PVP al 1 % en H ₂ O = 273 mg (96,9 %)	SP		
308	Rapa = 12,6 mg (2,53 %) PVP al 5 % en H ₂ O = 501,6 mg (97,5 %)	SP		
309	Rapa = 20,3 mg (3,8 %) PVP al 10 % en H ₂ O = 513,9 mg (96,2 %)	SP		
310	Rapa = 100,5 mg (2,0 %) DMA = 67,8 mg (1,4 %) PEG 400 = 4838,3 mg (96,6 %)	S		Si, 10 µl
311	Rapa = 96,8 mg (1,9 %) BA = 157,5 mg (3,2 %) PEG 400 = 4748,7 mg (94,9 %)	S		Si, 10 µl
312	Rapa = 105,8 mg (2,1 %) DMA = 5,63 mg (0,1 %) PEG 400 = 4888,9 mg (97,8 %)	S		
313	Rapa = 20,2 mg (2,0 %) PVP = 99,2 mg (9,9 %) H ₂ O = 882,3 mg (88,1 %)	SP		
314	Rapa = 100,3 mg (2,0 %) PVP = 251,4 mg (5,0 %) H ₂ O = 4662,8 mg (93,0 %)	SP		
315	Rapa = 20,3 mg (2,0 %) DMA = 983,9 mg (98 %)	S		
316	Triamcinolona = 22,8 mg (2,0 %) DMA = 12,0 mg (1,1 %) PEG 400 = 1104,5 mg (96,9 %)	S		Si, 10 µl

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
317	Triamcinolona = 1,0 mg (0,1 %) EtOH = 49,30 mg (4,0 %) PEG 400 = 1191,9 mg (96,0 %)	S		
318	Triamcinolona = 18,7 mg (0,9 %) PEG 400 = 959,8 mg (99,1 %)	S		
319	Triamcinolona = 25,5 mg (1,3 %) EtOH = 83,0 mg (4,1 %) PEG 400 = 1905,6 mg (94,6 %)	S		
320	Dexametasona = 20,4 mg (1,2 %) EtOH = 71,7 mg (4,1 %) PEG 400 = 1737,6 mg (98,8 %)	S		
321	Dexametasona = 27,5 mg (2,0 %) DMA = 5,6 mg (0,4 %) PEG 400 = 1347,3 mg (97,6 %)	S		Si, 10 µl
322	Rapa = 9,1 mg (0,152 %) EtOH = 90,9 mg (1,514 %) F127 = 262,8 mg (4,378 %) Agua = 1489,1 mg (24,804 %) Aceite de sésamo = 4151,5 mg (69,152 %)	E		
323	Rapa = 24,4 mg (0,625 %) Phosal 50PG = 203,1 mg (5,201 %) EtOH = 166,8 mg (4,272 %) Labrafac CC = 1502,8 mg (38,486 %) Aceite de sésamo = 2007,7 mg (51,416 %)	E		
324	Forma N° 174 con perlas de 2 mm	SP	0,4929 µm	
325	Forma N° 175 con perlas de 2 mm	SP	0,4804 µm	
326	Rapa = 4 mg (4 %) Etanol = 4 mg (4 %) PEG 400 = 92 mg (92 %)	S		
327	Rapa = 1,47 % Etanol = 2,93 % PEG 400 = 69 % Solución Salina = 26,6 %	S		
328	Rapa = 1,38 % Etanol = 2,75 % PEG 400 = 64,62 % Solución Salina = 31,25 %	SP		
329	Rapa = 0,07 % Cremophor (aceite de ricino PEG 35) = 8,35 % Capmul MCM (C8) (mono/diglicéridos del ácido caprílico) = 8,37 % Agua Estéril = 83,21 %	E		
330	Rapa = 0,09 % Tiloxapol (polímero no iónico del alcohol alquil aril poliéter) = 8,12 % Capmul MCM (C8) (mono/diglicéridos del ácido caprílico) = 8,15 % Etanol = 0,35 % Agua Estéril = 83,29 %	E		

Forma N°	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
331	Rapa = 0,08 % Tiloxapol (polímero no iónico del alcohol de alquil aril poliéter) = 6,78 % Capmul MCM (C8) (mono/diglicéridos del ácido caprílico) = 6,81 % Phosal® 50PG = 3,12 % Agua Estéril = 83,21 %	E		
332	Rapa = 0,17 % Cremophor (aceite de ricino PEG 35) = 7,18 % Capmul MCM (C8) (mono/diglicéridos del ácido caprílico) = 9,47 % Agua Estéril = 83,18 %	E		
333	N-metil Pirrolidona (NMP) = 10,5 % Agua = hasta 15,8 % Propilenglicol (PG) = 73,7 % Rapamicina = hasta 5 % (p/p)	S		
334	N-metil Pirrolidona (NMP) = 38,9 % Agua = hasta 22,2 % Propilenglicol (PG) = 38,9 % Rapamicina = hasta 5 % (p/p)	S		
335	N-metil Pirrolidona (NMP) = 10,5 % Agua = hasta 15,8 % PEG 600 = 73,7 % Rapamicina = hasta 5 % (p/p)	S		
336	Dimetil Acetamida (DMA) = 10,5 % Agua = hasta 15,8 % Propilenglicol (PG) = 73,7 % Rapamicina = hasta 5 % (p/p)	S		
337	Dimetil Sulfóxido (DMSO) = 10,5 % Agua = hasta 15,8 % Propilenglicol (PG) = 73,7 % Rapamicina = hasta 5 % (p/p)	S		
338	N-metil Pirrolidona (NMP) = 27,9 % Agua = hasta 28,4 % PEG 400 = 39 % Etanol = 4,7 % Rapamicina = hasta 5 % (p/p)	S		
339	Dasatanib = 4,84 % Dimetil Acetamida (DMA) = 15 % PEG 400 = 80,16 %	S		
340	Rapa = 40 mg (2 %) Etanol = 80 mg (4 %) PEG 400 = 1880 mg (94 %)	S		
341	Rapa = 0,3 % Tiloxapol = 4,8 % Lauroglicol = 2,8 % Labrafac = 1,8 % Agua Estéril restante			
342	Rapa = 0,2 % Tiloxapol = 2,8 % EtOH = 0,3 % Labrafac = 2,8 % Agua Estéril restante			

Forma Nº	Composición (mg), % (p/p)	Tipo	Tamaño medio de partícula	NDM, Volumen de inyección
343	Rapa = 0,2 % Tiloxapol = 2,8 % EtOH = 0,3 % Labrafac = 2,8 % Agua Estéril restante			
344	Rapa = 0,2 % EtOH = 0,4 % PEG 400 = 69,4 % Agua Estéril restante			
345	Rapa = 0,2 % EtOH = 0,4 % PEG 400 = 69,2 % Agua Estéril restante			
346	Rapa = 0,6 % (0,4 % de productos de degradación) N-metil pirrolidona (NMP) = 30 % Propilenglicol (PG) = 39 % Agua Estéril restante	S		
347	Rapa = 2,1 % CMC = 1 % Agua Estéril = 96,9 %	SP	3,5 µm	
348	Rapa = 2,1 % PLGA 75/25 = 21,1 % N-metil pirrolidona (NMP) = 76,8 %	ISG		
349	Rapa = 2,0 % N-metil pirrolidona (NMP) = 44,5 % PEG 400 = 29,0 % Agua = 24,5 %			
350	Rapa = 1 % Etanol = 4 % PEG 400 = 95 %			
351	Rapa = 10,0 % PVP 90 = 57,9 % Phosal 50 SD = 20,0 % PEG 400 = 10,1 % Gamma Tocoferol = 1,0 % Palmitato de ascorbilo = 1,0 %	SDF		
352	Dexametasona = 25,3 % HPC = 33,2 % Eudragit RS 30D = 32,0 % Goma de Xantano = 9,5 %	SDF		

Dependiendo de su tipo, las formulaciones enumeradas se indican como una o más soluciones (S), suspensiones (SP), emulsiones (E), geles *in situ* (ISG) o formas de dosificación sólida (SDF).

Tabla 2 Concentración de Rapa en el Humor Acuoso

Solución de Rapa al 2 %-PEG-EtOH	Media [Rapa] (ng/ml)	SD (ng/ml)
1,0 µl intravítrea	0,438 (1 día después de la inyección)	0,141
3,0 µl intravítrea	0,355 (1 día después de la inyección)	0,234
3,0 µl sub-conj	0,338 (1 día después de la inyección)	0,122
5,0 µl en la cámara anterior	0,167 (14 días después de la inyección)	0,183
10,0 µl en la cámara anterior	0,004 (14 días después de la inyección)	0,006

Tabla 3: Niveles de Rapamicina por Administración Tópica

	Sangre, ng/ml			Córnea, ng/g					
	Gr. I	Gr. II	Gr. III	Gr. I		Gr. II		Gr. III	
tiempo, día				(n = 2)	estd	OD (n = 1)	OS (n = 1)	(n = 2)	estd
1	4,63	2,84		121,72	2,22	147,26	4,10		
2	65,72	4,29		229,49	10,03	209,98	10,46		
3	37,14	27,29		173,76	20,17	184,05	11,94		
8			15,54					168,75	27,93
10			7,67					110,10	42,14
12			2,88					97,90	0,71
14			48,32					84,20	31,25

Tabla 4: Niveles de Rapamicina por Administración Tópica

tiempo, día	R/C, ng/g					
	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	(n = 2)	estd	OD (n = 1)	OS (n = 1)	(n = 2)	estd
1	20,23	0,0354	34,51	11,58		
2	41,53	4,5679	64,86	25,68		
3	48,92	36,0695	22,88	63,67		
8					107,24	80,5748
10					139,98	150,1895
12					30,05	12,7845
14					117,50	116,9555

5

Tabla 5: Niveles de Rapamicina por Administración Tópica

tiempo, día	Esclerótica, ng/g					
	Grupo I		Grupo II		Grupo III	
	(n = 2)	estd	OD (n = 1)	OS (n = 1)	(n = 2)	estd
1	90,80	40,59	420,60	34,20		
2	751,35	471,29	1353,60	144,50		
3	350,80	77,22	540,60	104,20		
8					895,20	368,83
10					612,65	530,97
12					130,85	60,17
14					419,65	515,41

Tabla 6: Niveles de Rapamicina por Administración Tópica

	Vítreo, ng/ml					
	Gr. I		Gr. II		Gr. III	
tiempo, día	(n = 2)	estd	OD (n = 1)	OS (n = 1)	(n = 2)	estd
1	1,24	0,1697	2,06	1,00		
2	5,41	1,2799	5,01	2,95		
3	3,03	0,6859	3,96	4,00		
8					19,69	22,5072
10					7,90	7,2903
12					1,46	0,5374
14					5,66	2,6870

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una primera formulación que comprende una cantidad de rapamicina en combinación con una segunda formulación que comprende una cantidad de ranibizumab para uso en un método para tratar la degeneración macular relacionada con la edad en un sujeto humano, en donde cada una de la primera y la segunda formulaciones se administra mediante administración intraocular o periocular al sujeto en volúmenes tales que la cantidad de la rapamicina y la cantidad del ranibizumab en conjunto son eficaces para tratar la degeneración macular relacionada con la edad.
- 10 2. Una primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación consiste básicamente en aproximadamente 2 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 94 % (p/p) de PEG 400.
3. Una primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación consiste básicamente en aproximadamente 4 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 92 % (p/p) de PEG 400.
- 15 4. Una primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación consiste básicamente en aproximadamente 1 % (p/p) de rapamicina, aproximadamente 4 % (p/p) de etanol, y aproximadamente 95 % (p/p) de PEG 400.
5. Una primera formulación para uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde la degeneración macular relacionada con la edad es degeneración macular relacionada con la edad húmeda.
- 20 6. Una primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación se administra independientemente de la segunda formulación.
7. Una primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación se administra de forma simultánea con la segunda formulación.
8. Una primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación se administra después de la segunda formulación.
- 25 9. La primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la segunda formulación contiene entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 500 µg de ranibizumab.
10. La primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación contiene entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 2000 µg de rapamicina.
- 30 11. La primera formulación para uso según la reivindicación 1, en donde la primera formulación contiene entre aproximadamente 200 µg y aproximadamente 2000 µg de rapamicina; la segunda formulación para uso según la reivindicación 1 contiene entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 500 µg de ranibizumab; y la degeneración macular relacionada con la edad es degeneración macular relacionada con la edad húmeda.

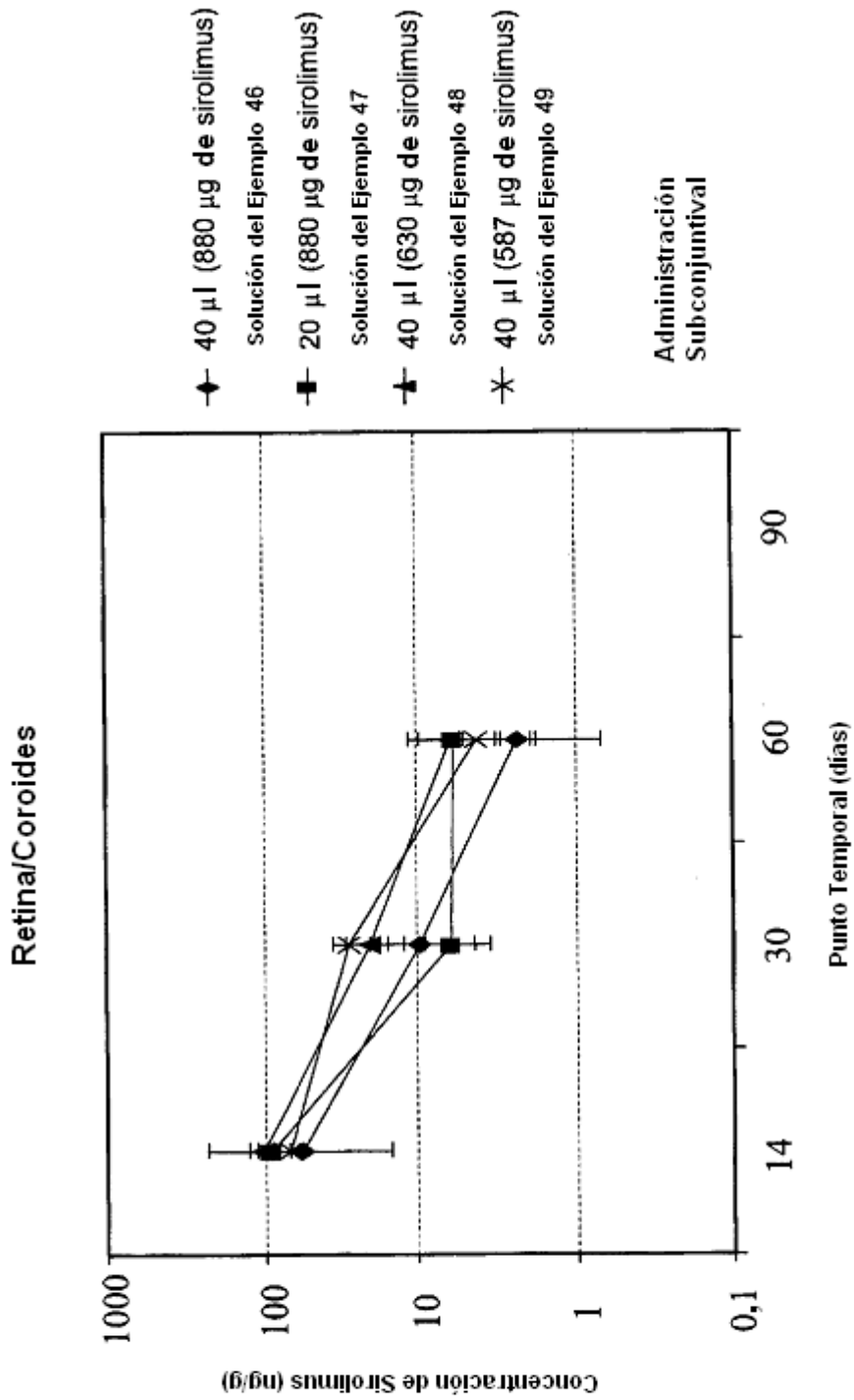


Figura 1

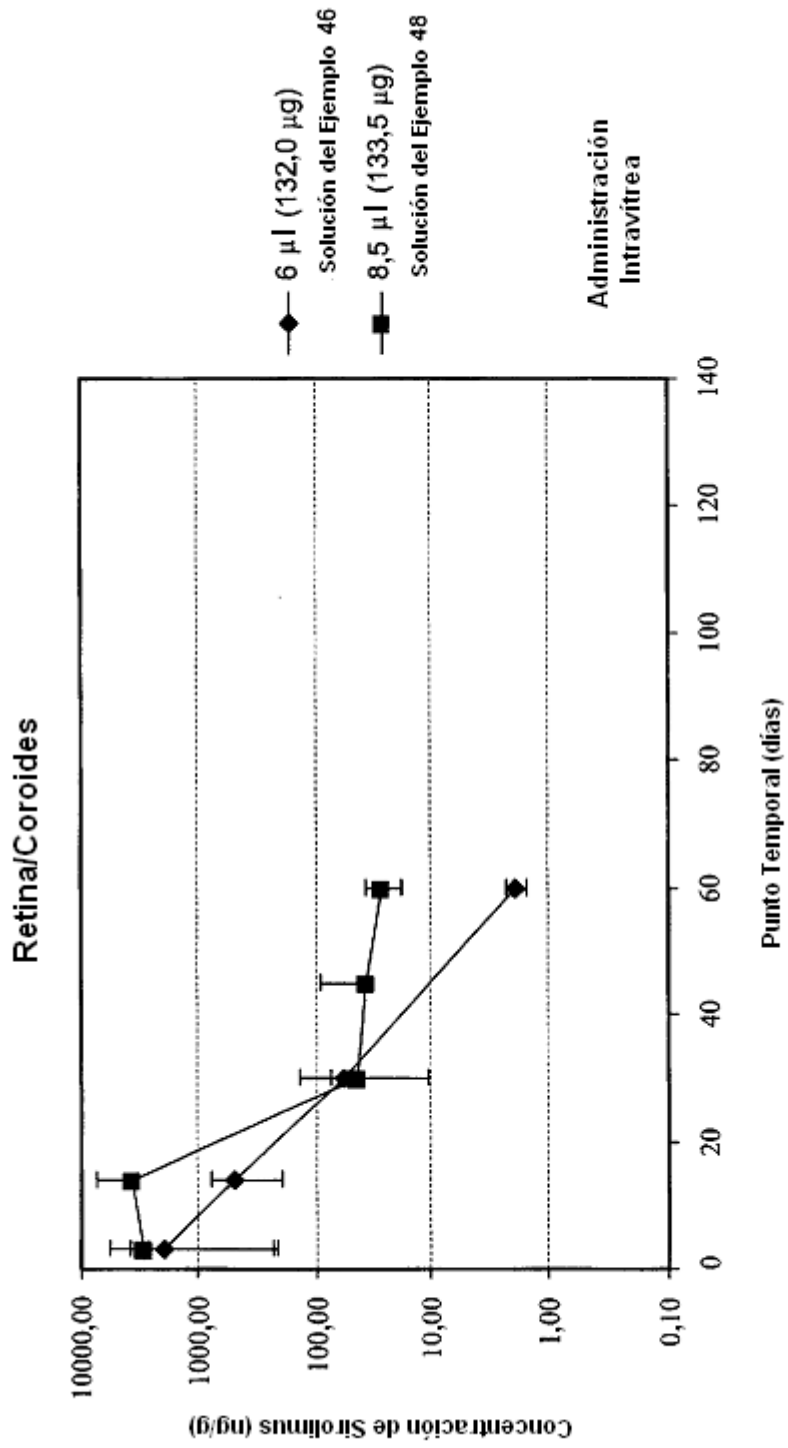
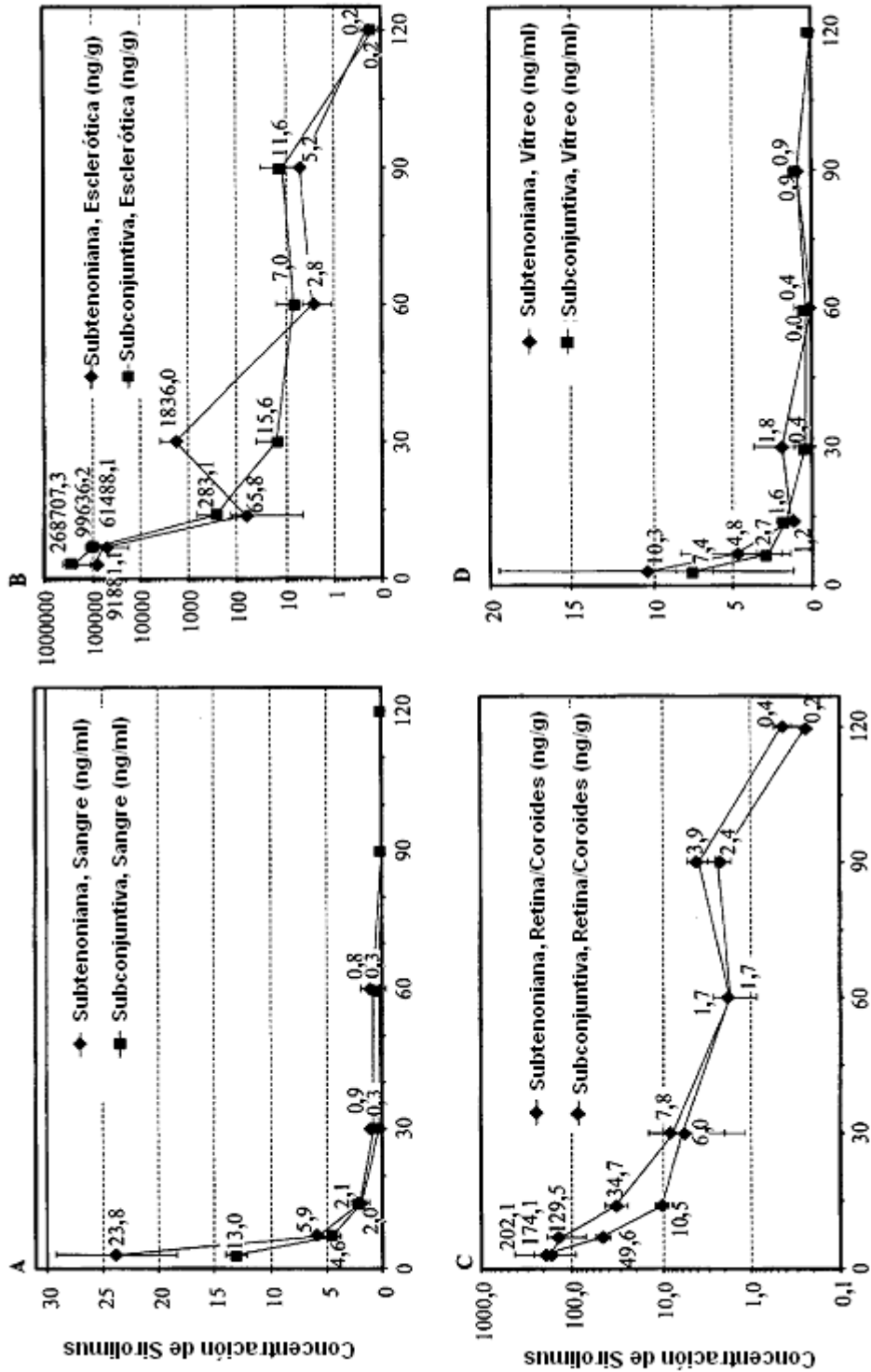


Figura 2

Comparación de Inyección Subtenoniana frente a Subconjuntival
(30 µl de la formulación del Ejemplo 46, n = 4 ojos)



Días

Figura 3

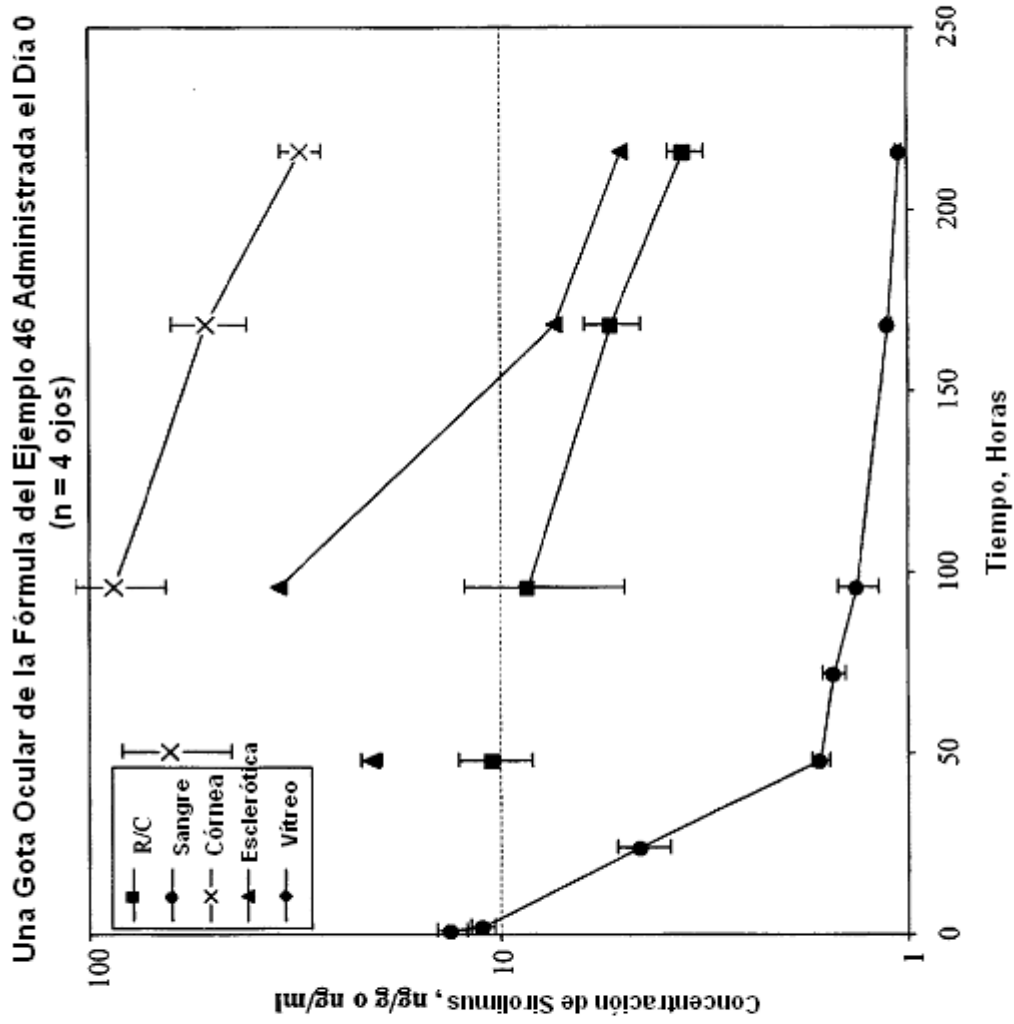


Figura 4

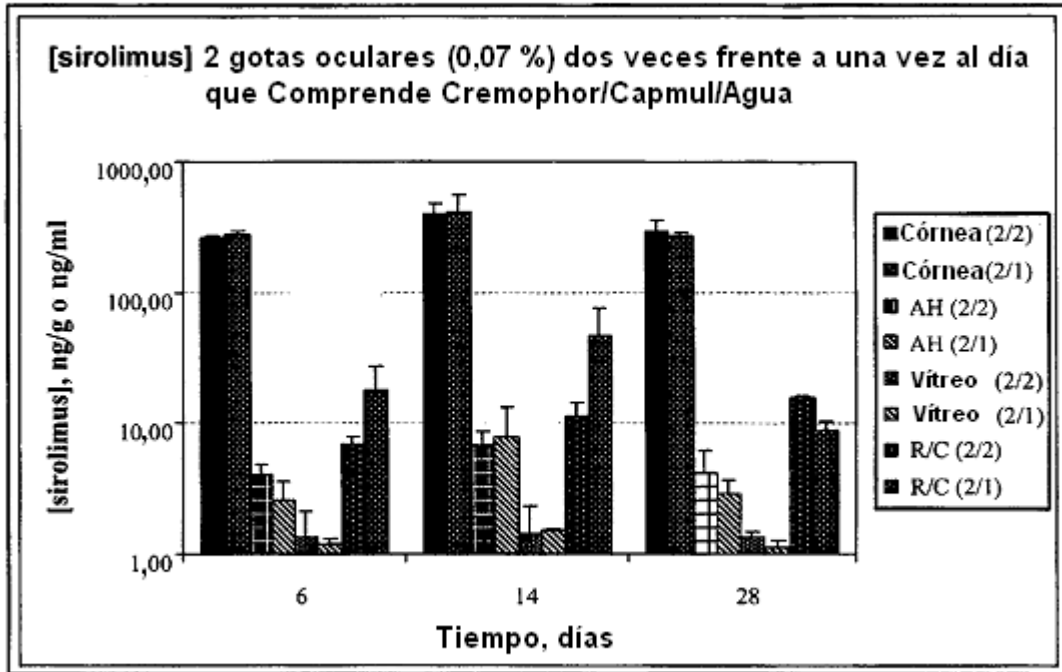


Figura 5

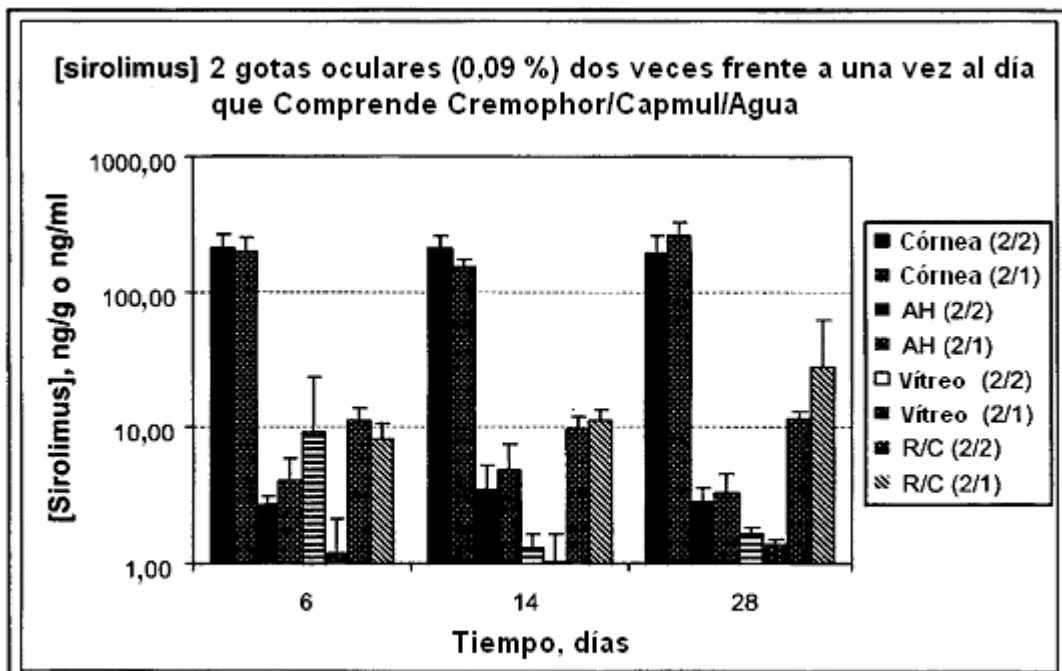


Figura 6

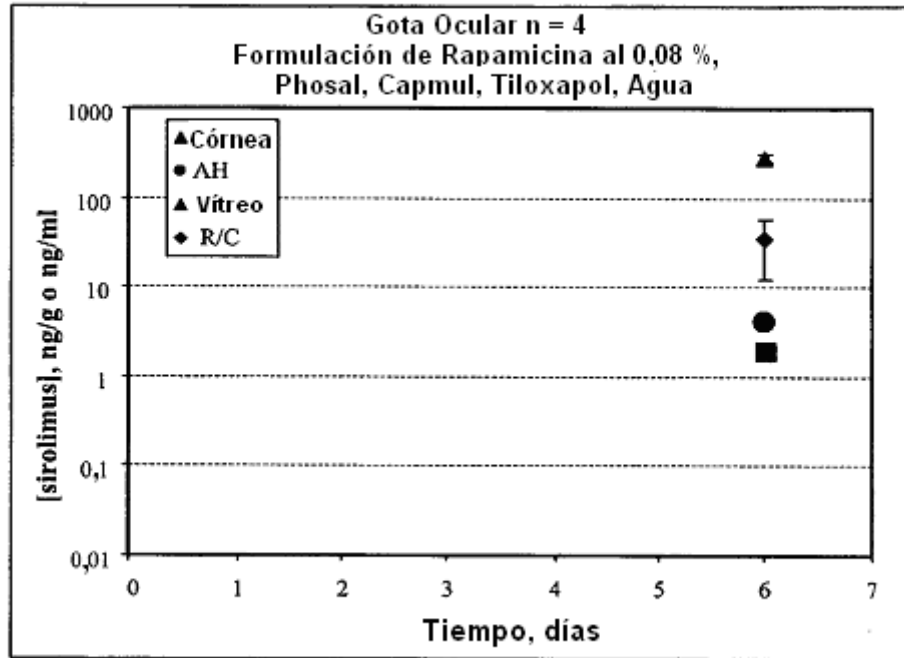


Figura 7

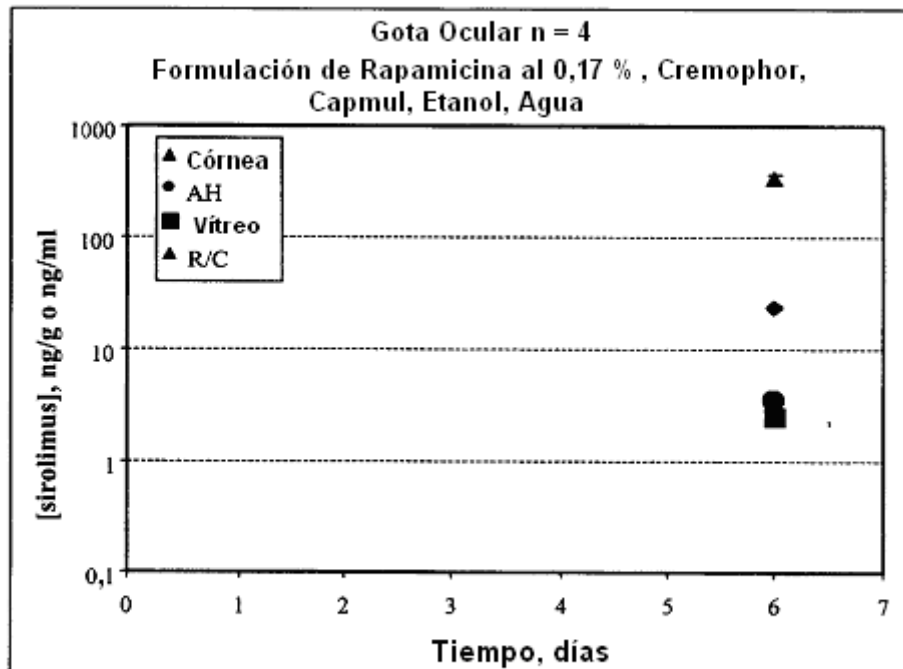


Figura 8

Una Gota de una Formulación No Actuosa de Gotas Oculares
Administrada a Ambos Ojos el Día 0 (n = 6)

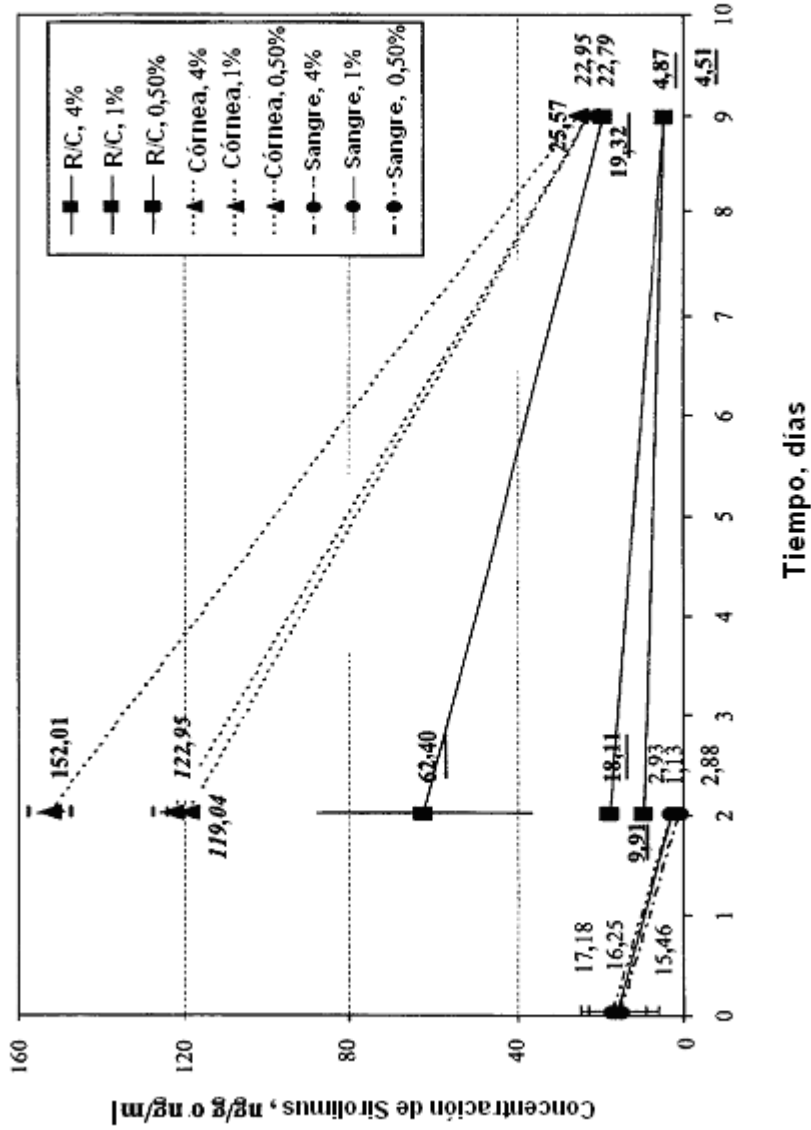


Figura 9

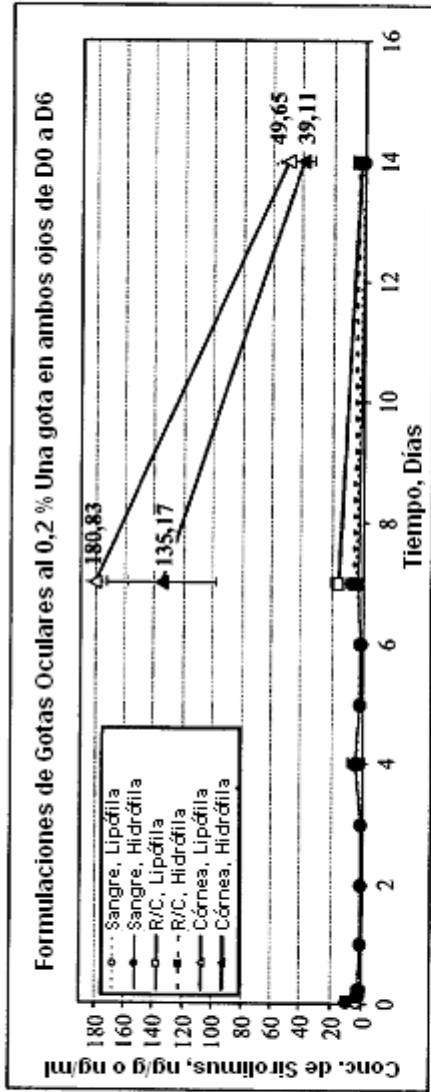


Figura 10A

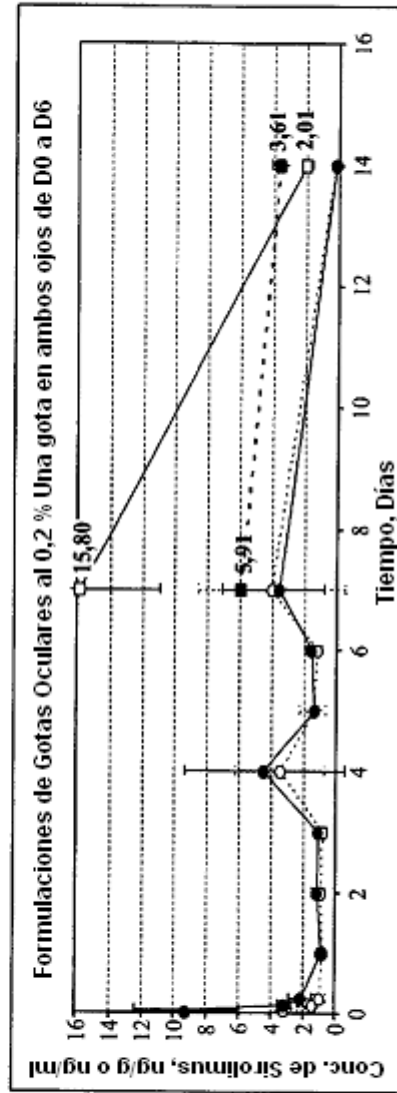


Figura 10B

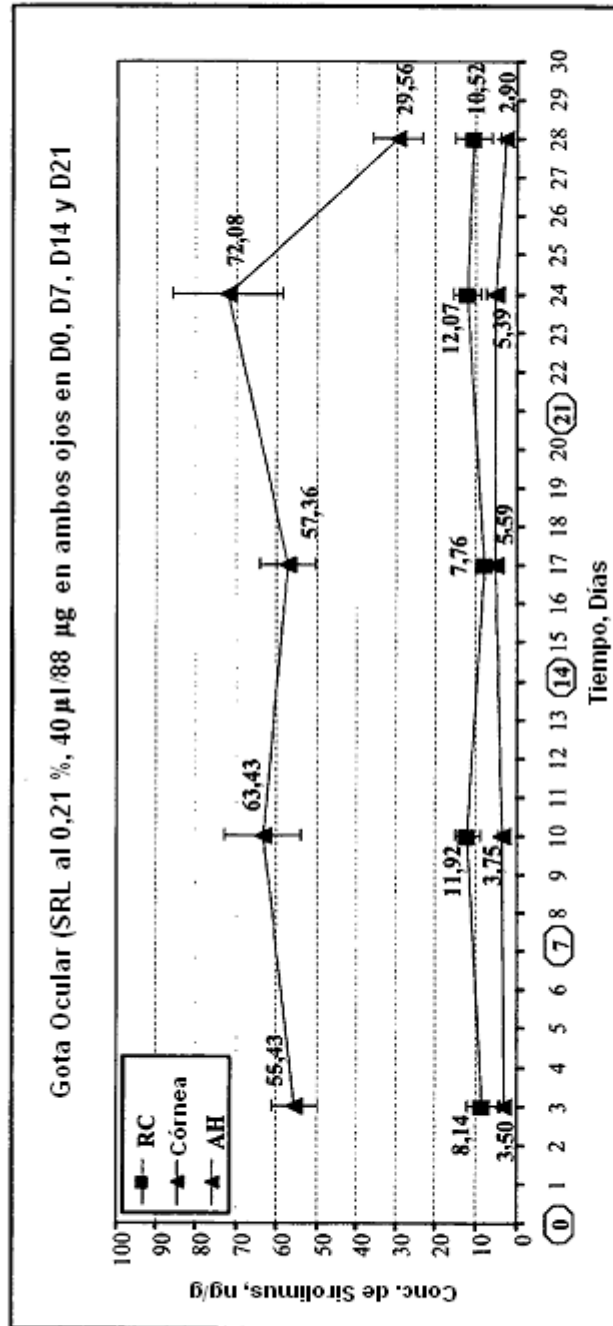


Figura 11

Formulación de SRL al 0,6 % del Ejemplo 64 Administrada Con 20 µl de Inyección Intravítrea que contiene 119 µg de SRL

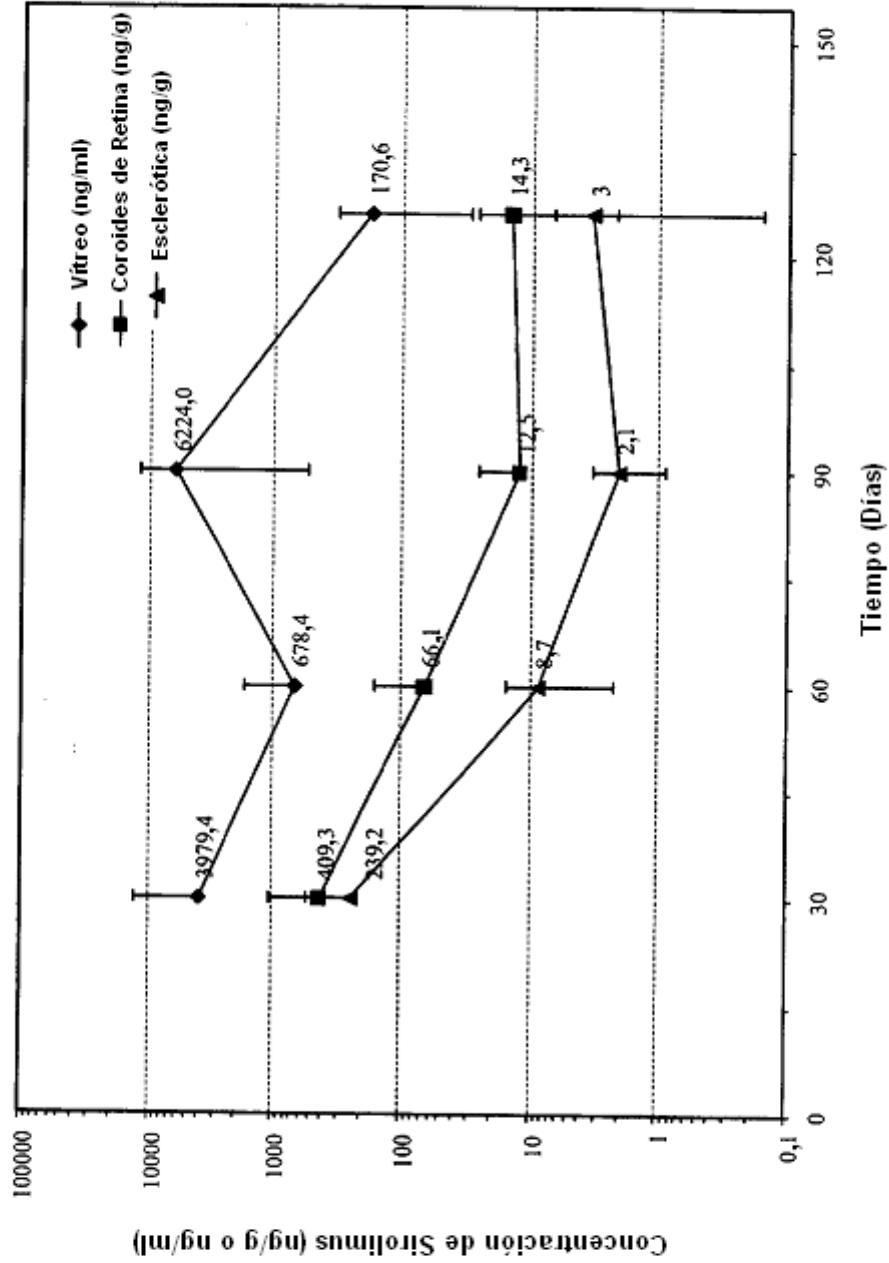


Figura 12

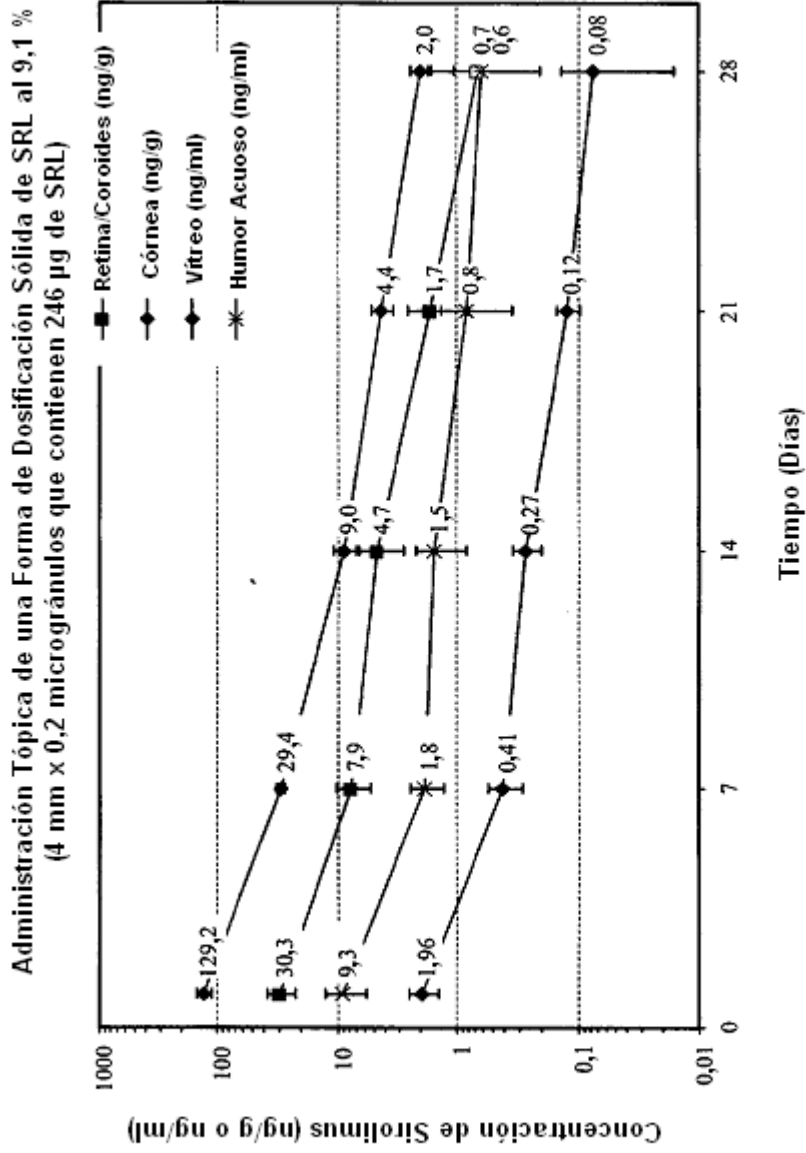


Figura 13

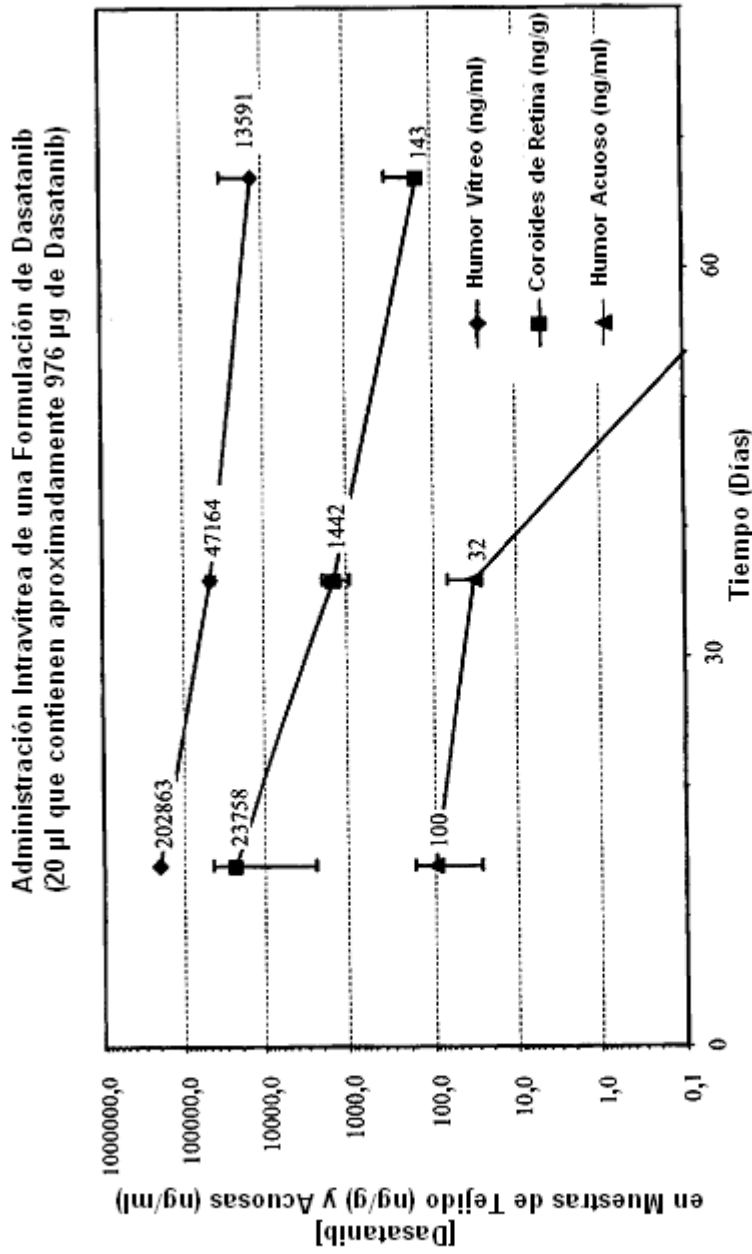


Figura 14