(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 564 194**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/44 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2006** **E 06734887 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.02.2016** **EP 1848431**

(54) Título: **Formulaciones líquidas para el tratamiento de enfermedades o dolencias**

(30) Prioridad:

09.02.2005 US 651790 P
21.03.2005 US 664306 P
21.03.2005 US 664040 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.03.2016

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

MUDUMBA, SREENIVASU;
DOR, PHILIPPE J. M.;
NIVAGGIOLI, THIERRY;
WEBER, DAVID A. y
FAROOQ, SIDIQ MOHAMMED

(74) Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 564 194 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 líquidas para el tratamiento de enfermedades o dolencias.

Campo

Se describen en presente documento formulaciones líquidas para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, u ocasionar la regresión de una enfermedad o dolencia mediante la administración de agentes terapéuticos a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, incluyendo, pero sin limitarse al tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) mediante la administración de una formulación líquida que comprende rapamicina (sirolimus), en el ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano.

Antecedentes

La retina del ojo contiene los conos y los bastoncillos que detectan la luz. En el centro de la retina está la mácula lútea, que tiene aproximadamente 1/3 a 1/2 cm de diámetro. La mácula proporciona visión detallada, particularmente en el centro (la fóvea), ya que los conos tienen una densidad mayor. Los vasos sanguíneos, las células ganglionales, la capa nuclear interna y las células, y todas las capas plexiformes están desplazadas a un lado (en lugar de quedar por encima de los conos), permitiendo de esta forma una ruta más directa de la luz en dirección a los conos.

Bajo la retina se encuentra la coroides, que comprende una serie de vasos sanguíneos incluidos en un tejido fibroso, y el epitelio muy pigmentado, que está superpuesto a la membrana coroidea. Los vasos sanguíneos coroideos proporcionan nutrición a la retina (particularmente a sus células visuales).

Existen una variedad de trastornos de la retina para los cuales no existe actualmente tratamiento o para los cuales el tratamiento actual no es óptimo. 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 (OVCR), oclusión venosa de la rama retiniana (BRVO, por sus siglas en inglés), degeneración macular, edema macular, retinopatía diabética proliferativa, y desprendimiento de retina generalmente son todos trastornos retinianos que son difíciles de tratar con tratamientos convencionales.

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es la causa principal de la pérdida grave de visión en Estados Unidos para individuos con más de 60 años de edad. La DMAE se produce tanto en forma atrófica o menos comúnmente como una forma exudativa. La forma atrófica de la DMAE se denomina también "DMAE seca", y la forma exudativa de DMA se denomina también "DMAE húmeda".

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

Algunos estudios han descrito recientemente el uso de la fotocoagulación por láser en el uso de lesiones neovasculares iniciales o recurrentes asociadas con DMAE (Macular Photocoagulation Study Groups (1991) en Arch. Ophthal. 109:1220*;* Arch. Ophthal. 109:1232; Arch. Ophthal. 109:1242). Desafortunadamente, los sujetos con DMAE que tienen lesiones subfoveales sometidos a tratamiento con láser experimentaron una reducción más bien rápida en la agudeza visual (3 líneas centrales) a los 3 meses de seguimiento. Además, dos años después del tratamiento, los ojos tratados solamente tenían marginalmente una mejor agudeza visual que sus equivalentes no tratados (promedios de 20/320 y 20/400, respectivamente). Otro inconveniente del procedimiento es que la visión tras la cirugía empeora inmediatamente.

La terapia fotodinámica (TPD) es una forma de fototerapia, un término que abarca todos los tratamientos que utilizan luz para producir una reacción beneficiosa en un sujeto. De manera óptima, la TPD destruye el tejido no deseado respetando al mismo tiempo el tejido normal. Normalmente, se administra al sujeto un compuesto denominado fotosensibilizador. Habitualmente, el fotosensibilizador solo tiene poco o ningún efecto sobre el sujeto. Cuando la luz, a menudo procedente de un láser, se dirige sobre un tejido que contiene el fotosensibilizador, el fotosensibilizador se activa y comienza a destruir el tejido diana. Debido a que la luz proporcionada al sujeto está confinada a una zona diana específica, la TPD se puede usar para dirigirse selectivamente a un tejido anómalo respetando de esta manera el tejido sano que lo rodea. La TPD se usa actualmente para tratar enfermedades retinianas tales como la DMAE. La TPD es actualmente la base principal de tratamiento de la neovascularización coroidea subfoveal en sujetos con DMAE (Photodynamic Therapy for Subfoveal Choroidal Neovascularization in Age Related Macular Degeneration with Verteporfin (TAP Study Group) Arch Ophthalmol. 1999 117:1329-1345.

La neovascularización coroidea (NVC) ha demostrado ser resistente al tratamiento en la mayoría de los casos. El tratamiento convencional con láser puede eliminar la NVC y ayudar a preservar la visión en casos seleccionados que no implicaban el centro de la retina, pero está limitada a solo aproximadamente el 10 % de los casos. Desafortunadamente, incluso con una fotocoagulación satisfactoria convencional con láser, la neovascularización vuelve a presentarse en aproximadamente un 50-70 % de ojos (50 % a los 3 años y >60 % a los 5 años). (Macular Photocoagulation Study Group, Arch. Ophthalmol. 204:694-701 (1986)). Además, muchos sujetos que desarrollan NVC no son buenos candidatos para el tratamiento con láser porque la NVC es demasiado extensa para el tratamiento con láser, o no se puede determinar la localización de tal manera que el médico no puede apuntar con precisión el láser. La terapia fotodinámica, aunque utilizada en hasta un 50 % de nuevos casos de NVC, tiene solo beneficios marginales sobre los antecedentes naturales, y generalmente retrasa la progresión de la pérdida visual en lugar de mejorar la visión que está ya disminuida tras la lesión de la subfóvea. La TPD no es preventiva o definitiva. Se requieren normalmente varios tratamientos de TPD por sujeto y adicionalmente, determinados subtipos de NVC se comportan mejor que otros.

De esta manera, sigue existiendo una necesidad largo tiempo sentida de métodos, composiciones, y formulaciones que se pueden usar para prevenir óptimamente o inhibir significativamente la neovascularización coroidea y para prevenir y tratar la DMAE húmeda.

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

La uveítis es otro trastorno de la retina que ha demostrado ser difícil de tratar utilizando los tratamientos 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 superpuesta, denominada retinitis, o del nervio óptico, denominada neuritis óptica, puede producirse con o sin uveítis acompañante.

La uveítis se clasifica de forma usual como anterior, intermedia, posterior, o difusa. La uveítis posterior significa cualquiera de numerosas formas de retinitis, coroiditis, o neuritis óptica. La uveítis difusa implica inflamación que implica todas las partes del ojo, incluyendo las estructuras anteriores, intermedias y posteriores.

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 comunes incluyen la presencia de flotadores y visión disminuida. Pueden también aparecer células en el humor vítreo, lesiones de color blanco o blanco amarillentas en la retina y/o la coroides subyacente, desprendimiento exudativo de la retina, vasculitis retiniana, y edema del nervio óptico en un sujeto que padece de uveítis posterior.

Las complicaciones oculares de la uveítis pueden producir una profunda e irreversible pérdida de visión, especialmente cuando no se reconocen o se tratan de forma inadecuada. Las complicaciones más frecuentes de la uveítis posterior incluyen desprendimiento de retina; neovascularización de la retina, nervio óptico, o iris; y edema macular cistoideo.

Se puede producir edema macular (EM) si la hinchazón, escapes, y los exudados duros en la mácula notificados en la retinopatía diabética de fondo (RNDP) se producen en el interior de la macula, que es el 5 % central de la retina y la parte más crítica para la visión. La retinopatía diabética de fondo, (RNDP) consiste normalmente en microaneurismas de la retina que son el resultado de cambios en la microcirculación de la retina. Estos microaneurismas son normalmente los cambios visibles más iniciales en la retinopatía que se observa durante la exploración con un oftalmoscopio en forma de manchas rojas en la retina donde se han distendido minúsculos vasos sanguíneos debilitados. Los hallazgos oculares en la retinopatía diabética de fondo evolucionan a manchas algodonosas, hemorragias intrarretinianas, escape de fluidos de los capilares de la retina, y exudados retinianos. El aumento en la permeabilidad vascular está también relacionado con elevados niveles de factores de crecimiento locales tales como el factor de crecimiento endotelial vascular. La mácula es rica en conos, las terminaciones nerviosas que detectan los colores y de las cuales depende la visión diaria. Cuando el aumento de la permeabilidad capilar retiniana afecta a la mácula, se produce enturbiamiento en la parte intermedia o justo en la parte lateral del campo visual central, como si se mirara más bien a través de celofán. La pérdida visual puede progresar durante un periodo de meses, y puede ser muy molesta debido a la incapacidad de enfocar con claridad. El EM es una causa común de deterioro visual grave.

Se han hecho muchos intentos de tratar la NVC y sus enfermedades y dolencias relacionadas, así como otras dolencias como edema macular e inflamación crónica, con agentes farmacéuticos. Por ejemplo, se ha descrito el uso de rapamicina para inhibir la NVC y la DMAE húmeda en la solicitud estadounidense n.º 10/665.203. Se ha descrito el uso de rapamicina para tratar enfermedades inflamatorias de los ojos en la patente de los EE.UU. número 5.387.589, titulada Method of Treating Ocular Inflammation, del inventor Prassad Kulkarni, cedida a la University of

Louisville Research Foundation.

El documento WO2004/027027 describe composiciones y métodos para inhibir la angiogénesis no deseada, específicamente la neovascularización coroidea que se asocia con enfermedades tales como la degeneración macular relacionada con la edad. La composición comprende un agente terapéutico procedente de la familia limus, por ejemplo, rapamicina. Los compuestos se pueden disolver en polietilenglicol.

Particularmente para enfermedades crónicas, que incluyen las descritas en el presente documento, existe una gran necesidad de métodos de actuación a largo plazo para administrar agentes terapéuticos a los ojos, tal como en el segmento posterior para tratar la NVC en tales enfermedades como DMAE, edema macular, retinopatías proliferativas, e inflamación crónica. Las formulaciones para administración prolongada del agente terapéutico son más cómodas y convenientes para un sujeto, debido a la disminución en la frecuencia de inyecciones oculares del agente terapéutico.

La administración directa de los agentes terapéuticos al ojo en lugar de la administración sistémica puede ser ventajosa debido a que la concentración del agente terapéutico en el sitio de acción está aumentada con respecto a la concentración del agente terapéutico en el sistema circulatorio de un sujeto. Adicionalmente, los agentes terapéuticos pueden tener efectos secundarios indeseables cuando se administran sistémicamente para tratar una enfermedad del segmento posterior. De esta manera, la administración localizada del fármaco puede promover la eficacia disminuyendo a la vez los efectos secundarios y la toxicidad sistémica.

Sumario

La invención proporciona una formulación líquida que comprende un agente terapéutico y un componente disolvente, donde la formulación líquida, que es una solución, se administra al humor vítreo del ojo de un sujeto; el agente terapéutico es rapamicina al 2 % (p/p); y el componente disolvente comprende una mezcla de etanol al 4 % (p/p) y polietilenglicol 400 al 94 % (p/p).

Se describen en el presente documento formulaciones líquidas para administrar a un sujeto humano una cantidad de rapamicina eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la DMAE húmeda.

Como se describe con más detalle en la sección de Descripción detallada, se pueden utilizar también formulaciones líquidas para administrar a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto humano, de cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se usan formulaciones líquidas para tratar la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se usan formulaciones líquidas para prevenir la DMAE húmeda. En algunas variaciones, los métodos y formulaciones descritos en el presente documento se usan para prevenir la transición de la DMAE seca a la DMAE húmeda. Se pueden utilizar también formulaciones líquidas para administrar a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto de cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, o producir la regresión de la NVC. En algunas variaciones, se usan formulaciones líquidas para tratar la NVC. Se pueden utilizar también formulaciones líquidas para administrar a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto de cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, o producir la regresión de la angiogénesis en el ojo. En algunas variaciones, las formulaciones líquidas se utilizan para tratar la angiogénesis. Otras enfermedades y dolencias que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión utilizando rapamicina se describen en la sección *Enfermedades y dolencias* de la *Descripción detallada.*
La invención proporciona la formulación líquida de la invención para uso en el tratamiento de una enfermedad o dolencia seleccionada entre retinopatía diabética, degeneración macular, DMAE húmeda y seca, retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), infecciones que causan retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, degeneración miópica, estrías angioides, traumatismo ocular, pseudoxantoma elástico, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, anemia de células falciformes, enfermedad de Eales, miopía, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo, vasculopatía coroidea polipoidal, complicaciones posteriores a cirugía con láser, complicaciones de coriorretinopatía serosa central idiopática, complicaciones de dolencias inflamatorias coroideas, rubeosis, enfermedades asociadas a la rubeosis (neovascularización del ángulo), glaucoma neovascular, uveítis y uveítis crónica, edema macular, retinopatías y enfermedades o dolencias proliferativas producidas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa (incluyendo vitreorretinopatía proliferativa postoperatoria), asociada o no con diabetes.

Los párrafos [0024] y [0025] se eliminan

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento pueden formar una masa no dispersa cuando se introducen en el ojo de un conejo, incluyendo, pero sin limitarse al humor vítreo del ojo de un conejo.

En algunas variaciones, la masa no dispersa comprende un depósito. En algunas variaciones, la masa no dispersa

consiste en un depósito.

Para las formulaciones líquidas que forman una masa no dispersa, la masa no dispersa puede generalmente tener cualquier geometría o forma. Las formulaciones líquidas formadoras de masas no dispersas pueden, por ejemplo, aparecer como masas esféricas compactas cuando se introducen en el humor vítreo. En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento forman una masa coloreada lechosa o blancuzca semicontigua o semisólida no dispersa en relación al medio donde se colocan, cuando se introducen en el humor vítreo.

Se pueden administrar generalmente las formulaciones líquidas en cualquier volumen que tenga el efecto deseado. En un método, se administra un volumen de una formulación líquida al humor vítreo y la formulación líquida es menos de la mitad del volumen del humor vítreo.

Las vías de administración que se pueden usar para administrar una formulación líquida incluyen, pero no se limitan a, la introducción de la formulación líquida mediante inserción, incluyendo mediante inyección, en un medio, incluyendo, pero sin limitarse a un medio acuoso del organismo, incluyendo, pero sin limitarse a inyección intraocular o periocular. En algunas variaciones, la formulación líquida se administra por vía subconjuntival. En algunas variaciones, la formulación líquida se administra por vía intravítrea.

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento pueden administrar rapamicina durante un periodo prolongado de tiempo. Un ejemplo no limitante de dicho sistema de administración de liberación prolongada es una formulación líquida que administra rapamicina a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto en una cantidad suficiente para mantener una cantidad eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la degeneración macular relacionada con la edad durante un periodo prolongado de tiempo. En algunas variaciones, se usa la formulación líquida para tratar la degeneración macular relacionada con la edad durante un periodo prolongado de tiempo. En algunas variaciones, se usa la formulación líquida para prevenir la degeneración macular húmeda relacionada con la edad durante un periodo prolongado de tiempo. En algunas variaciones, se usa la formulación líquida para prevenir la transición de la DMAE seca a la DMAE húmeda durante un periodo prolongado de tiempo. En un ejemplo no limitante, la formulación líquida suministra la rapamicina al humor vítreo, esclerótica, retina, coroides, mácula, u otros tejidos de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, en una cantidad suficiente para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la degeneración macular relacionada con la edad durante al menos aproximadamente tres, aproximadamente seis, aproximadamente nueve, o aproximadamente doce meses. En algunas variaciones, el nivel de rapamicina es suficiente para tratar la DMAE. En algunas variaciones, el nivel de rapamicina es suficiente para prevenir el inicio de la DMAE húmeda.

Se describen otros periodos prolongados de administración en el apartado Descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Las FIGURAS 1A-1C representan esquemáticamente la formación de una masa no dispersa tras la inyección de una formulación líquida en el humor vítreo de un ojo, como se cree que se produce en algunas variaciones.

La FIGURA 2 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 20, 40, 67, y 90 días después de la inyección subconjuntival de una solución al 1,256 % de rapamicina en agua, etanol, y F127 (Lutrol).

La FIGURA 3 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 14, 35, 62, y 85 días después de la inyección subconjuntival de una solución al 5 % de rapamicina en PEG 400 y etanol. Se muestra también el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml) 2 días después de la inyección.

La FIGURA 4 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 14, 35, 62, y 90 días después de la inyección intravítrea de una solución al 5 % de rapamicina en PEG 400 y etanol. Se muestra también el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml) 2 días después de la inyección.

La FIGURA 5 representa gráficamente imágenes de ojos de conejos 8 días después de la inyección intravítrea de 10 µl (Fig. 4A), 20 µl (Fig. 4B), y 40 µl (Fig. 4C) de una suspensión de rapamicina al 6 % en PEG 400.

La FIGURA 6 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), tejidos coroideos de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 7, 32, 45, y 90 días después de la inyección subconjuntival de una solución al 4,2 % de rapamicina en etanol, PVP K90, PEG 400, y Eudragit RL 100.

La FIGURA 7 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), tejidos coroideos de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección subconjuntival de una solución de rapamicina al 3 % en PEG 400.

La FIGURA 8 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección intravítrea de una solución de rapamicina al 3 % en PEG 400, y en el humor vítreo 63 y 91 días después de la inyección.

La FIGURA 9 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml), tejidos coroideos de la

retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección subconjuntival de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 10 representa gráficamente el nivel de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) y la esclerótica (ng/mg) de ojos de conejo a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección intravítrea de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 11 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo a los 63 y 91 días después de la inyección intravítrea de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 12 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección subconjuntival de una dosis de 20 µl, 40 µl, y 60 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 13 representa gráficamente el nivel de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) de ojos de conejo 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección subconjuntival de una dosis de 20 µl, 40 µl, y 60 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 14 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección intravítrea de dosis de 20 µl y 40 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400 y de una dosis de 100 µl de una solución al 0,4 % de rapamicina en etanol y PEG 400.

La FIGURA 15 representa gráficamente el nivel de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) de ojos de conejo 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección intravítrea de dosis de 20 µl y 40 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400 y de una dosis de 100 µl de una solución al 0,4 % de rapamicina en etanol y PEG 400.

La FIGURA 16 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo 5 y 14 días después de la inyección subconjuntival de una única dosis de 10 µl, una única dosis de 60 µl, dos dosis de 30 µl, y tres dosis de 30 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 17 representa gráficamente el nivel de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) de ojos de conejo 5 y 14 días después de la inyección subconjuntival de una única dosis de 10 µl, una única dosis de 60 µl, dos dosis de 30 µl, y tres dosis de 30 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 18 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo 5, 14, y 30 días después de la inyección subconjuntival de una única dosis de 10 µl, una única dosis de 30 µl, y tres dosis de 30 µl de una solución de rapamicina al 3 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 19 representa gráficamente el nivel de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) de ojos de conejo 5, 14, y 30 días después de la inyección subconjuntival de una única dosis de 10 µl, una única dosis de 30 µl, y tres dosis de 30 µl de una solución de rapamicina al 3 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 20 representa gráficamente el nivel de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) de ojos de conejo 5, 30, y 90 días después de la inyección intravítrea de 10 µl de una solución de rapamicina al 0,2 % en etanol y PEG 400, de 10 µl de una solución de rapamicina al 0,6 % en etanol y PEG 400, y de 10 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 21 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo 5, 30, y 90 días después de la inyección intravítrea de 10 µl de una solución de rapamicina al 0,2 % en etanol y PEG 400, de 10 µl de una solución de rapamicina al 0,6 % en etanol y PEG 400, y de 10 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

La FIGURA 22 representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) de ojos de conejo, la córnea (ng/ml), y los tejidos coroideos de la retina (ng/mg) 1, 4, 7, 11, 14, 21, 28, 35, 54, y 56 días después de la inyección subconjuntival de 40 µl de una solución de rapamicina al 2 % en etanol y PEG 400.

Descripción detallada

Se describen en el presente documento formulaciones líquidas que se refieren a la administración de rapamicina a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto. Estas formulaciones líquidas se pueden usar en el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, o producir la regresión de enfermedades y dolencias del ojo incluyendo, pero sin limitarse a enfermedades o dolencias del segmento posterior, incluyendo, pero sin limitarse a neovascularización coroidea; degeneración macular; degeneración macular relacionada con la edad, incluyendo DMAE húmeda y DMAE seca; angiogénesis de la retina; uveítis crónica; y otras dolencias retinoproliferativas. En algunas variaciones, se usan formulaciones líquidas para el tratamiento de las enfermedades o dolencias del ojo anteriormente mencionadas.

Se describen en el presente documento (1) el agente terapéutico que se puede administrar a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o un ojo de un sujeto utilizando las formulaciones líquidas descritas en el presente documento, (2) las enfermedades y dolencias que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión mediante la administración del agente terapéutico, (3) las formulaciones líquidas que se pueden usar para administrar el agente terapéutico, (4) las rutas de administración para la administración de las formulaciones líquidas, (5) la administración prolongada de rapamicina, y (6) la descripción del tratamiento de NVC y de la DMAE húmeda mediante la administración de rapamicina a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto durante un periodo de tiempo prolongado utilizando las composiciones y formulaciones líquidas descritas.

El término "aproximadamente", tal como se usa en el presente documento, se refiere al nivel de precisión que se

obtiene cuando se usan los métodos descritos en el presente documento, tales como los métodos de los ejemplos. Sin embargo, por "aproximadamente" se entiende que una cantidad determinada de un componente de la formulación es un 90-110 % de la cantidad indicada.

Agentes terapéuticos

Los términos rapamicina, rapa, y sirolimus se usan de manera indistinta en el presente documento.

Los derivados de rapamicina incluyen 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-trimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-demetoxi-rapamicina, 2-desmetil-rapamicina, derivados mono y diéster de rapamicina, 27-oximas de rapamicina; 42 oxoanálogos de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; silil éteres de rapamicina; arilsulfonatos y sulfamatos de rapamicina, monoésteres y diésteres en las posiciones 31 y 42, 30-demetoxi rapamicina, y otros derivados descritos en Vezina et al., "Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle" J. Antibiot. (Tokio) 28:721-726 (1975); Sehgal et al., "Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. II. Fermentation, Isolation And Characterization" J. Antibiot. (Tokio) 28:727-732 (1975); Sehgal et al., "Demethoxyrapamycin (AY-24,668), A New Antifungal Antibiotic" J. Antibiot. (Tokio) 36:351-354 (1983); y Paiva et al., "Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomycetes hygroscopicus" J Nat Prod 54:167-177 (1991), documentos WO 92/05179, EP 467606, Caufield et al., "Hydrogenated Rapamycin Derivatives" Patente de Estados Unidos N.º 5.023.262; Kao et al., "Bicyclic Rapamycins" Patente de Estados Unidos N.º 5.120.725; Kao et al., "Rapamycin Dimers" Patente de Estados Unidos N.º 5.120.727; Failli et al., "Silyl Ethers Of Rapamycin" Patente de Estados Unidos N.º 5.120.842; Failli et al., "Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As Immunosuppressive Agents" Patente de Estados Unidos N.º 5.177.203; Nicolaou et al., "Total Synthesis Of Rapamycin" J. Am. Chem. Soc. 115: 4419-4420 (1993); Romo et al, "Total Synthesis Of (-) Rapamycin Using An Evans-Tishchenko Fragment Coupling" J. Am. Chem. Soc. 115:7906-7907 (1993); y Hayward et al, "Total Synthesis Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction" J. Am. Chem. Soc., 115:9345-9346 (1993).

Enfermedades y dolencias que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión

Se describen en el presente documento enfermedades y dolencias que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento. En algunas variaciones, las enfermedades o dolencias se tratan utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento. A no ser que el contexto indique otra cosa, se prevé que los sujetos sobre los cuales se pueden llevar a cabo todos los métodos de tratamiento incluyan, pero sin limitación, sujetos humanos.

En general, se pueden tratar cualesquiera enfermedades o dolencias del ojo susceptibles a tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, u ocasionar la regresión utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, u ocasionar la regresión, tratarse o prevenirse. Los ejemplos de enfermedades o dolencias del ojo incluyen, pero sin limitación, enfermedades o dolencias asociadas con la neovascularización entre las que se incluyen la neovascularización retiniana y/o coroidea.

Las enfermedades o dolencias asociadas con la neovascularización retiniana y/o coroidea que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, retinopatía diabética, degeneración macular, DMAE húmeda y seca, retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), infecciones que producen una retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, degeneración miópica, estrías angioides, y trauma ocular. Otros ejemplos no limitantes de enfermedades y dolencias del ojo que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, pseudoxantoma elástico, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, anemia de células falciformes, enfermedad de Eales, miopía, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo, vasculopatía coroidea polipoidal, complicaciones posteriores a cirugía con láser, complicaciones de coriorretinopatía serosa central idiopática, complicaciones de dolencias inflamatorias coroideas, rubeosis, enfermedades asociadas a la rubeosis (neovascularización del ángulo), glaucoma neovascular, uveítis y uveítis crónica, edema macular, retinopatías y enfermedades o dolencias proliferativas producidas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa (incluyendo vitreorretinopatía proliferativa postoperatoria), asociada o no con diabetes.

En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para prevenir o retrasar el inicio de una enfermedad o dolencia del ojo donde el sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, está en un riesgo elevado de desarrollar la enfermedad o dolencia del ojo. Un sujeto con un riesgo elevado de desarrollar una enfermedad o dolencia es un sujeto con una o más indicaciones de que es probable que la enfermedad o dolencia se desarrolle en el sujeto concreto. En algunas variaciones, el sujeto con un elevado riesgo de desarrollar DMAE húmeda es un sujeto con DMAE seca en al menos un ojo. En algunas variaciones, el sujeto con un elevado riesgo de desarrollar DMAE húmeda en el otro ojo es un sujeto con DMAE en primer ojo. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente

documento se usan para prevenir o retrasar el inicio de la NVC en un sujeto con un elevado riesgo de desarrollar NVC, incluyendo, pero sin limitarse a la prevención o al retraso del inicio de la NVC en el otro ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano con DMAE en un ojo. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para prevenir o retrasar el inicio de la NVC en el otro ojo de un sujeto con DMAE en un ojo. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas se administran periocularmente, que incluyen sin limitación por vía subconjuntival, a un sujeto humano con visión de 20/40 o mejor. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas se administran periocularmente, que incluyen sin limitación por vía subconjuntival, al ojo de un sujeto humano donde el ojo al cual se administra la formulación tiene una visión de 20/40 o mejor.

En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la DMAE. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administran a los sujetos que incluyen, pero sin limitación, sujetos humanos sin atrofia geográfica central, una formulación o formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la atrofia geográfica central. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas se administran periocularmente, que incluyen sin limitación por vía subconjuntival, a un sujeto humano con visión de 20/40 o mejor. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se administran y, el sujeto, que incluye, pero sin limitación, un sujeto humano, se trata también con un tratamiento auxiliar para tratar la enfermedad o trastorno. En algunas variaciones, las formulaciones y las formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la DMAE húmeda o de la DMAE seca y el sujeto, que incluye, pero sin limitación, un sujeto humano, se trata también con un tratamiento mediante láser tal como terapia fotodinámica con láser ya sea antes, durante, o después del tratamiento con las formulaciones o formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar una o más de uveítis, conjuntivitis alérgica, edema macular, glaucoma, o sequedad de ojo.

En algunas variaciones, la formulación o formulación farmacéutica que comprende rapamicina se administra para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de sequedad del ojo. En algunas variaciones, la formulación o formulación farmacéutica que comprende rapamicina se administra para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la conjuntivitis alérgica.

En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar el glaucoma. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar el glaucoma se usan como adyuvante quirúrgico para prevenir, reducir o retrasar las complicaciones quirúrgicas. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar el glaucoma se usan para mejorar o prolongar el éxito de un implante quirúrgico. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar el glaucoma se usan para mejorar o prolongar el éxito de una trabeculectomía mediante láser de argón u otra cirugía relacionada con glaucoma. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento tienen un efecto neuroprotector y se usan para tratar el glaucoma.

En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar la retinitis pigmentosa. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento para tratar el glaucoma se usan para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de la retinitis pigmentosa. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento tienen un efecto neuroprotector y se usan para tratar la retinitis pigmentosa.

En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se usan para tratar una o más de las enfermedades oclusivas de la vena central de la retina (OVCR), oclusión venosa de la rama retiniana (BRVO, por sus siglas en inglés), enfermedades y dolencias vasculares de la retina, edema macular, edema macular diabético, neovascularización del iris, retinopatía diabética, rechazo de injerto córneo. En algunas variaciones, la formulación o formulación farmacéutica se administra para tratar, prevenir, o retrasar el inicio de una o más de estas enfermedades o dolencias. En algunas variaciones, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas se administran por vía subconjuntival a un ojo con visión de 20/40 o mejor.

Cuando se usan para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir las regresiones de la uveítis, las formulaciones y formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden administrar mediante una variedad de vías como es conocido en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a la administración ocular. Se conocen otras vías de administración y son rutinarias en la técnica. En algunas variaciones, las formulaciones descritas en el presente documento se usan para tratar la uveítis.

Una enfermedad que se puede tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, u ocasionar la regresión utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento es la forma húmeda de la DMAE. En

algunas variaciones la DMAE húmeda se trata utilizando las formulaciones líquidas y los métodos descritos en el presente documento. La forma húmeda de la DMAE se caracteriza por vasos sanguíneos que crecen desde su localización normal en el coroides en una posición indeseable bajo la retina. Los escapes y el sangrado de estos nuevos vasos sanguíneos dan como resultado una pérdida de visión y posiblemente ceguera.

Las formulaciones líquidas, y los métodos descritos en el presente documento se pueden usar también para prevenir o retrasar la transición desde la forma seca de la DMAE (donde el epitelio pigmentario retiniano o EPR degenera y conduce a la destrucción de células fotorreceptoras y a la formación de depósitos amarillos denominados drusas bajo la retina) a la forma húmeda de la DMAE.

La "degeneración macular" se caracteriza por un desarrollo excesivo de depósitos fibrosos en la mácula y la retina y la atrofia del epitelio pigmentario retiniano. Tal como se usa en el presente documento, se entiende que un ojo "aquejado" con degeneración macular significa que el ojo presenta al menos una característica física detectable asociada con la enfermedad de la degeneración macular. La administración de rapamicina parece limitar y hacer retroceder la angiogénesis, tal como la neovascularización coroidea y la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE), que se puede producir sin tratamiento. Tal como se usa en el presente documento, el término "angiogénesis" significa la generación de nuevos vasos sanguíneos ("neovascularización") en un tejido u órgano. Una "enfermedad o dolencia mediada por angiogénesis" del ojo o la retina es aquella donde se generan nuevos vasos sanguíneos de una manera patogénica en el ojo o la retina, dando como resultado disminución o pérdida de visión u otro problema, por ejemplo, neovascularización coroidea asociada con DMAE.

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento pueden utilizarse para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de varias enfermedades y dolencias inmunorrelacionadas, incluyendo, pero sin limitarse a rechazo al trasplante de órgano en un hospedador, enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedades autoinmunes, enfermedades de inflamación, trastornos vasculares hiperproliferativos, tumores sólidos, e infecciones fúngicas. Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden usar para tratar varias enfermedades y dolencias inmunorrelacionadas, incluyendo, pero sin limitarse a rechazo al trasplante de órgano en un hospedador, enfermedad de injerto frente a hospedador, enfermedades autoinmunes, enfermedades de inflamación, trastornos vasculares hiperproliferativos, tumores sólidos, e infecciones fúngicas. Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden utilizar como inmunosupresores. Las formulaciones y formulaciones líquidas descritas en el presente documento se usan para tratar, prevenir, inhibir, o retrasar el inicio de rechazo de órganos o tejidos trasplantados incluyendo, pero sin limitarse a trasplantes de corazón, hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino delgado, páncreas, y médula ósea. Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden usar para tratar el inició de rechazo a órganos o tejidos trasplantados incluyendo, pero sin limitarse a trasplantes de corazón, hígado, riñón, bazo, pulmón, intestino delgado, páncreas, y médula ósea. Cuando se usan para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir regresiones de enfermedades inmunorrelacionadas, incluyendo, pero sin limitarse a rechazo a trasplantes, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden administrar mediante una variedad de vías como es conocido en la técnica.

Tal como se usa en el presente documento, "inhibir" una enfermedad o dolencia mediante la administración de un agente terapéutico significa que el progreso de al menos una característica o síntoma físico detectable de la enfermedad o dolencia se ralentiza o detiene tras la administración del agente terapéutico en comparación con el progreso de la enfermedad o dolencia sin la administración del agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, "prevenir" una enfermedad o dolencia mediante la administración de un agente terapéutico significa que las características físicas detectables o los síntomas de la enfermedad o dolencia no se desarrollan tras la administración del agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, "retrasar el inicio de" una enfermedad o dolencia mediante la administración de un agente terapéutico significa que al menos una característica o síntoma físico detectable de la enfermedad o dolencia se desarrolla más tarde en el tiempo tras la administración del agente terapéutico en comparación con el progreso de la enfermedad o dolencia sin la administración del agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, "tratar" una enfermedad o dolencia mediante la administración de un agente terapéutico significa que el progreso de al menos una característica o síntoma físico detectable de la enfermedad o dolencia se ralentiza, detiene, o invierte tras la administración del agente terapéutico en comparación con el progreso de la enfermedad o dolencia sin la administración del agente terapéutico.

Tal como se usa en el presente documento, "ocasionar la regresión de" una enfermedad o dolencia mediante la administración de un agente terapéutico significa que el progreso de al menos una característica o síntoma detectable de la enfermedad o dolencia se invierte en alguna extensión tras la administración del agente terapéutico.

Un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, que tiene predisposición para o que necesita prevención puede ser identificado por el médico especialista experto mediante los métodos y criterios establecidos en el campo proporcionados por las enseñanzas del presente documento. El especialista experto puede diagnosticar

también fácilmente individuos que necesitan de la inhibición o el tratamiento basándose en los criterios establecidos en el campo para identificar la angiogénesis y/o la neovascularización dadas las enseñanzas en el presente documento.

Tal como se usa en el presente documento, un "sujeto" es generalmente cualquier animal que puede beneficiarse de la administración de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento. En algunas variaciones, los agentes terapéuticos se administran a un sujeto mamífero. En algunas variaciones, los agentes terapéuticos se administran a un sujeto humano. En algunas variaciones, los agentes terapéuticos pueden administrarse a un sujeto animal veterinario. En algunas variaciones, los agentes terapéuticos pueden administrarse a un sujeto animal de un modelo experimental.

Otras enfermedades y dolencias que se pueden tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir una regresión utilizando los métodos descritos en el presente documento incluyen los descritos en las siguientes patentes y publicaciones, la publicación PCT WO 2004/027027, publicada el 1 de abril de 2004, titulada Method of inhibiting choroidal neovascularization, asignada a fideicomisarios de la University of Pennsylvania; patente de Estados Unidos n.º 5.387.589, emitida el 7 de febrero de 1995, titulada Method of Treating Ocular Inflammation, del inventor Prassad Kulkarni, cedida a la University of Louisville Research Foundation; patente de Estados Unidos n.º 6.376.517, emitida el 23 de abril de, 2003, titulada Pipecolic acid derivatives for vision and memory disorders, cedida a GPI NIL Holdings, Inc; la publicación PCT WO 2004/028477, publicada el 8 de abril de 2004, titulada Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmadynamic action at the choroid and retina; and related methods for treatment and or prevention of retinal diseases, cedida a Innorx, Inc; patente de Estados Unidos n.º 6.416.777, emitida el 9 de julio de 2002, titulada Ophthalmic drug delivery device, cedida a Alcon Universal Ltd; patente de Estados Unidos n.º 6.713.081, emitida el 30 de marzo de 2004, titulada Ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and using such devices, cedida al Department of Health and Human Services; y la patente de Estados Unidos N.º 5.536.729, emitida el 16 de julio de 1996, titulada Rapamycin Formulations for Oral Administration, cedida a American Home Products Corp., y las solicitudes de patente de Estados Unidos N.º 60/503.840 y 10/945.682.

Formulaciones liquidas

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento contienen rapamicina y son soluciones. Las formulaciones líquidas forman una masa no dispersa en relación con el medio circundante cuando se introducen en el humor vítreo del ojo de un conejo.

Cuando se administra un determinado volumen de formulación líquida, se entiende que existe cierta imprecisión en la fiabilidad 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 jeringuillas de insulina no tienen mayor precisión de un 10 %, y algunas veces tienen una imprecisión del 20 % o mayor. Se considera que las jeringuillas Hamilton de tipo HPLC tienen una precisión de aproximadamente el 10 %, y se recomiendan para volúmenes a inyectar inferiores a 10 µl.

En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del ojo de un conejo o a un sujeto, que incluye, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que es menor de aproximadamente 500 µl, menor de aproximadamente 400 µl, menor de aproximadamente 300 µl, menor de aproximadamente 200 µl, menor de aproximadamente 100 µl, menor de aproximadamente 90 µl, menor de aproximadamente 80 µl, menor de aproximadamente 70 µl, menor de aproximadamente 60 µl, menor de aproximadamente 50 µl, menor de aproximadamente 40 µl, menor de aproximadamente 30 µl, menor de aproximadamente 20 µl, menor de aproximadamente 10 µl, menor de aproximadamente 5 µl, menor de aproximadamente 3 µl, o menor de aproximadamente 1 µl. En algunas variaciones, se administra un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del ojo de un conejo o a un sujeto, que incluye, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que es menor de aproximadamente 20 µl. En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo que es menor de aproximadamente 10 µl. En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el 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 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. En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 10 µl. En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del

ojo de un conejo o al ojo de un sujeto que está aproximadamente entre 1 µl y aproximadamente 5 µl. En algunas variaciones, se puede administrar un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al humor vítreo del ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl.

En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, que incluye, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que es menor de aproximadamente 1000 µl, menor de aproximadamente 900 µl, menor de aproximadamente 800 µl, menor de aproximadamente 700 µl, menor de aproximadamente 600 µl, menor de aproximadamente 500 µl, menor de aproximadamente 400 µl, menor de aproximadamente 300 µl, menor de aproximadamente 200 µl, menor de aproximadamente 100 µl, menor de aproximadamente 90 µl, menor de aproximadamente 80 µl, menor de aproximadamente 70 µl, menor de aproximadamente 60 µl, menor de aproximadamente 50 µl, menor de aproximadamente 40 µl, menor de aproximadamente 30 µl, menor de aproximadamente 20 µl, menor de aproximadamente 10 µl, menor de aproximadamente 5 µl, menor de aproximadamente 3 µl, o menor de aproximadamente 1 µl. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, que incluye, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que es menor de aproximadamente 20 µl. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, que incluye, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que es menor de aproximadamente 10 µl. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el 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. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 10 µl. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 5 µl. En algunas variaciones, se puede administrar por vía subconjuntival un volumen de una formulación líquida descrita en el presente documento al ojo de un conejo o a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación el ojo de un sujeto humano que está entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento son para su administración en múltiples localizaciones subconjuntivales en un periodo de tiempo, incluyendo sin limitación en horas sucesivas. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que dichas múltiples administraciones, tales como múltiples inyecciones, permiten administrar por vía subconjuntival una dosis total mayor que una única dosis a una capacidad potencialmente limitada de los tejidos oculares locales para absorber grandes volúmenes.

Las formulaciones líquidas se pueden utilizar para mantener una cantidad de rapamicina en el humor vítreo eficaz para tratar la DMAE húmeda. En un ejemplo no limitante, se cree que se puede usar para el tratamiento de la DMAE húmeda una formulación líquida que administra rapamicina para mantener una concentración de rapamicina de aproximadamente 10 pg/ml a aproximadamente 2 µg/ml en el humor vítreo durante un periodo de tiempo. Cuando la rapamicina está en una formulación líquida que forma una masa no dispersa, la concentración indicada de rapamicina representa la cantidad que está tratando eficazmente la enfermedad o dolencia del ojo, y no meramente presente en la forma de la masa no dispersa. En otro ejemplo no limitante, se cree que se puede usar para el tratamiento de la DMAE húmeda 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 coroideos de la retina durante un periodo de tiempo. Son también posibles otras cantidades terapéuticamente eficaces del agente terapéutico, y un experto en la materia puede determinarlas fácilmente siguiendo las enseñanzas del presente documento.

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden usar para administrar una dosis de rapamicina a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o al ojo de un sujeto. En un ejemplo no limitante, se cree que se puede usar para el tratamiento de la DMAE húmeda una formulación líquida que contiene una dosis de aproximadamente 20 µg a aproximadamente 4 mg.

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento son soluciones, y comprenden un agente terapéutico y un componente disolvente. El componente disolvente comprende etanol y PEG 400.
En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento no contienen más de aproximadamente 250 µl de PEG 400. En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento no contienen más de aproximadamente 250 µl, no más de aproximadamente 200 µl, no más de aproximadamente 150 µl, no más de aproximadamente 125 µl, no más de aproximadamente 100 µl, no más de aproximadamente 75 µl, no más de aproximadamente 50 µl, no más de aproximadamente 25 µl, no más de aproximadamente 20 µl, no más de aproximadamente 15 µl, no más de aproximadamente 10 µl, no más de aproximadamente 7,5 µl, no más de aproximadamente 5 µl, no más de aproximadamente 2,5 µl, no más de aproximadamente 1,0 µl, o no más de aproximadamente 0,5 µl de PEG 400.

Se prepararon algunos ejemplos y ejemplos comparativos de formulaciones líquidas descritas en el presente documento y se relacionan en la Tabla 1. Dependiendo de su tipo, las formulaciones relacionadas se denotan como una o más de soluciones ("S"), suspensiones ("SP"), emulsiones ("E") o gelificación in situ ("GIS"). Se incluye el diámetro promedio de partículas para algunas de las suspensiones. Tal como se describe en el presente documento, algunas formulaciones líquidas forman una masa no dispersa tras, por ejemplo, su inyección en un ambiente acuoso tal como el humor vítreo de un ojo. Para aquellas formulaciones inyectadas en el humor vítreo del ojo de un conejo, la columna de la derecha de la Tabla 1 indica si se forma o no una masa no dispersa (MND) formada después de que se ha inyectado un volumen especificado en el humor vítreo del ojo de un conejo.

Formulaciones líquidas que forman una masa no dispersa

Una clase de formulaciones líquidas descritas en el presente documento forman una masa no dispersa cuando se introducen en un medio acuoso. Tal como se usa en el presente documento, una "masa no dispersa" se refiere a la estructura formada o a la forma asumida cuando la formulación líquida se introduce en un ambiente, con respecto al ambiente circundante. En general, una masa no dispersa de una formulación líquida es cualquier cosa que sea diferente a una distribución homogénea de la formulación líquida en el medio circundante. La masa no dispersa puede, por ejemplo, indicarse mediante la inspección visual de la formulación líquida administrada y caracterizando su apariencia con respecto al medio circundante.

En algunas variaciones, el medio acuoso es agua. En algunas variaciones, el agua es agua desionizada, destilada, estéril, o agua corriente, incluyendo, pero sin limitación, el agua corriente disponible en el emplazamiento de la empresa de MacuSight en Union City, California.

En algunas variaciones, el medio acuoso es un medio acuoso de un sujeto. En algunas variaciones, el medio acuoso es un medio acuoso del ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, el humor vítreo de un ojo de un sujeto. En algunas variaciones, el sujeto es un sujeto humano. En algunas variaciones, el sujeto es un conejo.

En algunas variaciones, la formulación líquida forma una masa no dispersa cuando se expone a determinada temperatura o intervalo de temperaturas, incluyendo, pero sin limitación, la temperatura ambiente, aproximadamente temperatura ambiente, aproximadamente 30 °C, aproximadamente 37 °C, o aproximadamente la temperatura del medio acuoso del sujeto.

En algunas variaciones, la formulación líquida forma una masa no dispersa cuando se expone a determinado pH o intervalo de pH, incluyendo, pero sin limitación a un pH entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8.

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento pueden tener generalmente cualquier geometría o forma tras la administración a un sujeto o al ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano. En algunas variaciones, la masa no dispersa tiene entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 5 mm. En algunas variaciones, la masa no dispersa tiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 3 mm. Las formulaciones líquidas formadoras de masas no dispersas pueden, por ejemplo, aparecer como una masa esférica compacta cuando se administran al humor vítreo. En algunos casos, la formulación líquida puede aparecer como una masa no dispersa con respecto al medio circundante, donde la masa no dispersa está menos claramente definida y la geometría es más amorfa que la esférica.

Las formulaciones líquidas formadoras de masas no dispersas descritas en el presente documento pueden formar una masa no dispersa inmediatamente tras su introducción en el medio, o bien la masa no dispersa puede formarse algún periodo de tiempo después de la introducción de la formulación líquida. En algunas variaciones, la masa no dispersa se forma durante aproximadamente 1, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, o aproximadamente 7 días. En algunas variaciones, la masa no dispersa se forma durante aproximadamente 1 semana, aproximadamente 2 semanas, o aproximadamente 3 semanas.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento que forman una masa no dispersa aparecen como lechosas o blancuzcas semicontiguas o semisólidas no dispersas con respecto al medio donde se introducen.

Una formulación líquida descrita en el presente documento forma una masa no dispersa que tiene la forma de un depósito sólido cuando la formulación se inyecta en todos y cada uno de agua, el humor vítreo del ojo de un conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de un conejo. Una formulación líquida descrita en el presente documento forma una masa no dispersa que tiene la forma de un semisólido cuando la formulación se inyecta en todos y cada uno de agua, el humor vítreo del ojo de un conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de un conejo. Una formulación líquida descrita en el presente documento forma una masa no dispersa que tiene la forma de una matriz polimérica cuando la formulación se inyecta en todos y cada uno de agua, el humor vítreo del ojo de un conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de un conejo. Una formulación líquida descrita en el presente documento forma una masa no dispersa que tiene la forma de un gel, un hidrogel, o una sustancia de tipo gel cuando la formulación se inyecta en todos y cada uno de agua, el humor vítreo del ojo de un conejo, o entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de un conejo.

En algunas variaciones descritas en el presente documento, la formulación líquida forma una masa no dispersa con respecto al medio circundante cuando el medio circundante es acuoso. Un "medio acuoso" o "ambiente acuoso" es aquel que contiene al menos aproximadamente un 50 % de agua. Los ejemplos de medios acuosos incluyen, pero no se limitan a agua, el humor vítreo, el fluido extracelular, la conjuntiva, esclerótica, entre la esclerótica y la conjuntiva, el humor acuoso, el fluido gástrico, y cualquier tejido o fluido corporal comprendido por al menos aproximadamente un 50 % de agua. Los medios acuosos incluyen, pero no se limitan a, estructuras de geles, incluyendo, pero sin limitarse a las de la conjuntiva y la esclerótica.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento forman una masa no dispersa cuando un volumen de ensayo de la formulación líquida se coloca en el humor vítreo del ojo de un conejo. En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo de un conejo, y el volumen de ensayo es igual al volumen de la formulación líquida administrada a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, el ojo de un sujeto humano.

En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo de un conejo es igual al volumen administrado al ojo de un sujeto multiplicado por un factor de escala, y el factor de escala es igual al volumen promedio del ojo de un conejo dividido por el volumen promedio del ojo de un sujeto. El "volumen promedio" de un ojo, tal como se usa en el presente documento, se refiere generalmente al volumen promedio de un ojo de un miembro de similar edad de la especie en consideración, por oposición al volumen promedio de cualquier ojo concreto de un individuo.

En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo del conejo está entre aproximadamente 10 µl y aproximadamente 50 µl. En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo del conejo está entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 30 µl. En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo del conejo está entre aproximadamente 50 µl y aproximadamente 100 µl. En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo del conejo está entre aproximadamente 25 µl y aproximadamente 75 µl. En algunas variaciones, el volumen de ensayo administrado al ojo del conejo es aproximadamente 30 µl.

Si una formulación líquida presenta una masa no dispersa con respecto al medio circundante cuando está presente en un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano o el ojo de un sujeto, esto se puede determinar, por ejemplo, por mezcla de un agente terapéutico con un disolvente, administración de dicha mezcla al humor vítreo de un ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, y compactación de la formulación líquida con el medio circundante.

Una formulación líquida que se puede usar para tratar, prevenir, inhibir, retraso del inicio de, o producir la regresión de las enfermedades y dolencias de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, es una formulación líquida que forma una masa no dispersa cuando se coloca en el humor vítreo del ojo de un conejo. Cuando se usa para tratar, prevenir, inhibir, retraso del inicio de, o producir la regresión de la enfermedad o dolencia 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 descrita en el presente documento forma una masa no dispersa cuando se administra a un sujeto y forma una masa no dispersa cuando se administra al ojo de un conejo.

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que la baja solubilidad de la rapamicina en el humor vítreo contribuye a la formación de una masa no dispersa por algunas formulaciones líquidas que contienen rapamicina descritas en el presente documento. El humor vítreo es un gel trasparente compuesto casi completamente por agua (hasta un 99 %). Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que cuando la rapamicina en una formulación inyectada se pone en contacto con el humor vítreo, la rapamicina precipita.

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, los factores postulados 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, la naturaleza de la formulación, el contenido en etanol de la formulación, y el volumen de inyección. Se cree que mantener una mayor concentración local de rapamicina tras la inyección de la formulación favorece la formación de una masa no dispersa, por oposición a una menor concentración local de rapamicina tras la inyección de la formulación. A medida que el volumen aumenta para una dosis dada, la formación de una masa no dispersa puede convertirse en menos favorable. La formación de una masa no dispersa puede convertirse en más favorable a

medida que la concentración de rapamicina aumenta y/o la viscosidad aumenta. El contenido de etanol afecta a la solubilidad de la rapamicina en la formulación y a la viscosidad de la formulación.
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 forman una masa no dispersa tras su inyección en el ojo de un 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 esférica compacta no dispersa tras su inyección en el ojo de un conejo.

Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, en el último ejemplo, se teoriza que la formación de la masa no dispersa se produjo como se ha representado gráficamente en las Figuras 1A-1C y se describe como sigue. Tras la inyección, debido a su viscosidad, la formulación líquida formó un glóbulo esférico 100 en el interior del humor vítreo 110. A continuación, el etanol se difundió al exterior de este glóbulo, dando como resultado una precipitación localizada 120 de la rapamicina dentro del glóbulo. Eventualmente, el polietilenglicol se difundió también al exterior del glóbulo para dejar una masa no dispersa compacta sólida de rapamicina 130.

En algunas variaciones, las masas no dispersas descritas en el presente documento consisten 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 del agente terapéutico cuando se inyecta al humor vítreo del ojo de un conejo.

En algunas variaciones, tras la formación de una masa no dispersa que comprende rapamicina, por ejemplo, se administra el fármaco continuamente a aproximadamente una velocidad constante durante un periodo prolongado de tiempo. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que la administración de rapamicina a partir de una masa no dispersa en el humor vítreo depende de la disolución de la rapamicina en el humor vítreo, que depende a su vez del aclaramiento del fármaco desde el humor vítreo a otros tejidos. Sin pretender quedar vinculado por teoría alguna, se cree que este proceso de liberación mantiene una concentración en estado estacionario de rapamicina en el vítreo.

En algunas variaciones, la formación de una masa no dispersa reduce la toxicidad de la formulación líquida inyectada en comparación con una dosis equivalente que no forma una masa no dispersa. En variaciones donde una formulación líquida inyectada en el humor vítreo no forma una masa no dispersa, el fármaco (rapamicina) parece dispersarse en el cuerpo del vítreo. En algunas variaciones, esto puede interferir con la visión.

En algunas variaciones, se cree que las formulaciones líquidas formarán una masa no dispersa visualmente observable cuando se inyectan en el ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano.

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

Formulaciones líquidas para la administración de agentes terapéuticos

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden usar para administrar cantidades del agente terapéutico eficaces para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, u ocasionar la regresión de las enfermedades y dolencias descritas en la sección de *Enfermedades y Dolencias*. En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento administran el agente terapéutico durante un periodo prolongado de tiempo.

Una "cantidad eficaz", que se denomina también en el presente documento una "cantidad terapéuticamente eficaz", de un agente terapéutico para la administración tal como se describe en el presente documento es la cantidad del agente terapéutico que proporciona el efecto terapéutico buscado cuando se administra al sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano. La consecución de diferentes efectos terapéuticos puede requerir diferentes cantidades eficaces del agente terapéutico. Por ejemplo, la cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico utilizado para prevenir una enfermedad o dolencia puede ser diferente de la cantidad terapéuticamente eficaz utilizada para tratar, inhibir, retraso del inicio de, o producir la regresión de la enfermedad o dolencia. Además, la cantidad terapéuticamente eficaz puede depender de la edad, peso, y resto de condiciones del estado de salud del sujeto como saben las personas versadas en la enfermedad o dolencia que está siendo abordada. De esta manera, la cantidad terapéuticamente eficaz puede no ser la misma para cada sujeto que recibe el agente terapéutico.

Una cantidad eficaz de un agente terapéutico para tratar, prevenir, inhibir, retraso del inicio de, o producir la regresión de una enfermedad o dolencia específica se denomina también en el presente documento como la cantidad de agente terapéutico eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la enfermedad o dolencia.

Para determinar si un nivel de agente terapéutico es una "cantidad terapéuticamente eficaz" para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, u ocasionar la regresión de las enfermedades y dolencias descritas en la sección de *Enfermedades y Dolencias,* se pueden administrar las formulaciones líquidas a modelos animales de las enfermedades o dolencias de interés, y se pueden observar los efectos. Además, pueden llevarse a cabo ensayos clínicos en seres humanos con dosis variables para determinar la cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico.

En general, el agente terapéutico puede formularse en cualquier formulación líquida que pueda administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico a un sujeto o al ojo de un sujeto durante el periodo de administración requerido.

En algunas variaciones, las formulaciones descritas en el presente documento se proporcionan en una o más formas farmacéuticas unitarias, donde la forma farmacéutica unitaria contiene una cantidad de una formulación de rapamicina líquida descrita en el presente documento que es eficaz para tratar o prevenir la enfermedad o dolencia para la cual se está administrando.

En algunas realizaciones, la forma farmacéutica unitaria se prepara en la concentración a la cual se administrará. En algunas variaciones, la forma farmacéutica unitaria se diluye antes de su administración a un sujeto. En algunas variaciones, una formulación líquida descrita en el presente documento se diluye en un medio acuoso antes de su administración a un sujeto. En algunas variaciones, el medio acuoso es un medio isotónico. En algunas variaciones, una formulación líquida descrita en el presente documento se diluye en un medio no acuoso antes de su administración a un sujeto.

En un aspecto adicional, se describen en el presente documento kits que comprenden una o más formas farmacéuticas unitarias para tratar una o más enfermedades o dolencias. El kit puede comprender uno o más envases e instrucciones para el uso para tratar una o más enfermedades o dolencias. El kit puede comprender un diluyente que no está en contacto físico con la formulación o formulación farmacéutica. El kit puede comprender cualquiera de una o más formas farmacéuticas descritas en el presente documento en uno a más recipientes precintados. El kit puede comprender cualquiera de una o más formas farmacéuticas estériles.

La forma farmacéutica unitaria puede estar en un envase, incluyendo, pero sin limitación, un envase precintado estéril. El envase puede ser un vial, ampolla, o un aplicador de volumen bajo, incluyendo, pero sin limitación, una jeringuilla. Un aplicador de volumen bajo puede precargarse con rapamicina para el tratamiento de una enfermedad o dolencia oftálmica, incluyendo degeneración macular relacionada con la edad. Un aplicador de volumen bajo precargado puede precargarse con una solución que comprende rapamicina al 2 %, PEG-400 al 94 %, etanol al 4 %.

Se describen en el presente documento kits que comprenden uno o más envases. Un kit puede comprender uno o más aplicadores de volumen bajo precargados con una formulación descrita en el presente documento que comprende formulaciones en forma líquida que comprenden rapamicina al 2 %, PEG-400 al 94 %, etanol al 4 %. El kit puede comprender uno o más envases, que incluyen, pero sin limitación, aplicadores de bajo volumen precargados, con instrucciones para su uso. El kit puede comprender uno o más aplicadores de bajo volumen precargados con rapamicina, con instrucciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad o dolencia del ojo. Los envases descritos en el presente documento pueden estar en un envase auxiliar.

Vías de administración

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento administran una dosis de rapamicina a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento administran rapamicina a un medio acuoso de un sujeto humano.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento administran rapamicina a un medio acuoso en o cerca de una zona donde está una enfermedad o dolencia que se va a tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento administran rapamicina a un ojo de un sujeto, incluyendo la mácula y los tejidos coroideos de la retina, en una cantidad y por una duración eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, u ocasionar la regresión de las enfermedades y dolencias descritas en la sección de *Enfermedades y Dolencias.*

"Coroides de la retina" y "tejidos coroideos de la retina", tal como se usa en el presente documento, son sinónimos y se refieren a la combinación de la retina y los tejidos coroideos del ojo.

Como ejemplo no limitante, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden se pueden administrar al humor vítreo, el humor acuoso, esclerótica, la conjuntiva, entre la esclerótica y la conjuntiva, los tejidos

coroideos de la retina, mácula, u otra zona en o próxima al ojo de un sujeto, tanto mediante administración directa a estos tejidos o mediante rutas perioculares, en cantidades y por una duración eficaz para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la NVC y de la DMAE húmeda. Las cantidades y duraciones eficaces pueden ser diferentes para cada una de las acciones de tratar, prevenir, inhibir, retraso del inicio de, u ocasionar la regresión de la NVC y de la DMAE húmeda, y para cada uno de los diferentes sitios de administración.

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

Introducción o inyección "subconjuntival", tal como se usa en el presente documento, se refiere a la introducción o inyección entre la esclerótica y la conjuntiva. Subconjuntival se refiere algunas veces en el presente documento como administración "sub-conj".

Las vías de administración que se pueden usar para administrar una formulación líquida incluyen, pero no se limitan a, la introducción de la formulación líquida, por ejemplo, mediante inyección, en un medio acuoso del sujeto, incluyendo, pero sin limitarse a introducción, incluyendo, pero sin limitarse a inyección, en el ojo de un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano.

Las composiciones y formulaciones líquidas que comprenden el agente terapéutico se pueden administrar directamente al ojo usando una variedad de procedimientos, entre los que se incluyen, pero sin limitación, procedimientos donde (1) el agente terapéutico se administra mediante inyección utilizando una jeringuilla y una aguja hipodérmica, (2) se usa un dispositivo especialmente diseñado para inyectar el agente terapéutico, (3) antes de la inyección del agente terapéutico, se forma quirúrgicamente una bolsa en la esclerótica para servir como receptáculo para el agente terapéutico o la composición con el agente terapéutico. Por ejemplo, en un procedimiento de administración, un cirujano forma una bolsa en la esclerótica del ojo seguido por la inyección de una solución o formulación líquida que comprende el agente terapéutico en la bolsa.

Otros procedimientos de administración incluyen, pero no se limitan a procedimientos donde (1) una formulación del agente terapéutico se inyecta a través de una cánula curvada especialmente diseñada para introducir el agente terapéutico directamente contra una porción del ojo, (2) una forma comprimida del agente terapéutico se coloca directamente contra una porción del ojo, (3) el agente terapéutico se inserta en la esclerótica mediante un inyector o insertador especialmente diseñado, (4) la formulación líquida que comprende el agente terapéutico se incorpora en un polímero, (5) un cirujano hace una pequeña incisión en la conjuntiva a través de la cual pasa una sutura y cualquier estructura de administración del agente terapéutico para asegurar la estructura adyacente a la esclerótica, (6) se usa una aguja para inyectar directamente en el humor vítreo de un ojo, o en cualquier otro sitio descrito.

Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden utilizar directamente, por ejemplo, mediante inyección, como elixir, para la administración tópica que incluye, pero sin limitación, colirios, o en cápsulas de gelatina dura o blanda o de almidón. Las cápsulas pueden revestirse para evitar escapes.

Administración mediante inyección

Un método que se puede usar para administrar las composiciones y las formulaciones líquidas descritas en el presente documento es la administración mediante inyección. En este método, las composiciones y las formulaciones líquidas se pueden inyectar a un sujeto, incluyendo, pero sin limitación, un sujeto humano, o en una posición en o cerca de un ojo del sujeto para su administración a un sujeto o al ojo de un sujeto. La inyección incluye, pero no está limitada a inyección intraocular y periocular. Los ejemplos no limitantes de posiciones que están en o cerca del ojo de un sujeto son como sigue.

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

Se puede usar también la inyección intracameral, o inyección en la cámara anterior del ojo. En un ejemplo, se pueden inyectar intracameralmente hasta aproximadamente 100 µl.

Las rutas perioculares de administración pueden administrar el agente terapéutico a la retina sin parte de los riesgos de la administración intravítrea. Las rutas perioculares incluyen, pero no se limitan a la administración subconjuntival, debajo de la cápsula de Tenon, retrolobular, peribulbar y posterior yuxtaescleral. Una ruta de administración "periocular" significa colocación cerca o alrededor del ojo. Para una descripción de las rutas perioculares ilustrativas para la administración retiniana del fármaco, véase Periocular routes for retinal drug delivery, Raghava et al. (2004),

Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se administran intraocularmente. La administración intraocular incluye la colocación o inyección en el ojo, incluyendo en el humor vítreo.

La inyección subconjuntival puede ser mediante inyección del agente terapéutico por debajo de la conjuntiva, o entre la esclerótica y la conjuntiva. En un ejemplo, se pueden inyectar por vía subconjuntival hasta aproximadamente 500 µl. Como ejemplo no limitante, se puede usar una aguja de un calibre máximo de aproximadamente 25 a aproximadamente 30 y de aproximadamente 30 mm de longitud. La presión local en el sitio subconjuntival de la administración del agente terapéutico puede elevar la administración del agente terapéutico al segmento posterior reduciendo el flujo de sangre coroideo local.

La inyección por debajo de la cápsula de Tenon se pude llevar a cabo mediante inyección del agente terapéutico en la cápsula de Tenon alrededor de la porción superior del ojo y en el "vientre" del músculo recto superior. En un ejemplo, se pueden inyectar hasta aproximadamente 4 ml por debajo de la cápsula de Tenon. Como ejemplo no limitante, se puede usar una cánula de punta enromada de 2,5 cm de longitud.

La inyección retrobulbar se refiere a la inyección en el compartimento cónico de los cuatro músculos rectos y su septo intermuscular, por detrás del globo ocular. En un ejemplo, se pueden inyectar retrobulbarmente hasta aproximadamente 5 ml. Como ejemplo no limitante, se puede usar una aguja enromada de un calibre de aproximadamente 25 o aproximadamente 27.

La inyección peribulbar puede realizarse en una localización externa a los confines de los cuatro músculos rectos y su septo intramuscular, es decir, fuera de cono muscular. Por ejemplo, se puede inyectar peribulbarmente un volumen de hasta aproximadamente 10 ml. Como ejemplo no limitante, se puede usar una cánula de punta enromada de aproximadamente 3,175 cm (1,25 pulgadas) de longitud con un calibre de aproximadamente 25.

La administración yuxtaescleral posterior se refiere a la introducción de un agente terapéutico cerca y por encima de la mácula, en contacto directo con la superficie externa de la esclerótica, y sin punzar el globo ocular. En un ejemplo, se pueden inyectar en la zona yuxtaescleral posterior hasta aproximadamente 500 ml. Como ejemplo no limitante, se usa una cánula curvada de punta enromada, especialmente designada en 560, para colocar el agente terapéutico en una incisión en la esclerótica.

En algunas variaciones, las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se inyectan intraocularmente. La inyección intraocular incluye una inyección en el ojo.

Los sitios a los cuales se pueden administrar las composiciones y las formulaciones líquidas incluyen, pero no se limitan al humor vítreo, el humor acuoso, esclerótica, la conjuntiva, entre la esclerótica y la conjuntiva, los tejidos coroideos de la retina, mácula, u otra zona en o cerca del ojo de un sujeto. Los métodos que se pueden usar para introducir las composiciones y las formulaciones líquidas incluyen, pero sin limitación, la inyección.

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 humor vítreo, el humor acuoso, esclerótica, la conjuntiva, entre la esclerótica y la conjuntiva, los tejidos coroideos de la retina, mácula, otra zona en o cerca del ojo de un sujeto, u otros medios de un sujeto, de acuerdo con cualquiera de los procedimientos mencionados anteriormente. El agente terapéutico es rapamicina en una formulación líquida.

Se pueden usar formulaciones líquidas para administrar o mantener una cantidad de rapamicina en tejidos del ojo, incluyendo sin limitación la retina, coroides, o el humor vítreo, cuya cantidad es eficaz para tratar la DMAE. En un ejemplo no limitante, se cree que se puede usar para el tratamiento de la DMAE húmeda una formulación líquida que administra rapamicina en una cantidad que puede proporcionar una concentración de rapamicina de aproximadamente 0,1 pg/ml a aproximadamente 2 µg/ml en el humor vítreo. En algunos ejemplos no limitantes, se cree que se puede usar para el tratamiento de la DMAE húmeda una formulación líquida que administra una concentración de rapamicina de aproximadamente 0,1 pg/mg a aproximadamente 1 µg/mg en los tejidos coroideos de la retina. Un experto en la materia puede discernir fácilmente otras concentraciones eficaces basándose en las enseñanzas descritas en el presente documento.

Método de preparar formulaciones líquidas

Un método no limitante que se puede usar para preparar las formulaciones líquidas descritas en el presente documento es mezclar un disolvente y un agente terapéutico entre sí a temperatura ambiente o a una temperatura ligeramente elevada hasta que se obtiene una solución o suspensión, con uso opcional de un sonicador, y a continuación enfriar la formulación. Otros componentes que incluyen, pero no se limitan a los descritos anteriormente, pueden mezclarse a continuación con la formulación. En el presente documento se describen otros métodos de preparación que se pueden usar, incluidos en los ejemplos, y los expertos en la materia podrán

seleccionar otros métodos de preparación basándose en las enseñanzas del presente documento.

Administración prolongada de agentes terapéuticos

Se describen en el presente documento formulaciones líquidas que muestran los perfiles de administración o aclaramiento in vivo con una o más de las siguientes características. Los perfiles de administración o aclaramiento son para el aclaramiento del agente terapéutico in vivo tras la inyección de las formulaciones líquidas por vía subconjuntival o en el humor vítreo del ojo de un conejo. En algunas variaciones, los perfiles de administración o aclaramiento son para el aclaramiento de rapamicina in vivo tras la inyección de las formulaciones líquidas por vía subconjuntival o en el humor vítreo del ojo de un conejo. El volumen del humor vítreo es aproximadamente 30-40 % del volumen del humor vítreo humano. La cantidad del agente terapéutico se mide usando las técnicas que se describen en el Ejemplo 2, pero sin limitarse a la formulación y el agente terapéutico descritos en el Ejemplo 2.

El nivel del "porcentaje promedio in vivo" significa que se obtiene una concentración promedio del agente terapéutico para varios ojos de conejo en un punto temporal dado, y la concentración promedio del agente terapéutico en un punto temporal se divide por la concentración promedio del agente terapéutico en otro punto temporal.

La concentración promedio de un agente terapéutico en el tejido del ojo de un conejo en un momento dado tras la administración de una formulación que contiene el agente terapéutico puede medirse de acuerdo con el siguiente método. Cuando se van a inyectar volúmenes por debajo de 10 µl, se utiliza una jeringuilla Hamilton.

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

Los animales experimentales son conejos New Zealand White exentos de patógenos específicos (SPF). Se utilizó 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. Los conejos pesan cada uno al menos 2,2 kg, usualmente al menos 2,5 kg, en el momento de la dosificación. Antes del estudio, los animales se pusieron en cuarentena durante al menos una semana y se examinaron para establecer los parámetros de salud general. No se utilizó en el estudio ningún animal que no estuviera sano. Se midieron al menos 6 ojos y se promediaron para un punto temporal dado.

El alojamiento y el saneamiento se realizaron de acuerdo con los procedimientos normalizados utilizados en la industria. Se proporcionaron diariamente los animales aproximadamente 150 gramos de Teklad Certified Hi-Fiber Rabbit Diet, y se les proporcionó agua corriente a voluntad. No se sabe que existan contaminantes en el agua y no se llevaron a cabo análisis adicionales aparte de los proporcionados por el distrito municipal de aguas. Se vigilaron las condiciones experimentales.

Cada animal se sometió a un examen oftálmico antes al tratamiento (lámpara de hendidura y oftalmoscopía), realizado por un técnico oftalmólogo veterinario certificado. Se puntuaron los hallazgos oculares de acuerdo con el sistema de puntuación de McDonals y Shadduck como se describe en Dermatoxicology, F. N. Marzulli y H.I. Maibach, 1977 "Eye Irritation," T.O. McDonald y J.A. Shadduck (páginas 579-582). Se registraron las observaciones utilizando una hoja de recogida de datos normalizada. Los criterios de aceptación para su entrada en el estudio son los siguientes: puntuaciones de ≤ 1 para la congestión e hinchazón conjuntival; puntuaciones de 0 para el resto de las variables de observación.

Se colocaron gotas oftálmicas de gentamicina en ambos ojos de cada animal dos veces al día en el día antes de la dosificación, en el día de la dosificación (Día 1), y en el día después de la dosificación (Día 2). La dosificación se llevó a cabo en dos fases, incluyendo la primera un conjunto de animales e incluyendo la segunda el resto de animales. Se aleatorizó a los animales por separado en grupos de tratamiento enmascarados antes de cada fase de dosificación de acuerdo con los cuadrados latinos modificados. Los animales ayunaron al menos durante 8 horas antes de la inyección. Se registraron la hora de inicio del ayuno y la hora de la inyección.

Se pesaron los animales y se anestesiaron 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. Se prepararon ambos ojos de cada animal para la inyección como sigue: aproximadamente cinco minutos antes de la inyección, los ojos se humedecieron con una solución de Betadina oftálmica. Después de cinco minutos, la Betadina se lavó de los ojos con suero salino estéril. Se administró clorhidrato de proparacaína al 0,5 % (1-2 gotas) a cada ojo. Para los ojos que se iban a inyectar por vía intravítrea, se administró Tropicamida al 1 % (1 gota) en cada ojo.

En el Día 1, ambos ojos de cada animal reciben una inyección de producto de ensayo o del control. Los animales recibieron la dosis en grupos seleccionados una segunda vez el Día 90 ± 1. La dosificación es subconjuntival o intravítrea. Los tratamientos reales, las localizaciones de la inyección, y los volúmenes de dosificación se enmascararon y revelaron al final del estudio.

Se administraron las inyecciones subconjuntivales usando una jeringuilla de insulina y una aguja de calibre 30 x 1,27 cm (1/2 pulgada). La conjuntiva bulbar en el cuadrante dorsotemporal se elevó con unas pinzas. El artículo de

ensayo se inyecto en el espacio subconjuntival.

Se administraron las inyecciones intravítreas usando una jeringuilla de insulina y una aguja de calibre 30 x 1,27 cm (1/2 pulgada). Para cada inyección, la aguja se introdujo 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 las lentes. El artículo de ensayo se inyectó en un bolo único en el humor vítreo próximo a la retina.

Se observó a los animales dos veces al día para establecer la mortalidad/morbilidad. Un animal determinado que estaba moribundo se sometió a eutanasia con una inyección de solución para eutanasia comercial. Se extrajeron ambos ojos y se almacenaron congelados a -70 ºC para una posible evaluación futura. Si un animal aparece muerto antes del inicio del rigor mortis, se extrajeron ambos ojos y se almacenaron congelados a -70 ºC para una posible evaluación futura. Los animales encontrados después del inicio del rigor mortis no se sometieron a necropsia.

Los animales se pesaron durante la aleatorización, el Día 1 antes de la dosificación, y antes de la eutanasia.

Se realizaron observaciones oftálmicas (lámpara de hendidura y oftalmoscopía indirecta) en todos los animales en los Días 5 ± 1, 30 + 1, 60 + 1, 90 + 1, y en las fechas posteriores en algunas variaciones. Las observaciones fueron realizadas por un técnico oftalmólogo veterinario certificado. Para los animales que recibieron la dosis en el Día 90 ± 1, se llevaron a cabo observaciones oftálmicas antes de la dosificación. Se puntuaron los hallazgos oculares de acuerdo con el sistema de puntuación de McDonals y Shadduck como se describe en Dermatoxicology, F.N. Marzulli y H.I. Maibach, 1977 "Eye Irritation", T.O. McDonald y J.A. Shadduck (páginas 579-582), y se registraron las observaciones utilizando una hoja de recogida de datos normalizada.

Se recogieron muestras de sangre completa (1-3 ml por muestra) de cada animal antes de las necropsias en tubos vacutainer que contenían EDTA. Se rellenó cada tubo al menos hasta 2/3 del total y se agitó vigorosamente durante al menos 30 segundos. Los tubos se almacenaron congelados hasta que se enviaron con hielo seco.

Los animales se sometieron a eutanasia con una inyección intravenosa de solución para eutanasia comercial. La eutanasia se realizó de acuerdo con los procedimientos normalizados utilizados 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 se introdujeron en solución de Davidson durante aproximadamente 24 horas. Tras el periodo de 24 horas, los ojos se transfirieron a etanol al 70 %; estos globos se sometieron a evaluación histopatológica enmascarada por un técnico patólogo veterinario certificado. Se registraron la hora donde los ojos se introdujeron en la solución de Davidson y la hora de extracción.

Para los grupos de tratamiento dosificados por vía intravítrea o subconjuntival con el artículo de ensayo, algunos ojos de cada uno de estos grupos se congelaron a -70 ºC y se sometieron a análisis farmacocinético. Los ojos restantes de cada uno de estos grupos se introdujeron en solución de Davidson durante aproximadamente 24 horas. Tras el periodo de 24 horas, los ojos se transfirieron a etanol al 70 %; estos globos se sometieron a evaluación histopatológica enmascarada por un técnico patólogo veterinario certificado. Se registraron la hora donde los ojos se introdujeron en la solución de Davidson y la hora de extracción.

Las muestras congeladas sometidas a análisis farmacocinéticos se diseccionaron con instrumentos desechables. Se usó un conjunto de instrumentos por ojo, y a continuación se descartaron. Las muestras se congelaron a temperatura ambiente durante 1 a 2 minutos para asegurar que la escarcha alrededor del tejido se había eliminado. La esclerótica se diseccionó en 4 cuadrantes, y se extrajo el humor vítreo. Si no era claramente visible una masa no dispersa (MND) en el humor vítreo, el humor vítreo se separó en dos secciones. La sección con la MND es aproximadamente dos tercios del humor vítreo. La sección sin la MND es la porción del humor vítreo que es la más distante de la MND. Se separaron el humor acuoso, las lentes, el iris, y la córnea. Se extrajo el tejido coroideo de la retina utilizando pinzas y se recogió para el análisis. Se separó la conjuntiva de la esclerótica.

Se recogieron los diversos tipos de tejidos en viales individuales previamente pesados que a continuación se taparon y pesaron. Los viales de tejido se almacenaron a -80 ºC hasta que se analizaron.

El contenido de sirolimus del coroides de la retina, esclerótica, el humor vítreo, y la sangre anticoagulada completa se determinó mediante espectroscopía de masas en tándem/cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC/EM/EM) utilizando 32-O-desmetoxirrapamicina como patrón interno. Cuando se observó una MND en el humor vítreo, la sección del humor vítreo que contenía la MND y la sección del humor vítreo que no contenía la MND se analizaron por separado.

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

concentración en el día 10, etc.

Para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio de, o producir la regresión de determinadas enfermedades o dolencias, puede ser deseable mantener la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo prolongado de tiempo. Dependiendo de la enfermedad o dolencia que se está tratando, previniendo, inhibiendo, retrasando su inicio, u ocasionando la regresión, este periodo prolongado de tiempo puede ser de 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. En general, sin embargo, puede ser posible cualquier periodo prolongado de administración. Puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz durante un periodo prolongado mediante una formulación o composición líquida que mantenga durante el periodo prolongado una concentración de agente en un sujeto o un ojo de un sujeto suficiente para administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del agente durante tiempo prolongado.

La administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico durante un periodo prolongado puede conseguirse mediante la introducción de una composición o formulación líquida o puede conseguirse mediante la aplicación de dos o más dosis de composición o formulaciones líquidas. Como ejemplo no limitante de dichas múltiples aplicaciones, el mantenimiento de la cantidad terapéutica de rapamicina durante 3 meses para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o producir la regresión de la DMAE húmeda puede conseguirse mediante la aplicación de una formulación o composición líquida que administra una cantidad terapéutica durante 3 meses o mediante aplicación secuencial de una pluralidad de formulaciones o composiciones líquidas. El régimen de dosificación óptimo dependerá de la cantidad terapéutica del agente terapéutico que se necesita administrar, y del periodo durante el cual necesita administrarse. Las personas versadas en dicha dosificación prolongada del agente terapéutico sabrán cómo identificar los regímenes de dosificación que se pueden usar basándose en las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

Cuando se usan determinados agentes terapéuticos o para el tratamiento prevención, inhibición, retraso del inicio de, o producir la regresión de determinadas enfermedades, puede ser deseable que la administración del agente terapéutico no comience inmediatamente tras la colocación de la formulación o composición líquida en la región del ojo, sino que la administración comience con algún retraso. Por ejemplo, pero sin que sea en forma alguna limitante, dicha liberación retardada puede ser útil cuando el agente terapéutico inhibe o retrasa la cicatrización y es deseable la liberación retardada para permitir la curación de cualquiera de las heridas que se producen tras la introducción de la formulación o composición líquida. Dependiendo del agente terapéutico que se está administrando y/o de las enfermedades y dolencias que se van a tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, y ocasionar la regresión, este periodo de retraso 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 retraso. Las personas versadas en la tecnología conocen las formulaciones de liberación retardada que se pueden usar.

Administración intravítrea y subconjuntival de rapamicina para el tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o producir la regresión de la DMAE

En un método descrito en el presente documento, una formulación líquida que comprende rapamicina se administra por vía subconjuntival o en el humor vítreo de un ojo para prevenir, tratar, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la angiogénesis en el ojo, incluyendo, pero sin limitación, tratar la NVC como se ha observado, por ejemplo, en la DMAE. En algunas variaciones, la formulación líquida se usa para tratar la angiogénesis en el ojo, incluyendo, pero sin limitación, tratar la NVC como se ha observado, por ejemplo, en la DMAE. La rapamicina ha mostrado inhibir la NVC en modelos de ratas y ratones, tal como se ha descrito en la solicitud de Estados Unidos n.º 10/665.203. Se ha observado que rapamicina inhibe la NVC inducida por Matrigel™ y láser cuando se administra por vía sistémica y subretiniana. Asimismo, la inyección periocular de rapamicina inhibe la NVC inducida por láser.

Tal como se describe en el presente documento, la dosificación del agente terapéutico dependerá de la dolencia que está siendo abordada, tanto si la dolencia se va a tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o se va a producir la regresión, del agente terapéutico concreto, y otros factores clínicos tales como el peso y la dolencia del sujeto y la ruta de administración del agente terapéutico. Debe entenderse que los métodos, las formulaciones líquidas, y las composiciones descritas en el presente documento tienen aplicación para uso humano y veterinario, así como usos en otros posibles animales. Tal como se describe en el presente documento, las concentraciones tisulares de agentes terapéuticos expresadas en unidades de masa por volumen se refieren generalmente a tejidos que son principalmente acuosos tales como el humor vítreo, por ejemplo. Las concentraciones tisulares de agentes terapéuticos expresadas en unidades de masa por masa se refieren generalmente a otros tejidos tales como la esclerótica o los tejidos coroideos de la retina, por ejemplo.

Una concentración de rapamicina que se puede usar en los métodos descritos en el presente documento es aquella que proporciona aproximadamente 0,01 pg/ml o pg/mg o más de rapamicina al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 0,1 pg/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 1 pg/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 0,01 ng/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 0,1 ng/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 0,5 ng/ml o ng/mg o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 1 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 2 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 3 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 5 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 10 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 15 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 20 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 30 ng/ml o más al nivel tisular. Otra concentración que se puede usar es aquella que proporciona aproximadamente 50 ng/ml o más al nivel tisular. Una persona normalmente experta en la técnica sabrá cómo llegar a una concentración adecuada dependiendo de la ruta y duración de la administración utilizada, dadas las enseñanzas proporcionadas en el presente documento.

En general, la cantidad de rapamicina administrada en una formulación líquida es una cantidad suficiente para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio, o producir la regresión de la enfermedad o dolencia del ojo durante la cantidad requerida de tiempo. En algunas variaciones, la cantidad de rapamicina administrada en la formulación líquida es una cantidad suficiente para tratar la enfermedad o dolencia del ojo durante la cantidad requerida de tiempo.

En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 5 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 5,0 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 4,5 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 4,0 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 3,5 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 3,0 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 2,5 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 2 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 1,2 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 1,0 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 0,8 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 0,6 mg. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 0,4 mg. En algunas variaciones, se administra un volumen de una formulación que contiene una cantidad de rapamicina descrita en el presente documento.

En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 0,2 µg y aproximadamente 4 mg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 2 mg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 100 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1 mg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 50 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 500 µg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 25 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía subconjuntival una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 300 µg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 15 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento.

En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 200 µg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 200 µg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 300 µg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 400 µg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 500 µg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 600 µg. En algunas

variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina menor de aproximadamente 800 µg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina de aproximadamente 1 mg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina de aproximadamente 2 mg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina de aproximadamente 2,5 mg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina de aproximadamente 3 mg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina de aproximadamente 3,5 mg. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una cantidad total de rapamicina de aproximadamente 4 mg. En algunas variaciones, se administra un volumen de una formulación que contiene una cantidad de rapamicina descrita en el presente documento.

En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 0,2 µg y aproximadamente 4 mg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 0,1 µl y aproximadamente 200 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 2 mg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 100 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1 mg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 50 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 500 µg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 25 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento. En algunas variaciones, se administra por vía intravítrea una formulación líquida que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 300 µg a un sujeto humano administrando entre aproximadamente 1 µl y aproximadamente 15 µl de una formulación líquida descrita en el presente documento.

En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 90 µg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 120 µg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 400 µg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 1 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 7 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda.

En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 10 µg y 90 µg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 120 µg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 400 µg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 1 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 3 mg y

aproximadamente 7 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg a un sujeto humano para la prevención de la DMAE húmeda.

En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 10 µg y 90 µg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 120 µg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 100 µg y aproximadamente 400 µg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 1 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 7 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 10 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE seca.

En algunas variaciones, se administra una formulación líquida como se describe en el presente documento, que contiene una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 µg y aproximadamente 5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la angiogénesis, incluyendo, pero sin limitación, neovascularización coroidea. En algunas variaciones, se administra una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 4 mg a un sujeto humano; entre aproximadamente 20 µg y aproximadamente 1,2 mg; entre aproximadamente 10 µg y aproximadamente 0,5 mg a un sujeto humano para el tratamiento de la DMAE húmeda, entre aproximadamente 10 µg y 90 µg, entre aproximadamente 60 µg y aproximadamente 120 µg se administra al sujeto humano; entre aproximadamente 100 µg y 400 µg, entre aproximadamente 400 µg y aproximadamente 1 mg se administra al sujeto humano; en algunas variaciones, se administra al sujeto humano una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 1 mg y 5 mg; en algunas variaciones, se administra al sujeto humano una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 3 mg y 7 mg; en algunas variaciones, se administra al sujeto humano una cantidad de rapamicina de entre aproximadamente 5 mg y 10 mg para el tratamiento de la angiogénesis, incluyendo, pero sin limitación, neovascularización coroidea.

En algunas variaciones, una cualquiera o más de las formulaciones descritas en el presente documento son para su administración intravítrea cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de neovascularización coroidea, DMAE húmeda, DMAE seca, para prevenir la DMAE húmeda, o para prevenir la progresión de la DMAE seca a la DMAE húmeda. En algunas variaciones, una cualquiera o más de las formulaciones descritas en el presente documento son para su administración subconjuntival cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de neovascularización coroidea, DMAE húmeda, DMAE seca, o para prevenir la DMAE húmeda.

En algunas variaciones, una cualquiera o más de las formulaciones de rapamicina descritas en el presente documento son para su administración intravítrea cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de neovascularización coroidea, DMAE húmeda, DMAE seca, para prevenir la DMAE húmeda, o para prevenir la progresión de la DMAE seca a la DMAE húmeda. En algunas variaciones, una cualquiera o más de las formulaciones de rapamicina descritas en el presente documento son para su administración subconjuntival cada 3 o más meses, cada 6 o más meses, cada 9 o más meses, o cada 12 o más meses, o más, para tratar una o más de neovascularización coroidea, DMAE húmeda, DMAE seca, o para prevenir la DMAE húmeda. En algunas variaciones, el efecto de la rapamicina persiste más allá del periodo durante el cual está presente en los tejidos oculares.

La administración de los agentes terapéuticos descritos en el presente documento puede realizarse, por ejemplo, a un intervalo de dosificación entre aproximadamente 1 ng/día y aproximadamente 100 µg/día, o a dosificaciones mayores o menores de este intervalo, dependiendo de la vía y de la duración de la administración. En algunas variaciones de la formulación o composición líquida usada en los métodos descritos en el presente documento, los agentes terapéuticos se administran a un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 0,1 µg/día y aproximadamente 10 µg/día. En algunas variaciones de la formulación o composición líquida usada en los métodos descritos en el presente documento, los agentes terapéuticos se administran a un intervalo de dosificación de entre aproximadamente 1 µg/día y aproximadamente 5 µg/día. Las dosificaciones de diversos agentes terapéuticos para el

tratamiento, prevención, inhibición, retraso del inicio, o producir la regresión de diversas enfermedades y dolencias descritas en el presente documento se pueden refinar mediante el uso de ensayos clínicos.
Las formulaciones líquidas descritas en el presente documento se pueden usar para administrarse en el ojo, como ejemplo no limitante, mediante administración ocular o periocular, de cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina durante periodos prolongados de tiempo para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la NVC, y de esta manera se pueden usar para tratar, prevenir, inhibir, retrasar el inicio de, o producir la regresión de la DMAE húmeda, o la transición de la DMAE seca a la DMAE húmeda. Se cree que cambiando determinadas características de las formulaciones líquidas descritas en el presente documento, que incluyen, pero sin limitación, los componentes de las formulaciones líquidas, la localización en el ojo al cual se administra la formulación líquida, incluyendo, sin limitación, la colocación subconjuntival o intravítrea, se pueden usar las formulaciones líquidas para administrar cantidades terapéuticamente eficaces de rapamicina al ojo durante una variedad de periodos de tiempo prolongados incluyendo 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 una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina se administra a un sujeto que padece AMD húmeda, la rapamicina puede tratar, inhibir, u ocasionar la regresión de la DMAE húmeda. Se pueden requerir cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento, la inhibición o para producir la regresión. Un sujeto que padece DMAE húmeda puede tener lesiones de NVC, y se cree que la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina puede tener una variedad de efectos, que incluyen, pero sin limitación, producir la regresión de las lesiones de la NVC, estabilizar la lesión de la NVC, y prevenir la progresión de una lesión de NVC activa.

Cuando se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de rapamicina a un sujeto que padece AMD húmeda, se cree que la rapamicina puede prevenir o ralentizar la progresión de la DMAE seca a la DMAE húmeda.

Ejemplos

A no ser que el contexto indique otra cosa, las barras de error en los diagramas muestran una desviación estándar. Cuando se usa etanol, es etanol calidad 200 de Gold Shield Distributors, Hayward, CA. Cuando se usa rapamicina, es de LC laboratories, Woburn, MA, o Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech Co., LTD (CCSB), Taipéi Hsien, Taiwán, ROC. Cuando se usa PEG 400, es de The Dow Chemical Company, New Milford, CT. Algunas de las gráficas usan la expresión "ul" o "ug" para referirse a µl o µg, respectivamente. Cuando se administra un volumen de 10 µl o menos, se han usado jeringuillas Hamilton de HPLC.

Los ejemplos 16 a 22 y 40 a 45 son Ejemplos de la invención. El resto de ejemplos son Ejemplos Comparativos.

Ejemplo 1 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina

Se disolvió rapamicina al 1,256 % (porcentaje del peso total) en etanol a 9,676 % (porcentaje del peso total). Se añadió lentamente una solución acuosa de F127 al 15 % (Lutrol) en agua estéril en condiciones de agitación. La concentración final fue aproximadamente 78,57 % de agua estéril (porcentaje del peso total) y aproximadamente 10,50 % de F127 (Lutrol) (porcentaje del peso total). Esta solución se denomina como formulación n.º 32 en la Tabla 1. La solución se puso a 2 ºC hasta su uso.

Ejemplo 2 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

50 µl de la solución descrita en el Ejemplo 1 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand.

La **Fig. 2** representa gráficamente la concentración promedio de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) en una escala logarítmica a los 20, 40, 67, y 90 días después de la inyección.

El análisis se realizó mediante espectroscopía de masas-cromatografía líquida (CLEM) utilizando un patrón interno.

En cada punto temporal se calculó la concentración promedio de rapamicina sumando las concentraciones de rapamicina obtenidas de cada ojo de cada conejo, y dividiendo el total por el número de ojos analizado. En este experimento, cada punto temporal representa el promedio de cualquiera de los dos ojos de cada dos conejos (cuatro ojos en ese punto temporal) o el promedio de dos ojos de uno de los conejos (dos ojos en este punto temporal).

Se homogeneizó y analizó el humor vítreo completo. Se calculó la concentración promedio del humor vítreo dividiendo la masa de rapamicina medida por el volumen del humor vítreo analizado. La muestra no incluye el sitio de administración; por lo tanto, está medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor vítreo mediante la solución.

El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 20, 40, 67, y 90 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 4,425, 3,800, 4,100, y 1,500 ng/ml, respectivamente.
La coroides de la retina completa se homogeneizó y analizó. La concentración promedio de la coroides de la retina se calculó dividiendo la masa de rapamicina medida por la masa de la coroides de la retina analizada. La muestra no incluye el sitio de administración; por lo tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina mediante la solución.

El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 20, 40, 67, y 90 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,055, 0,209, 0,080, y 0,017 ng/mg, respectivamente.

La esclerótica se analizó de la misma manera que la coroides de la retina. La muestra escleral incluyó el sitio de la inyección; por lo tanto, esta medida indica el aclaramiento de la rapamicina de la esclerótica.

El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 20, 40, 67, y 90 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,141, 0,271, 0,067, y 0,192 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 3 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina

Se disolvió rapamicina al 5,233 % (por peso del total de la formulación después de añadir todos los componentes) en 0,4177 g de EtOH; la cantidad de EtOH se redujo mediante evaporación forzada (calor) a 0,1296 g (6,344 %, p/p). Se añadió PEG 400 con agitación continua. Las concentraciones finales, en forma de porcentaje del peso total, fueron aproximadamente: rapamicina 5,233 %, etanol 6,344 %, y PEG 400 88,424 %. Cuando se puso en contacto con el humor vítreo, la formulación formó una masa no dispersa con respecto al medio circundante. Esta solución se denomina como formulación n.º 34 en la Tabla 1.

Ejemplo 4 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

25 µl de la solución de la solución descrita en el Ejemplo 3 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand.

La **Fig. 3** representa gráficamente el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) en una escala logarítmica a los 14, 35, 62, y 85 días después de la inyección. Se muestra también el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml) 2 días después de la inyección.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, excepto para el día 2, donde se analizó un único ojo de cada uno de tres conejos; para el día 14, donde se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos; para el día 35, donde se analizaron dos ojos de un único conejo; para el día 62, donde se analizaron dos ojos de un único conejo; y para el día 85, donde se analizaron un ojo de un único conejo más dos ojos de un segundo conejo.

La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración; por lo tanto, está medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor vítreo mediante la solución. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 2, 14, 35, 62, y 85 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 3,57, 53,65, 9,00, 4,700, y 0,600 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras en los días que se han descrito anteriormente para el humor vítreo. No se llevó a cabo análisis el día 2. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración; por lo tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina mediante la solución. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 14, 35, 62, y 85 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,4815, 1,725, 0,057, y 0,009 ng/mg, respectivamente.

La muestra escleral se analizó como se describe en el Ejemplo 2, y se tomaron las muestras en los días que se han descrito anteriormente para la retina de la coroides. La muestra escleral incluyó el sitio de la inyección; por lo tanto, esta medida indica el aclaramiento de la rapamicina de la esclerótica. El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 14, 35, 62, y 85 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 34,5815, 0,135, 0,042, y 0,163666667 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 5 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

25 µl de la solución descrita en el Ejemplo 3 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 4** representa gráficamente el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) en una escala logarítmica a los 14, 35, 62, y 90 días después de la inyección. Se muestra también el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml) 2 días después de la inyección.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, excepto para el día 2, donde se analizó

aproximadamente 1 µl de un único ojo de cada uno de tres conejos; para el día 14, donde se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos; para el día 35, donde se analizaron dos ojos de un único conejo; para el día 62, donde se analizaron dos ojos de un único conejo; y para el día 90, donde se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos.

Exceptuando la muestra del día 2, las muestras del humor vítreo incluyeron el sitio de administración. Se han hecho esfuerzos para evitar administrar la solución cuando ha sido posible. Sin embargo, la fiabilidad de los niveles de rapamicina medidos se ha visto potencialmente afectada por los errores de muestreo debidos a la inclusión inadvertida de la solución administrada.

El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 2, 14, 35, 62, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 11,4, 136538, 2850,3, 21820,35, y 27142,75 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras en los días descritos anteriormente para el humor vítreo. No se llevó a cabo análisis el día 2. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración; por lo tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina mediante la solución. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 14, 35, 62, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 5,78975, 244,485, 0,105, y 1,782 ng/mg, respectivamente.

La muestra escleral se analizó como se describe en el Ejemplo 2, y se tomaron las muestras en los días que se han descrito anteriormente para la retina de la coroides. La muestra escleral no incluye el sitio de administración; por lo tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrado a la esclerótica. El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 14, 35, 62, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 0,5695, 12,34, 0,8505, y 0,71175 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 6 - Preparación y caracterización de una suspensión que contiene rapamicina

Se dispersó rapamicina al 6 % (porcentaje del peso total) en PEG 400 al 94 % (porcentaje del peso total). Esta suspensión se denomina como formulación n.º 55 en la Tabla 1.

Ejemplo 7 - Inyección intravítrea de una suspensión que contiene rapamicina

La solución preparada en el Ejemplo 6 se inyectó por vía intravítrea en los ojos de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 5** representa gráficamente imágenes de ojos de conejos después de la inyección intravítrea de 10 µl (Fig. 5A), 20 µl (Fig. 5B), y 40 µl (Fig. 5C) de una suspensión de rapamicina al 6 % en PEG 400. Esto dio como resultado una dosis inyectada de aproximadamente 0,6, aproximadamente 1,2, y aproximadamente 2,4 mg. Las imágenes se centraron en la suspensión administrada. Estas imágenes muestran que la suspensión forma una masa no dispersa en relación con el medio vítreo circundante.

Ejemplo 8 - Preparación y caracterización de una formulación de gelificación in situ que contiene rapamicina

Una formulación líquida de rapamicina al 4,2 % (obtenida de LC laboratories en Woburn, MA, y Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech. Co, Ltd en Taiwán), etanol al 4,3 % (obtenido de Gold Shield Chemical en Hayward, CA), PVP K90 al 2,2 % (obtenido de BASF), PEG 400 al 87,1 % (obtenido de DOW Chemical), y Eudragit RL 100 2,2 % (obtenido de Rohm Pharma Polymers), donde todos los porcentajes son en peso del total.

Eudragit RL 100 se disolvió en etanol. Pueden requerirse en esta etapa sonicación y calor. Se añadió Etanol - Eudagrit a PEG 400. Se añadió lentamente PVP a la solución de Eudagrit-Etanol-PEG, y se obtuvo una solución mezclada uniformemente. Se puede requerir un mezclado vigoroso para esta etapa.

Se añadió rapamicina y se disolvió en la mezcla de Eudragit-etanol-PEG-PVP. Se puede usar calor y sonicación. La formulación se mezcló vigorosamente (usando un vortizador o mezclador) para conseguir la uniformidad. Esta formulación se denomina como n.º 37 en la Tabla 1.

Cuando se colocó en agua desionizada o agua corriente, la formulación líquida formó una masa no dispersa. La masa no dispersa apareció como una sustancia de tipo gel.

Ejemplo 9 - Inyección subconjuntival de una formulación para animales de granja de masa no dispersa que contiene rapamicina

50 µl de la solución descrita en el Ejemplo 8 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand.

La **Fig. 5** representa gráficamente la concentración promedio de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml), tejidos coroideos de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) en una escala logarítmica a los 7, 32, 45, y 90 días después de la inyección de la formulación de gelificación in situ.

El análisis se realizó mediante CLEM (cromatografía líquida - espectrometría de masas).

Donde se analizó más de un único ojo, se calculó la concentración promedio de rapamicina sumando las concentraciones de rapamicina obtenidas de cada ojo de cada conejo, y dividiendo el total por el número de ojos analizado. En este experimento, el humor vítreo el día 7 y la esclerótica el día 7, 32, y 45 representan los puntos temporales de un único ojo, por oposición a un nivel promedio. Los restantes puntos temporales de los días 7, 32, y 45 representan los puntos temporales del promedio de dos ojos de un conejo, y el punto temporal del día 90 representa el promedio de dos ojos de cada uno de dos conejos (cuatros ojos en total).

Se homogeneizó y analizó el humor vítreo completo. Se calculó la concentración promedio del humor vítreo dividiendo la masa de rapamicina medida por el volumen del humor vítreo analizado. La muestra no incluye el sitio de administración; por lo tanto, está medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor vítreo mediante la formulación de gelificación in situ.

El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 7, 32, 45, y 90 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 13,9, aproximadamente 7,4, aproximadamente 1,35, y aproximadamente 9,9 ng/ml, respectivamente.

Los tejidos coroideos de la retina completa se homogeneizaron y analizaron. La concentración promedio de los tejidos coroides de la retina se calculó dividiendo la masa de rapamicina medida por la masa de los tejidos coroides de la retina analizados. La muestra no incluye el sitio de administración; por lo tanto, está medida indica el nivel de rapamicina administrada a los tejidos coroideos de la retina mediante la formulación de gelificación in situ.

El nivel promedio de rapamicina en los tejidos coroideos de la retina a los 7, 32, 45, y 90 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,376, aproximadamente 0,1875, aproximadamente 0,136, y aproximadamente 0,29 ng/mg, respectivamente.

La esclerótica se analizó de la misma manera que los tejidos coroideos de la retina. La muestra escleral puede haber incluido la formulación líquida inyectada; por lo tanto, esta medida es indicativa del aclaramiento de la rapamicina de la esclerótica.

El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 7, 32, 45, y 90 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 2033, aproximadamente 1653, aproximadamente 3626, y aproximadamente 420,5 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 10 - Preparación y caracterización de una suspensión que contiene rapamicina.

Se formó una suspensión que contenía rapamicina dispersando 150,5 mg de rapamicina (3,004 % en peso) en 4860,3 mg de PEG 400 (96,996 % en peso). Esta formulación se denomina como n.º 49 en la Tabla 1. Se introdujeron 150,5 mg de rapamicina (3,004 % en peso) y 4860,3 mg de PEG 400 (96,996 % en peso) en un vial de color ámbar. Se añadieron medios de molienda de circonio con elevada resistencia al desgaste (perlas) de 3 mm de diámetro, hasta tres cuartos del volumen total. El vial se precintó y se colocó en un equipo de molienda Cole-Parmer durante 48 h. La mediana del tamaño de partículas para la rapamicina era de 2,8386 y el promedio era de 3,1275. La formulación se mantuvo a 4 ºC hasta el uso. Cada uno de los volúmenes de 20 µl y 40 µl formó una masa no dispersa en el humor vítreo del ojo de un conejo.

Ejemplo 11 - Inyección subconjuntival de una suspensión que contiene rapamicina.

40 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 10 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 7** representa gráficamente el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) en una escala logarítmica a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos en cada punto temporal excepto para el día 91, donde se analizaron dos ojos de un conejo. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 4,031, 23,11, 53,27, y 13,94 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,1577, 4,965, 0,385, y 0,05 ng/mg, respectivamente.

La muestra de la esclerótica se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra escleral incluye el sitio de la inyección. El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 1283, 476,3, 854,2, y 168,5 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 12 - Inyección intravítrea de una suspensión que contiene rapamicina

20 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 10 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La suspensión inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 8** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina (ng/mg) y la esclerótica (ng/mg) en una escala logarítmica a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección en el humor vítreo (ng/ml) a los 63 y 91 días después de la inyección.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo a los 63 y 91 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 381,600 y 150,400 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos en cada punto temporal. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 2,588, 4,249, 21,42, y 0,922 ng/mg, respectivamente.

La muestra de la esclerótica se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito para la coroides de la retina anterior. La muestra escleral no incluye el sitio de inyección, por tanto, esta medida indicó el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 0,7327, 6,053, 1,373, y 17,49 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 13 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Se formó una solución que contenía rapamicina introduciendo 116,6 mg de rapamicina en etanol y almacenando la mezcla a 4 ºC durante 6 horas. Esta solución se mezcló a continuación con 4647,5 mg de PEG 400 para dar una solución que tiene concentraciones finales en peso de 2,29 % de rapamicina, etanol al 6,05 %, y 91,66 % de PEG 400. Esta solución se denomina como formulación n.º 51 en la Tabla 1. Un volumen de 30 µl formó una masa no dispersa cuando se introdujo en el humor vítreo de los ojos de un conejo.

Ejemplo 14 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

40 µl de la solución descrita en el Ejemplo 13 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 9** representa gráficamente el nivel de rapamicina presente en el humor vítreo (ng/ml), la coroides de la retina (ng/mg), y la esclerótica (ng/mg) en una escala lineal a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos en cada punto temporal excepto para el día 91, donde se analizaron dos ojos de un conejo. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 1,804, 1,854, 1,785, y 1,255 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 1,221, 4,697, 0,1075, y 0,02 ng/mg, respectivamente.

La muestra de la esclerótica se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra escleral incluye el sitio de la inyección. El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 1,987, 1,884, 0,56, y 10,84 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 15 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

30 µl de la solución descrita en el Ejemplo 13 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 10**

representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina (ng/ mg) y la esclerótica (ng/ mg) en una escala lineal a los 14, 42, 63, y 91 días después de la inyección.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos en cada punto temporal. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 5,515, 5,388, 0,3833, y 11,52 ng/mg, respectivamente.

La muestra de la esclerótica se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito para la coroides de la retina anterior. La muestra escleral no incluye el sitio de inyección, por tanto, esta medida indicó el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel promedio de rapamicina en la esclerótica a los 14, 42, 63, y 91 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 1,077, 0,9239, 0,0975, y 2,0825 ng/mg, respectivamente.

La **Fig. 11** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo (ng/ml) en una escala lineal a los 63 y 91 después de la inyección. El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron dos ojos de cada uno de dos conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo a los 63 y 91 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 299,900 y 196,600 ng/ml, respectivamente.

Ejemplo 16 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Se burbujearon con N_2 aproximadamente 320 g de etanol durante aproximadamente 10 minutos, y a continuación se añadieron aproximadamente 40 g de sirolimus al etanol. La mezcla se sonicó durante aproximadamente 20 minutos, al final de los cuales todo el sirolimus se había disuelto para formar una disolución madre de sirolimus. Se preparó un disolvente diluyente sonicando aproximadamente 1880 g de PEG 400 durante aproximadamente 60 minutos, y a continuación burbujeando nitrógeno en el disolvente durante aproximadamente 10 minutos.

La disolución madre de sirolimus y el PEG 400 se centrifugaron a continuación a aproximadamente temperatura ambiente en un evaporador rotatorio durante aproximadamente 10 minutos para mezclar la disolución madre con disolvente diluyente. Tras el mezclado, se burbujeó nitrógeno en la solución durante aproximadamente 10 minutos y se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. Después, la solución se burbujeó y relleno con nitrógeno, se evaporaron aproximadamente 240 g de etanol en exceso de la solución aumentando la temperatura de la solución, manteniendo a una temperatura que no excede los 40 ºC durante un periodo prolongado de tiempo y se continua revolviendo la solución durante aproximadamente 2,5 horas.

La solución resultante comprendía 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). Se burbujeó nitrógeno en esta solución durante aproximadamente 10 minutos y se purgó con nitrógeno durante aproximadamente 5 minutos. A continuación, se filtró la solución a través de un filtro de 0,2 micrómetros. Se cargaron viales de HPLC 2 ml cada uno con la solución filtrada para dejar un espacio de cabeza en cada envase de aproximadamente 400 µl. Este espacio de cabeza se rellenó con nitrógeno gas y se tapó.

Ejemplo 17 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Rapamicina, etanol y PEG 400 se introdujeron en un envase para dar concentraciones finales en peso de aproximadamente 2,00 % de rapamicina, aproximadamente un 4,00 % de etanol, y aproximadamente un 94,00 % de PEG 400. La mezcla se tapó y se sonicó durante 1-2 horas. La sonicación generó calor, con temperaturas de hasta aproximadamente 40 o 50 ºC. Esta solución se denominó como formulación n.º 100 en la Tabla 1. Volúmenes de 1 µl, 3 µl, 20 µl, y 40 µl formaron una masa no dispersa cuando se introdujo en el humor vítreo de los ojos de un conejo.

Ejemplo 18 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

20 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 12** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección. La **Fig. 13** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales. Por comparación, la **Fig. 12** y la **Fig. 13** representan gráficamente también los resultados de estudios similares, se llevaron a cabo con inyecciones de 40 µl y 60 µl, descritos a continuación en el Ejemplo 19 y el Ejemplo 20.

En las **Figs. 12-15,** descritas en este y posteriores ejemplos, se han omitido algunos puntos con valores atípicos. Los puntos de datos individuales procedentes del mismo estudio en el mismo punto temporal se compararon entre sí. Cuando la media aritmética de los puntos de datos fue inferior a su desviación estándar, los puntos de datos que eran mayores o menores que un orden de magnitud se consideraron valores atípicos.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de entre dos y cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 1,81, 0,45, 0,39, 1,85, y 1,49 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,14, 0,03, 0,02, 0,02, y 0,01 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 19 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

40 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 12** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección. La **Fig. 13** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de entre dos y cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 2,39, 0,65, 0,54, 2,07, y 1,92 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,47, 0,04, 0,01, 0,05, y 0,0 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 20 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

60 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 12** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección. La **Fig. 13** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de entre dos y cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 8,65, 0,29, 0,18, 2,00, 1,41 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,63, 0,02, 0,02, 0,06, y 0,01 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 21 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

20 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 14** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección. La **Fig. 15** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales. Por comparación, La **Fig. 14** y la **Fig. 15** representan gráficamente también los resultados de otros estudios descritos a continuación en el Ejemplo 22 y el Ejemplo 24.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de entre dos y cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 162.100; 18.780; 57.830; 94.040; y 13.150 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 2,84, 2,26, 0,17, 0,22, y 0,05 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 22 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

40 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 14** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después de la inyección. La **Fig. 15** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de entre dos y cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 415.600; 4.830; 74.510; 301.300; y 7.854 ng/ml respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, 60, 90, y 120 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 5,36, 0,23, 1,27, 1,08, y 0,08 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 23 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Rapamicina, etanol y PEG 400 se añadieron a un envase para dar concentraciones finales en peso de aproximadamente 0,4 % de rapamicina, etanol al 4,0 %, y 95,6 % de PEG 400. La mezcla se sonicó durante 1-2 horas. La sonicación dio como resultado temperaturas elevadas de hasta aproximadamente 40 a 50 ºC. Esta solución se denominó como formulación n.º 99 en la Tabla 1.

Ejemplo 24 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

100 µl de la solución descrita en el Ejemplo 23 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada no formo una masa no dispersa con respecto al medio circundante. La **Fig. 14** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 30, 60, y 90 días después de la inyección. La **Fig. 15** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de entre dos y cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, 60, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 151.000; 14.890; 4.743; y 1620 ng/ml respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, 60, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 1,21, 1,84, 0,04, y 0,71 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 25 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Se formó una solución que contenía rapamicina colocando 102,4 mg de rapamicina en etanol, añadiendo 4719,3 mg de PEG 400, y sometiéndola a vortización. La solución resultante tenía concentraciones finales en peso de 2,036 % de rapamicina, etanol al 4,154 %, y 93,81 % de PEG 400. Esta solución se denomina como formulación n.º 139 en la Tabla 1.

Ejemplo 26 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

10 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 25 se inyectaron como dosis única entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 16** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica 5 y 14 días después de la inyección. La **Fig. 17** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales. Por comparación, La **Fig. 16** y la **Fig. 17** representan gráficamente también los resultados de otros estudios descritos a continuación en el Ejemplo 27 y el Ejemplo 29.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indicó el nivel de rapamicina administrada en el humor vítreo. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo 5 y 14 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 2,45 y 20,13 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la coroides de la retina 5 y 14 días después de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,13 y 0,19 ng/ml, respectivamente.

Ejemplo 27 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

60 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 25 se inyectaron como dosis única entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 16** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica 5 y 14 días después de la inyección. La **Fig. 17** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indicó el nivel de rapamicina administrada en el humor vítreo. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo 5 y 14 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 17,98 y 87,03 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la coroides de la retina a los 5 y 14 días después de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,27 y 0,21 ng/ml, respectivamente.

Ejemplo 28 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

60 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 25 se inyectaron como dos dosis de 30 µl en dos sitios entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand.

La **Fig. 16** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica 5 y 14 días después de la inyección. La **Fig. 17** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indicó el nivel de rapamicina administrada en el humor vítreo. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo 5 y 14 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 502,2 y 31,80 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la coroides de la retina 5 y 14 días después de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,80 y 0,15 ng/ml, respectivamente.

Ejemplo 29 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

90 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 25 se inyectaron en forma de tres dosis de 30 µl en tres sitios entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand.

La **Fig. 16** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica 5 y 14 días después de la inyección. La **Fig. 17** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indicó el nivel de rapamicina administrada en el humor vítreo. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo 5 y 14 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 39,05 y 13,63 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel

promedio de rapamicina en la coroides de la retina 5 y 14 días después de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,83 y 0,10 ng/ml, respectivamente.

Ejemplo 30 - Preparación y caracterización de una suspensión que contiene rapamicina.

Se formó una suspensión que contenía rapamicina dispersando 201,6 mg de rapamicina (3,000 % en peso) en 6518,8 mg de PEG 400 (97,000 % en peso) y sometiéndola a vortización. El tamaño de partícula resultante no se cuantificó, pera era grande, estimado en aproximadamente 10 µm. Esta suspensión se denomina como formulación n.º 147 en la Tabla 1.

Ejemplo 31 - Inyección subconjuntival de una suspensión que contiene rapamicina

10 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 30 se inyectaron como dosis única entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 18** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 14, y 30 días después de la inyección. La **Fig. 19** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales. Por comparación, la **Fig. 18** y la **Fig. 19** representan gráficamente también los resultados de otros estudios descritos a continuación en el Ejemplo 32 y el Ejemplo 33.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 14, y 30 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 2,68, 0,90, y 5,43 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 14, y 30 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,20, 0,06, y 1,23 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 32 - Inyección subconjuntival de una suspensión que contiene rapamicina

30 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 30 se inyectaron como dosis única entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 18** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 14, y 30 días después de la inyección. La **Fig. 19** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 14, y 30 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 84,55, 11,23, y 66,35 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 14, y 30 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 1,09, 0,19, y 1,02 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 33 - Inyección subconjuntival de una suspensión que contiene rapamicina

90 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 30 se inyectaron en forma de tres dosis de 30 µl en tres sitios entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand.

La **Fig. 18** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica a los 5, 14, y 30 días después de la inyección. La **Fig. 19** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la esclerótica. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 14, y 30 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 29,95, 15,30, y 49,20 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 14, y 30 días después del de la inyección subconjuntival era aproximadamente 0,55, 1,31, y 5,74 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 34 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Se introdujeron 10,3 mg de rapamicina en etanol, se añadieron 4995,8 mg de PEG 400, y la mezcla se sometió a vortización para dar una solución que tenía concentraciones finales en peso de 0,205 % de rapamicina, etanol al 0,544 %, y 99,251 % de PEG 400. Esta solución se denomina como formulación n.º 140 en la Tabla 1. Un volumen de 10 µl de esta solución formó una masa no dispersa cuando se introdujo en el humor vítreo de los ojos de un conejo.

Ejemplo 35 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

10 µl de la solución descrita en el Ejemplo 34 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 20** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica 5 y 30 después de la inyección. La **Fig. 21** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales. Por comparación, La **Fig. 20** y la **Fig. 21** representan gráficamente también los resultados de otros estudios descritos a continuación en el Ejemplo 37 y el Ejemplo 39.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo 5 y 30 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 12,02 y 0,92 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la coroides de la retina a los 5 y 30 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 0,08 y 0,02 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 36 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Las concentraciones finales en peso eran rapamicina al 0,628 %, etanol al 1,337 %, y 98,035 % de PEG 400. Esta solución se denomina como formulación n.º 142 en la Tabla 1. La formulación se almacenó a 4 ºC hasta su uso. Un volumen de 10 µl de esta solución formó una masa no dispersa cuando se introdujo en el humor vítreo de los ojos de un conejo.

Ejemplo 37 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

10 µl de la solución descrita en el Ejemplo 36 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 20** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la coroides de la retina en una escala logarítmica 5 y 30 después de la inyección. La **Fig. 21** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cinco conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel promedio de rapamicina en el humor vítreo 5 y 30 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 87,46 y 44,34 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la coroides de la retina 5 y 30 días después de la inyección intravítrea era aproximadamente 1,40 y 0,01 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 38 - Preparación y caracterización de una solución que contiene rapamicina.

Se introdujeron 103,5 mg de rapamicina en etanol, se añadieron 4720,8 mg de PEG 400, y la mezcla se sometió a vortización para dar una solución que tenía concentraciones finales en peso de 2,057 % de rapamicina, etanol al 4,116 %, y 93,827 % de PEG 400. Esta solución se denomina como formulación n.º 144 en la Tabla 1. Un volumen de 10 µl de esta solución formó una masa no dispersa en el humor vítreo de los ojos de un conejo.

Ejemplo 39 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

10 µl de la solución descrita en el Ejemplo 38 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La **Fig. 20** representa gráficamente el nivel de rapamicina en la retina de la coroides en una escala logarítmica a los 5, 30, y 90 días después de la inyección. La **Fig. 21** representa gráficamente el nivel de rapamicina en el humor vítreo en una escala logarítmica en los mismos puntos temporales.

El humor vítreo se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2. Se analizaron los ojos de cuatro conejos en cada punto temporal. La muestra de humor vítreo puede haber incluido el sitio de administración. El nivel de rapamicina en el humor vítreo a los 5, 30, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 120.500; 55.160; y 0,55 ng/ml, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomando las muestras como se describe para el humor vítreo excepto que se analizaron los ojos de cinco conejos en los puntos temporales de los días 5 y 30. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 5, 30, y 90 días después del de la inyección intravítrea era aproximadamente 4,75, 0,17, y 0,01 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 40 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

40 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La **Fig. 22** representa gráficamente en una escala logarítmica el nivel de rapamicina en el humor acuoso (ng/ml) 1, 4, 7, 11, 14, 21, 28, 35, 54, y 56 días después de la inyección, y los niveles de rapamicina en la córnea (ng/mg) y la coroides de la retina (ng/mg) 4, 14, 21, y 35 días después de la inyección. El nivel de la coroides de la retina se marcó como "R/Coroides en la figura 22.

El humor acuoso se homogeneizó y a continuación se analizó mediante cromatografía líquida y espectroscopía de masas. Se analizaron los ojos de cuatro conejos para cada punto temporal. El humor acuoso no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor acuoso. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides 1, 4, 7, 11, 14, 21, 28, 35, 54, y 56 días después del de la inyección era aproximadamente 0,875, 1,0, 7,0, 0,725, 0,5, 0,525, 0,0, 0,125, 0,014, y 0,0485 ng/ml, respectivamente.

La córnea se homogeneizó y a continuación se analizó mediante cromatografía líquida y espectroscopía de masas. La córnea no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la córnea. Se analizaron los ojos de cuatro conejos para cada punto temporal. El nivel promedio de rapamicina en la córnea 4, 14, 21, y 35 días después del de la inyección era aproximadamente 0,3225, 0,1, 0,0275, y 0,0125 ng/mg, respectivamente.

La coroides de la retina se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 2, tomándose las muestras como se ha descrito anteriormente para el humor vítreo. La muestra de la coroides de la retina no incluye el sitio de administración, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada a la coroides de la retina. El nivel promedio de rapamicina en la retina de la coroides a los 4, 14, 21, y 35 días después del de la inyección era aproximadamente 11,61, 0,2, 0,0275, y 2,655 ng/mg, respectivamente.

Ejemplo 41 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

1,0 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyecto en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La Tabla 2 informa del nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso un día después de la inyección. Por comparación, La Tabla 2 notifica también los resultados de los estudios descritos en los Ejemplos 42-45 siguientes.

El humor acuoso se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 40. Se analizaron los ojos de dos conejos. El humor acuoso no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor acuoso. El nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso en el día 1 después de la inyección era aproximadamente 0,438 ng/ml con una desviación estándar de aproximadamente 0,141 ng/ml.

Ejemplo 42 - Inyección intravítrea de una solución que contiene rapamicina

3,0 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron en el humor vítreo del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La Tabla 2 informa del nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso un día después de la inyección.

El humor acuoso se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 40. Se analizaron los ojos de dos conejos. El humor acuoso no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina

administrada al humor acuoso. El nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso en el día 1 después de la inyección era aproximadamente 0,355 ng/ml con una desviación estándar de aproximadamente 0,234 ng/ml.

Ejemplo 43 - Inyección subconjuntival de una solución que contiene rapamicina

3,0 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron entre la esclerótica y la conjuntiva del ojo de conejos blancos New Zealand. La solución inyectada formó una masa no dispersa en relación con el medio circundante. La Tabla 2 informa del nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso un día después de la inyección.

El humor acuoso se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 40. Se analizaron los ojos de dos conejos. El humor acuoso no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor acuoso. El nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso en el día 1 después de la inyección era aproximadamente 0,338 ng/ml con una desviación estándar de aproximadamente 0,122 ng/ml.

Ejemplo 44 - Administración en la cámara anterior de una solución que contiene rapamicina

5,0 µl de la solución descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron en la cámara anterior del ojo de conejos blancos New Zealand mediante inyección en el extremo frontal del ojo. Se extrajo el humor acuoso utilizando una jeringuilla. La Tabla 2 informa del nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso 14 días después de la inyección.

El humor acuoso se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 40. Se analizaron los ojos de dos conejos. El humor acuoso no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor acuoso. El nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso a los 14 días después de la inyección era aproximadamente 0,166 ng/ml con una desviación estándar de aproximadamente 0,183 ng/ml.

Ejemplo 45 - Administración en la cámara anterior de una solución que contiene rapamicina

10 µl de la suspensión descrita en el Ejemplo 17 se inyectaron en la cámara anterior del ojo de conejos blancos New Zealand. La Tabla 2 informa del nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso 14 días después de la inyección.

El humor acuoso se homogeneizó y analizó como se describe en el Ejemplo 40. Se analizaron los ojos de dos conejos. El humor acuoso no incluye el sitio de la inyección, por tanto, esta medida indica el nivel de rapamicina administrada al humor acuoso. El nivel promedio de rapamicina en el humor acuoso a los 14 días después de la inyección era aproximadamente 0,004 ng/ml con una desviación estándar de aproximadamente 0,006 ng/ml.

Tabla 1 Formulaciones líquidas

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, 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

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
12	Rapa = 6,4 mg (0,0999 %) CMC = 48 mg (0,7493 %) Polysorbitan 20 = 2,56 mg (0,04 %) Agua = 6349,44 mg (99,111 %)	SP		
13	Rapa = 6,5 mg (0,0999 %) Beta-ciclodextrina = 325 mg (4,995 %) Agua = 6175 mg (94,905 %)	S		
14	Rapa = 13,5 mg (0,0999 %) CMC = 101,25 mg (0,7493 %) Polysorbitan 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 %) Cavitron = 0,25 g (5 %) Etanol, 95 % = 57 mg (1,1 %) Agua estéril = 4,753 g (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 q (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		Sí, 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 mag (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		
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		Sí, 50 µl
28	Rapa = 0,3 g (10 %) PVP K90 = 0,35 g (12 %) Eudragit RS30D = 2,35 g (78 %)	GIS, SP		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
29	Rapa = 0,2154 g (7,31 %) PVP K90 = 0,25 g (8,5 %) Eudragit RS30D = 2,48 g (84,19 %)	GIS, 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 mag (97,878 %)	S		
34	Rapa 106,9 g (5,233 %) EtOH = 129,6 mg (6,344 %) PEG 400 = 1806,5 mg (88,424 %)	S		Sí, 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 %)	GIS, 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 %)	GIS, 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 %)	GIS, SP		
38	Rapa = 399,6 mg (9,965 %) F68 (Lutrol) = 40,6 mg (1,012 %) Agua estéril = 3569,7 mg (89,022 %)	S		Sí, 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 %) EtOH = 6403,4 mg (96,852 %)	S		Sí, 20 µl
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 = 200,4 g (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		Sí, 50 µl
45	Rapa = 90,7 mg (3,02 %) Etanol, 100 % = 0,2722 g (9,06 %) PEG 400 = 2,6423 g (87,94 %)	S		Sí, 50 µl
46	Rapa = 101,6 mg (4,997 %) EtOH = 331,6 mg (16,308 %) PEG 400 = 1600,1 mg (78,695 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
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		Sí, 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		Sí, 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		
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 (6.6 %) 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 PEG 400 = 4752,8 mg (94,953 %) EtOH = 202,1 mg (4,038 %)	S		Sí, 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		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
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 mq (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 q (93,9848 %)	S		
75	Rapa = 16,0 mg g (0,795 %) EtOH = 80,0 mg (3,976 %) PEG 400 = 1916,0 mq (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		
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 9 (2 %) EtOH = 3,9419 (4 %) PEG 400 = 93,95 q (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		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
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		
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 q (94 %)	S		Sí, 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 EtOH = 16,0 q (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 mq (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	Sí, 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	Sí, 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	
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 mq (95,41 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
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		
134	PEG 400 = 9,6 g (96 %) EtOH = 0,4 q (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 mq (93,810 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
140	Rapa = 10,3 mg (0,205 %) EtOH = 27,4 mg (0,544 %) PEG 400 = 4995,8 mg (99,251 %)	S		Sí, 10 µl
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		Sí, 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		Sí, 10 µl
145	Rapa = 283,0 mg (2,020 %) EtOH = 566,1 mg (4,041 %) PEG 400 = 13.160,8 mq (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		
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 %) ampliación 80 = 63,1 mg (1,45 %) EtOH = 295,5 mg (6,79 %)	S		
154	Fórm. n.º 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	Fórm. n.º 157 = 225,00 g (99,998 %) BHT = 0,0045 g (0,002 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
159	Rapa = 8,1 g (2 %) EtOH = 16,0 g (4 %) PEG 400 = 376 q (94 %)	S		
160	Fórm. n.º 159 = 112,0 g (99,998 %) BHT = 0,00224 g (0,002 %)	S		
161	Fórm. n.º 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	Fórm. n.º 163 = 100,25 g (99,998 %) BHT = 0,0026 g (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 q (95,856 %)	S		
169	Fórm. n.º 168 = 300 µl	S		
170	Fórm. n.º 168 = 250 µl Fórm. n.º 154 = 50 µl	S		
171	Fórm. n.º 168 = 200 µl Fórm. n.º 154 = 100 µl	S		
172	Fórm. n.º 168 = 150 µl Fórm. n.º 154 = 150 µl	S		
173	Fórm. n.º 154 = 300 µl	S		
174	Rapa = 102,2 mg (2,041 %) F68 = 16,0 mg (0,32 %) Agua estéril = 4889,0 mq (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 Fórm. n.º 154 = 1000 µl	S		
177	BSS+ = 200 µl Agua estéril = 0 µl Fórm. n.º 154 = 800 µl	SP		
178	BSS+ = 400 µl Fórm. n.º 154 = 600 µl	SP		
179	BSS+ = 500 µl Fórm. n.º 154 = 500 µl	SP		
180	BSS+ = 600 µl Fórm. n.º 154 = 400 µl	SP		
181	BSS+ = 800 µl Fórm. n.º 154 = 200 µl	SP		
182	Agua estéril = 200 µl Fórm. n.º 154 = 800 µl	SP		
183	Agua estéril = 400 µl Fórm. n.º 154 = 600 µl	SP		
184	Agua estéril = 500 µl Fórm. n.º 154 = 500 µl	SP		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
185	Agua estéril = 600 µl Fórm. n.º 154 = 400 µl	SP		
186	Agua estéril = 800 µl Fórm. n.º 154 µl	SP		
187	BSS+ = 2536,9 mg (49,98 %) Fórm. n.º 154 = 2538,7 mg (50,02 %)	SP	60,2075 µm	
188	Agua estéril = 2515,6 mg (49,84 %) Fórm. n.º 154 = 2532,2 mg (50,16 %)	SP	617,5157 µm	
189	F68 = 12,6 mg (0,25 %) Agua estéril = 2524,7 mg (49,79 %) Fórm. n.º 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		
191	F68 = 12,1 mg Agua estéril = 2558,9 mg Fórm. n.º 154 = 2556,4 mg	SP		
192	F68 = 19,8 mg Agua estéril = 2564,1 mg Fórm. n.º 154 = 25557,5 mg	SP		
193	F68 = 25,3 mg Agua estéril = 2575,1 mg Fórm. n.º 154 = 2572,9 mg	SP		
194	F68 = 32,4 mg Agua estéril = 2572,1 mg Fórm. n.º 154 = 2562,1 mg	SP		
195	F68 = 38,3 mg Agua estéril = 2563,2 mg Fórm. n.º 154 = 2573,5 mg	SP		
196	F68 = 43,6 mg Agua estéril = 2541,1 mg Fórm. n.º 154 = 2556,0 mg	SP		
197	F68 = 51,2 mg Agua estéril = 2594,5 mg Fórm. n.º 154 = 2594,1 mg	SP		
198	PEG 400 = 1920 g (96 %) EtOH = 80 q (4 %)	S		
199	Fórm. n.º 168 = 1000 µl	S		
200	Fórm. n.º 168 =20 0 µl Fórm. n.º 154 = 800 µl	S		
201	Fórm. n.º 168 = 400 µl Fórm. n.º 154 = 600 µl	S		
202	Fórm. n.º 168 = 500 µl Fórm. n.º 154 = 500 µl	S		
203	Fórm. n.º 168 = 600 µl Fórm. n.º 154 = 400 µl	S		
204	Fórm. n.º 168 = 800 µl Fórm. n.º 154 = 200 µl	S		
205	PEG 400 = 200 µl Fórm. n.º 154 = 800 µl	S		
206	PEG 400 = 400 µl Fórm. n.º 154 = 600 µl	S		
207	PEG 400 = 500 µl Fórm. n.º 154 = 500 µl	S		
208	PEG 400 = 600 µl Fórm. n.º 154 = 400 µl	S		
209	PEG 400 = 800 µl Fórm. n.º 154 = 200 µl	S		
210	Phosal 50PG = 6735,0 mg (99,002 %) Tween 80 = 67,9 mg (0,998 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
211	Rapa = 2,0047 g (2 %) EtOH = 4,00 g (4 %) PEG 400 = 94,05 g (94 %)	S		
212	Phosal 50PG = 20,0662 g (98,999 %) Tween 80 = 0,2029 g (1,001 %)	S		
213	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		
214	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		
215	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		
216	Fórm. n.º 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
217	Fórm. n.º 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
218	Fórm. n.º 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
219	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
220	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
221	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
222	Fórm. n.º 154 = 1000 µl	S		
223	Fórm. n.º 154 = 1000 µl	S		
224	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		
225	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		
226	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		
227	Fórm. n.º 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
228	Fórm. n.º 154 = 160 µl PEG 400 = 900 µl	S		
229	Fórm. n.º 154 = 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		
230	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
231	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
232	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		
233	Fórm. n.º 154 = 200 µl Fórm. n.º 168 = 800 µl	S		
234	Fórm. n.º 154 = 200 µl Fórm. n.º 168 = 800 µl	S		
235	Fórm. n.º 154 = 200 µl Fórm. n.º 168 = 800 µl	S		
236	Fórm. n.º 154 = 200 µl Fórm. n.º 168 = 800 µl	S		
237	Fórm. n.º 154 = 200 µl PEG 400 = 800 µl	S		
238	Fórm. n.º 154 = 200 µl PEG 400 = 800 µl	S		
239	Fórm. n.º 154 = 200 µl BSS+ = 800 µl	SP		
240	Fórm. n.º 154 = 200 µl BSS+ = 800 µl	SP		
241	Fórm. n.º 154 = 200 µl BSS+ = 800 µl	SP		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
242	Fórm. n.º 154 = 100 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		No, 10 µl
243	Fórm. n.º 154= 100 µl PEG 400 = 900 µl	S		Sí, 10 µl
244	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+ = 900 µl	SP		Sí, 10 µl
245	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
246	Fórm. n.º 154 = 400 µl Fórm. n.º 168 = 900 µl	S		No, 10 µl
247	Fórm. n.º 154 = 400 µl PEG 400 = 900 µl	S		Sí, 10 µl
248	Fórm. n.º 154 = 400 µl BSS+ = 900 µl	SP		Sí, 10 µl
249	Fórm. n.º 154 = 400 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
250	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
251	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
252	Fórm. n.º 154 = 100 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
253	Fórm. n.º 154 = 200 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 800 µl	SP		
254	Fórm. n.º 154 = 200 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 800 µl	SP		
255	Fórm. n.º 154 = 200 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 800 µl	SP		
256	Fórm. n.º 154 = 400 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
257	Fórm. n.º 154 = 400 µl BSS+/CMC (0,5 %)= 900 µl	SP		
258	Fórm. n.º 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		
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	Triamcinolona acetomida = 80,8 mg (4,04 %) PEG 400 = 1920,8 mg (95,96 %)	SP		
264	NFF-0007 cargado en la guantera	S		
265	PEG 400 = 9,598 g (96 %) EtOH = 0,4052 (4 %)	S		
266	Triamcinolona acetomida = 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 (2 %) g EtOH = 0,80 g (4 %) PEG 400 = 18,8 g (94 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
270	Agua estéril = 9955,8 mg (99,27 %) CMC de alta viscosidad = 47,8 mg (0,48 %) Tween 80 = 25,4 mq (0,25 %)	S		
271	Agua estéril = 9947,5 mg (99,00 %) CMC de media viscosidad = 75 mg (0,75 %) Tween 80 = 25,1 mg (0,25 %)	S		
272	Rapa = 41 mg (2.01 %) Fórm. n.º 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 mq (19,50 %)	S		
276	NMP (Pharmasolve®) = 1009,7 mg 49,8 %) PLGA 75/25 = 1001,6 mg (50,20 %)	S		Sí, 10 µl
277	Agua estéril = 14934,0 mg (99,25 %) CMC de media viscosidad = 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		Sí, 10 µl
279	Propilenglicol = 1946,2 mg (95,68 %) Alcohol bencílico = 47,1 mg (2,31 %) Rapa = 40,8 mg (2,01 %)	S		Sí, 10 µl
280	PEG 300 = 1894,1 mg (93,74 %) EtOH = 40,1 mg (1,98 %) Rapa = 86,4 mg (4,28 %)	S		Sí, 10 µl
281	PEG 300 = 1925,5 mg (95,88 %) EtOH = 39,8 mg (1,98 %µl Rapa = 43,0 mg (2,14 %)	S		Sí, 10 µl, 30 µl
282	Rapa = 100,6 mg (2,01 %) MsF-03-176-02 = 4910,8 mg (97,99 %)	SP		Sí, 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		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
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 estéril +1 % CMC Med. = 4909,1 mg (97,99 %µl Rapa = 100,5 mg (2,01 %)	SP		
295	Agua estéril +1 % CMC alto. = 4903,8 mg (97,96 %µl Rapa = 101,9 mq (2,04 %)	SP		
296	Rapa = 40,5 mg (2,03 %) NMP = 1958,7 mq (97,97 %)	S		
297	Rapa = 20,5 mg (2,0 %) DMA = 41,4 mg (4.0 %) PVP = 35,0 mg (3,4 %) H2O = 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		
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 mq (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 %) 1 % PVP en H2O = 273 mg (96,9 %)	SP		
308	Rapa = 12,6 mg (2,53 %) 5 % PVP en H2O = 501,6 mg (97,5 %)	SP		
309	Rapa = 20,3 mg (3,8 %) 10 % PVP en H2O = 513,9 mq (96,2 %)	SP		
310	Rapa = 100,5 mg (2,0 %) DMA = 67,8 mg (1,4 %) PEG 400 = 4838,3 mg (96,6 %)	S		Sí, 10 µl
311	Rapa = 96,8 mg (1,9 %) BA = 157,5 mg (3,2 %) PEG 400 = 4748,7 mg (94,9 %)	S		Sí, 10 µl
312	Rapa = 105,8 mg (2,1 %) DMA = 5,63 mg (0,1 %) PEG 400 = 4888,9 mg (97,8 %)	S		

Fórm. n.º	Composición (mg), % (p/p)	Tipo de formulación	Mediana del tamaño de partícula	Formación de MDN, Volumen de inyección
314	Rapa = 100,3 mg (2,0 %) PVP = 251,4 mg (5,0 %) H2O = 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 mq (96,9 %)	S		Sí, 10 µl
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		Sí, 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 mq (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 mq (51,416 %)	E		
324	Fórm. n.º 174 con perlas de 2 mm	SP	0,4929 µm	
325	Fórm. n.º 175 con perlas de 2 mm	SP	0,4804 µm	

Tabla 2 Concentración de rapa en el humor acuoso

Inyección de una solución al 2 % de Rapa-PEG-EtOH	Concentración promedio de Rapa (ng/ml)	Desviación estándar (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

REIVINDICACIONES

1. Una formulación líquida que comprende un agente terapéutico y un componente disolvente, donde la formulación líquida es una solución que se administra al humor vítreo del ojo de un sujeto; el agente terapéutico es rapamicina al 2 % (p/p); y el componente disolvente comprende una mezcla de etanol al 4 % (p/p) y polietilenglicol 400 al 94 % (p/p).

2. La formulación líquida de la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una enfermedad o dolencia seleccionada entre retinopatía diabética, degeneración macular, DMAE húmeda y seca, retinopatía del prematuro (fibroplasia retrolental), infecciones que causan retinitis o coroiditis, presunta histoplasmosis ocular, degeneración miópica, estrías angioides, traumatismo ocular, pseudoxantoma elástico, oclusión venosa, oclusión arterial, enfermedad obstructiva de la carótida, anemia de células falciformes, enfermedad de Eales, miopía, desprendimiento de retina crónico, síndromes de hiperviscosidad, toxoplasmosis, traumatismo, vasculopatía coroidea polipoidal, complicaciones posteriores a cirugía con láser, complicaciones de coriorretinopatía serosa central idiopática, complicaciones de dolencias inflamatorias coroideas, rubeosis, enfermedades asociadas a la rubeosis (neovascularización del ángulo), glaucoma neovascular, uveítis y uveítis crónica, edema macular, retinopatías y enfermedades o dolencias proliferativas producidas por la proliferación anómala de tejido fibrovascular o fibroso, incluyendo todas las formas de vitreorretinopatía proliferativa (incluyendo vitreorretinopatía proliferativa postoperatoria), asociada o no con diabetes.

Figura 1A

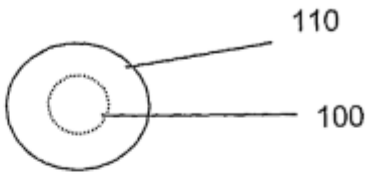


Figura 1B

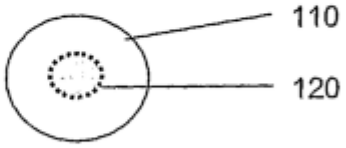
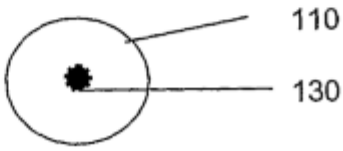


Figura 1C



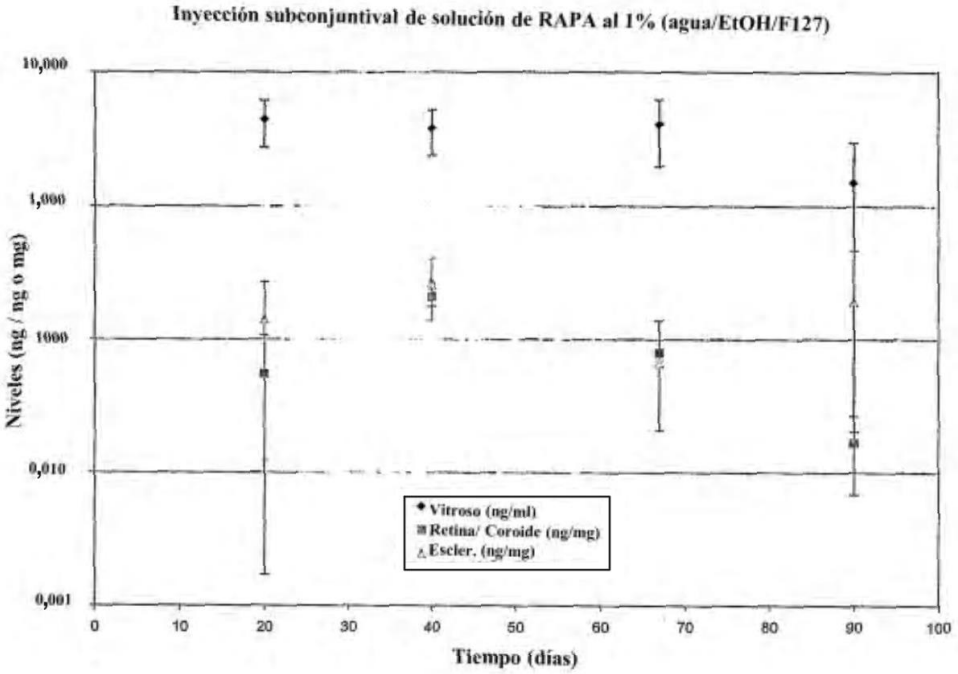

Inyección subconjuntival de solución de RAPA al 1% (agua/EtOH/F127)
10,000
1,000
1000
0,010
0,001
Niveles (ng / ng o mg)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (días)
Vitroso (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/mg)

Figura 2

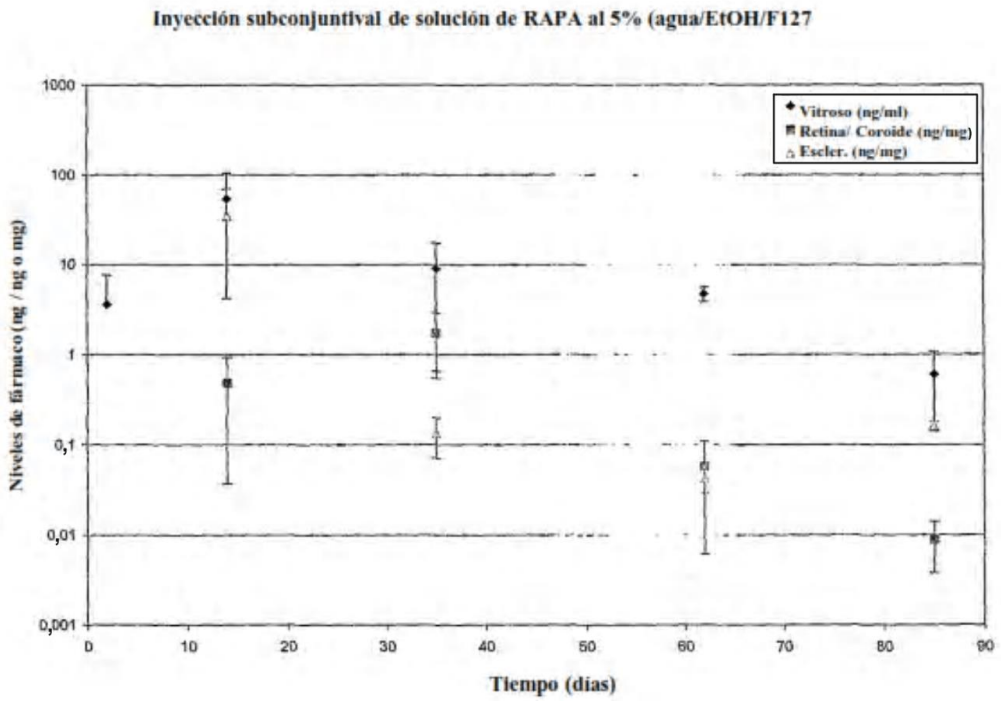

Inyección subconjuntival de solución de RAPA al 5% (agua/EtOH/F127
Vitroso (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/mg)
Niveles de fármaco (ng / ng o mg)
1000
100
10
1
0,1
0,01
0,001
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Tiempo (días)

Figura 3

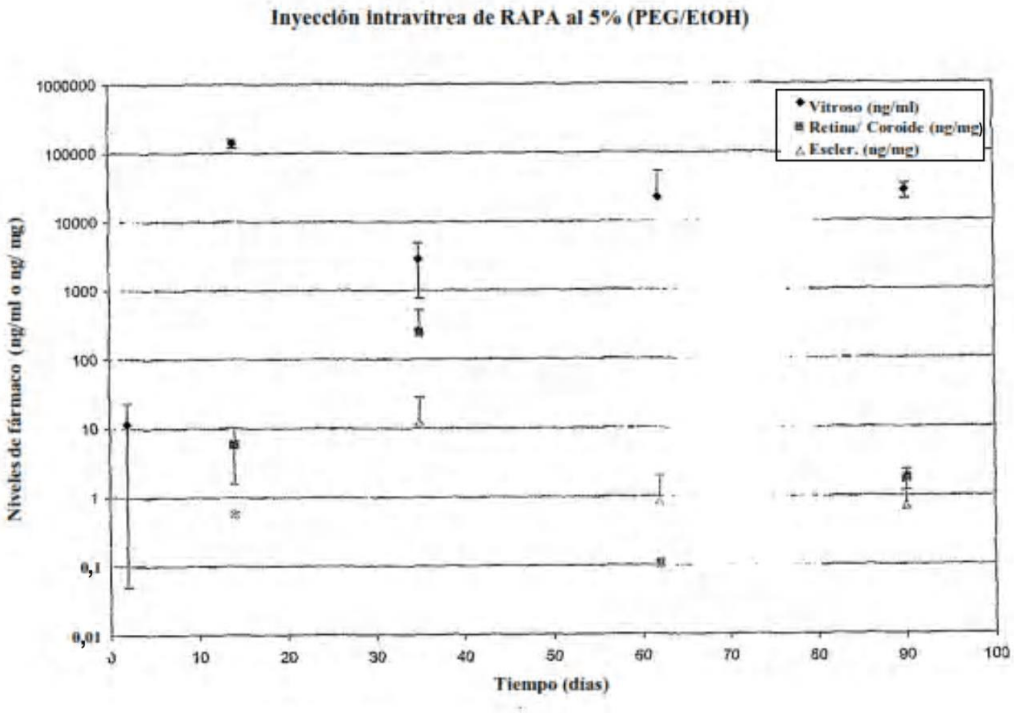
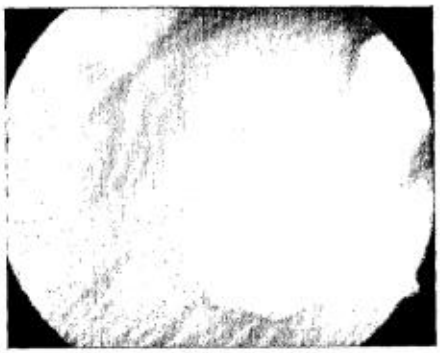
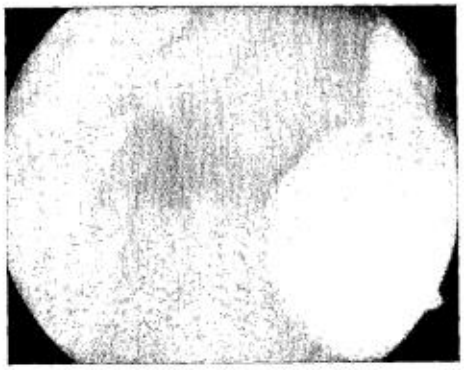

Inyección intravítrea de RAPA al 5% (PEG/EtOH)
Vítreo (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/mg)
Niveles de fármaco (ng/ml o ng/ mg)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0,1
0,01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (días)

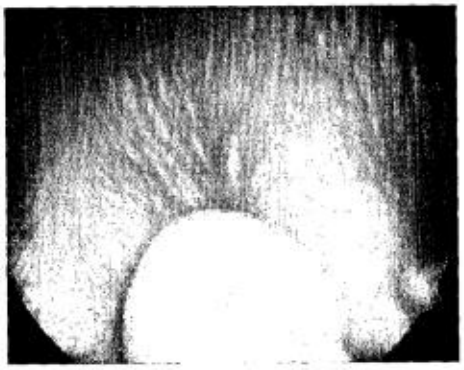
Figura 4



A.



B.



C.

Figura 5

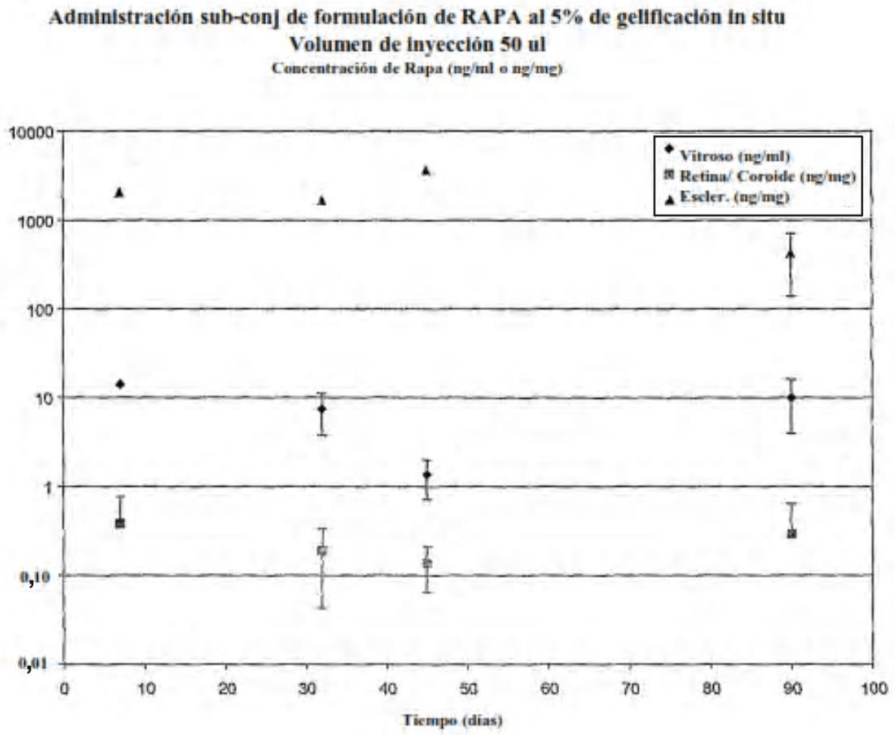

Administración sub-conj de formulación de RAPA al 5% de gelificación in situ
Volumen de inyección 50 ul
Concentración de Rapa (ng/ml o ng/mg)
Vitroso (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/mg)
10000
1000
100
10
1
0,10
0,01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (dias)

Figura 6

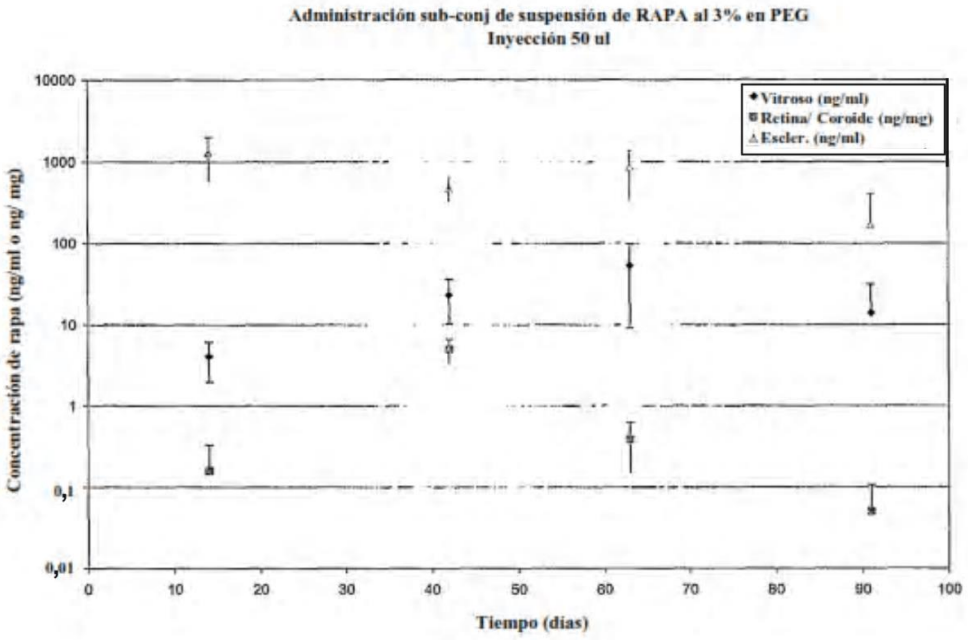

Administración sub-conj de suspensión de RAPA al 3% en PEG
Inyección 50 ul
Vitroso (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/ml)
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
10000
1000
100
10
1
0,1
0,01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (dias)

Figura 7

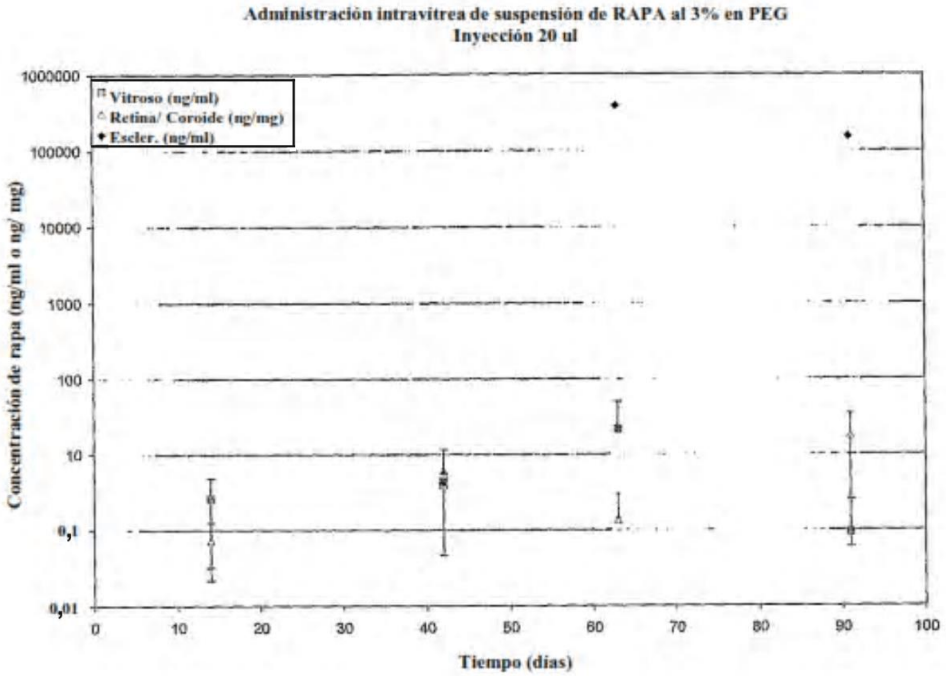

Administración intravítrea de suspensión de RAPA al 3% en PEG
Inyección 20 ul
Vitroso (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/ml)
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
1000000
100000
10000
1000
100
10
0,1
0,01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (días)

Figura 8

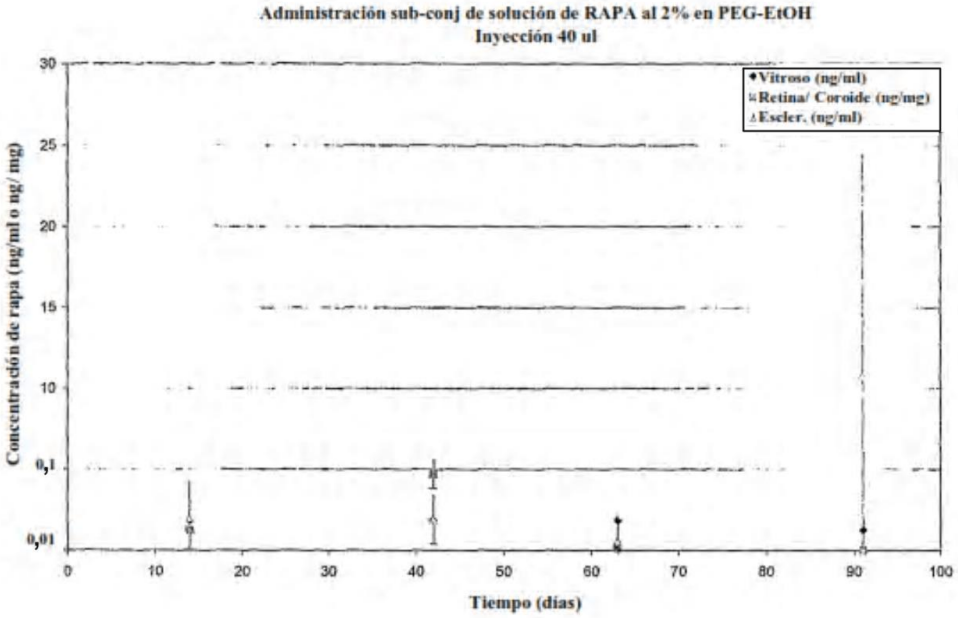

Administración sub-conj de solución de RAPA al 2% en PEG-EtOH
Inyección 40 ul
Vítreo (ng/ml)
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/ml)
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
30
25
20
15
10
0,1
0,01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (días)

Figura 9

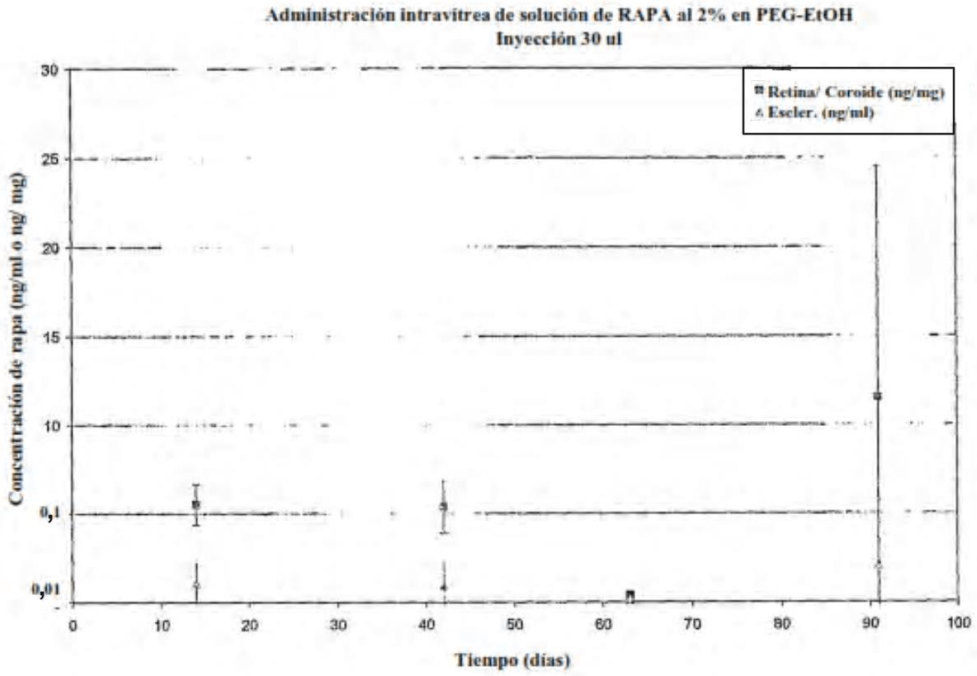

Administración intravítrea de solución de RAPA al 2% en PEG-EtOH
Inyección 30 ul
Retina/ Coroide (ng/mg)
Escler. (ng/ml)
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
30
25
20
15
10
0,1
0,01
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (días)

Figura 10

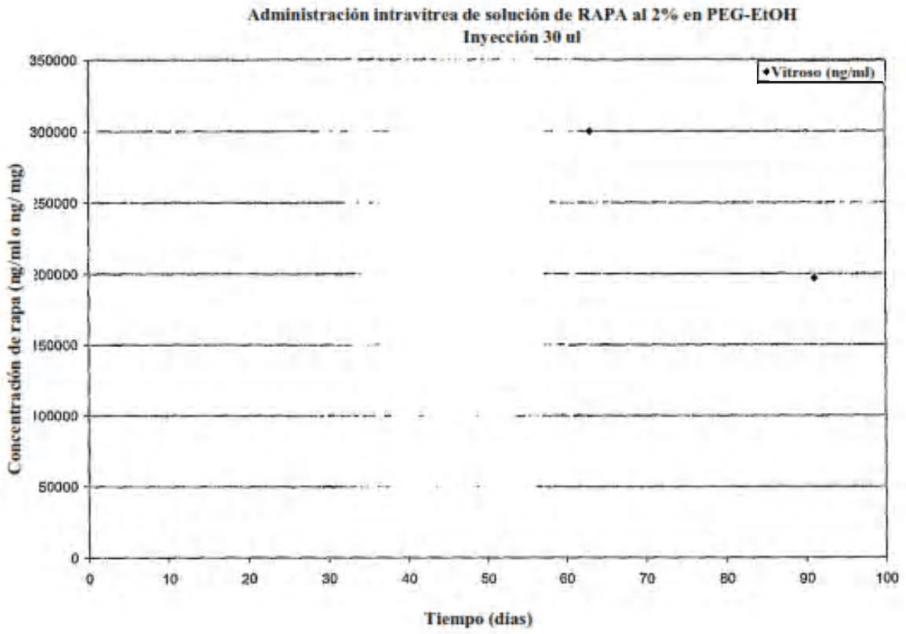

Administración intravitrea de solución de RAPA al 2% en PEG-EtOH
Inyección 30 ul
Vitreo (ng/ml)
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
350000
300000
250000
200000
150000
100000
50000
0
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
Tiempo (dias)

Figura 11

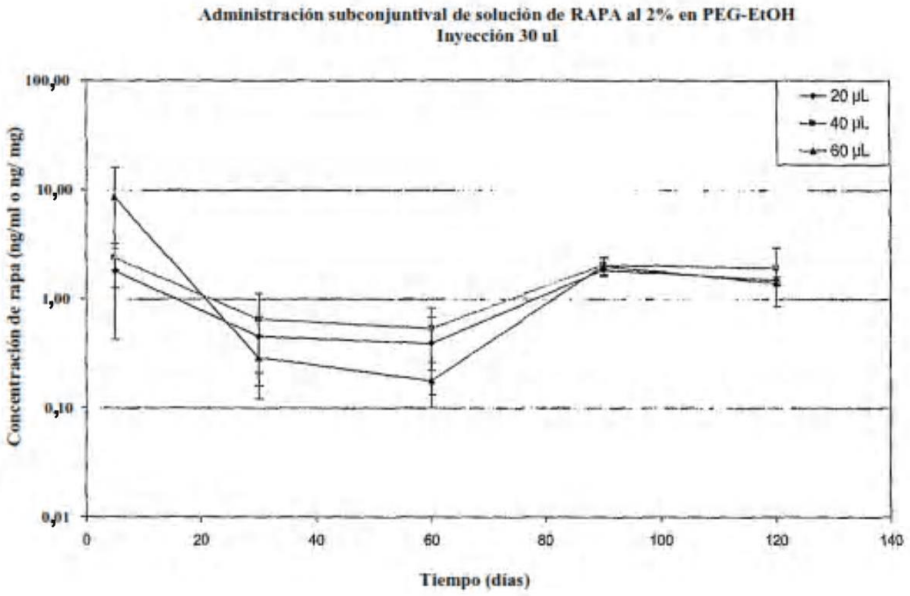

Administración subconjuntival de solución de RAPA al 2% en PEG-EtOH
Inyección 30 ul
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
100,00
10,00
1,00
0,10
0,01
0
20
40
60
80
100
120
140
Tiempo (días)
20 µL
40 µL
60 µL

Figura 12

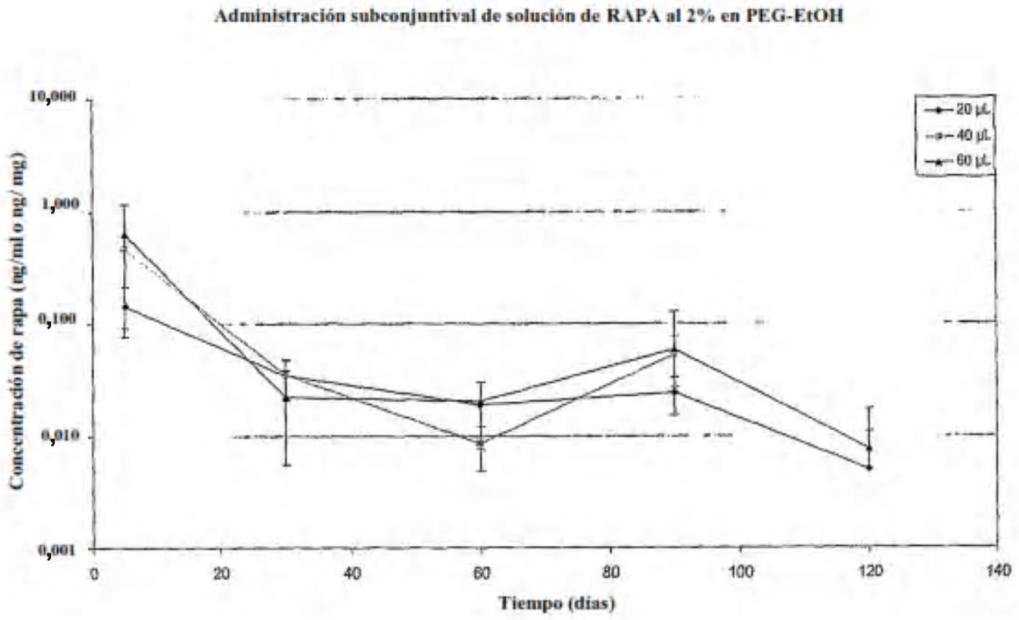

Administración subconjuntival de solución de RAPA al 2% en PEG-EtOH
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
10,000
1,000
0,100
0,010
0,001
0
20
40
60
80
100
120
140
Tiempo (días)
20 µL
40 µL
60 µL

Figura 13

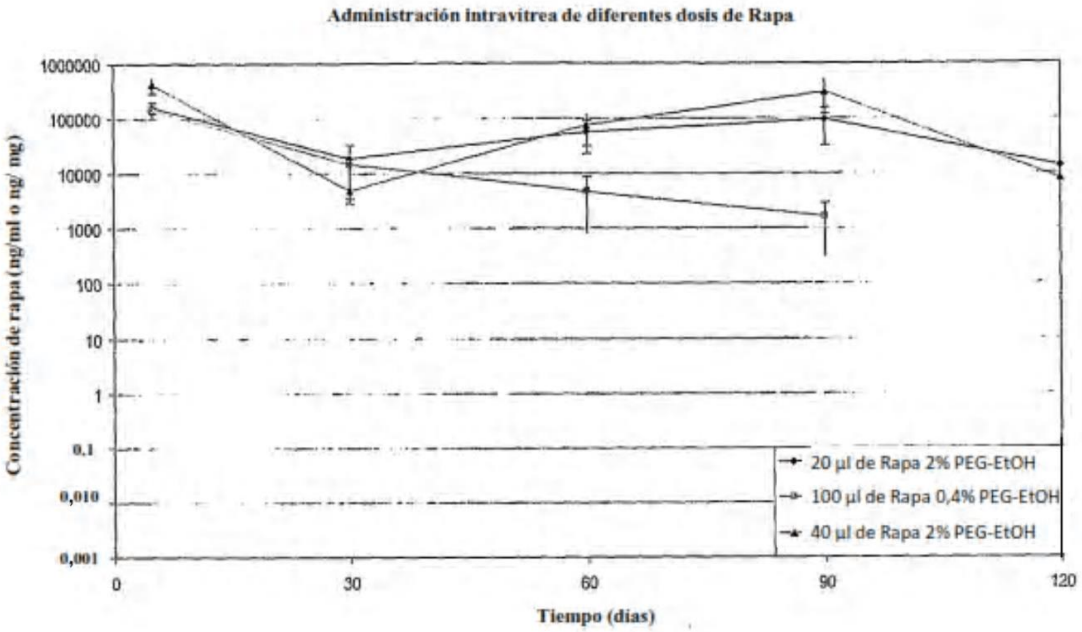

Administración intravítrea de diferentes dosis de Rapa
Concentración de rapa (ng/ml o ng/ mg)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0,1
0,010
0,001
0
30
60
90
120
Tiempo (dias)
20 µl de Rapa 2% PEG-EtOH
100 µl de Rapa 0,4% PEG-EtOH
40 µl de Rapa 2% PEG-EtOH

Figura 14

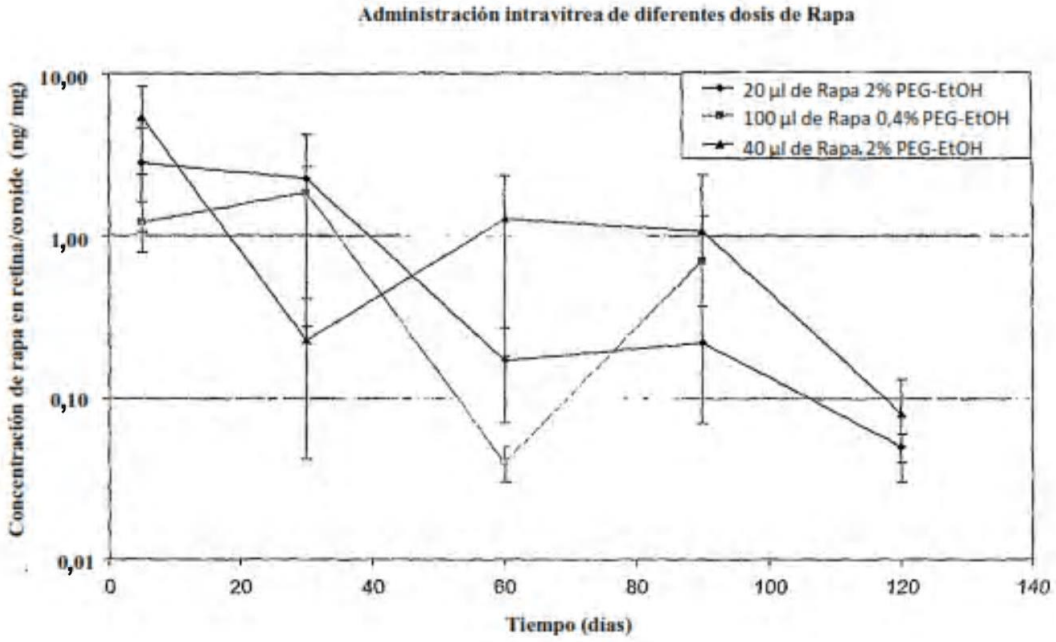

Administración intravitrea de diferentes dosis de Rapa
Concentración de rapa en retina/coroide (ng/ mg)
10,00
1,00
0,10
0,01
0
20
40
60
80
100
120
140
Tiempo (dias)
20 µl de Rapa 2% PEG-EtOH
100 µl de Rapa 0,4% PEG-EtOH
40 µl de Rapa 2% PEG-EtOH

Figura 15

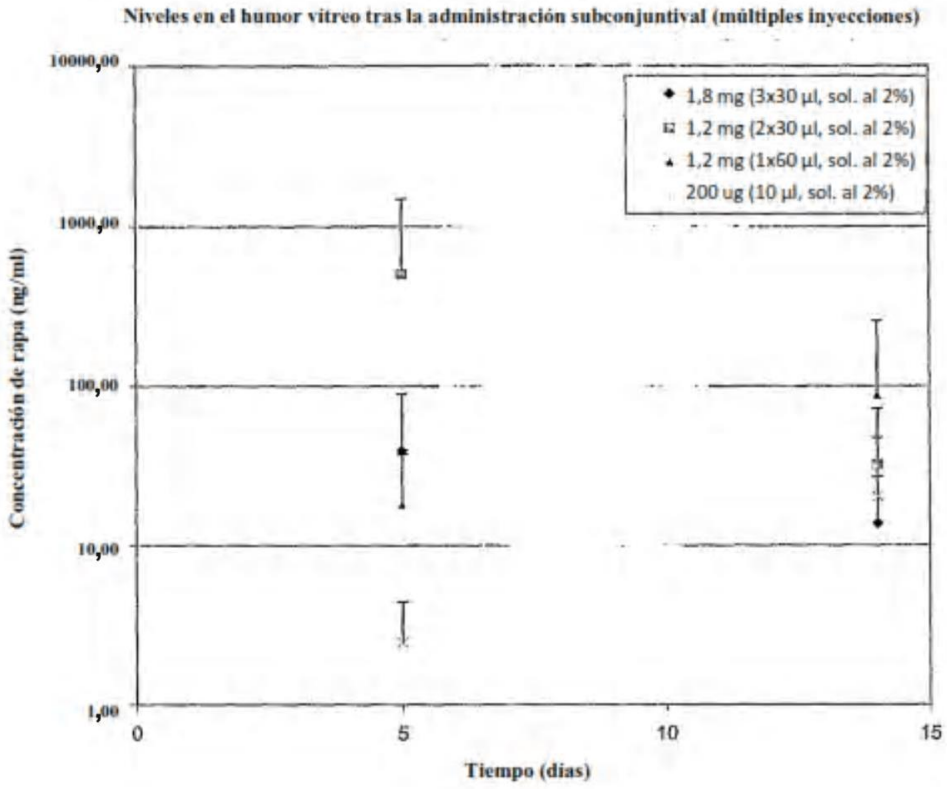

Niveles en el humor vítreo tras la administración subconjuntival (múltiples inyecciones)
10000,00
1000,00
100,00
10,00
1,00
Concentración de rapa (ng/ml)
0
5
10
15
Tiempo (días)
1,8 mg (3x30 µl, sol. al 2%)
1,2 mg (2x30 µl, sol. al 2%)
1,2 mg (1x60 µl, sol. al 2%)
200 ug (10 µl, sol. al 2%)

Figura 16

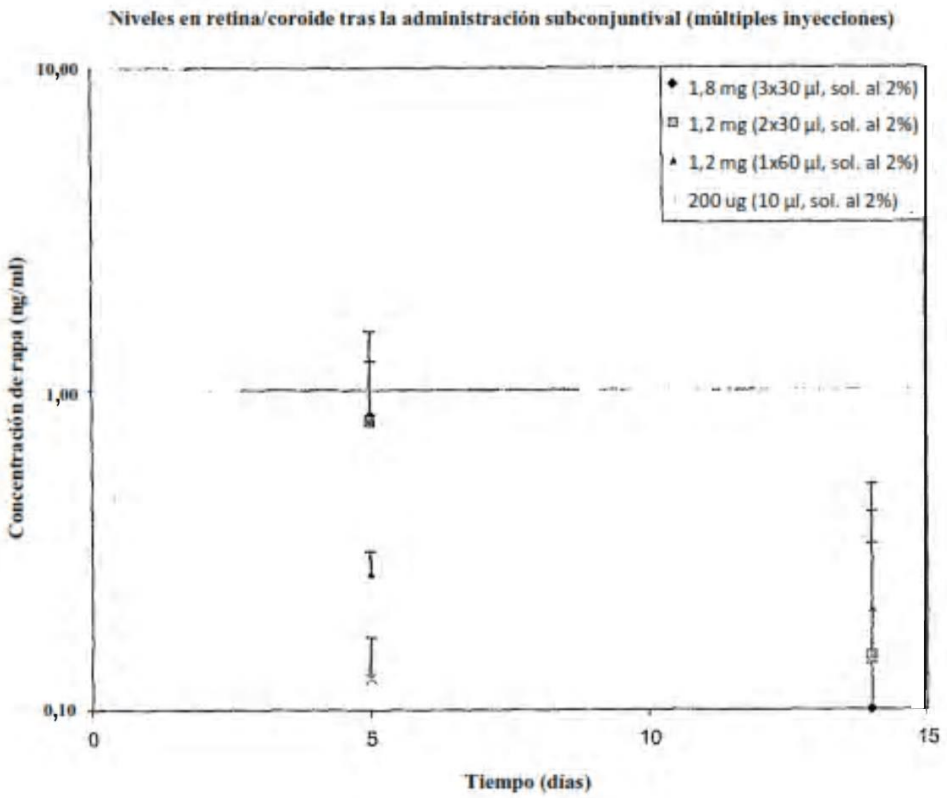

Niveles en retina/coroide tras la administración subconjuntival (múltiples inyecciones)
10,00
1,00
0,10
Concentración de rapa (ng/ml)
0
5
10
15
Tiempo (días)
1,8 mg (3x30 µl, sol. al 2%)
1,2 mg (2x30 µl, sol. al 2%)
1,2 mg (1x60 µl, sol. al 2%)
200 ug (10 µl, sol. al 2%)

Figura 17

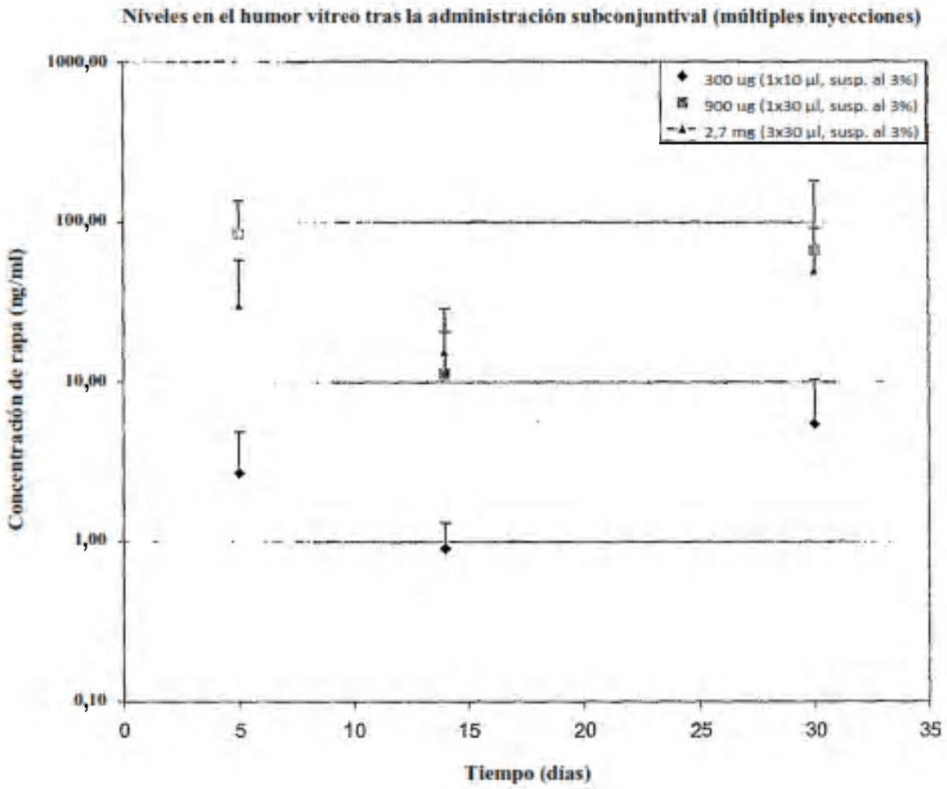

Niveles en el humor vítreo tras la administración subconjuntival (múltiples inyecciones)
300 ug (1x10 µl, susp. al 3%)
900 ug (1x30 µl, susp. al 3%)
2,7 mg (3x30 µl, susp. al 3%)
1000,00
100,00
10,00
1,00
0,10
Concentración de rapa (ng/ml)
0
5
10
15
20
25
30
35
Tiempo (días)

Figura 18

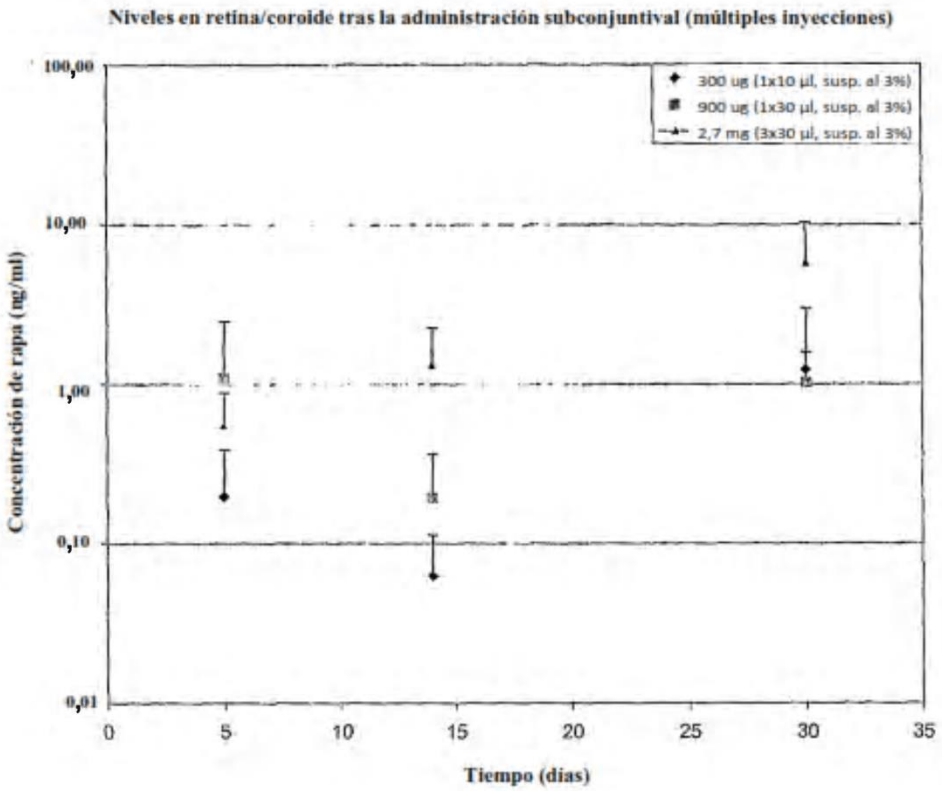

Niveles en retina/coroide tras la administración subconjuntival (múltiples inyecciones)
300 ug (1x10 µl, susp. al 3%)
900 ug (1x30 µl, susp. al 3%)
2,7 mg (3x30 µl, susp. al 3%)
100,00
10,00
1,00
0,10
0,01
Concentración de rapa (ng/ml)
0
5
10
15
20
25
30
35
Tiempo (dias)

Figura 19

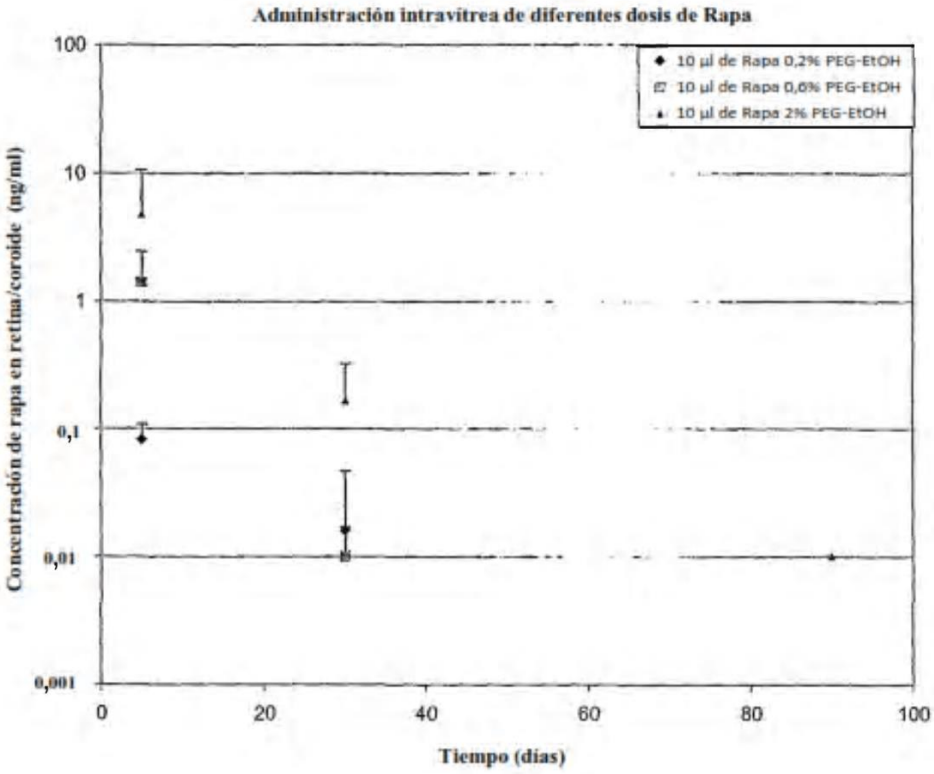

Administración intravitrea de diferentes dosis de Rapa
10 µl de Rapa 0,2% PEG-EtOH
10 µl de Rapa 0,6% PEG-EtOH
10 µl de Rapa 2% PEG-EtOH
Concentración de rapa en retina/coroide (ng/ml)
100
10
1
0,1
0,01
0,001
0
20
40
60
80
100
Tiempo (días)

Figura 20

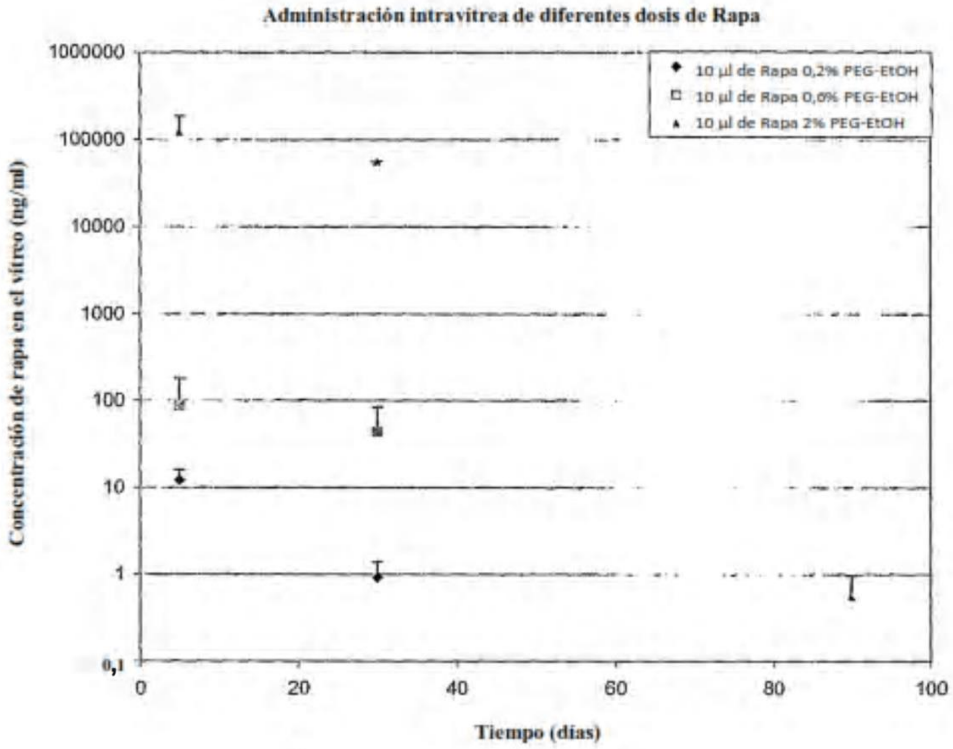

Administración intravítrea de diferentes dosis de Rapa
10 µl de Rapa 0,2% PEG-EtOH
10 µl de Rapa 0,6% PEG-EtOH
10 µl de Rapa 2% PEG-EtOH
Concentración de rapa en el vítreo (ng/ml)
1000000
100000
10000
1000
100
10
1
0,1
0
20
40
60
80
100
Tiempo (días)

Figura 21

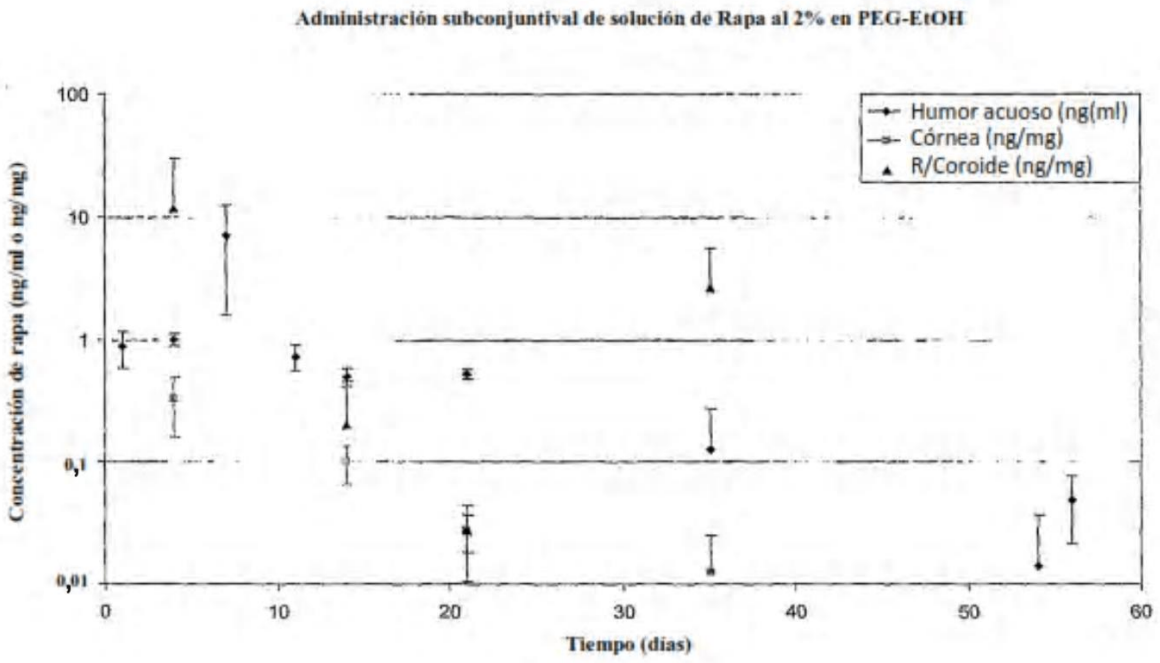

Administración subconjuntival de solución de Rapa al 2% en PEG-EtOH
Humor acuoso (ng(ml)
Córnea (ng/mg)
R/Coroide (ng/mg)
Concentración de rapa (ng/ml o ng/mg)
100
10
1
0,1
0,01
0
10
20
30
40
50
60
Tiempo (días)

Figura 22