

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202393053 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.02.09(51) Int. Cl. A61K 31/422 (2006.01)
C07D 413/10 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)(22) Дата подачи заявки
2022.04.29

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СИСТЕМЫ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

(31) 63/182,559; 63/287,737

(72) Изобретатель:

(32) 2021.04.30; 2021.12.09

Линь Чэн-Вэнь, Гленденнинг Энджела
Дон, Гуркан Севджи (US)

(33) US

(86) PCT/US2022/027048

(74) Представитель:

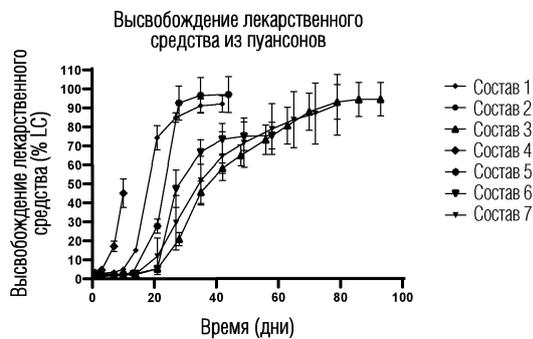
(87) WO 2022/232588 2022.11.03

Медведев В.Н. (RU)

(71) Заявитель:

ПЕРФЬЮС ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(57) Настоящее изобретение относится к биоразлагаемому главному имплантату, содержащему биоразлагаемый полимер, содержащий соединение, такое как эдонентан, или его фармацевтически приемлемую соль. Также описаны способы лечения глазных заболеваний с помощью биоразлагаемого главного имплантата и способы его получения.



A1

202393053

202393053

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 579815EA/032

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И СИСТЕМЫ ИНТРАВИТРЕАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

СВЯЗАННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается приоритет по предварительной заявке на патент США № 63/182559, поданной 30 апреля 2021 года, и № 63/287737, поданной 9 декабря 2021 года, содержание каждой из которых настоящим включено путем ссылки для всех целей.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0002] Примеры подтачивающих здоровье заболеваний глаз включают глаукому, диабетическую ретинопатию (DR), окклюзию вен сетчатки (RVO) и ретинопатию недоношенных (ROP). Эти глазные заболевания могут по-разному вызывать долгосрочное повреждение глаз и, в конечном итоге, слепоту. Хотя страдают новорожденные, молодые люди, взрослые всех возрастов и пожилые люди, существует лишь несколько способов лечения. Эти способы лечения предназначены только для некоторых заболеваний глаз и замедляют, но не предотвращают слепоту. Ежегодное экономическое бремя только в США превышает 100 миллиардов долларов.

[0003] Возможности лечения глазных заболеваний по-прежнему очень ограничены, во многом из-за отсутствия терапевтической эффективности. Были предприняты усилия на повышение терапевтической эффективности лекарств при минимизации побочных эффектов при лечении или облегчении глазных заболеваний. Одно из таких усилий включает разработку новых биоразлагаемых глазных имплантов, обеспечивающих лучшую проницаемость, возможность лечения и контролируемое высвобождение в целевом участке.

[0004] Эдонентан представляет собой высокоселективный и очень мощный антагонист рецепторов эндотелина А. Эдонентан был разработан как аналог второго поколения после прекращения производства первого клинического кандидата, BMS-193884, который разрабатывался для лечения застойной сердечной недостаточности (RVO). К апрелю 2002 года эдонентан находился на I фазе испытаний, но его разработка была прекращена.

[0005] Сохраняется необходимость более эффективно снижать заболеваемость, лечить или иным образом улучшать глаукому, DR, RVO и ROP.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ФИГУР

[0006] На **ФИГ. 1** показаны профили высвобождения лекарственного средства эдонентана в дисковых пуансонах типичных составов, каждый из которых содержит полимерную матрицу, включающую эдонентан. До 70% эдонентана высвобождается из большинства препаратов в течение 100 дней, что определяется способом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Результаты высвобождения *in*

vitro показывают, что количество высвобождаемого эдонентана уменьшается с увеличением соотношения полимолочной кислоты (PLA) к полигликолевой кислоте (PGA), а также с увеличением молекулярной массы полимера. Состав 1 (50/50 RG503/RG503H) обеспечивает более быстрое высвобождение по сравнению с составом 2 (65/35 PLA/PGA) из-за более низкого соотношения PLG и PGA. Состав 4 (50/50 502/502H) имеет более быстрое высвобождение по сравнению с составом 1 (50/50 503/503H) из-за более низкой молекулярной массы полимера. Результаты также показывают, что RG753S имеет самый медленный профиль высвобождения среди протестированных составов, а смеси RG753S с другими составами с более быстрым высвобождением обеспечивают длительный период замедленного высвобождения лекарственного средства, сохраняя при этом достаточное высвобождение лекарственного средства в более ранние моменты времени.

[0007] На **ФИГ. 2** показаны профили скорости элюирования эдонентана в дисковых пуансонах типичных составов, каждый из которых содержит полимерную матрицу, включающую эдонентан. Результаты высвобождения *in vitro* показывают, что для каждой полимерной матрицы наблюдается пик высвобождения эдонентана в период от 10 до 35 дней с последующим снижением скорости элюирования, с устойчивым равновесным высвобождением для некоторых матриц, как определено с помощью ВЭЖХ.

[0008] На **ФИГ. 3** показаны профили высвобождения лекарственного средства эдонентана в имплантах типичных составов, каждый из которых содержит полимерную матрицу, включающую эдонентан. Результаты высвобождения *in vitro* показывают, что комбинация полимерной матрицы с эдонентаном обеспечивает замедленное высвобождение активного вещества, что определяется способом ВЭЖХ.

[0009] На **ФИГ. 4** показаны профили скорости элюирования эдонентана в имплантах типичных составов, каждый из которых содержит полимерную матрицу, включающую эдонентан. Результаты высвобождения *in vitro* показывают, что полимерная матрица контролирует начальное высвобождение эдонентана с пиковым высвобождением в интервале от 17 до 92 дня, как определено с помощью ВЭЖХ. Результаты высвобождения *in vitro* показывают, что количество высвобождаемого эдонентана уменьшается с увеличением соотношения полимолочной кислоты (PLA) к полигликолевой кислоте (PGA), а также с увеличением молекулярной массы полимера. Смеси RG753S с другими препаратами с более быстрым высвобождением обеспечивают длительный период устойчивого высвобождения лекарственного средства, сохраняя при этом достаточное высвобождение лекарственного средства в более ранние моменты времени.

[00010] На **ФИГ. 5** показана динамика доминирующих уровней в плазме крови в процессе 8-недельного исследования интравитреальной глазной токсичности при однократном введении на голландских кроликах в группах с имплантатами 2 и 3.

[00011] На **ФИГ. 6** показана временная динамика уровней эдонентана в сетчатке глаза в процессе 12-недельного интравитреального глазного фармакокинетического

исследования с однократной дозой у голландских кроликов, которым вводили 2 импланта из продукта, полученного формованием и плунжерной экструзией.

[00012] На **ФИГ. 7** показана временная динамика уровней эдонентана в RPE/сосудистой оболочке в процессе 12-недельного интравитреального глазного фармакокинетического исследования с однократной дозой у голландских кроликов, которым вводили 2 импланта из продукта, полученного формованием и плунжерной экструзией.

[00013] На **ФИГ. 8** изображен пример наложения порошковой рентгенограммы (XRPD) форм 1-4.

[00014] На **ФИГ. 9** изображен пример порошковой рентгенограммы формы 1.

[00015] На **ФИГ. 10** изображен пример порошковой рентгенограммы формы 2.

[00016] На **ФИГ. 11** изображен пример порошковой рентгенограммы формы 3.

[00017] На **ФИГ. 12** изображен пример порошковой рентгенограммы формы 4.

[00018] На **ФИГ. 13** изображен пример кривой ДСК Формы 1.

[00019] На **ФИГ. 14** изображен пример кривой ДСК формы 2.

[00020] На **ФИГ. 15** изображен пример кривой ДСК формы 3.

[00021] На **ФИГ. 16** изображен пример кривой ДСК формы 4.

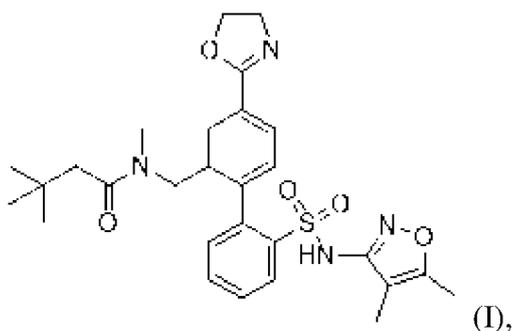
[00022] На **ФИГ. 17** изображены характеристические пики порошковой рентгенограммы для кристаллической формы 4, показанной на фиг. 12.

[00023] На **ФИГ. 18** показана динамика уровней эдонентана в сетчатке в процессе 12-недельного интравитреального глазного фармакокинетического исследования с однократной дозой у пигментированных кроликов, которым вводили 2 импланта продукта, полученного формованием.

[00024] На **ФИГ. 19** показана динамика уровней эдонентана в RPE/сосудистой оболочке в процессе 12-недельного интравитреального глазного фармакокинетического исследования с однократной дозой у пигментированных кроликов, которым вводили 2 импланта продукта, полученного формованием.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

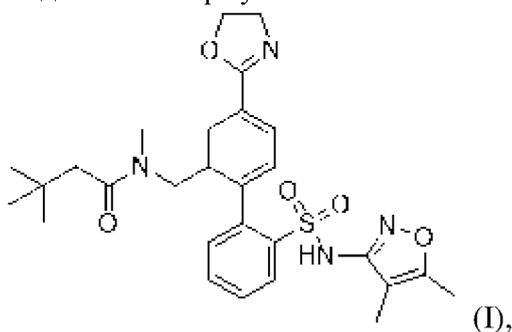
[00025] Настоящее изобретение относится к биоразлагаемому главному импланту и его применению при лечении глазного заболевания, выбранного из глаукомы, диабетической ретинопатии (DR), окклюзии вен сетчатки (RVO) и ретинопатии недоношенных (ROP). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант включает биоразлагаемый полимер, содержащий соединение, выбранное из группы, включающей эдонентан, тезозентан, А-182086, клазозентан, S1255, АСТ-132577, энрасентан и спарзентан, или его фармацевтически приемлемую соль. Предпочтительно, в вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант включает биоразлагаемый полимер, содержащий соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[00026] Настоящее изобретение относится также к способу лечения заболевания глаз, включающему приведение оптической ткани субъекта в контакт с биоразлагаемым глазным имплантом, описанным в настоящем документе, где глазное заболевание выбрано из группы, включающей глаукому, диабетическую ретинопатию (DR), окклюзию вены сетчатки (RVO) и ретинопатию недоношенных (ROP), и соединение присутствует в количестве, терапевтически эффективном для лечения глазного заболевания.

[00027] В настоящем документе предложен также способ изготовления устройства для доставки в глаз. Способ включает инъекционное формование биоразлагаемого полимера, содержащего включенное в него соединение, где соединение представляет собой соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[00028] Подробности одного или более вариантов осуществления изобретения изложены в описании ниже. Другие признаки, объекты и преимущества изобретения будут очевидны из приведенных ниже чертежей, описания и формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

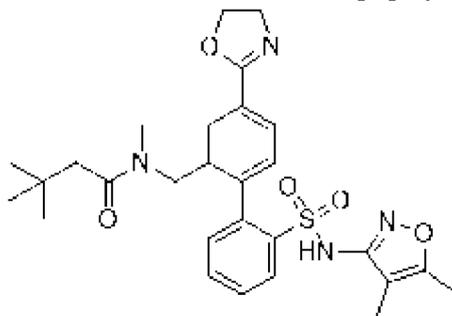
[00029] Настоящее изобретение вытекает из открытия, что некоторые биоразлагаемые глазные импланты, содержащие биоразлагаемый полимер, содержащий включенное в него соединение, где соединение, предпочтительно, представляет собой эдонентан, подходят для профилактики, лечения или иного улучшения глазных заболеваний, включая, но этим не ограничиваясь, глаукому, диабетическую ретинопатию (DR), окклюзию вен сетчатки (RVO) и ретинопатию недоношенных (ROP). Настоящее изобретение дополнительно описано далее.

Соединения

[00030] Описанные в настоящем документе биоразлагаемые глазные импланты и способы их применения включают биоразлагаемый полимер, содержащий описанное в

настоящем документе соединение, например, эдонентан, тезосентан, А-182086, клазосентан, S1255, АСТ-132577, энрасентан и спарсентан, или его фармацевтически приемлемую соль. Понятно, что рассматриваемые в настоящем документе соединения представляют собой антагонисты рецептора эндотелина.

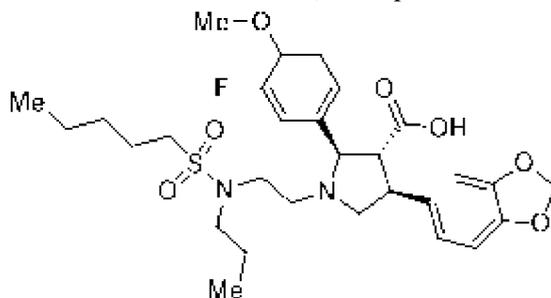
[00031] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой соединение формулы I:



(I), или его фармацевтически приемлемая соль.

Соединение формулы I также известен как эдонентан. Эдонентан имеет химическое название N-[[2'-[[[4,5-диметил-3-изоксалил)амино]сульфонил]-4-(2-оксазолил)[1,1'-бифенил]-2-ил]метил]-N,3,3-триметилбутанамид (молекулярная масса 536,6 г/моль). Способы получения эдонентана хорошо известны специалистам в данной области. Подходящие способы описаны, например, в патенте США № 6043265.

[00032] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение представляет собой А-182086, которое имеет структуру:



, или его фармацевтически приемлемая соль.

[00033] А-182086 имеет химическое название (2R,3R,4S)-4-(2H-1,3-бензодиоксол-5-ил)-2-(3-фтор-4-метоксифенил)-1-[2-(N-пропилпентан-1-сульфонамидо)этил]пирролидин-3-карбоновая кислота (молекулярная масса 578,7 г/моль). Способы получения А-182086 хорошо известны специалистам в данной области. Подходящие способы описаны, например, в патенте США № 6162927.

[00034] В различных вариантах осуществления изобретения концентрация соединения (например, соединения формулы I, А-182086) в биоразлагаемом глазном импланте, присутствующем в биоразлагаемом полимере, составляет от около 5% мас/мас до около 95% мас/мас (например, от около 10% мас/мас до около 95% мас/мас, от около 15% мас/мас до около 95% мас/мас, от около 20% мас/мас до около 95% мас/мас, от около 25% мас/мас до около 95% мас/мас, от около 30% мас/мас до около 95% мас/мас, от около 35% мас/мас до около 95% мас/мас, от около 40% мас/мас до около 95% мас/мас, от около

присутствующем в биоразлагаемом полимере, составляет от около 1 мкг до около 500 мкг (например, от около 10 мкг до около 500 мкг, от около 20 мкг до около 500 мкг, от около 30 мкг до около 500 мкг, от около 40 мкг до около 500 мкг, от около 50 мкг до около 500 мкг, от около 60 мкг до около 500 мкг, от около 70 мкг до около 500 мкг, от около 80 мкг до около 500 мкг, от около 90 мкг до около 500 мкг, от около 100 мкг до около 500 мкг, от около 100 мкг до около 500 мкг, от около 125 мкг до около 500 мкг, от около 150 мкг до около 500 мкг, от около 175 мкг до около 500 мкг, от около 200 мкг до около 500 мкг, от около 225 мкг до около 500 мкг, от около 250 мкг до около 500 мкг, от около 275 мкг до около 500 мкг, от около 300 мкг до около 500 мкг, от около 325 мкг до около 500 мкг, от около 350 мкг до около 500 мкг, от около 375 мкг до около 500 мкг, от около 400 мкг до около 500 мкг, от около 425 мкг до около 500 мкг, от около 450 мкг до около 500 мкг и от около 475 мкг до около 500 мкг). В различных вариантах осуществления изобретения количество соединения (например, соединения формулы I, А-182086) в биоразлагаемом глазном импланте, присутствующем в биоразлагаемом полимере, составляет от около 70 мкг до около 230 мкг (например, от около 70 мкг, от около 75 мкг, от около 80 мкг, от около 85 мкг, от около 90 мкг, от около 95 мкг, от около 100 мкг, от около 105 мкг, от около 110 мкг, от около 115 мкг, от около 120 мкг, от около 125 мкг, от около 130 мкг, от около 135 мкг, от около 140 мкг, от около 145 мкг, от около 150 мкг, от около 155 мкг, от около 160 мкг, от около 165 мкг, от около 170 мкг, от около 175 мкг, от около 180 мкг, от около 185 мкг, от около 190 мкг, от около 195 мкг, от около 200 мкг, от около 205 мкг, от около 210 мкг, от около 215 мкг, от около 220 мкг, от около 225 мкг и от около 230 мкг). В различных вариантах осуществления изобретения количество соединения (например, соединения формулы I, А-182086) в биоразлагаемом глазном импланте, присутствующем в биоразлагаемом полимере, составляет от около 165 мкг до около 220 мкг (например, от около 165 мкг, от около 170 мкг, от около 175 мкг, от около 180 мкг, от около 185 мкг, от около 190 мкг, от около 195 мкг, от около 200 мкг, от около 205 мкг, от около 210 мкг, от около 215 мкг и от около 220 мкг). В некоторых вариантах осуществления изобретения количество соединения (например, соединения формулы I, А-182086) в биоразлагаемом глазном импланте, присутствующем в биоразлагаемом полимере, составляет от около 150 мкг до около 250 мкг, от около 300 мкг до около 550 мкг или от около 300 мкг до около 600 мкг. В различных вариантах осуществления изобретения количество соединения (например, соединения формулы I, А-182086) в биоразлагаемом глазном импланте, присутствующем в биоразлагаемом полимере, составляет от около 330 мкг до около 500 мкг (например, около 330 мкг, около 335 мкг, около 340 мкг, около 345 мкг, около 350 мкг, около 355 мкг, около 360 мкг, около 365 мкг, около 370 мкг, около 375 мкг, около 380 мкг, около 385 мкг, около 390 мкг, около 395 мкг, около 400 мкг, около 405 мкг, около 410 мкг, около 415 мкг, около 420 мкг, около 425 мкг, около 430 мкг, около 435 мкг, около 440 мкг, около 445 мкг, около 450 мкг, около 455 мкг, около 460 мкг, около 465 мкг, около 470 мкг, около 475 мкг, около 480 мкг, около 485 мкг, около 490 мкг, около 495 мкг и около 500 мкг).

Биоразлагаемые полимеры

[00036] Подходящие полимерные материалы или композиции для использования в описанных в настоящем документе имплантах включают такие материалы, которые совместимы, то есть являются биосовместимыми с глазом и не оказывают существенного влияния на функционирование или физиологию глаза. Такие полимерные материалы могут быть биоразлагаемыми, биоразрушаемыми или одновременно биоразлагаемыми и биоразрушаемыми.

[00037] Термин «биоразлагаться» или «биоразлагаемый», как используется в настоящем документе, обычно относится к процессу биологического разложения, которому полимер, из которого состоит имплант, подвергается в биологической среде, например, внутри тела субъекта. Следует понимать, что биодegradация включает в себя процессы абсорбции, растворения, разрушения, деградации, ассимиляции или иного удаления импланта из организма, биологической среды.

[00038] Термин «полимер», как используется в настоящем документе, охватывает как гомополимеры (полимеры, имеющие только один тип повторяющихся звеньев), так и сополимеры (полимеры, имеющие более одного типа повторяющихся звеньев).

[00039] Термин «биоразлагаемый полимер», как используется в настоящем документе, относится к полимеру или полимерам, которые разлагаются *in vivo* в физиологических условиях. Высвобождение терапевтического агента происходит с течением времени одновременно или после разложения биоразлагаемого полимера.

[00040] В предпочтительных вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер представляет собой PLGA (поли(молочная гликолевая кислота)). Известно, что полимеры PLGA разлагаются посредством гидролиза основной цепи (объемной эрозии), и конечными продуктами разложения являются молочная и гликолевая кислоты, которые нетоксичны и считаются природными метаболитическими соединениями. Молочная и гликолевая кислоты безопасно выводятся через цикл Кребса путем преобразования в углекислый газ и воду.

[00041] PLGA синтезируется путем случайной сополимеризации с раскрытием цикла циклических димеров гликолевой кислоты и молочной кислоты. Последовательные мономерные звенья гликолевой или молочной кислоты связаны между собой сложноэфирными связями. Соотношение лактида и гликолида можно варьировать, изменяя таким образом характеристики биоразложения продукта. Изменяя соотношение можно регулировать время разложения полимера. Важно отметить, что на характеристики высвобождения лекарств влияют скорость биоразложения, молекулярная масса и степень кристалличности в системах доставки лекарств. Изменяя и настраивая биоразлагаемую полимерную матрицу, можно изменить профиль доставки лекарств.

[00042] PLGA расщепляется преимущественно путем неферментативного гидролиза его сложноэфирных связей по всей полимерной матрице в присутствии воды в окружающих тканях. Полимеры PLGA биосовместимы, поскольку подвергаются гидролизу в организме с образованием исходных мономеров - молочной и/или гликолевой

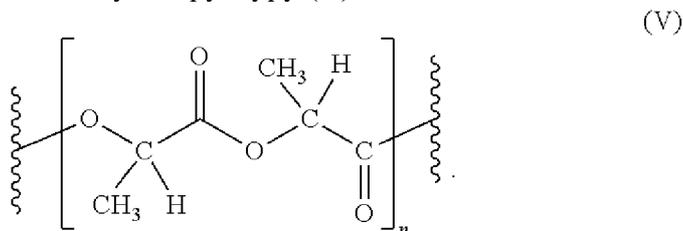
кислоты. Молочная и гликолевая кислоты нетоксичны и безопасно выводятся через цикл Кребса путем преобразования в углекислый газ и воду. Биосовместимость полимеров PLGA дополнительно исследовалась как на не глазных, так и на глазных тканях животных и человека. Результаты показывают, что полимеры хорошо переносятся.

[00043] Примеры полимеров PLGA, которые можно использовать в варианте осуществления настоящего изобретения, включают линию продуктов RESOMER® от компании Evonik Industries, обозначаемые, но этим не ограничиваясь, как RG502, RG502H, RG503, RG503H, RG504, RG504H, RG505, RG653H, RG750S, RG752H, RG752S, RG753H, RG753S, RG755S, RG756S, RG757S и RG858S.

[00044] Такие полимеры PLGA включают полимеры как с кислотными, так и со сложноэфирными концевыми группами, характеристическая вязкость которых находится в диапазоне от приблизительно 0,14 до приблизительно 1,7 дл/г при измерении при 0,1% мас./об. в CHCl₃ при температуре 25°C с помощью стеклянного капиллярного вискозиметра Уббельхоеде размера 0с. Примеры полимеров, используемых в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, могут включать изменение мольного соотношения D, L-лактида к гликолиду от приблизительно 50:50 до приблизительно 85:15, включая, но этим не ограничиваясь, 50:50, 65:35, 75:25 и 85:15.

[00045] Другие примеры полимеров PLGA, которые можно использовать в варианте осуществления настоящего изобретения, включают полимеры, производимые компанией Lakeshore Biomaterials, обозначаемые, но этим не ограничиваясь, как DLG 1A, DLG 3 A или DLG 4A. Такие полимеры DLG включают полимеры как с кислотными (A), так и со сложноэфирными (E) концевыми группами с характеристической вязкостью в диапазоне от примерно 0,05 до примерно 1,0 дл/г при измерении при 0,1% мас./об. в CHCl₃ при 25°C с размером Уббельхоеде. Стеклянный капиллярный вискозиметр 0С. Примеры полимеров, используемых в различных вариантах осуществления настоящего изобретения, могут включать изменение мольного соотношения D, L-лактида к гликолиду от приблизительно 1:99 до приблизительно 99:1, включая, но этим не ограничиваясь, 50:50, 65:35, 75:25 и 85:15.

[00046] RESOMERS®, обозначаемый как «RG» или «DLG» в названии продукта, например RG752S, представляет собой поли(D, L-лактид-когликолид) или PLGA, имеющий общую структуру (V):



[00047] Возможен синтез DLG различной молекулярной массы с различным соотношением D, L-лактид-гликолид. В одном варианте осуществления изобретения можно использовать DLG, такой как 1A, с характеристической вязкостью от

приблизительно 0,05 до приблизительно 0,15 дл/г. В другом варианте осуществления можно использовать DLG, такой как 2A, с характеристической вязкостью от приблизительно 0,15 до приблизительно 0,25 дл/г. Сополимеры поли(D, L-лактид-гликолид) или PLGA можно синтезировать при различных соотношениях лактида к гликолиду, например, при соотношении лактид:гликолид 75:25. Эти сополимеры могут представлять собой сополимер PLGA с концевыми эфирными группами, обозначенный концевым «S» в названии продукта, или сополимер PLGA с концевыми кислотными группами, обозначенный концевым «H» в названии продукта.

[00048] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит по меньшей мере один PLGA, причем каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG502S, RG502H, RG503, RG503H, RG504, RG504H, RG505, RG506, RG653H, RG752H, RG752S, RG753H, RG753S, RG755, RG755S, RG756, RG756S, RG757S, RG750S, RG858 и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), где PLGA выбран из группы, включающей RG502, RG503H, RG503, RG752S, RG753S, RG755S, RG756S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит сополимер молочной и гликолевой кислот (PLGA), где PLGA выбран из группы, включающей RG502, RG503, RG752S, RG753S, RG755S, RG756S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит один PLGA. В некоторых вариантах осуществления изобретения PLGA имеет соотношение PLA и PLG около 65:35.

[00049] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит по меньшей мере два PLGA. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA (например, от трех до шести PLGA, три PLGA, четыре PLGA, пять PLGA).

[00050] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит по меньшей мере два PLGA, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG502H, RG503, RG503H, RG504, RG504H, RG505, RG653H, RG750S, RG752H, RG752S, RG753H, RG753S, RG755S, RG756S, RG757S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит по меньшей мере два PLGA в соотношении около 99%:около 1% (например, около 98%:около 2%, около 97%:около 3%, около 96%:около 4%, около 95%:около 5%, около 94%:около 6%, около 95%:около 5%, около 94%:около 6%, около 93%:около 7%, около 92%:около 8%, около 91%:около 9%, около 90%:около 10%, около 90%:около 10%, около 89%:около 11%, около 88%:около 12%, около 87%:около 13%, около 87%:около 13%, около 86%:около 14%, около 85%:около 15%, около 84%:около 16%, около 83%:около 17%, около 82%:около 18%, около 81%:около 19%, около 80%:около 20%, около 79%:около 21%, около

78%:около 22%, около 77%:около 23%, около 76%:около 24%, около 75%:около 25%, около 74%:около 26%, около 73%:около 27%, около 72%:около 28%, около 71%:около 29%, около 70%:около 30%, около 69%:около 31%, около 68%:около 32%, около 67%:около 33%, около 66%:около 34%, около 65%:около 35%, около 64%:около 36%, около 63%:около 37%, около 62%:около 38%, около 61%:около 39%, около 60%:около 40%, около 59%:около 41%, около 58%:около 42%, около 57%:около 43%, около 56%:около 44%, около 55%:около 45%, около 54%:около 46%, около 53%:около 47%, около 52%:около 48%, около 51%:около 49%, около 50%:около 50%, около 49%:около 51%, около 48%:около 52%, около 47%:около 53%, около 46%:около 54%, около 45%:около 55%, около 44%:около 56%, около 43%:около 57%, около 42%:около 58%, около 41%:около 59%, около 40%:около 60%, около 39%:около 61%, около 38%:около 62%, около 37%:около 63%, около 36%:около 64%, около 35%:около 65%, около 34%:около 66%, около 33%:около 67%, около 32%:около 68%, около 31%:около 69%, около 30%:около 70%, около 29%:около 71%, около 28%:около 72%, около 27%:около 73%, около 26%:около 74%, около 25%:около 75%, около 24%:около 76%, около 23%:около 77%, около 22%:около 78%, около 21%:около 79%, около 20%:около 80%, около 19%:около 81%, около 18%:около 82%, около 17%:около 83%, около 16%:около 84%, около 15%:около 85%, около 14%:около 86%, около 13%:около 87%, около 12%:около 88%, около 11%:около 89%, около 10%, около 90%, около 9%:около 91%, около 8%:около 92%, около 7%:около 93%, около 6%:около 94%, около 5%:около 95%, около 4%:около 96%, около 3%:около 97%, около 2%:около 98% и от около 1%:около 99%). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит по меньшей мере два PLGA в соотношении от около 50% до около 75%:от около 25% до около 50% (например, от около 50% до около 70%:от около 30% до около 50%, от около 50% до около 65%:от около 35% до около 50%, от около 50% до около 60%:от около 40% до около 50% и около 55%:около 45%). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению содержит по меньшей мере два PLGA в соотношении около 50%:около 50%. В вариантах осуществления изобретения два PLGA представляют собой RG503 и RG503H. В вариантах осуществления изобретения два PLGA представляют собой RG502 и RG502H. В вариантах осуществления изобретения два PLGA представляют собой RG504 и RG504H.

[00051] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три различных биоразлагаемых полимера. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG502H, RG503, RG503H, RG504, RG504H, RG505, RG653H, RG750S, RG752H, RG752S, RG753H, RG753S, RG755S, RG756S, RG757S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении от около 1% до около 95% (например, около 1%, около 5%, около

10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и от около 95%) : около 1% до около 95% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и от около 95%) : около 1% до около 95% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и около 95%).

[00052] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 40%:около 40%:около 20%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 50%:около 10%:около 40%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 10%:около 50%:около 40%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 40%:около 40%:около 20%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 10%:около 50%:около 40%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 20%:около 60%:около 20%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 20%:около 50%:около 30%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 15%:около 50%:около 35%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 15%:около 45%:около 40%. В вариантах осуществления изобретения каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG503, RG503H и RG753S. В вариантах осуществления изобретения каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG503 и RG753S. В вариантах осуществления изобретения каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG503 и RG752S. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG503 и RG755S. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG503 и RG756S.

[00053] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре различных биоразлагаемых полимера. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG502H, RG503, RG503H, RG504, RG504H, RG505, RG653H,

RG750S, RG752H, RG752S, RG753H, RG753S, RG755S, RG756S, RG757S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG503, RG753S, RG755S, RG756S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG503, RG753S и RG858S.

[00054] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении от около 1% до около 95% (например, около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и от около 95%) : около 1% до около 95% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и от около 95%) : около 1% до около 95% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и от около 95%) : около 1% до около 95% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90% и от около 95%). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении от около 10% до около 30% (например, около 10%, около 15%, около 20%, около 25% и от около 30%) : около 20% до около 40% (например, от около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%) : около 20% до около 40% (например, от около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%) : около 10% до около 30% (например, от около 10%, около 15%, около 20%, около 25% и от около 30%). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении около 1% до около 20% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%) : около 40% до около 60% (например, от около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%) : около 20% до около 40% (например, от около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%) : около 1% до около 20% (например, от около 1%, около 5%, около 10%, около 15%, около 20%).

[00055] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении около 20%:около 30%:около 30%:около 20%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении около 10%:около 50%:около 30%:около 10%. каждый из четырех PLGA в биоразлагаемом полимере, независимо, может быть выбран из группы, включающей RG502, RG503,

RG753S, RG755S, RG756S и RG858S. В некоторых вариантах осуществления изобретения каждый PLGA независимо представляет собой RG502, RG503, RG753S, or RG858S.

[00056] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении от около 40 до около 60%:от около 5 до около 20%:от около 30 до около 50%. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении около 50%:около 10%:около 40%.

[00057] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 1 месяца до около 24 месяцев (например, от около 2 месяцев до около 24 месяцев, от около 5 месяцев до 24 месяцев, от около 7 месяцев до около 10 месяцев, от около 10 месяцев до около 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев, от около 15 месяцев до около 24 месяцев, от около 17 месяцев до около 24 месяцев, от около 20 месяцев до около 24 месяцев и от около 22 месяцев до около 24 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 3 месяцев до около 12 месяцев (например, от около 4 месяцев до около 12 месяцев, от 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 6 месяцев до около 12 месяцев, от около 7 месяцев до около 12 месяцев, от около 8 месяцев до около 12 месяцев, от около 9 месяцев до около 12 месяцев, от около 10 месяцев до около 12 месяцев и от около 11 месяцев до около 12 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 12 месяцев до около 18 месяцев (например, от около 13 месяцев до около 18 месяцев, от около 14 месяцев до около 18 месяцев, от около 15 месяцев до около 18 месяцев, от около 16 месяцев до около 18 месяцев и от около 17 месяцев до около 18 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев.

Биоразлагаемый глазной имплант

[00058] Биоразлагаемый глазной имплант, описанный в настоящем документе, включает биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение. В предпочтительных вариантах соединение представляет собой соединение формулы I. Биоразлагаемый глазной имплант по настоящему изобретению может использоваться для лечения глазного заболевания, заключающегося в приведении в контакт глазной ткани у субъекта с биоразлагаемым глазным имплантом, где глазное заболевание выбрано из группы, включающей глаукому, диабетическую ретинопатию (DR), окклюзию вен сетчатки (RVO) и ретинопатию недоношенных (RON), и соединение присутствует в количестве, терапевтически эффективном для лечения глазного заболевания.

[00059] В различных вариантах осуществления изобретения имплант имеет диаметр от около 300 мкм до около 400 мкм (например, около 300 мкм, около 325 мкм, около 350 мкм, около 375 мкм и около 400 мкм), и длину от около 4 мм до около 5 мм

(например, около 4,1 мм, около 4,2 мм, около 4,3 мм, около 4,4 мм, около 4,5 мм, около 4,6 мм, около 4,7 мм, около 4,8 мм, около 4,9 мм и около 5 мм). В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант имеет диаметр от около 300 мкм и длину от около 4 мм. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант имеет диаметр от около 340 мкм и длину от около 4 мм.

[00060] В различных вариантах осуществления изобретения имплант имеет общую массу от около 250 мкг до около 450 мкг (например, около 250 мкг, около 270 мкг, около 290 мкг, около 310 мкг, около 330 мкг, около 350 мкг, около 370 мкг, около 390 мкг, около 410 мкг, около 430 мкг и около 450 мкг). В различных вариантах осуществления изобретения имплант имеет общую массу от около 300 мкг до около 450 мкг. В различных вариантах осуществления изобретения имплант имеет общую массу от около 350 мкг до около 450 мкг. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант имеет общую массу около 380 мкг.

[00061] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант изначально содержит по меньшей мере от около 95% до около 99% (например, около 95%, около 96%, около 97%, около 98% и около 99%) матрицы биоразлагаемого полимера и соединения. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант изначально содержит по меньшей мере 95% матрицы из биоразлагаемого полимера и соединения. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант изначально содержит по меньшей мере от около 80% до около 95% (например, около 80%, около 81%, около 82%, около 83%, около 84%, около 85%, около 86%, около 87%, около 88%, около 89%, около 90%, около 91%, около 92%, около 93%, около 94% и около 95%) матрицы из биоразлагаемого полимера и соединения.

[00062] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант содержит около

[00063] Скорость высвобождения терапевтического агента (например, соединения Формулы I) из интравитреального импланта или суспензии частиц (например, биоразлагаемого глазного импланта по настоящему изобретению) может зависеть от нескольких факторов, включая, помимо прочего, площадь поверхности импланта, содержание терапевтического агента, растворимость терапевтического агента в воде и скорость деградации полимера.

[00064] В некоторых вариантах осуществления изобретения менее 40% (например, от около 40%, около 35%, около 30%, около 25%, около 20%, около 15%, около 10% и от около 5%) соединения высвобождается из биоразлагаемый глазной имплант при помещении в фосфатно-солевой буфер (PBS) в течение около 1 месяца. В некоторых вариантах осуществления изобретения менее 90% (например, от около 90%, около 85%, около 80%, около 75%, около 70%, около 65%, около 60%, около 55%, около 50%, около 45%, около 40%, около 35%, около 30%, около 25%, около 20%, около 15%, около 10% и от около 5%) соединения высвобождается из биоразлагаемый глазной имплант при

помещении в фосфатно-солевой буфер (PBS) в течение от около 1 месяца до около 12 месяцев (около 1 месяца, около 2 месяцев, около 3 месяцев, около 4 месяцев, около 5 месяцев, около 6 месяцев, около 7 месяцев, около 8 месяцев, около 9 месяцев, около 10 месяцев, около 11 месяцев, около 12 месяцев).

[00065] В различных вариантах осуществления изобретения имплант вводят интравитреально. Интравитреальное введение представляет собой введение лекарственного средства в стекловидное тело глаза. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант вводят локально в заднюю часть глаза. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант вводят в интравитреальное пространство с помощью иглы и аппликатора. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант содержит дозу соединения (например, соединения формулы I) в диапазоне от около 1 мкг до около 1 мг (например, около 1 мкг, около 10 мкг, около 25 мкг, около 50 мкг, около 75 мкг, около 100 мкг, около 125 мкг, около 150 мкг, около 175 мкг, около 200 мкг, около 225 мкг, около 250 мкг, около 275 мкг, около 300 мкг, около 325 мкг, около 350 мкг, около 375 мкг, около 400 мкг, около 425 мкг, около 450 мкг, около 475 мкг, около 500 мкг, около 525 мкг, около 550 мкг, около 575 мкг, около 600 мкг, около 625 мкг, около 650 мкг, около 675 мкг, около 700 мкг, около 725 мкг, около 750 мкг, около 775 мкг, около 800 мкг, около 825 мкг, около 850 мкг, около 875 мкг, около 900 мкг, около 925 мкг, около 950 мкг и около 975 мкг). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант содержит дозу соединения (например, соединения формулы I) в диапазоне от около 10 мкг до около 100 мкг. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант содержит дозу соединения (например, соединения формулы I) в диапазоне от около 500 мкг до около 4 мг (например, около 1 мг, около 1,5 мг, около 2 мг, около 2,5 мг, около 3 мг и от около 3,5 мг). В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 150 мкг до около 250 мкг. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 165 мкг до около 220 мкг (например, от около 165 мкг, от около 170 мкг, от около 175 мкг, от около 180 мкг, от около 185 мкг, от около 190 мкг, от около 195 мкг, от около 200 мкг, от около 205 мкг, от около 210 мкг, от около 215 мкг и от около 220 мкг). В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 300 мкг до около 500 мкг. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 300 мкг до около 550 мкг. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 300 мкг до около 600 мкг. В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет от около 330 мкг до около 500 мкг (например, около 330 мкг, около 335 мкг, около 340 мкг, около 345 мкг, около 350 мкг, около 355 мкг, около 360 мкг, около 365 мкг, около 370 мкг, около 375 мкг, около 380 мкг, около 385 мкг, около 390 мкг, около 395 мкг, около 400 мкг, около 405 мкг, около 410 мкг, около 415 мкг, около 420 мкг, около 425 мкг, около 430 мкг, около 435 мкг, около 440 мкг, около 445 мкг, около 450 мкг, около 455 мкг, около 460 мкг, около 465 мкг, около 470 мкг, около 475 мкг, около 480 мкг, около 485 мкг, около 490 мкг, около 495 мкг и около 500 мкг). В некоторых вариантах

осуществления изобретения доза составляет от около 200 мкг до около 400 мкг (например, около 200 мкг, около 210 мкг, около 220 мкг, около 230 мкг, около 240 мкг, около 250 мкг, около 260 мкг, около 270 мкг, около 280 мкг, около 290 мкг, около 300 мкг, около 310 мкг, около 320 мкг, около 330 мкг, около 340 мкг, около 350 мкг, около 360 мкг, около 370 мкг, около 380 мкг, около 390 мкг, около 400 мкг). В некоторых вариантах осуществления изобретения доза составляет около 175 мкг.

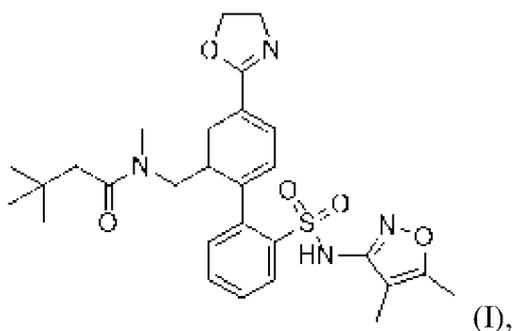
[00066] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант представляет собой стерильный биоразлагаемый глазной имплант. Как используется в настоящем документе термин «стерильный» относится к композиции, отвечающей требованиям стерильности, предъявляемым регулирующими органами в области лекарственных средств, такими как МСА в Великобритании или FDA в США. Тесты включены в текущие версии сборников, такие как Британская фармакопея и Фармакопея США. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант представляет собой по существу чистый биоразлагаемый глазной имплант. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант представляет собой биоразлагаемый глазной имплант медицинского класса. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант вводят в интравитреальное пространство каждые 3-12 месяцев.

[00067] В некоторых вариантах осуществления изобретения в настоящем документе предложен биоразлагаемый глазной имплант, содержащий: биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение; где соединение представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет около 45% мас./мас.; и биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении около 50%:около 10%:около 40%.

[00068] В некоторых конкретных вариантах осуществления в настоящем документе предложен биоразлагаемый глазной имплант, содержащий: биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение; где соединение представляет собой соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет около 45% мас./мас.; и биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении около 20%:около 20%:около 60%.

Способ изготовления

[00069] Способ изготовления биоразлагаемого глазного импланта, описанный в настоящем документе, включает обработку биоразлагаемого полимера, содержащего соединение, формованием окунанием в раствор, инъекционным формованием или экструзией, где соединение представляет собой соединение Формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль.

[00070] Перед изготовлением импланта, смеси полимерной матрицы и терапевтического агента можно растворить и смешать с растворителем для получения гомогенно диспергированного терапевтического агента в корпусе импланта. Каждая из приготовленных смесей может содержать различное соотношение нескольких, например трех, разных полимеров PLGA. Полимеры PLGA, используемые для производства фармацевтических композиций по настоящему изобретению, могут включать, но этим не ограничиваются, RESOMER® RG502, RG503, RG752S, RG753S и 65/35 PLA/PLG, которые все являются коммерчески доступными.

[00071] Ниже приводится пример способа, используемого для приготовления композиций по настоящему изобретению. Например, полимеры в определенном соотношении растворяют в органическом растворителе, таком как метиленхлорид. Затем к раствору полимера добавляют и растворяют терапевтический агент (такой как эдонентан). Затем метиленхлорид испаряют при комнатной температуре в чашке из политетрафторэтилена (PTFE). После испарения метиленхлорида остается тонкая пленка однородного материала. В одном варианте толщина тонких пленок находится в диапазоне от 200 мкм до 300 мкм.

[00072] Оставшуюся гомогенную пленку затем измельчают в порошок с помощью криогенной мельницы. Небольшие порции пленки добавляют в сосуды для криогенного измельчения из нержавеющей стали с 2-3 мелющими шарами соответствующего размера и предварительно охлаждают жидким азотом в течение 2-3 минут при частоте 5 Гц. Затем материал измельчают в течение 1 минуты при частоте от 20 Гц до 25 Гц с 1 минутой отдыха при частоте 5 Гц. Этот цикл фрезерования/отдыха повторяется от 2 до 5 раз. Полученный материал представляет собой порошок однородного материала от крупного до мелкого.

[00073] Импланты по настоящему изобретению могут быть изготовлены, согласно одному варианту осуществления изобретения, с использованием гомогенного материала, описанного выше. В одном из вариантов осуществления изобретения импланты изготавливают инъекционным формованием. Инъекционное формование может, например, осуществляться с помощью подходящей машины для инъекционного формования, такой как модифицированная машина Haake MiniJet (ThermoFisher Scientific). Ниже приводится пример способа, используемого для изготовления имплантов по настоящему изобретению.

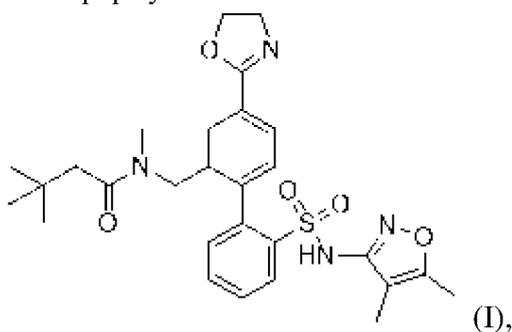
[00074] Гомогенный порошок загружают и инъецируют в форму, состоящую из каналов соответствующего размера, например, 300 мкм×12 мм. Порошок загружают в цилиндр, ведущий в форму, и форму помещают в вакуум. Температура формы поддерживается в диапазоне от 15°C до 75°C. Цилиндр, окружающий барабан с порошком, выдерживается при температуре от 145°C до 220°C в течение 10-15 минут для расплавления порошковой смеси. Инъекцию выполняют при давлении впрыска от 220 до 330 бар, выдерживая от 2 до 10 минут. Давление после инъекции поддерживают на уровне 50 бар в течение от 2 до 10 минут. Затем форму охлаждают до температуры от 15 до 23°C и извлекают из машины для литья под давлением. Формованные волокна затем извлекают из формы и разрезаются на импланты заданной массы и длины. В некоторых вариантах осуществления изобретения импланты имеют длину 4 мм и содержат от около 165 до около 220 мкг активного ингредиента, такого как эдонентан.

[00075] Импланты по настоящему изобретению могут быть изготовлены, в одном варианте осуществления изобретения, с использованием гомогенного материала, описанного выше. В одном из вариантов импланты формируются путем экструзии, например, экструзии горячего расплава. Экструзию горячего расплава можно осуществлять с использованием микрокомпаундера ThermoFisher Pharma mini HME, ThermoFisher FP-Pharma-11-Twin-230×100, двухшнекового экструдера ThermoFisher Pharma 11, ThermoFisher FP-Pharma-16-230×100, двухшнекового экструдера ThermoFisher Pharma 16, или микроэкструдер Barrell Engineering.

Кристаллические формы

[00076] В другом аспекте описанные в настоящем документе биоразлагаемые глазные импланты и способы их применения включают биоразлагаемый полимер, содержащий твердую форму соединения формулы I.

[00077] В некоторых вариантах осуществления изобретения твердая форма соединения формулы I:



представляет собой безводную кристаллическую форму (форма 4), имеющую порошковую рентгенограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $5,6\pm 0,2^\circ$, $11,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$ и $21,9\pm 0,2^\circ$.

[00078] В некоторых вариантах твердой формы безводная кристаллическая форма 4 имеет следующую порошковую рентгенограмму, выраженную в терминах углов дифракции (2θ): $5,6\pm 0,2^\circ$, $11,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$ и $21,9\pm 0,2^\circ$. В некоторых

вариантах твердой формы безводная кристаллическая форма 4 имеет следующую порошковую рентгенограмму, выраженную в терминах углов дифракции (2θ): $11,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$ и $19,3\pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах твердой формы безводная кристаллическая форма 4 показывает T_m около 163°C по данным ДСК-анализа. В некоторых вариантах твердой формы безводная кристаллическая форма 4 имеет следующую порошковую рентгенограмму, выраженную в терминах углов дифракции (2θ): $5,6\pm 0,2^\circ$, $11,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$ и $21,9\pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах твердой формы безводная кристаллическая форма 4 имеет следующую порошковую рентгенограмму, выраженную в терминах углов дифракции (2θ): $11,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$ и $19,3\pm 0,2^\circ$. В некоторых вариантах твердой формы безводная кристаллическая форма 4 показывает T_m около 163°C по данным ДСК-анализа.

[00079] В некоторых вариантах осуществления изобретения указанное соединение составляет 90% по массе или более в кристаллической форме 4 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I составляет 95% по массе или более в кристаллической форме 4 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I составляет 96% по массе или более в кристаллической форме 4 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I составляет 97% по массе или более в кристаллической форме 4 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I составляет 98% по массе или более в кристаллической форме 4 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции. В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I составляет 99% по массе или более в кристаллической форме 4 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции.

[00080] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I представляет собой безводную кристаллическую форму (форма 1), где безводная кристаллическая форма 1 имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика в терминах 2θ , выбранных из пиков при $6,3\pm 0,2^\circ$, $7,5\pm 0,2^\circ$, $11,7\pm 0,2^\circ$, $15,1\pm 0,2^\circ$ и $17,3\pm 0,2^\circ$; и указанное соединение составляет 90% по массе или более в кристаллической форме 1 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции.

[00081] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I представляет собой кристаллическую форму моногидрата (форму 2), где кристаллическая форма 2 моногидрата имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика в терминах 2θ , выбранных из пиков при $9,6\pm 0,2^\circ$, $10,4\pm 0,2^\circ$, $19,6\pm 0,2^\circ$, $19,7\pm 0,2^\circ$, $22,0\pm 0,2^\circ$, $22,9\pm 0,2^\circ$ и $23,7\pm 0,2^\circ$; и указанное соединение составляет 90% по массе или более в кристаллической форме 2 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции;

[00082] В некоторых вариантах осуществления изобретения соединение формулы I представляет собой безводную кристаллическую форму (форму 3), где безводная кристаллическая форма 3 имеет порошковую рентгеновскую дифрактограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика в терминах 2θ , выбранных из пиков при $7,8\pm 0,2^\circ$, $9,0\pm 0,2^\circ$, $11,6\pm 0,2^\circ$, $15,8\pm 0,2^\circ$ и $19,1\pm 0,2^\circ$; и указанное соединение составляет 90% по массе или более в кристаллической форме 3 в расчете на общую массу соединения, присутствующего в композиции.

[00083] Как используется в настоящем документе, термин «аморфный» относится к твердому материалу, не имеющему дальнего порядка в положении его молекул. Аморфные твердые тела обычно представляют собой переохлажденные жидкости, в которых молекулы расположены случайным образом, так что нет четко определенного расположения, например молекулярной упаковки, и дальнего порядка. Аморфные твердые тела обычно изотропны, то есть проявляют схожие свойства во всех направлениях и не имеют определенных температур плавления. Например, аморфное вещество представляет собой твердое вещество, не имеющее резкого характерного кристаллического пика(ов) на диаграмме рентгеновской дифракции (XRPD) (то есть не является кристаллическим, как определено с помощью XRPD). Вместо этого на рентгенограмме XRPD появляются один или несколько широких пиков (например, ореолов).

[00084] Рассматриваются гидратные формы кристаллического эдонентана, например, эдонентан \cdot (H₂O)_m, где m обозначает дробное или целое число в диапазоне от около 0 и около 4, включительно. Например, в настоящем документе рассматриваются безводные или моногидратные формы кристаллического эдонентана. В одном из вариантов осуществления изобретения описанная кристаллическая форма эдонентана может иметь содержание воды от около 1 до 10% по массе (например, от 3 до 9% или от 5 до 8% по массе).

Глазные заболевания

[00085] Способы настоящего изобретения включают использование биоразлагаемых глазных имплантов, содержащих эдонентан, описанный выше, для лечения и облегчения глазного заболевания, выбранного из глаукомы, диабетической ретинопатии (DR), окклюзии вен сетчатки (RVO) и ретинопатии недоношенных (ROP), которые описаны ниже.

Глаукома

[00086] При лечении глаукомы с использованием описанных в настоящем документе композиций, содержащих эдонентан, «терапевтически эффективное количество» можно определить путем оценки улучшения ретинального кровотока (RBF) по сравнению с тем, что можно было бы достичь при стандартном лечении (снижение внутриглазного давления (снижение внутриглазного давления (IOP)). При глаукоме улучшение кровотока на модели глаза здорового кролика можно использовать в качестве прогноза фармакодинамического ответа (PD) у людей. Кроликов обычно используют для оценки соотношения PK/PD в глазах для соединений, воздействующих на глазные

заболевания человека, из-за анатомического и функционального сходства глаз кролика и человека. Ранее было показано, что интравитреальное введение ET-1 в глаз кролика вызывает значительную вазоконстрикцию и повреждение зрительного нерва (Sasaoka M. et al, Exp Eye Res 2006; Sugiyama T. et al, Arch Ophthalmol 2009). Эффективность этой модели оценивается по устранению нарушений перфузии, вызванных интравитреальным введением ET-1 в концентрации, эквивалентной уровням, наблюдаемым в плазме и водянистой жидкости пациентов с глаукомой (Li S. et al, Journal of Ophthalmology 2016).

[00087] Другими примерами соответствующих моделей глаукомы у животных являются крысиная модель Моррисона с резко повышенным IOP и модель глаукомы у приматов, отличных от человека (NHP), вызванная лазером. Глаукома в модели Моррисона на крысах индуцируется устойчивым повышением IOP в результате введения гипертонического физиологического раствора через эписклеральные вены. В модели глаукомы, вызванной лазером NHP, после устойчивого повышения IOP было показано снижение кровотока в головке зрительного нерва (Wang L. et al, Invest Ophthalmol Vis Sci 2012). Кроме того, было показано, что снижение кровотока в головке зрительного нерва коррелирует с долгосрочными структурными изменениями в зрительном нерве (Cull G. et al, Invest Ophthalmol Vis Sci 2013).

[00088] Эффективность в описанных выше моделях глаукомы определяется как снижение IOP, улучшение состояния диска зрительного нерва или кровотока в сетчатке по сравнению с исходным уровнем, предотвращение или замедление прогрессирования структурных нейродегенеративных изменений, таких как толщина слоя нервных волокон сетчатки, измеренная с помощью оптической когерентной томографии. (OCT) или подсчет ганглиозных клеток сетчатки на плоском препарате, а также функциональные изменения, такие как электроретинография (ERG) или контрастная чувствительность, после лечения эдонентаном.

[00089] Считается, что влияние композиций, содержащих эдонентан, на кровотоки в сетчатке можно оценить по *радиусу кровеносного сосуда (r)* в соответствии с законом Пуазейля. Увеличение (*r*) антагонистом эндотелина может вызвать более выраженное увеличение кровотока, чем то, которое может быть достигнуто повышением перфузионного давления за счет снижения IOP:

$$\text{Кровоток} = (\text{перфузионное давление} \times \pi r^4) / (8\eta l)$$

где

l: длина кровеносного сосуда

r: радиус кровеносного сосуда

η : вязкость крови

перфузионное давление: среднее артериальное давление-IOP

Кроме того, композиции, содержащие эдонентан, могут снижать IOP и/или предотвращать гибель RGC посредством механизмов, независимых от улучшения перфузии тканей сетчатки/головки зрительного нерва. Соответственно, при использовании определенного специфического эдонентана можно изменить один (*r*) или

несколько (IOP) из вышеуказанных параметров для улучшения RBF, тем самым достигая терапевтической эффективности при лечении глаукомы.

[00090] В некоторых вариантах осуществления изобретения лечение пациентов с глаукомой начинают сразу после постановки диагноза. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант, содержащий соединение Формулы I (эдонентан), вводят локально в заднюю часть глаза (например, с использованием интравитреального биоразлагаемого глазного импланта) с частотой каждые 3-12 месяцев (например, каждые 4-12 месяцев, каждые 5-12 месяцев, каждые 6-12 месяцев, каждые 7-12 месяцев, каждые 8-12 месяцев, каждые 9-12 месяцев, каждые 10-12 месяцев, каждые 11-12 месяцев, каждые 3 до 4 месяцев, каждые 3-5 месяцев, каждые 3-6 месяцев, каждые 3-7 месяцев, каждые 3-8 месяцев, каждые 3-9 месяцев, каждые 3-10 месяцев или каждые 3-11 месяцев).

[00091] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант для лечения глаукомы у нуждающегося в этом субъекта содержит биоразлагаемый полимер (например, PLGA), который биоразлагается по существу от около 1 месяца до около 24 месяцев (например, от около 2 месяцев до около 24 месяцев, от около 5 месяцев до 24 месяцев, от около 7 месяцев до около 10 месяцев, от около 10 месяцев до около 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев, от около 15 месяцев до около 24 месяцев, от около 17 месяцев до около 24 месяцев, от около 20 месяцев до около 24 месяцев и от около 22 месяцев до около 24 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 3 месяцев до около 12 месяцев (например, от около 4 месяцев до около 12 месяцев, 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 6 месяцев до около 12 месяцев, от около 7 месяцев до около 12 месяцев, от около 8 месяцев до около 12 месяцев, от около 9 месяцев до около 12 месяцев, от около 10 месяцев до около 12 месяцев и от около 11 месяцев до около 12 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 12 месяцев до около 18 месяцев (например, от около 13 месяцев до около 18 месяцев, от около 14 месяцев до около 18 месяцев, от около 15 месяцев до около 18 месяцев, от около 16 месяцев до около 18 месяцев, от около 17 месяцев до около 18 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев.

Диабетическая ретинопатия (DR)

[00092] Диабет может вызывать серьезные поздние осложнения, которые классифицируются как микроангиопатические (ретинопатия, нейропатия и диабетическая нефропатия) и макроангиопатические (сердечно-сосудистые заболевания). Диабетическая ретинопатия является результатом поражения мелких кровеносных сосудов и нейронов сетчатки. Самые ранние изменения, приводящие к диабетической ретинопатии, включают сужение артерий сетчатки, связанное со снижением кровотока в сетчатке; дисфункция

нейронов внутренней сетчатки с последующими на более поздних стадиях изменениями функции наружной сетчатки, связанными с незначительными изменениями зрительных функций; дисфункция гемато-ретиального барьера, защищающего сетчатку от многих веществ крови (в том числе токсинов и иммунных клеток), приводящая к утечке компонентов крови в нейропиле сетчатки. Позже базальная мембрана кровеносных сосудов сетчатки утолщается, капилляры дегенерируют и теряют клетки, особенно перicyты и гладкомышечные клетки сосудов. Это приводит к потере кровотока и прогрессирующей ишемии, а также к микроскопическим аневризмам, которые выглядят как баллонообразные структуры, выступающие из стенок капилляров и привлекающие воспалительные клетки; и приводят к прогрессирующей дисфункции и дегенерации нейронов и глиальных клеток сетчатки.

[00093] Ишемия и оксидантное повреждение, наблюдаемые при DR, нарушают кровоток и тканевую ишемию, которую, как обнаружили авторы изобретения, можно обратить вспять с помощью композиций, содержащих эдонентан. При показаниях к DR ожидается, что улучшение перфузии сетчатки уменьшит гипоксию и подавит активацию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что приведет к замедлению сосудистых пролиферативных изменений, неоваскуляризации и/или осложнений макулярного отека.

[00094] В качестве суррогатной модели изменений ишемической ретинопатии, наблюдаемых при DR, можно использовать доклиническую модель ретинопатии недоношенных (ROP) на мышах. Кислород-индуцированная ретинопатия у мышей представляет собой воспроизводимую и поддающуюся количественной оценке модель пролиферативной неоваскуляризации сетчатки, подходящую для изучения патогенеза и терапевтического вмешательства при неоваскуляризации сетчатки при ROP и других васкулопатиях, включая DR. Модель индуцируется воздействием на недельных мышей C57BL/6J 75% кислорода в течение 5 дней, а затем комнатного воздуха, как описано ранее (Smith LEH et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 1994). Эффективность этой доклинической модели ROP можно оценить путем изучения гипоксии сетчатки и неоваскуляризации. Текущий стандарт лечения DR включает анти-VEGF-терапию, которая лечит только запущенные сосудистые осложнения заболевания.

[00095] В некоторых вариантах осуществления изобретения это лечение начинают у пациентов с DR на непролиферативных стадиях заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант, содержащий соединение формулы I (эдонентан), вводят локально в заднюю часть глаза (например, с использованием интравитреального биоразлагаемого глазного импланта) с частотой каждые 3-12 месяцев (например, каждые 4-12 месяцев, каждые 5-12 месяцев, каждые 6-12 месяцев, каждые 7-12 месяцев, каждые 8-12 месяцев, каждые 9-12 месяцев, каждые 10-12 месяцев, каждые 11-12 месяцев, каждые 3-12 месяцев, каждые 4 месяца, каждые 3-5 месяцев, каждые 3-6 месяцев, каждые 3-7 месяцев, каждые 3-8 месяцев, каждые 3-9 месяцев, каждые 3-10 месяцев или каждые 3-11 месяцев).

[00096] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант для лечения DR у нуждающегося в этом субъекта содержит биоразлагаемый полимер (например, PLGA), который биоразлагается по существу от около 1 месяца до около 24 месяцев (например, от около 2 месяцев до около 24 месяцев, от около 5 месяцев до 24 месяцев, от около 7 месяцев до около 10 месяцев, от около 10 месяцев до около 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев, от около 15 месяцев до около 24 месяцев, от около 17 месяцев до около 24 месяцев, от около 20 месяцев до около 24 месяцев и от около 22 месяцев до около 24 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 3 месяцев до около 12 месяцев (например, от около 4 месяцев до около 12 месяцев, от 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 6 месяцев до около 12 месяцев, от около 7 месяцев до около 12 месяцев, от около 8 месяцев до около 12 месяцев, от около 9 месяцев до около 12 месяцев, от около 10 месяцев до около 12 месяцев и от около 11 месяцев до около 12 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 12 месяцев до около 18 месяцев (например, от около 13 месяцев до около 18 месяцев, от около 14 месяцев до около 18 месяцев, от около 15 месяцев до около 18 месяцев, от около 16 месяцев до около 18 месяцев, от около 17 месяцев до около 18 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев.

Окклюзия вен сетчатки (RVO)

[00097] Окклюзию вен сетчатки (RVO), сосудистое заболевание сетчатки, в настоящее время лечат интравитреальными инъекциями препаратов против VEGF для ингибирования фактора роста, вызывающего макулярный отек, и кортикостероидов для борьбы с воспалительными компонентами, которые приводят к отеку. Крайне желательно использовать композиции, содержащие эдонентан, для лечения RVO путем улучшения тканевой перфузии и уменьшения воспаления, избегая при этом нежелательных эффектов системной иммуносупрессии и/или местных побочных эффектов стероидов.

[00098] В настоящее время RVO лечат интравитреальными стероидами и анти-VEGF агентами. Авторы изобретения предполагают, что улучшение перфузии существующих сосудов снизит степень макулярного отека и активацию VEGF, а также последующие дезадаптивные изменения, которые проявляются как RVO. Для проверки эффективности можно использовать доклиническую модель ишемической ретинопатии на мышях. Кислород-индуцированная ретинопатия у мышей представляет собой воспроизводимую и поддающуюся количественной оценке модель пролиферативной неоваскуляризации сетчатки, подходящую для изучения патогенеза и терапевтического вмешательства при неоваскуляризации сетчатки при многих ишемических ретинопатиях, включая RVO. Модель индуцируется воздействием на недельных мышей C57BL/6J 75% кислорода в течение 5 дней, а затем комнатного воздуха, как описано ранее (Smith LEH et

al., Invest Ophthalmol Vis Sci 1994). Эффективность этой доклинической модели ишемической ретинопатии можно оценить путем изучения гипоксии сетчатки и неоваскуляризации. «Терапевтически эффективное количество» композиции, содержащей эдонентана, описанное в настоящем документе, может быть дополнением к текущему стандарту лечения за счет улучшения тканевой перфузии и уменьшения воспаления, опосредованного ET-1, избегая при этом нежелательных эффектов местных стероидов. В некоторых вариантах лечения РВО биоразлагаемый глазной имплант, содержащий соединение формулы I (эдонентан), вводят локально в заднюю часть глаза с использованием интравитреального биоразлагаемого глазного импланта. Частота введения будет варьироваться в зависимости от течения заболевания пациента и реакции на терапию.

[00099] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант, содержащий соединение формулы I (эдонентан), вводят локально в заднюю часть глаза (например, с использованием интравитреального биоразлагаемого глазного импланта) с частотой каждые 3-12 месяцев (например, каждые 4-12 месяцев, каждые 5-12 месяцев, каждые 6-12 месяцев, каждые 7-12 месяцев, каждые 8-12 месяцев, каждые 9-12 месяцев, каждые 10-12 месяцев, каждые 11-12 месяцев, каждые 3-12 месяцев, каждые 4 месяца, каждые 3-5 месяцев, каждые 3-6 месяцев, каждые 3-7 месяцев, каждые 3-8 месяцев, каждые 3-9 месяцев, каждые 3-10 месяцев или каждые 3-11 месяцев).

[000100] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант для лечения RVO у нуждающегося в этом субъекта содержит биоразлагаемый полимер (например, PLGA), который биоразлагается по существу от около 1 месяца до около 24 месяцев (например, от около 2 месяцев до около 24 месяцев, от около 5 месяцев до 24 месяцев, от около 7 месяцев до около 10 месяцев, от около 10 месяцев до около 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев, от около 15 месяцев до около 24 месяцев, от около 17 месяцев до около 24 месяцев, от около 20 месяцев до около 24 месяцев и от около 22 месяцев до около 24 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 3 месяцев до около 12 месяцев (например, от около 4 месяцев до около 12 месяцев, 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 6 месяцев до около 12 месяцев, от около 7 месяцев до около 12 месяцев, от около 8 месяцев до около 12 месяцев, от около 9 месяцев до около 12 месяцев, от около 10 месяцев до около 12 месяцев и от около 11 месяцев до около 12 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 12 месяцев до около 18 месяцев (например, от около 13 месяцев до около 18 месяцев, от около 14 месяцев до около 18 месяцев, от около 15 месяцев до около 18 месяцев, от около 16 месяцев до около 18 месяцев, от около 17 месяцев до около 18 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 месяцев.

Ретинопатия недоношенных (ROP)

[000101] Ретинопатия недоношенных (ROP) представляет собой вазопротролиферативное заболевание сетчатки, поражающее недоношенных детей. ROP продолжает оставаться основной предотвратимой причиной слепоты и нарушений зрения во всем мире. Ввиду улучшения перинатального ухода, улучшению выживаемости умеренно недоношенных младенцев и ограниченными ресурсами для доставки кислорода и мониторинга, в развивающихся странах тяжелая ROP развивается у более зрелых недоношенных младенцев.

[000102] Патология ROP характеризуется двумя фазами. Фаза I ROP обусловлена вазооблитерацией, начинающейся сразу после рождения вследствие заметного снижения уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1). Фаза II начинается примерно на 33-й неделе постменструального возраста (PMA). Во время этой фазы уровни VEGF повышаются, особенно если имеется гипоксия сетчатки с усилением метаболизма сетчатки и потребностью в кислороде, что приводит к аномальной вазопротролиферации. При запущенных стадиях ROP для защиты центрального зрения и предотвращения отслойки сетчатки используются лазерная абляция аваскулярной сетчатки, раннее лечение по протоколу ROP (ETROP), интравитреальная инъекция анти-VEGF антител (например, бевацизумаба) и витрэктомия. Долгосрочные осложнения, такие как рефрактерные ошибки, рецидив ROP и риск отслойки сетчатки, требуют постоянного наблюдения у офтальмолога в подростковом возрасте и далее.

[000103] ROP индуцируется тяжелой ишемией из-за недоразвития сосудов сетчатки вследствие преждевременных родов. Таким образом, в качестве аспекта изобретения авторы изобретения полагают, что улучшение перфузии существующих сосудов с помощью композиций, содержащих эдонентан, уменьшит степень ишемии и активацию VEGF, а также последующие дезадаптивные изменения, которые проявляются как ROP. Для проверки эффективности можно использовать доклиническую модель ROP на мышах. Кислород-индуцированная ретинопатия у мышей представляет собой воспроизводимую и поддающуюся количественной оценке модель протролиферативной неоваскуляризации сетчатки, подходящую для изучения патогенеза и терапевтического вмешательства при неоваскуляризации сетчатки при ROP. Модель индуцируется воздействием на недельных мышей C57BL/6J 75% кислорода в течение 5 дней, а затем комнатного воздуха, как описано ранее (Smith LEH et al., Invest Ophthalmol Vis Sci 1994). Эффективность этой доклинической модели ROP можно оценить путем изучения гипоксии сетчатки и неоваскуляризации. «Терапевтически эффективное количество» композиции, содержащей эдонентан, как описано в настоящем документе, будет дополнять текущий стандарт лечения за счет улучшения тканевой перфузии и снижения патологической неоваскуляризации, индуцированной VEGF. В некоторых вариантах осуществления изобретения лекарственное средство вводят локально в заднюю часть глаза с использованием интравитреального биоразлагаемого глазного имплантата с частотой

каждые 4-6 недель по мере необходимости в зависимости от течения заболевания у пациента и реакции на терапию. Например, интравитреальный биodeградируемый глазной имплант вводят локально в заднюю часть глаза с помощью интравитреальной инъекции с частотой каждые 5 недель по мере необходимости в зависимости от течения заболевания у пациента и реакции на терапию.

[000104] В некоторых вариантах осуществления изобретения пациентам с ROP такое лечение начинают на непролиферативных стадиях заболевания. В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант, содержащий соединение формулы I (эдонентан), вводят локально в заднюю часть глаза (например, с использованием интравитреального биоразлагаемого глазного импланта) с частотой каждые 3-12 месяцев (например, каждые 4-12 месяцев, каждые 5-12 месяцев, каждые 6-12 месяцев, каждые 7-12 месяцев, каждые 8-12 месяцев, каждые 9-12 месяцев, каждые 10-12 месяцев, каждые 11-12 месяцев, каждые 3-12 месяцев, каждые 4 месяца, каждые 3-5 месяцев, каждые 3-6 месяцев, каждые 3-7 месяцев, каждые 3-8 месяцев, каждые 3-9 месяцев, каждые 3-10 месяцев или каждые 3-11 месяцев).

000105] В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый глазной имплант для лечения ROP у нуждающегося в этом субъекта содержит биоразлагаемый полимер (например, PLGA), который биоразлагается по существу от около 1 месяца до около 24 месяцев (например, от около 2 месяцев до около 24 месяцев, от около 5 месяцев до 24 месяцев, от около 7 месяцев до около 10 месяцев, от около 10 месяцев до около 24 месяцев, от около 12 месяцев до около 24 месяцев, от около 15 месяцев до около 24 месяцев, от около 17 месяцев до около 24 месяцев, от около 20 месяцев до около 24 месяцев и от около 22 месяцев до около 24 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 3 месяцев до около 12 месяцев (например, от около 4 месяцев до около 12 месяцев, 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 5 месяцев до около 12 месяцев, от около 6 месяцев до около 12 месяцев, от около 7 месяцев до около 12 месяцев, от около 8 месяцев до около 12 месяцев, от около 9 месяцев до около 12 месяцев, от около 10 месяцев до около 12 месяцев и от около 11 месяцев до около 12 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу от около 12 месяцев до около 18 месяцев (например, от около 13 месяцев до около 18 месяцев, от около 14 месяцев до около 18 месяцев, от около 15 месяцев до около 18 месяцев, от около 16 месяцев до около 18 месяцев, от около 17 месяцев до около 18 месяцев). В некоторых вариантах осуществления изобретения биоразлагаемый полимер (например, PLGA) биоразлагается по существу около 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 or 12 месяцев.

[000106] В различных вариантах осуществления биоразлагаемый глазной имплант для лечения глазного заболевания, описанный в настоящем документе, высвобождает по меньшей мере 10% эдонентана через 14 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант высвобождает около 16% эдонентана через 14 дней. В различных

вариантах осуществления биоразлагаемый глазной имплант для лечения глазного заболевания, описанный в настоящем документе, высвобождает по меньшей мере 25% эдонентана через 28 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант высвобождает около 30% эдонентана через 28 дней. В различных вариантах осуществления биоразлагаемый глазной имплант для лечения глазного заболевания, описанный в настоящем документе, высвобождает по меньшей мере 40% эдонентана через 56 дней. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант высвобождает около 48% эдонентана через 56 дней. В различных вариантах осуществления биоразлагаемый глазной имплант для лечения глазного заболевания, описанный в настоящем документе, высвобождает по меньшей мере 90% эдонентана через 84 дня. В некоторых вариантах осуществления изобретения имплант высвобождает около 100% эдонентана через 84 дня.

Фармацевтические композиции

[000107] Некоторые варианты осуществления изобретения, описанные в настоящем документе, относятся к фармацевтической композиции, которая может включать терапевтически эффективное количество эдонентана, описанного в настоящем документе, или его фармацевтически приемлемой соли, а также фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель, эксципиент или их комбинацию.

[000108] Термин «фармацевтическая композиция» относится к смеси одного или обоих соединений, описанных в настоящем документе, с другими химическими компонентами, такими как разбавители или носители. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Фармацевтические композиции обычно подбирают с учетом конкретного предполагаемого пути введения.

[000109] Некоторые фармацевтические композиции включают получение фармацевтически приемлемой соли. Фармацевтически приемлемые соли включают соли кислотных или основных групп, присутствующих в соединениях по настоящему изобретению. Фармацевтически приемлемые соли присоединения кислот включают, но этим не ограничиваясь, соли гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилден-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат). Некоторые соединения по настоящему изобретению могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Подходящие соли с основанием основные включают, но этим не ограничиваясь, соли алюминия, кальция, лития, магния, калия, натрия, цинка и диэтанолamina. Обзор фармацевтически приемлемых солей см. Verge et al., 66 J. PHARM. SCI., 1-19 (1977).

[000110] Термин «фармацевтически приемлемый» определяет носитель, разбавитель, эксципиент, соль или композицию, которые безопасны и эффективны для

предполагаемого использования и обладают желаемой биологической и фармакологической активностью.

[000111] Как используется в настоящем документе, термин «носитель» относится к соединению, которое облегчает включение соединения в клетки или ткани. Например, без ограничений, диметилсульфоксид (ДМСО) представляет собой обычно используемый носитель, который облегчает поглощение многих органических соединений клетками или тканями субъекта.

[000112] Как используется в настоящем документе термин «разбавитель» относится к ингредиенту фармацевтической композиции, который не обладает фармакологической активностью, но может быть фармацевтически необходимым или желательным. Например, разбавитель может использоваться для увеличения объема сильнодействующего лекарственного средства, масса которого слишком мала для изготовления и/или введения. Это также может быть жидкость для растворения лекарственного средства, вводимого путем инъекции, проглатывания или ингаляции. Распространенной формой разбавителя в данной области техники является забуференный водный раствор, такой как, но этим не ограничиваясь, забуференный фосфатом физиологический раствор, который имитирует состав человеческой крови.

[000113] В настоящем документе «эксципиент» относится к инертному веществу, которое добавляют к фармацевтической композиции для придания композиции, но этим не ограничиваясь, объема, консистенции, стабильности, связывающей способности, смазывания, дезинтегрирующей способности, замедленного растворения и т.д. «Разбавитель» представляет собой тип эксципиента.

Определения

[000114] Как используется в настоящем документе термин «около» будет понятен специалистам в данной области техники и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. Если существуют варианты использования термина, которые непонятны специалистам в данной области техники, учитывая контекст, в котором он используется, «около» будет означать до плюс или минус 10% конкретного термина.

[000115] Как используется в настоящем документе термин «эффективное количество» относится к количеству соединения, достаточному для достижения полезных или желаемых результатов. Эффективное количество можно вводить за один или несколько приемов, применений или доз, и оно не ограничивается конкретным составом или путем введения. В настоящем документе термин «лечение» включает любой эффект, например, облегчение, уменьшение, модуляцию, улучшение или устранение, который приводит к улучшению состояния, заболевания, расстройства и тому подобного или облегчению их симптома.

[000116] Термины «индивидуум», «пациент» или «субъект» используются взаимозаменяемо и включают любое животное, включая млекопитающих, предпочтительно, мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней,

крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов и, наиболее предпочтительно, людей. Соединения по настоящему изобретению можно вводить млекопитающим, таким как человек, но их также можно вводить другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашним животным (например, собакам, кошкам и тому подобным), сельскохозяйственным животным (например, коровам, овцам, свиньи, лошади и тому подобным) и лабораторным животным (например, крысам, мышам, морским свинкам и тому подобным). Термин «модуляция» включает антагонизм (например, ингибирование), агонизм, частичный антагонизм и/или частичный агонизирующий эффект.

[000117] Термин «фармацевтически приемлемая соль(и)» в контексте настоящего описания относится к солям кислотных или основных групп, которые могут присутствовать в соединениях, используемых в композициях. Соединения, включенные в настоящие композиции, имеющие основную природу, способны образовывать самые разнообразные соли с различными неорганическими и органическими кислотами. Кислоты, которые можно использовать для получения фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей таких основных соединений, представляют собой кислоты, которые образуют нетоксичные кислотно-аддитивные соли, то есть соли, содержащие фармакологически приемлемые анионы, включая, но этим не ограничиваясь, соли малат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, сульфат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, ацетат, лактат, салицилат, цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентизинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, метансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (то есть 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Соединения, включенные в настоящие композиции, имеющие кислую природу, способны образовывать соли с основаниями с различными фармакологически приемлемыми катионами. Примеры таких солей включают соли щелочных или щелочноземельных металлов, особенно соли кальция, магния, натрия, лития, цинка, калия и железа. Соединения, включенные в настоящие композиции, которые содержат основную или кислотную группу, также могут образовывать фармацевтически приемлемые соли с различными аминокислотами. Соединения по настоящему изобретению могут содержать как кислотные, так и основные группы; например, одну аминокислотную группу и одну группу карбоновой кислоты. В таком случае соединение может существовать в виде кислотно-аддитивной соли, цвиттер-иона или основной соли.

[000118] Выражение «терапевтически эффективное количество» включает количество соединения по настоящему изобретению, которое эффективно при введении отдельно или в комбинации для лечения желаемого состояния или расстройства. «Терапевтически эффективное количество» включает количество заявленной комбинации соединений, которое эффективно для лечения желаемого состояния или расстройства. Комбинация соединений может быть аддитивной и, предпочтительно, представляет собой синергическую комбинацию. Синергизм, описанный, например, Chou and Talalay, *Adv.*

Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, возникает, когда эффект соединений при введении в комбинации превышает аддитивный эффект соединений при введении по отдельности в качестве отдельного агента. В целом синергетический эффект наиболее четко проявляется при субоптимальных концентрациях соединений. Синергизм может заключаться в более низкой частоте побочных эффектов и/или токсичности, повышении эффективности или каком-либо другом полезном эффекте комбинации по сравнению с отдельными компонентами.

[000119] Как используется в настоящем документе, термин «по существу» относится к полной или почти полной степени или степени действия, характеристики, свойства, состояния, структуры или результата. Например, полимер, который «по существу» подвергается биологическому разложению, будет означать, что объект либо полностью подвергается биологическому разложению, либо почти полностью подвергается биологическому разложению.

ПРИМЕРЫ

[000120] Для того чтобы описанное в настоящем документе изобретение могло быть более полно понято, приведены следующие примеры. Синтетические и биологические примеры, описанные в этой заявке, предлагаются для иллюстрации соединений, фармацевтических композиций и способов, представленных в настоящем документе, и не должны быть истолкованы каким-либо образом как ограничивающие их объем.

[000121] Сокращения: мас/мас: масса-к-массе; ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография; PBS: физиологический фосфатный буфер; об/мин: обороты в минуту; DB: голландские; DME: диабетический макулярный отек; DR: диабетическая ретинопатия; ERG: электроретинограмма; GLP: хорошая лабораторная практика; IOP: внутриглазное давление; IVT: интравитреальный; ЖХ-МС: жидкостный хроматограф, масс-спектрометр; МС: масс-спектрометр; NPDR: непролиферативная диабетическая ретинопатия; OCT: оптическая когерентная томография; PDR: пролиферативная диабетическая ретинопатия; PLGA: поли(D, L-лактид-со-гликолид); RPE: пигментный эпителий сетчатки; ТК: тимидинкиназа; СВЭЖХ: сверхэффективная жидкостная хроматография.

Пример 1. Приготовление и испытание образцовой рецептуры перфорационных дисков.

[000122] Для оценки скорости элюирования готовили небольшие диски с полимерной матрицей, содержащей эдонентан. Полимеры в определенных массовых соотношениях, таких как 50% RG503 и 50% RG503H (50/50 RG503/RG503H), как показано в **таблице 1**, растворяли в метиленхлориде. Затем к раствору полимера добавляли эдонентан в количестве 30 мас.% по отношению к общей массе полимеров и эдонентана и растворяли. Затем раствор метиленхлорида выпаривали в чашке из политетрафторэтилена (PTFE) при комнатной температуре в течение 72-120 часов. После удаления метиленхлорида оставалась тонкая пленка гомогенной смеси полимера и эдонентана.

Диски готовили, используя биопсийный перфоратор для вырезания диска диаметром 2 мм из каждой пленки, в результате чего получали диски массой от 900 мкг до 1500 мкг, что приводило к нагрузке лекарственного средства от 270 мкг до 450 мкг на диск.

[000123] Для исследования высвобождения лекарственного средства *in vitro* из пленок вырезали по три диска для каждого состава и инкубировали в 3 мл PBS, pH 7,4, в инкубаторе со встряхиванием, установленном при температуре 37°C и 50 об/мин. Пробы высвобождения лекарственного средства отбирали в определенные моменты времени, и содержание высвободившегося эдонентана как функцию времени анализировали с помощью анализа ВЭЖХ, как показано на **ФИГ. 1**. Соответствующие скорости элюирования эдонентана из дисков в зависимости от времени представлены на **ФИГ. 2**. Образцы высвобождения лекарственного средства анализировали с помощью обращенно-фазовой хроматографии с использованием колонки Agilent Polaris Amide-C18 при температуре 40°C и подвижных фазах, состоящих из воды и ацетонитрила, модифицированных трифторуксусной кислотой. Количественное определение проводили с использованием внешнего стандарта с детектированием при 275 нм. Среду высвобождения полностью заменяли свежей средой в каждый момент времени отбора проб.

Таблица 1. Примеры составов.

Содержащие эдонентан составы с замедленной доставкой (1-7) для изготовления пленочных дисков										
Состав №.	Эдонентан % мас/мас	Полимер % мас/мас								
		RG502	RG502H	RG503	RG503H	RG504	RG504H	RG753H	RG753S	65/35 PLA/ PLG
1	30			50	50					
2	30									100
3	30							100		
4	30	50	50							
5	30					50	50			
6	30			40	40				20	
7	30			50	10				40	

Пример 2. Изготовление и испытание образцов имплантов.

[000124] Используя способ получения гомогенных пленок в примере 1, дополнительные составы, содержащие различные соотношения полимера и лекарственного средства, показаны в **таблице 2**. Составы либо выпаривали при комнатной температуре в течение 72-120 часов, как описано в примере 1, либо сушили в вакууме при температуре 25°C и 20 мбар в течение 24 часов. Затем пленки измельчали в порошок с

помощью криогенной мельницы. Небольшие порции пленки добавляли в сосуды для криогенного измельчения из нержавеющей стали с 2-3 мелющими шарами соответствующего размера и предварительно охлаждали жидким азотом в течение 2 или 3 минут при частоте 5 Гц. Затем материал измельчали в течение 1 минуты при частоте от 20 Гц до 25 Гц с 1 минутой отдыха при частоте 5 Гц. Этот цикл измельчения/отдыха повторяли от 2 до 5 раз. Полученный материал представлял собой порошок однородного материала от крупного до мелкого.

[000125] Импланты были изготовлены инъекционным формованием с использованием модифицированной машины Haake MiniJet (ThermoFisher Scientific). Гомогенный порошок загружали и впрыскивали в форму, состоящую из каналов соответствующего размера, например 300 мкм×12 мм или 325 мкм×12 мм. Порошок загружали в цилиндр, ведущий в форму, и форму помещали в вакуум. Температуру формы поддерживали на уровне 15-25°C. Цилиндр, окружающий барабан с порошком, выдерживали при температуре от 145°C до 165°C в течение 12-15 минут для расплавления порошковой смеси. Инъекцию осуществляли при давлении впрыска от 230 до 320 бар и выдерживали от 2 до 5 минут. Давление после инъекции поддерживали на уровне 50 бар в течение от 2 до 5 минут. Затем форму охлаждали до температуры от 15 до 23°C перед извлечением формы из машины для инъекционного формования. Затем формованные волокна извлекали из формы и разрезали на импланты диаметром 4 мм, содержащие от 165 до 220 мкг эдонентана на имплант.

[000126] Импланты выбранных составов формовали также путем плунжерной экструзии с использованием модифицированного микроэкструдера Barrell (Barrell Engineering). Гомогенный порошок загружали в цилиндр диаметром 3 мм и экструдировали через головку размером 0,30 мм, поддерживая температуру от 68°C до 80°C и скорость потока от 5 мкл/мин до 6 мкл/мин. Затем экструдированные нити разрезали на импланты диаметром 4 мм, содержащие от 165 до 220 мкг эдонентана на имплант. Полученные импланты имеют такие же эксплуатационные характеристики, как и импланты, изготовленные инъекционным формованием.

[000127] Для исследования высвобождения лекарственного средства *in vitro* вырезали случайным образом из волокнистых валиков по три импланта на каждый состав и инкубировали в 3 мл PBS, pH 7,4, в инкубаторе со встряхиванием, установленном при температуре 37°C и 50 об/мин. Профили высвобождения лекарственного средства из имплантов отбирали в определенные моменты времени, и содержание высвободившегося эдонентана анализировали с помощью анализа ВЭЖХ, как показано на **ФИГ. 3**. Соответствующие скорости элюирования эдонентана из имплантов в зависимости от времени представлены на **ФИГ. 4**. Среду высвобождения полностью заменяли свежей средой в каждый момент времени отбора проб.

Таблица 2. Примеры составов.

Содержащие эдонентан составы с замедленной доставкой (8-16), для изготовления имплантов

Состав №.	Эдонентан % мас/мас	Полимер % мас/мас								
		RG502	RG503H	RG503	RG752S	RG753S	RG755S	RG756S	RG858S	R203S
8	30		10	50		40				
9	45	10		50		40				
10	45	20		40		40				
11	45	10		50	40					
12	45	20		60		20				
13	45	20	20	40		20				
14	45		10	50		40				
15	45	10	10	30		50				
16	45	20	20	20		40				
17	45	20		20		60				
18	45	10		50			40			
19	45	10		50				40		
20	45	20		30		30			20	
21	45	10		50		30			10	
22	45	20		30		30				20

Пример 3. Исследование фармакокинетики: 12-недельная глазная и системная фармакокинетика интравитреального импланта с эдонентаном у кроликов.

[000128] В 12-недельном глазном и системном фармакокинетическом исследовании без GLP на кроликах DB кроликам DB вводили 1 интравитреальный имплант с эдонентаном (общая масса импланта 384 мкг/имплант; 173 мкг эдонентана/имплант) в виде однократной двусторонней инъекции IVT кроликам DB (2 животных и 4 глаза за момент времени). Импланты содержали 45% эдонентана в смеси Resomer®, содержащей 50% RG503, 10% RG502 и 40% RG752S. Кроликов подвергали эвтаназии на 2, 4, 8 и 12 неделях и определяли концентрации лекарственного средства в водянистой влаге, хрусталике, стекловидном теле, сетчатке, RPE/сосудистой оболочке и плазме.

[000129] Ткани глаза и образцы плазмы анализировали методом ЖХ-МС/МС на содержание лекарственного средства. Использовали разделение в обращено-фазовых условиях с использованием колонки быстрого разрешения Zorbax Eclipse Plus C18 и подвижных фаз воды и ацетонитрила, модифицированного 0,1% муравьиной кислотой. Для анализа использовали UPLC Agilent 1290, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром Agilent 6430, при этом для количественной оценки был зафиксирован

переход массы от 537,21 до 439,4 Да. Использовали диапазон концентраций эдонентана от 1 до 200 нг/мл с внутренним стандартом дейтерированного эдонентана при фиксированной концентрации 10,6 нг/мл. Ткани глаза готовили для анализа путем осаждения белка и жидкостно-жидкостной экстракции.

[000130] Доставка 45% эдонентана с пролонгированным высвобождением IVT в этом импланте PLGA продемонстрировала достижение устойчивых терапевтических целевых уровней эдонентана в тканях на протяжении всего исследования (таблица 3). Результаты показали, что импланты в совокупности высвободили 16%, 30%, 48% и 100% эдонентана через 2, 4, 8 и 12 недель соответственно.

Таблица 3. Средние концентрации эдонентана в целевых тканях глаза и плазме в различные моменты времени в течение 12-недельного исследования глазной и системной фармакокинетики интравитреального импланта с эдонентаном на кроликах DB.

Ткань	Средняя концентрация эдонентана (нг/г)			
	14-ый день	28-ой день	56-ой день	84-ый день
Водянистая влага	0,00	0,00	1,97	0,00
Хрусталик	93,33	131,00	193,06	489,73
Стекловидное тело	59,75	35,80	206,25	0,00
Сетчатка	148,50	101,80	485,10	0,00
RPE/Сосудистая оболочка	182,99	126,60	334,90	107,13
Плазма	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
Остаток имплантата (мкг)	145	121	90	0
% высвобождения	16	30	48	100
BLQ: Ниже предела количественного определения LLOQ=1 нг/мл				

Пример 4. Исследование распределения

[000131] Связывание эдонентана с меланином *in vitro* оценивали с помощью анализа *in vitro* с синтетическим меланином. Эдонентан в концентрации 200 мкМ добавляли в два отдельных рабочих раствора с меланином или без него (1 мг/мл). В качестве положительного контроля использовали концентрацию хлорохина 200 мкМ. В этом анализе эдонентан продемонстрировал низкое (6,1% связывание) связывание с меланином. Для контроля процентное содержание хлорохина, связанного с меланином (99,5%), было сопоставлено (92-99,6%, связанного при pH 7,4 в растворе меланина 2 мг/мл) с литературными значениями (Rimpela 2016).

Пример 5. Токсикологическое исследование: 2-месячное исследование на кроликах интравитреальной глазной токсичности при однократном введении.

[000132] В исследовании на кроликах DB (5 самцов в группе) токсичности диапазона глазных доз IVT в течение 2 месяцев без GLP вводили 2 или 3 интравитреальных импланта с эдонентаном (180 мкг эдонентана/имплант; всего 360 и 540 мкг/глаз) или вводили 2 плацебо импланта в течение 56-дневного периода оценки: общая масса импланта составляла 365 мкг, диаметр примерно 300 мкм и длина 4 мм, а импланты содержали 45% эдонентана в смеси Resomer[®], содержащей 50% RG503 и 50% RG503H.

[000133] Оцениваемые параметры включали офтальмологическое обследование, глазные наблюдения (модифицированные по Хакетту и Макдональду), тонометрию, визуализацию сетчатки импланта, оптическую когерентную томографию (ОСТ), ERG и токсикокинетику. Животных подвергали эвтаназии на 56-й день, и один глаз отбирали для фармакокинетики, а другой глаз отбирали для потенциальной гистопатологии.

[000134] Офтальмологические данные включали преходящие изменения в глазах (покраснение конъюнктивы, водянистые пятна, клетки стекловидного тела) в 1 из 10 глаз, в которые вводили 2 или 3 интравитреальных импланта с эдонентаном (360 или 540 мкг/глаз соответственно) на 27-й день. Эти изменения полностью исчезали к концу исследования на 56-й день. Изменений IOP, ERG или ОСТ не наблюдалось.

[000135] Ткани глаза и образцы плазмы анализировали методом ЖХ-МС/МС на содержание лекарственного средства. Использовали разделение в обращено-фазовых условиях с использованием колонки быстрого разрешения Zorbax Eclipse Plus C18 и подвижных фаз из воды и ацетонитрила, модифицированного 0,1% муравьиной кислоты. Для анализа использовали UPLC Agilent 1290, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром Agilent 6430, при этом для количественной оценки был зафиксирован переход массы от 537,21 до 439,4 Да. Использовали диапазон концентраций эдонентана от 0,9 до 200 нг/мл с внутренним стандартом дейтерированного эдонентана при фиксированной концентрации 10,6 нг/мл. Ткани глаза готовили для анализа путем осаждения белка и жидкостно-жидкостной экстракции.

[000136] Результаты показали, что уровень эдонентана был самым высоким в хрусталике на 56-й день (таблица 4). Импланты практически полностью высвобождались на 56-й день с определяемыми уровнями в плазме 3,4 нг/мл и 5,4 нг/мл для 2 и 3 интравитреальных имплантов эдонентана, соответственно. Уровни в плазме с течением времени представлены на ФИГ. 5.

Таблица 4. Уровни эдонентана в различных тканях глаза и плазме на 57-й день после внутривенного введения.

Ткань (концентрация)	2 интравитреальных импланта с эдонентаном	3 интравитреальных импланта с эдонентаном
Водянистая влага (нг/мл)	3,1	49,8
Роговица (нг/г)	0,0	1,8

ICB (нг/г)	0,1	28,8
Хрусталик (нг/г)	787,0	1045,6
Стекловидное тело/Имплант (нг/г)	21,1	26,5
Сетчатка (нг/г)	0,0	7,2
RPE/Сосудистая оболочка (нг/г)	0,0	0,0
Головка зрительного нерва (нг/г)	0,2	14,1
Плазма (нг/мл)	3,4	5,4

[000137] Обрабатывали глаза, собранные для гистологического исследования (n=2 животных в группе). За исключением нескольких клеток стекловидного тела и случайных складок сетчатки, которые, вероятно, являются артефактами срезов, ни в одном из глаз группы не было отмечено никаких гистологических аномалий. На основании гистологического исследования этих глаз выяснилось, что импланты плацебо и импланты, содержащие 360 мкг или 540 мкг эдонентана, переносились хорошо.

Пример 6. Токсикологическое исследование: 3-месячное исследование на кроликах интравитреальной глазной токсичности при введении однократной дозы.

[000138] В 3-месячном исследовании на кроликах DB глазной токсичности IVT с однократной дозой GLP с 1-месячным восстановлением оценивали состав интравитреальных имплантатов эдонентана (общая масса импланта 440 мкг; 200 мкг эдонентана диаметром 340 мкм и длиной 4 мм). Имплант содержал 45% эдонентана в смеси Resomer®, содержащей 50% RG503, 10% RG502 и 40% RG753S.

[000139] Группе 1 вводили 3 плацебо импланта в левый глаз (0 мкг/глаз) и 2 импланта плацебо в правый глаз (0 мкг/глаз) с имитацией инъекции в правый глаз. Группе 2 вводили 2 интравитреальных импланта с эдонентаном в левый глаз (400 мкг/глаз), а правый глаз не подвергали обработке. Группе 3 вводили 3 интравитреальных импланта с эдонентаном в левый глаз (600 мкг/глаз) с имитацией инъекции в правый глаз. Дизайн исследования представлен ниже в **таблице 5**.

Таблица 5. Дизайн исследования на кроликах 3-месячного интравитреального исследования глазной токсикологии с однократным введением дозы.

Группа	OD	OS		
		Доза эдонентана для интравитреального имплантата (мкг)	Основная фаза, 3-й месяц М/Ф	Фаза восстановления, 4-ый месяц М/Ф
1	2 плацебо импланта (0 мкг)	3 плацебо импланта (0 мкг)	4/4	2/2
2	Необработанный контроль	2 интравитреальных имплантата с эдонентаном	4/4	2/2

		(400 мкг)		
3	Фиктивная инъекция	3 интравитреальных имплантата с эдонентаном (600 мкг)	4/4	2/2

OD=правый глаз; OS=левый глаз

[000140] 12-недельная оценка основной фазы (4 кролика/пол/группа) была выбрана на основе наблюдения обнаруживаемых концентраций препарата эдонентана, присутствующих в целевой (RPE/сосудистая оболочка) и нецелевой (хрусталик) тканях через 12 недель на основе глазного фармакокинетического исследования на кроликах. Фаза восстановления длительностью 1 месяц выбирается на основании ожидаемого снижения или отсутствия концентрации в тканях через 4 месяца.

[000141] Высокая доза 3 интравитреальных имплантов с эдонентаном представляет собой 1,5-кратный запас безопасности для глаз по отношению к количеству имплантов по сравнению с самой высокой запланированной клинической дозой 2 интравитреальных имплантов с эдонентаном. Высокая доза 3 интравитреальных имплантов с эдонентаном (600 мкг/глаз) также представляет собой 5-кратный запас безопасности дозы для глаз по сравнению с самой высокой запланированной клинической дозой 2 имплантов с эдонентаном (400 мкг/глаз), основанной на видовых различиях в объеме стекловидного тела 1,4 мл у кроликов (Struble 2014) и 4,6 мл у людей (Caruso 2020, Azhdam 2020). Параметры и частота оценки этого исследования указаны в **таблице 6**.

Таблица 6. Параметры 3-месячного интравитреального исследования глазной токсичности на кроликах.

Параметр	Частота
Мониторинг жизнеспособности/здоровья	Дважды в день
Клинические осмотры (наблюдения в клетках)	Предварительное исследование и ежедневно
Подробные клинические наблюдения	Предварительное исследование и еженедельно
Масса тела	Предварительное исследование и еженедельно
Оценка продуктов питания	Еженедельная качественная
Офтальмологическое обследование (биомикроскопия щелевой лампы, непрямая офтальмоскопия)	Предварительное исследование и дни 3, 8, 15, 29, 57, 84, 112
Измерение внутриглазного давления	Одновременно с офтальмологическим обследованием

Широкоугольная визуализация глазного дна/фотография глазного дна	Одновременно с офтальмологическим обследованием
Электроретинография	Предварительное исследование и перед аутопсией
Клиническая патология (гематология, коагуляция, клиническая биохимия)	Предварительное исследование и перед аутопсией
Токсикокинетический сбор крови для токсикокинетического анализа	Группа 1: день 2 Группы 2 и 3: дни 2, 29, 57, 84, 112
Аутопсия (полная)	Терминальная аутопсия: 3-ий месяц Восстановительная аутопсия: 4-ый месяц
Масса органов	Стандартный перечень
Коллекция тканей	Полное, включая глаза, прикрепленный зрительный нерв и экстраокулярные ткани (верхние и нижние веки, слезные железы, железы Хардера, мигательная перепонка, грубые поражения.
Глазная гистология/гистопатология	Все группы: глаз с прикрепленным зрительным нервом, веки, слезные железы, мигательная перепонка, грубые поражения Группы 1 и 3: полный список тканей Группа 2: системные органы-мишени
Экспертная оценка патологии	Да

[000142] Гистопатология глаза включает оценку всего спектра тканей глаза. Подготавливают не менее 3 сагиттальных срезов каждого глаза, включая полную оценку конусообразной плотной сетчатки (зрительной полосы) на одном или нескольких срезах. Включено рассмотрение токсичности при жизни в отношении секционирования и оценки глаза. Патологоанатом-исследователь подтверждает, что плотная зрительная полоса конуса оценена адекватно.

Пример 7. Токсикологическое исследование: 6-месячное исследование глазной токсикологии однократной дозы интравитреально на обезьянах.

[000143] Состав интравитреального импланта с эдонентаном и выбор дозы в 6-месячном исследовании глазной токсичности IVT с однократной дозой GLP на яванских макак аналогичны описанным выше для 3-месячного исследования глазной токсичности GLP IVT на кроликах. Высокая доза 3 имплантов с эдонентаном представляет собой 1,5-кратный запас безопасности для глаз по количеству имплантов по сравнению с самой высокой запланированной клинической дозой 2 имплантов с эдонентаном. Высокая доза 3

имплантов с эдонентаном (600 мкг/глаз) также представляет собой 3,5-кратный запас безопасности для глазной дозы по сравнению с самой высокой запланированной клинической дозой 2 имплантов с эдонентаном (400 мкг/глаз), основанной на видовых различиях в объеме стекловидного тела у обезьян (2,0 мл) и людей (4,6 мл) (Caruso 2020, Azhdam 2020). Подробная информация об исследовании приведена в **таблице 7**. Параметры и частота оценки для этого исследования перечислены в **таблице 8**.

Таблица 7. Дизайн исследования глазной токсикологии однократного введения GLP в течение 6 месяцев на обезьянах.

Группа	OD	OS Доза эдонентана для интравитреального имплантата (мкг)	Основная фаза, 6-й месяц M/F	Фаза восстановления, 7-й месяц M/F
1	2 плацебо имплантата (0 мкг)	3 плацебо имплантата (0 мкг)	4/4	2/2
2	Необработанный контроль	2 интравитреальных имплантата с эдонентаном(400 мкг)	4/4	2/2
3	Фиктивная инъекция	3 интравитреальных имплантата с эдонентаном(600 мкг)	4/4	2/2

Таблица 8. Параметры и частота оценки 6-месячного исследования глазной токсичности на обезьянах.

Параметр	Частота
Мониторинг жизнеспособности/здоровья	Дважды в день
Клинические осмотры (наблюдения в клетках)	Предварительное исследование и ежедневно
Подробные клинические наблюдения	Предварительное исследование и еженедельно
Масса тела	Предварительное исследование и еженедельно
Оценка продуктов питания	Еженедельная качественная
Офтальмологическое обследование (биомикроскопия щелевой лампы, непрямая офтальмоскопия)	Предварительное исследование и дни 3, 8, 15, ежемесячно перед аутопсией
Измерение внутриглазного давления	Одновременно с офтальмологическим обследованием
Широкоугольная визуализация	Одновременно с офтальмологическим обследованием

глазного дна/фотография глазного дна	
Электроретинография	Предварительное исследование и перед аутопсией
Клиническая патология (гематология, коагуляция, клиническая химия, анализ мочи)	Предварительное исследование и перед аутопсией
Фармакологические показатели безопасности сердечно-сосудистой и дыхательной функций.	Предварительное обследование на 3-й неделе и в течение 3, 6 месяцев (до аутопсии на 6-м месяце) и 7.
Токсикокинетический сбор крови для токсикокинетического анализа	Группа 1: день 2 Группа 2 и 3: дни 2, 29, 57, 85, 113, 141, 169
Аутопсия (полная)	Терминальная аутопсия: 6-й месяц Восстановительная аутопсия: 7-й месяц
Масса органов	Стандартный перечень
Коллекция тканей	Полное, включая глаза, прикрепленный зрительный нерв и экстраокулярные ткани (верхние и нижние веки, слезные железы, железы Хардера, мигательная перепонка, грубые поражения.)
Глазная гистология/гистопатология	Все группы: Глаз с прикрепленным зрительным нервом, веки, слезные железы, мигательная перепонка, грубые поражения Группа 1 и 3: полный список тканей Группа 2: системные органы-мишени
Экспертная оценка патологии	Да

[000144] Гистопатология глаза включает оценку всего спектра тканей глаза. Готовят не менее 3 горизонтальных (поперечных) срезов каждого глаза, включая полную оценку конусообразной плотной сетчатки (макулы) на одном или нескольких срезах. Включен учет жизненной токсичности в отношении секционирования и оценки состояния глаза. Патологоанатом, проводящий исследование, подтверждает, что конусообразная плотная макула была адекватно оценена.

Пример 8. Токсикологическое исследование: исследование пероральной токсичности GLP в течение 1 месяца на крысах.

[000145] Для оценки системной токсичности эдонентана было проведено 1-месячное исследование пероральной токсичности GLP на крысах. Это 1-месячное исследование пероральной токсичности на крысах Sprague-Dawley состоит из 1-месячной

основной фазы и 2-недельной фазы восстановления. Самая высокая доза, выбранная в этом исследовании, составляет 5 мг/кг/день, а более низкие дозы 1,5 и 0,5 мг/кг/день выбраны для оценки зависимости «доза-эффект». Выбор высокой дозы 5 мг/кг/день для этого исследования соответствует ранее испытанной дозе для человека 0,83 мг/кг, оценки выбора высокой дозы основаны на сравнении литературных данных BMS-193884 и BMS-207940, а также Рекомендации ICH M3(R2) по выбору высоких доз. Дизайн исследования указан ниже в **таблице 9**. Параметры и частота оценки указаны ниже в **таблице 10**. Оценка фармакологической безопасности функции центральной нервной системы основана на пероральном T_{max} , равном 0,4 часа (Mugugesan 2003).

Таблица 9. Дизайн исследования пероральной токсичности GLP в течение 1 месяца на крысах

Группа	Объем дозы (мл/кг)	Конц. дозы (мг/мл)	Доза (мг/кг/день)		Число животных	
1	10	0	0	Основной Day 29	День восстановления 43	Спутник ТК
2	10	0,05	0,5			
3	10	0,15	1,5			
4	10	0,5	5,0			

Таблица 10. Параметры и частота оценки 1-месячного исследования пероральной токсичности GLP на крысах

Параметр	Частота
Жизнеспособность	Дважды в день
Клинические наблюдения	Предварительное исследование и ежедневно
Масса тела	Предварительное исследование и еженедельно
Оценка продуктов питания	Предварительное исследование и еженедельно

Пример 9. Исследование генотоксичности.

[000146] Проводили батарею тестов генотоксичности *in vitro* (микроядерный анализ Эймса и *in vitro* в гетерозиготных клетках тимидинкиназы человека (ТК6)) и пероральное микроядерное исследование *in vivo* на крысах.

Пример 10. Исследование безопасности, переносимости, фармакодинамики и фармакокинетики интравитреального импланта с эдонентаном.

[000147] Исследование безопасности, переносимости, фармакодинамики и фармакокинетики интравитреального импланта с эдонентаном у пациентов с диабетической ретинопатией и пациентов с глаукомой описано в **таблице 11**.

Таблица 11. Исследование интравитреального импланта с эдонентаном

Исследуемая популяция	Пациенты с диабетической ретинопатией без активного вовлечения центра и/или клинически значимым диабетическим макулярным отеком (DME) и пациенты с глаукомой
Объем выборки	Приблизительно до 57 пациентов
Продолжительность исследования	Период лечения 6 месяцев плюс 1 месяц расширенного наблюдения за безопасностью
Цели исследования	Изучить безопасность, переносимость, фармакодинамику и фармакокинетику интравитреального имплантата с эдонентаном у пациентов с диабетической ретинопатией и глаукомой
Дизайн исследования	Однократная возрастающая доза (SAD)/схема подтверждения активности. Первое исследование представляет собой открытое исследование с однократной возрастающей дозой. Пациентам однократно вводят одну из двух доз интравитреального имплантата с эдонентаном (200 мкг и 400 мкг). Второе исследование представляет собой открытое исследование с подтверждением активности, и в нем оценивается максимально переносимая доза, определенная по результатам первого исследования.
Критерии включения	Субъекты соответствуют следующим критериям: Способны дать информированное согласие 18 лет и старше Диагноз DR, вторичный по отношению к сахарному диабету 1 или 2 типа Исследование 1: пациенты со слабым зрением из-за тяжелой ишемии и/или осложнений, угрожающих зрению; Исследование 2: а) когорты с DR: от тяжелой NPDR до легкой и умеренной PDR (DRSS в диапазоне от 53 до 65) и/или б) когорты с глаукомой: стабильная, прогрессирующая первичная открытоугольная глаукома
Критерии исключения	Субъекты не имеют ничего из следующего: Гиперчувствительность в анамнезе к любому из исследуемых препаратов или к препаратам аналогичных химических классов

	<p>Наличие любого активного очагового и/или клинически значимого DME</p> <p>Активная отслойка сетчатки исследуемого глаза или отслойка сетчатки в анамнезе</p> <p>Женщины, которые беременны, кормят грудью или планируют беременность, или которые обладают детородным потенциалом, не желают оставаться воздержанными или использовать контрацепцию во время исследования</p> <p>Мужчины, которые не желают воздерживаться или использовать презерватив</p>
Результаты исследования	<p>Безопасность и переносимость оценивают по:</p> <p>Нежелательным явлениям</p> <p>Жизненно важным показателям</p> <p>Лабораторным оценкам безопасности</p>

Пример 11. Исследование фармакокинетики: 12-недельная глазная и системная фармакокинетика интравитреальных имплантов с эдонентаном у кроликов.

[000148] В 12-недельном офтальмологическом и системном фармакокинетическом исследовании, не связанном с GLP, на кроликах DB, были использованы 2 интравитреальных имплантата Эдонентана, полученных либо инъекционным формованием (IM), либо плунжерной экструзией (RE) (общая масса импланта IM 423 мкг/имплант; 380 мкг эдонентана/2 импланта, RE 461 мкг/имплант, 415 мкг эдонентана/2 импланта) вводили в виде однократной двусторонней инъекции IVT кроликам DB (2 животных и 4 глаза в каждый момент времени). Импланты содержали 45% эдонентана в смеси Resomer®, содержащей 50% RG503, 10% RG502 и 40% RG753S. Кроликов подвергали эвтаназии на 4, 8, 10, 11 и 12 неделях и определяли концентрации лекарственного средства в водянистой влаге, хрусталике, стекловидном теле, сетчатке, RPE/сосудистой оболочке и плазме.

[000149] Глазную ткань и плазму анализировали на содержание эдонентана с использованием аналитического метода, основанного на осаждении белка и жидкостно-жидкостной экстракции с последующим анализом обращенно-фазовой LC-MS/MS. Для анализа использовали UPLC Agilent 1290, соединенный с тройным квадрупольным масс-спектрометром Agilent 6430. Диапазон количественного определения эдонентана составлял от 1 до 250 нг/мл. Образцы тканей и плазмы гомогенизировали и экстрагировали 0,1% раствором муравьиной кислоты в ацетонитриле, в который добавляли дейтерированный эдонентан в концентрации примерно 10 нг/мл. Экстракты анализировали с помощью обращенно-фазовой жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием в режиме положительных ионов после

количественного перехода m/z от 537,2 до 439,1 для эдонентана и m/z от 540,2 до 442,1 для дейтерированного эдонентана.

[000150] Доставка 45% эдонентана с пролонгированным высвобождением IVT в этом импланте PLGA продемонстрировала достижение устойчивых терапевтических целевых уровней эдонентана в тканях на протяжении всего исследования (**ФИГ. 6, ФИГ. 7**). Совокупное количество эдонентана, высвободившегося из имплантов, составляло 100% через 8 недель (**таблица 12**).

Таблица 12. Кумулятивное высвобождение эдонентана из имплантов в течение 12 недель глазной и системной фармакокинетики интравитреального импланта с эдонентаном в исследовании на кроликах.

Момент времени	% высвобождения	
	Импланты с эдонентаном, полученные инъекционным формованием	Импланты с эдонентаном, полученный плунжерной экструзией
28-ой день	30,3	27,7
54-ый день	83,9	68,7
60-ый день	96,1	NT
70-ый день	96,0	94,5
82-ый день	NT	99,9
NT: не исследовано		

Пример 15. Кристаллические формы эдонентана.

Пример способа получения кристаллической Формы 1

[000151] Аморфный эдонентан (840 мг) растворяли в 12 мл IPA. Полученный раствор фильтровали и фильтр промывали дополнительными 2,5 мл IPA. Фильтрат концентрировали досуха, растворяли в 11,8 мл IPA и нагревали при перемешивании до температуры 60°C. Затем по каплям добавляли 18 мл теплой воды при температуре 60°C при интенсивном перемешивании и раствор перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Раствор медленно охлаждали до температуры 25°C, фильтровали и сушили в вакууме при температуре 25°C, получая 660 мг кристаллической формы 1 (XRPD и DSC на **ФИГ. 9** и **ФИГ. 13**, соответственно).

Пример способа получения кристаллической Формы 2

[000152] Аморфный эдонентан (250 мг) растворяли в 3,5 мл IPA. Полученный раствор фильтровали и фильтр промывали дополнительными 0,25 мл IPA. Затем раствор нагревали до температуры 60°C, после чего по каплям добавляли 7,5 мл теплой воды при температуре 60°C при интенсивном перемешивании, а затем перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. После медленного охлаждения до температуры 25°C смесь фильтровали, получая кристаллическую форму 2 (XRPD и DSC на **ФИГ. 3** и **ФИГ. 7**, соответственно). Альтернативно, предпочтительный способ получения

кристаллической формы 2 заключается в следующем. Аморфный эдонентан (1 г) суспендировали в 20 мл воды при температуре 25°C в течение 15 часов. Затем раствор фильтровали, получая кристаллическую форму 2 (XRPD и DSC на **ФИГ. 10** и **ФИГ. 14**, соответственно).

Пример способа получения кристаллической Формы 3

[000153] Аморфный эдонентан (250 мг) растворяли в 0,5 мл этилацетата. Полученный раствор фильтровали и нагревали до температуры 60°C и по каплям добавляли 1,5 мл гексана при температуре 60°C при интенсивном перемешивании. К полученному слегка мутному раствору добавляли 0,1 мл этилацетата, в результате чего получался прозрачный раствор, который затем перемешивали при температуре 60°C в течение 1 часа. Раствор медленно охлаждали до температуры 25°C и полученный осадок фильтровали, получая кристаллическую форму 3 (XRPD и DSC на **ФИГ. 11** и **ФИГ. 15**, соответственно).

Пример способа получения кристаллической Формы 4

[000154] Аморфный эдонентан (100 мг) добавляли к 2 мл воды, содержащей 0,2 мл тетрагидрофурана (ТГФ). Полученную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 24 часов, охлаждали и фильтровали, получая форму 4, которая, как было подтверждено порошковым рентгеноструктурным анализом (**ФИГ. 16**) и DSC (**ФИГ. 20**), отличалась от форм 1, 2 и 3.

[000155] В альтернативном способе 107 мг аморфного эдонентана добавляли к 1 мл воды с последующим добавлением эквивалента КОН в 1 мл воды. Полученный раствор нагревали до температуры 60°C в течение 20 минут, фильтровали теплым и подкисляли 1 мл 0,2н HCl. Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при температуре 60°C, охлаждали и фильтровали с получением формы 4, что было подтверждено порошковым рентгеноструктурным анализом.

[000156] В альтернативном способе к смеси изопропанола и воды (1 мл и 2 мл, соответственно) добавляли 150 мг эдонентана (форма 3). Полученную суспензию перемешивали при температуре 15°C в течение 48 часов, а затем фильтровали. Порошковый рентгеноструктурный анализ подтвердил, что образец представляет собой форму 4, продемонстрировав, что в этих условиях форма 4 является более термодинамически стабильной, чем форма 3.

[000157] В альтернативном способе 200 мг эдонентана (форма 1) добавляли к смеси изопропанола и воды (1,3 мл и 2,6 мл, соответственно). Полученный раствор нагревали до температуры 80°C и перемешивали в течение 24 часов, затем охлаждали и фильтровали. Полученный таким образом образец был подтвержден порошковым рентгеноструктурным анализом как форма 4, демонстрируя, что в этих условиях форма 4 является более термодинамически стабильной, чем форма 1.

[000158] В альтернативном способе 100 мг эдонентана (аморфного) растворяли в 10 мл воды и нагревали до температуры 100°C в течение 40 часов. Полученный раствор охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали, получая форму 4. В

альтернативном способе аморфный (сырой) эдонентан растворяли в 8 объемах изопропанола при температуре 60°C. Полученный раствор охлаждали до температуры 57°C, а затем добавляли небольшой кристалл кристаллической Формы 4. Через 2 часа раствор охлаждали до температуры 5°C, выдерживали 15 часов и фильтровали, получая кристаллическую Форму 4.

Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллических форм

[000159] Порошковая рентгеновская дифрактограмма кристаллических форм 1-4 показаны на **ФИГ. 8-12**. Порошковая рентгеновская дифрактограмма описанной в настоящем документе кристаллической формы была записана с использованием поликристаллического рентгеновского дифрактометра (Bruker, D8 ADVANCE). Излучение CuKa работало при напряжении 40 кВ и токе 40 мА с пропускающей щелью 1,0 мм и вантовой щелью 0,4°. Образец помещали в центр канавки держателя образца, а поверхность держателя образца выравняли с поверхностью держателя образца. Данные собирались путем непрерывного сканирования с размером шага 0,02° и скоростью 8°/мин с использованием детектора «рысьей глаз».

[000160] В следующих **таблицах 13-16** перечислены некоторые характеристические пики порошковой рентгеновской дифрактометрии для кристаллических форм 1-4, соответственно.

Таблица 13. Типичные порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы 1

2θ	Интенсивность (количество отсчетов)
6,3	1250
7,5	2750
11,7	1400
15,1	2200
17,3	900

Таблица 14. Типичные порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы 2

Угол [2θ]	Интенсивность (количество отсчетов)
9,6	2250
10,4	1500
11,1	600
12,3	750
14,6	1000
15,1	800
17,2	1000
19,6	3000

19,7	3000
22,0	1500
22,9	1500
23,7	2000

Таблица 15. Типичные порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы 3

2θ	Интенсивность (количество отсчетов)
7,8	2000
9,0	2750
11,6	750
15,8	2500
19,1	900

Таблица 16. Типичные порошковые рентгеновские дифрактограммы кристаллической формы 4

Угол [2θ]	Интенсивность (количество отсчетов)
5,6	1800
11,4	12600
14,4	1400
15,7	1200
16,8	1400
17,7	4800
19,3	6700
21,1	2900
21,9	2400
23,9	2400
24,6	1900

Физико-химические свойства кристаллических форм

[000161] В настоящем документе представлены типичные физико-химические свойства кристаллических форм. Описанные в настоящем документе температуры плавления можно измерить с помощью следующего метода:

i. Протокол определения температуры плавления

[000162] Максимальный пик температуры плавления (T_m) каждой кристаллической формы определяли с помощью DSC. DSC описанной в настоящем документе кристаллической формы измеряли с использованием прибора TA DSC Q2000. Образец (1,3010 мг) взвешивали в алюминиевом тигле и нагревали при температуре от 30°C до

300°C со скоростью нагрева 10°C/мин. Регистрировали температуры начала пика плавления кристаллов, начала пика, максимума пика и конца пика.

[000163] Растворимость, описанная в настоящем документе, может быть измерена с использованием следующего метода:

ii. Протокол анализа растворимости

1. Образцы массой не менее 2,0 мг взвешивали в нижней камере флаконов Whatman Miniuniprep (GE Healthcare). В каждую камеру добавляли по 450 мкл буфера.

2. Фильтрующие поршни флаконов miniuniprep устанавливали и сжимали до уровня жидкости, чтобы обеспечить контакт буфера и соединения с фильтром во время инкубации.

3. Образцы перемешивали встряхиванием в течение 2 минут с последующей инкубацией при комнатной температуре (около 25±2°C) в течение 24 часов при встряхивании со скоростью 500 об/мин.

4. Miniuniprep прессовали для подготовки фильтратов для инъекции в систему ВЭЖХ. Все флаконы перед фильтрацией проверяются на наличие видимого нерастворенного материала и на предмет утечек после фильтрации.

5. Разбавляют супернатант буфером в 100 раз, чтобы получить разбавители, которые анализируют с помощью ВЭЖХ.

[000164] В таблице 17 ниже представлены типичные физико-химические свойства кристаллических форм 1-4. Физико-химические свойства можно получить, используя способы, описанные выше.

Таблица 17. Примеры физико-химических свойств кристаллических форм 1-4

Полиморф	Сольватация	T _m (°C)	Растворимость рН 7,0 фосфатный буфер (мкг/мл)
Форма 1	безводная	151	264
Форма 2	моногидрат	122	35
Форма 3	безводная	162	251
Форма 4	безводная	163	138

ЭКВИВАЛЕНТЫ И ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

[000165] В формуле изобретения единственное число может означать один или несколько, если не указано иное или иным образом не очевидно из контекста. Формула изобретения или описания, когда они включают «или» между одним или несколькими членами группы, считаются удовлетворенными, если в данном продукте или способе присутствуют один, более чем один или все члены группы, используются в нем или иным образом имеют отношение к данному способу, если не указано обратное или иным образом не очевидно из контекста. Настоящее изобретение включает варианты осуществления, в которых ровно один член группы присутствует, используется или иным образом имеет отношение к данному продукту или способу. Настоящее изобретение

включает варианты осуществления, в которых более одного или все члены группы присутствуют, используются или иным образом имеют отношение к данному продукту или способу.

[000166] Кроме того, изобретение охватывает все варианты, комбинации и перестановки, в которых одно или несколько ограничений, элементов, пунктов и описательных терминов из одного или нескольких перечисленных пунктов формулы изобретения вводятся в другой пункт формулы изобретения. Например, любое утверждение, которое зависит от другого утверждения, можно изменить, включив в него одно или несколько ограничений, обнаруженных в любом другом утверждении, которое зависит от того же базового утверждения. Если элементы представлены в виде перечней, например, в формате группы Маркуша, также раскрывается каждая подгруппа элементов, и любой элемент(ы) может быть удален из группы. Следует понимать, что в целом, когда изобретение или аспекты изобретения упоминаются как содержащие конкретные элементы и/или признаки, определенные варианты изобретения или аспекты изобретения состоят или состоят по существу из таких элементов и/или признаков. Для простоты эти варианты осуществления изобретения не были конкретно изложены в настоящем документе в общих чертах. Также отмечается, что термины «включающий» и «содержащий» предназначены для того, чтобы быть открытыми и допускать включение дополнительных элементов или стадий. Там, где указаны диапазоны, включены конечные точки. Кроме того, если не указано иное или иным образом не очевидно из контекста и понимания специалиста в данной области техники, значения, выраженные в виде диапазонов, могут принимать любое конкретное значение или поддиапазон в пределах указанных диапазонов в различных вариантах осуществления изобретения, вплоть до десятой часть единицы нижнего предела диапазона, если из контекста явно не следует иное.

[000167] Данная заявка имеет отношение к различным выданным патентам, опубликованным патентным заявкам, журнальным статьям и другим публикациям, которые все включены в настоящий документ посредством ссылки. Если существует противоречие между какой-либо из включенных ссылок и настоящим описанием, описание имеет преимущественную силу. Кроме того, любой конкретный вариант осуществления настоящего изобретения, который попадает в пределы предшествующего уровня техники, может быть явно исключен из любой одной или более формул изобретения. Поскольку такие варианты осуществления изобретения считаются известными специалистам в данной области техники, они могут быть исключены, даже если исключение не указано явно в настоящем документе. Любой конкретный вариант осуществления изобретения может быть исключен из любой формулы изобретения по любой причине, независимо от того, связана она или нет с существованием предшествующего уровня техники.

[000168] Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя не более чем рутинные эксперименты, многие эквиваленты конкретных

вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе. Объем настоящих вариантов осуществления изобретения, описанных в настоящем документе, не ограничивается приведенным выше описанием, а изложен в прилагаемой формуле изобретения. Специалисты в данной области техники поймут, что различные изменения и модификации этого описания могут быть сделаны без отклонения от сущности или объема настоящего изобретения, как определено в следующей формуле изобретения.

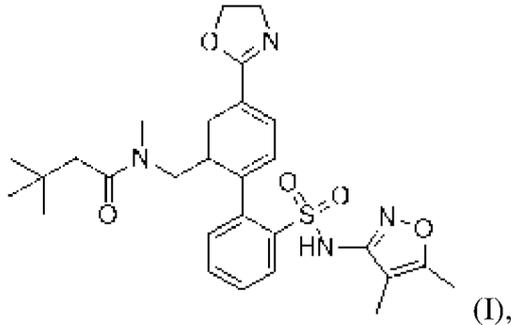
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Биоразлагаемый глазной имплант, содержащий:

биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение; где соединение выбрано из группы, включающей Эдонентан, тезосентан, А-182086, клазосентан, S1255, АСТ-132577, энрасентан и спарсентан или их фармацевтически приемлемые соли.

2. Биоразлагаемый глазной имплант, содержащий:

биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение; где соединение представляет собой соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Биоразлагаемый глазной имплант по п.1 или 2, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет от около 20% мас/мас до около 60% мас/мас.

4. Биоразлагаемый глазной имплант по п.1 или 2, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет от около 40% мас/мас до около 50% мас/мас.

5. Биоразлагаемый глазной имплант по п.1 или 2, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет от около 45% мас/мас.

6. Биоразлагаемый глазной имплант по п.1 или 2, где соединение присутствует в биоразлагаемом полимере в количестве от около 100 мкг до около 500 мкг.

7. Биоразлагаемый глазной имплант по п.1 или 2, где соединение присутствует в биоразлагаемом полимере в количестве от около 200 мкг до около 400 мкг.

8. Биоразлагаемый глазной имплант по п.1 или 2, где соединение присутствует в биоразлагаемом полимере в количестве от около 150 мкг до около 250 мкг.

9. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-8, где концентрация биоразлагаемого полимера составляет от около 40% мас/мас до около 80% мас/мас.

10. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-9, где концентрация биоразлагаемого полимера составляет от около 60% мас/мас.

11. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-10, где биоразлагаемый полимер содержит поли(молочно-гликолевую кислоту) (PLGA).

12. Биоразлагаемый глазной имплант по п.11, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG502, RG502H, RG503, RG503H, RG504, RG504H, RG505, RG653H, RG752H, RG752S, RG753H, RG753S, RG755, RG756, RG757S, RG750S, RG858 и RG858S.

13. Биоразлагаемый глазной имплант по п.11, где каждый PLGA независимо выбран из группы, включающей RG503, RG502 и RG753S.

14. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере два PLGA в соотношении от около 50% до около 75%:от около 25% до около 50%.

15. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере два PLGA в соотношении около 50%:около 50%.

16. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении от около 5% до около 60%:от около 5% до около 70%:около 10 до около 60%.

17. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении от около 5% до около 25%:от около 35% до около 70%:от около 10 до около 60%.

18. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере три PLGA в соотношении около 50%:около 10%:около 40%.

19. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении около 20%:около 30%:около 30%:около 20%.

20. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит по меньшей мере четыре PLGA в соотношении около 10%:около 50%:около 30%:около 10%.

21. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-13, где биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении около 50%:около 10%:около 40%.

22. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-21, где биоразлагаемый полимер биоразлагается по существу от около 3 месяцев до около 12 месяцев.

23. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-21, где биоразлагаемый полимер биоразлагается по существу от около 6 месяцев до около 12 месяцев.

24. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-21, где биоразлагаемый полимер биоразлагается по существу от около 12 месяцев до около 18 месяцев.

25. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-24, где биоразлагаемый глазной имплант используется для лечения заболевания, выбранного из группы, включающей глаукому, диабетическую ретинопатию (DR), окклюзию вен сетчатки (RVO) и ретинопатию недоношенных (ROP).

26. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-25, где биоразлагаемый глазной имплант изначально содержит по меньшей мере 95% матрицы из биоразлагаемого полимера и соединения.

27. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-26, где менее 40% соединения высвобождается из биоразлагаемого глазного импланта при помещении в фосфатно-солевой буфер (PBS) в течение около 1 месяца.

28. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-27, где имплант сохраняется у субъекта от около 3 месяцев до около 12 месяцев после имплантации импланта.

29. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-28, где имплант имеет диаметр от около 300 мкм до около 400 мкм и длину от около 4 мм до около 5 мм.

30. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-29, где имплант вводят интравитреально.

31. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-30, где имплант вводят в заднюю часть глаза.

32. Биоразлагаемый глазной имплант по любому из пп.1-31, где эдонтан или соединение формулы I представляет собой безводную кристаллическую форму (форма 4), имеющую порошковую рентгенограмму, содержащую по меньшей мере три характеристических пика, в терминах 2θ , выбранных из пиков при $5,6\pm 0,2^\circ$, $11,4\pm 0,2^\circ$, $17,7\pm 0,2^\circ$, $19,3\pm 0,2^\circ$, $21,1\pm 0,2^\circ$ и $21,9\pm 0,2^\circ$.

33. Способ лечения глазного заболевания, включающий приведение оптической ткани субъекта в контакт с биоразлагаемым глазным имплантом по п.1 или 2, где глазное заболевание выбрано из группы, включающей глаукому, диабетическую ретинопатию (DR), окклюзию вен сетчатки (RVO) и ретинопатию недоношенных (ROP), и соединение присутствует в количестве, терапевтически эффективном для лечения глазного заболевания.

34. Способ по п.33, где глазное заболевание представляет собой глаукому.

35. Способ по п.33, где глазное заболевание представляет собой диабетическую ретинопатию (DR).

36. Способ по п.33, где глазное заболевание представляет собой окклюзию вен сетчатки (RVO).

37. Способ по п.33, где глазное заболевание представляет собой ретинопатию недоношенных (ROP).

38. Способ по любому из пп.33-37, где имплант высвобождает по меньшей мере 10% эдонтана через 14 дней.

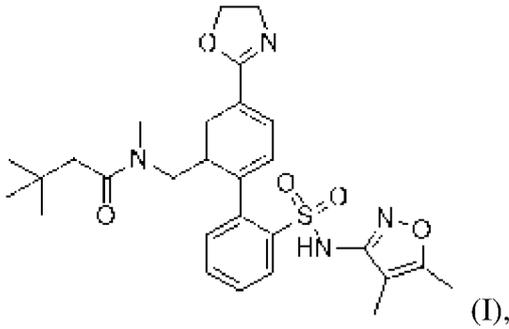
39. Способ по любому из пп.33-37, где имплант высвобождает по меньшей мере 25% эдонтана через 28 дней.

40. Способ по любому из пп.33-37, где имплант высвобождает по меньшей мере 40% эдонтана через 56 дней.

41. Способ по любому из пп.33-37, где имплант высвобождает по меньшей мере 90% эдонтана через 84 дней.

42. Способ получения биоразлагаемого глазного импланта по любому из пп.1-41, включающий подвергание биоразлагаемого полимера, содержащего соединение,

формованию окунанием в раствор, инъекционным формованием или экструзией, где соединение представляет собой соединение формулы I:

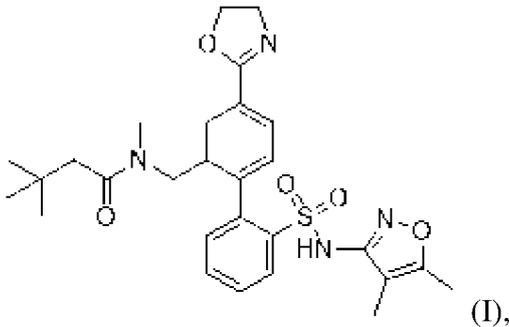


или его фармацевтически приемлемую соль.

43. Способ по п.42, где биоразлагаемый полимер представляет собой PLGA.

44. Биоразлагаемый глазной имплант, содержащий:

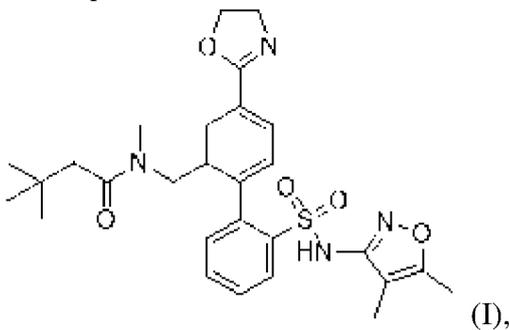
биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение; где соединение представляет собой соединение формулы I:



или его фармацевтически приемлемую соль, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет от около 45% мас/мас; и биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении около 50%:около 10%:около 40%.

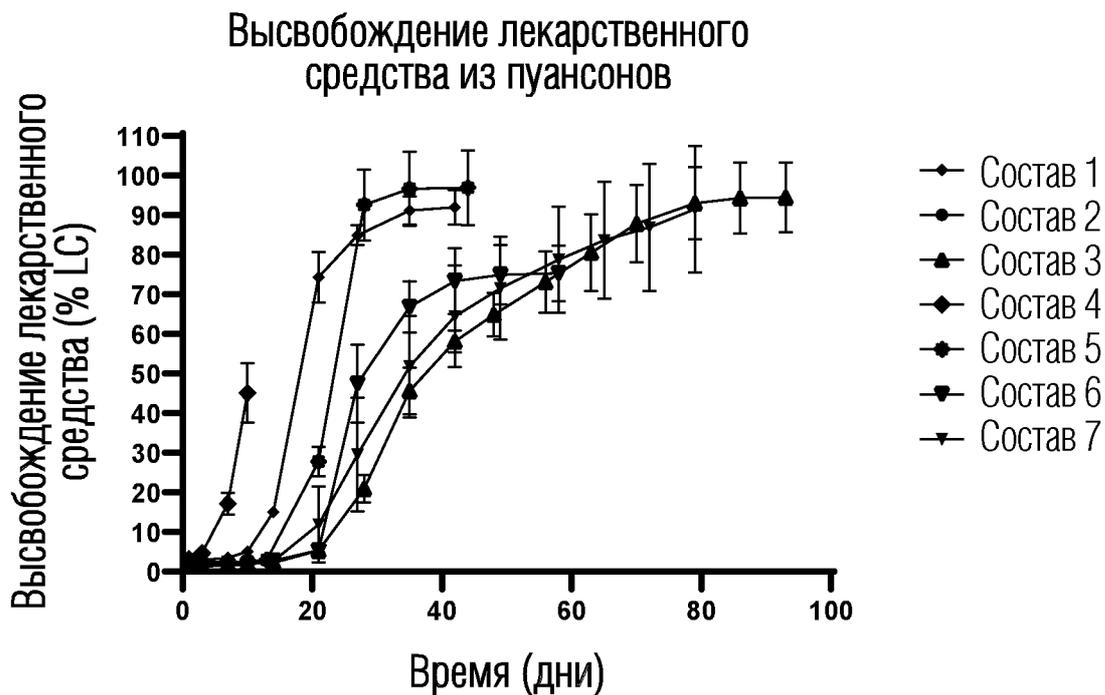
45. Биоразлагаемый глазной имплант, содержащий:

биоразлагаемый полимер, содержащий введенное в него соединение; где соединение представляет собой соединение формулы I:

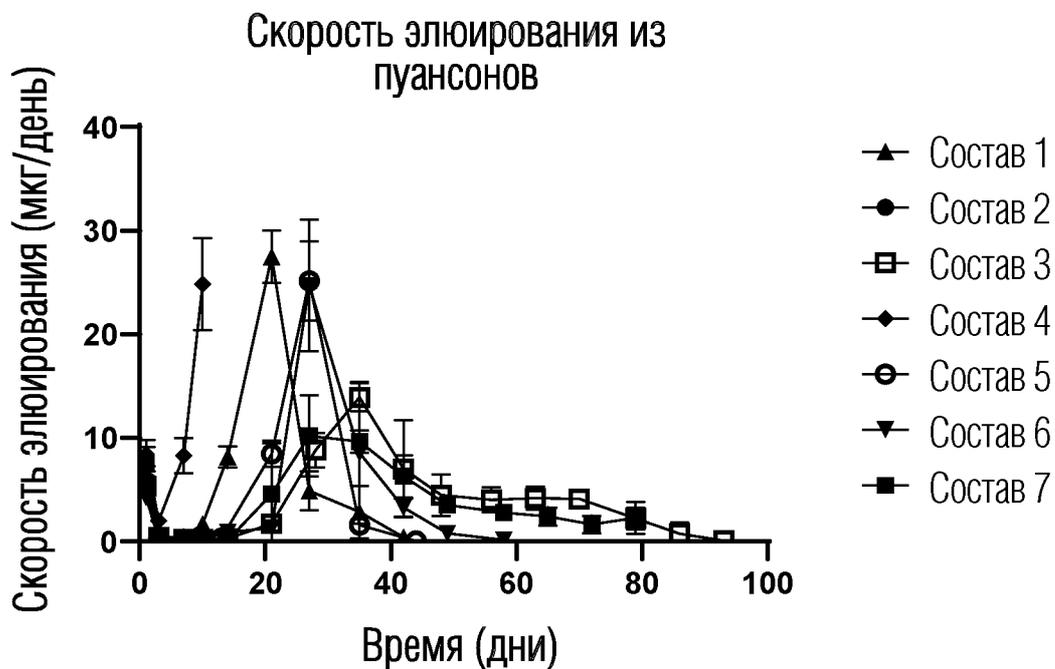


или его фармацевтически приемлемую соль, где концентрация соединения в биоразлагаемом полимере составляет от около 45% мас/мас; и биоразлагаемый полимер содержит RG503, RG502 и RG753S в соотношении около 20%:около 20%:около 60%.

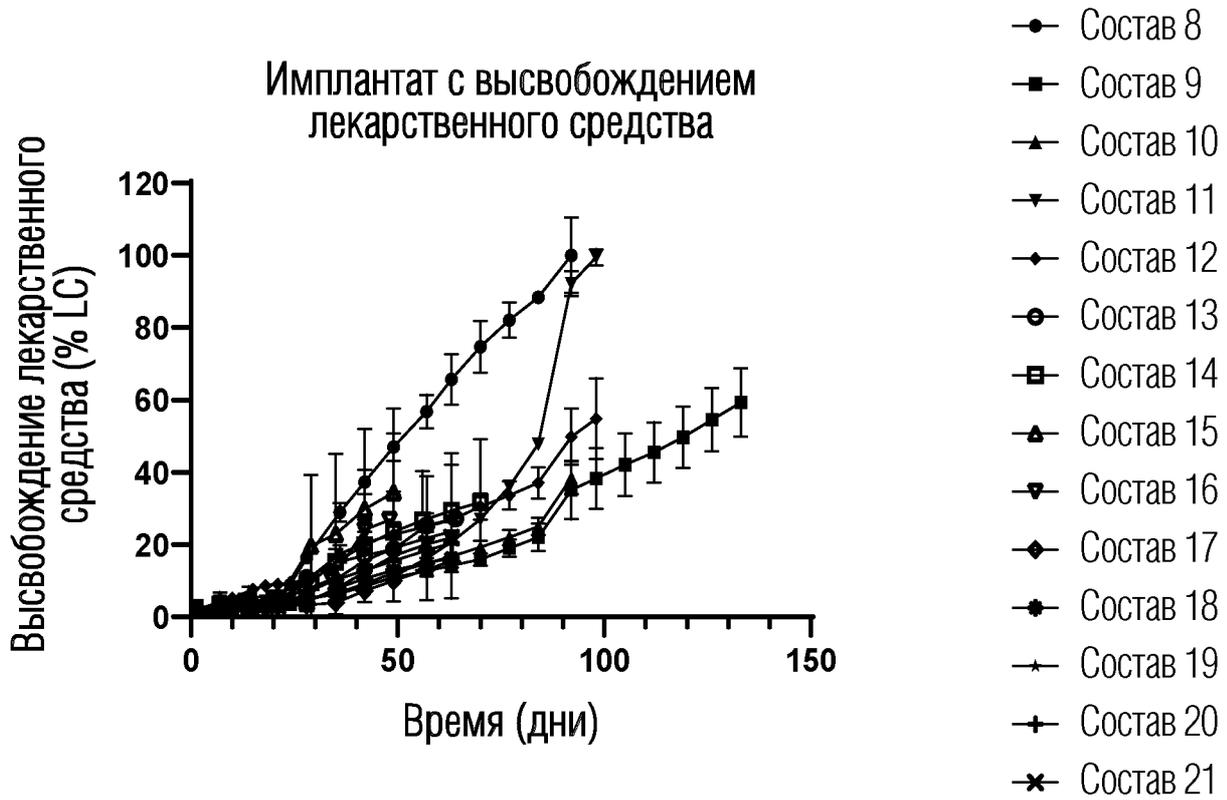
По доверенности



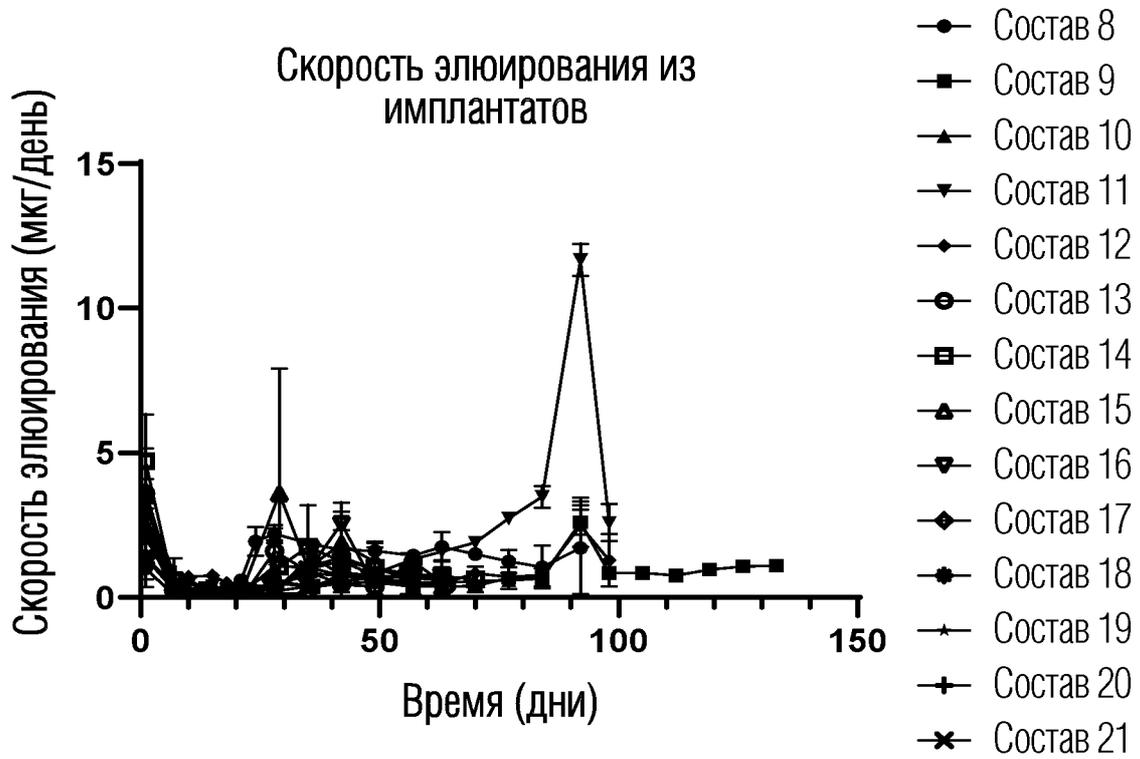
ФИГ. 1



ФИГ. 2

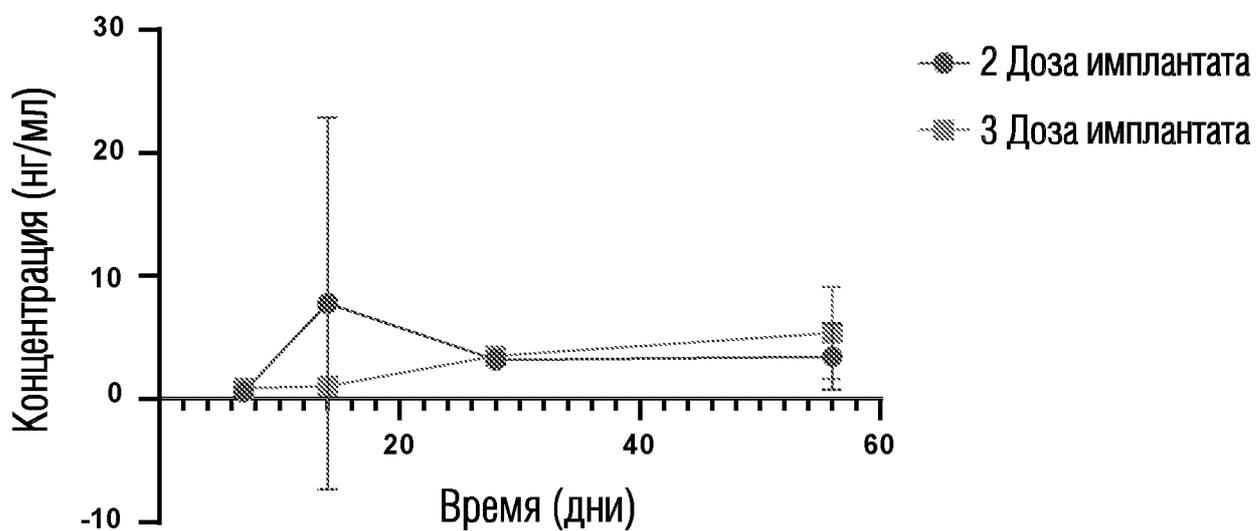


ФИГ. 3



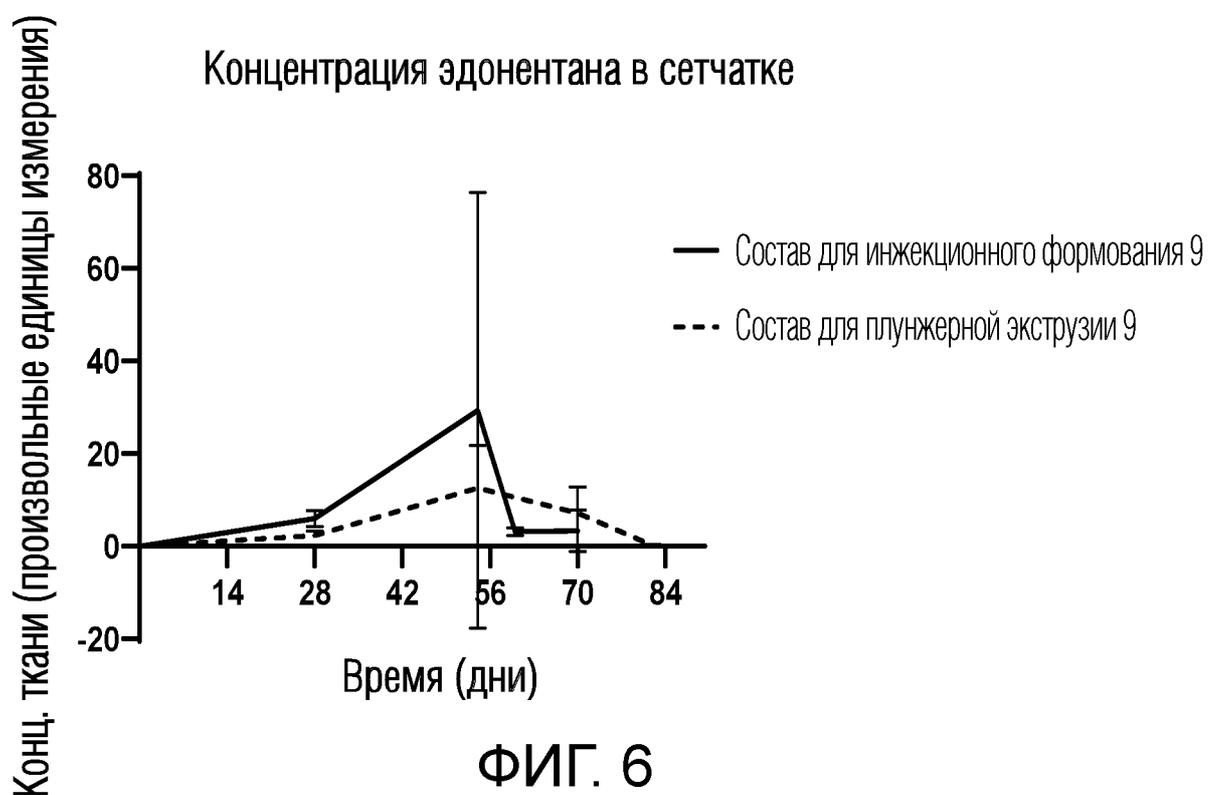
ФИГ. 4

Концентрация эдонентана в плазме крови



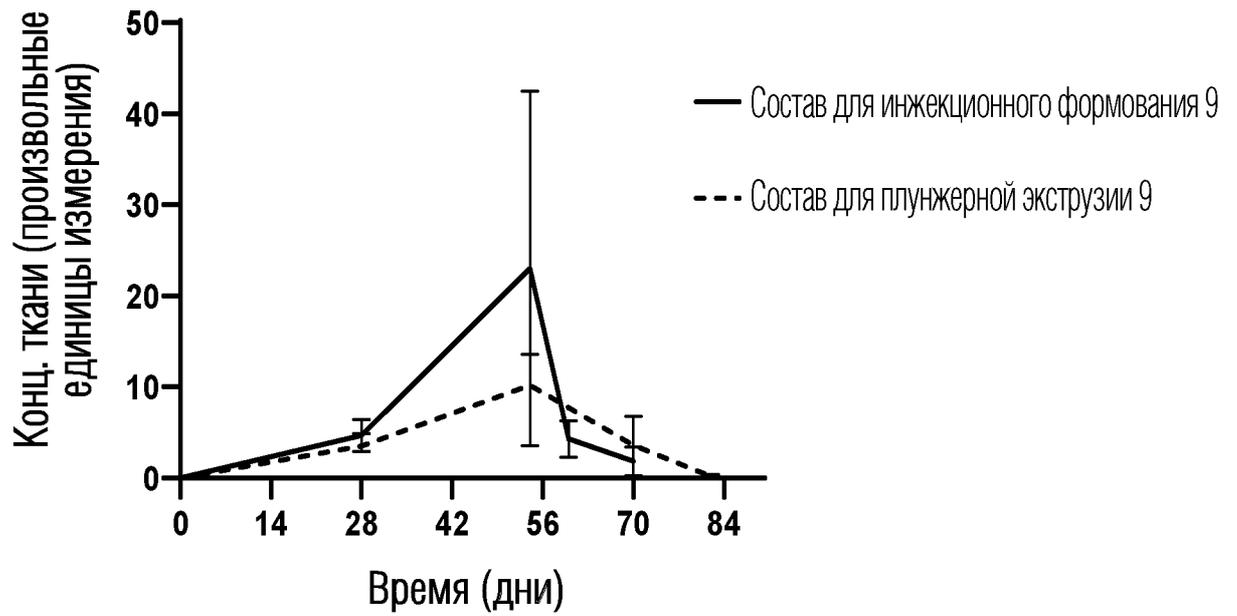
ФИГ. 5

Концентрация эдонентана в сетчатке

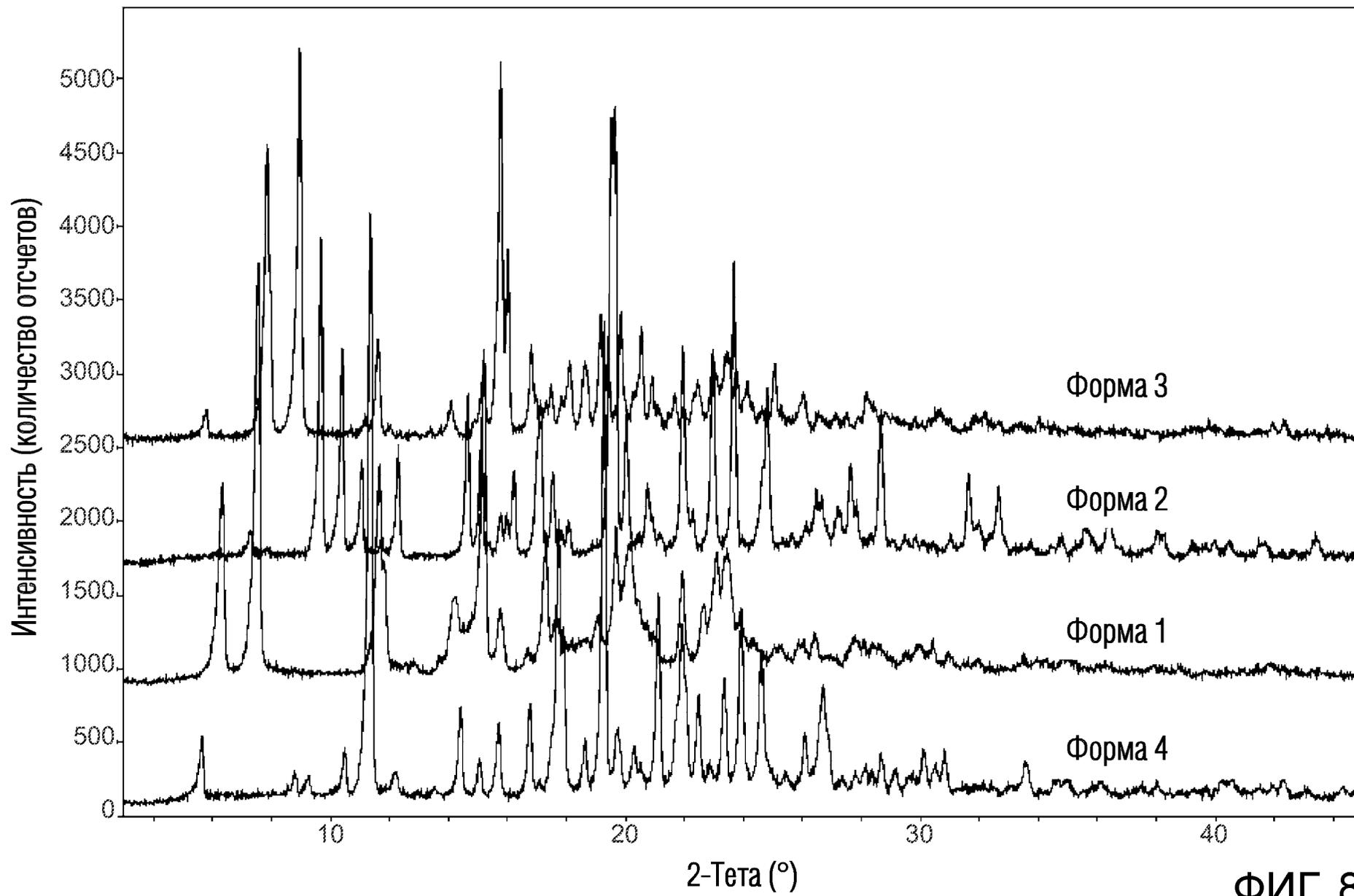


ФИГ. 6

Концентрация эдонентана в RPE/
сосудистой оболочке



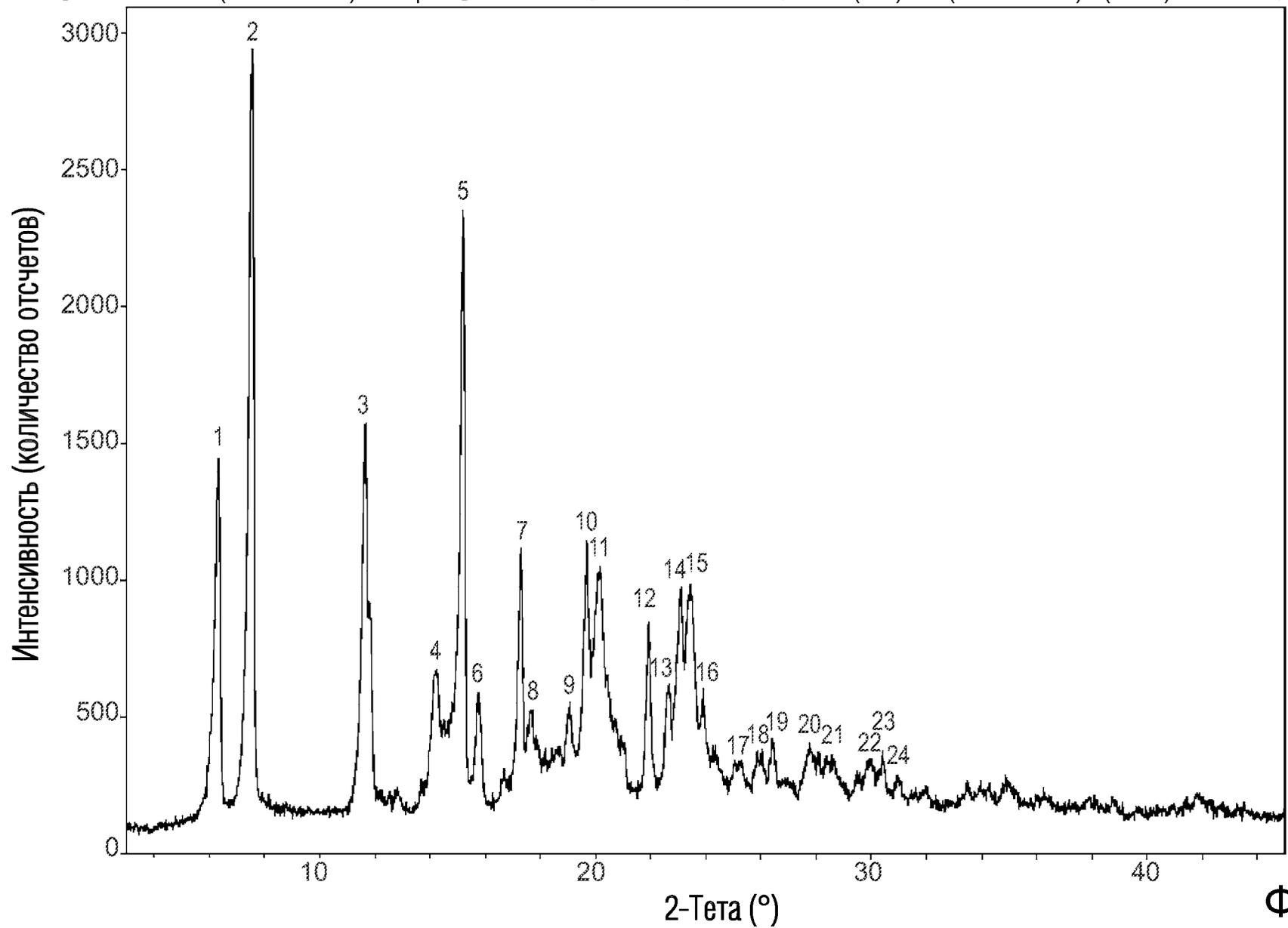
ФИГ. 7



6/16

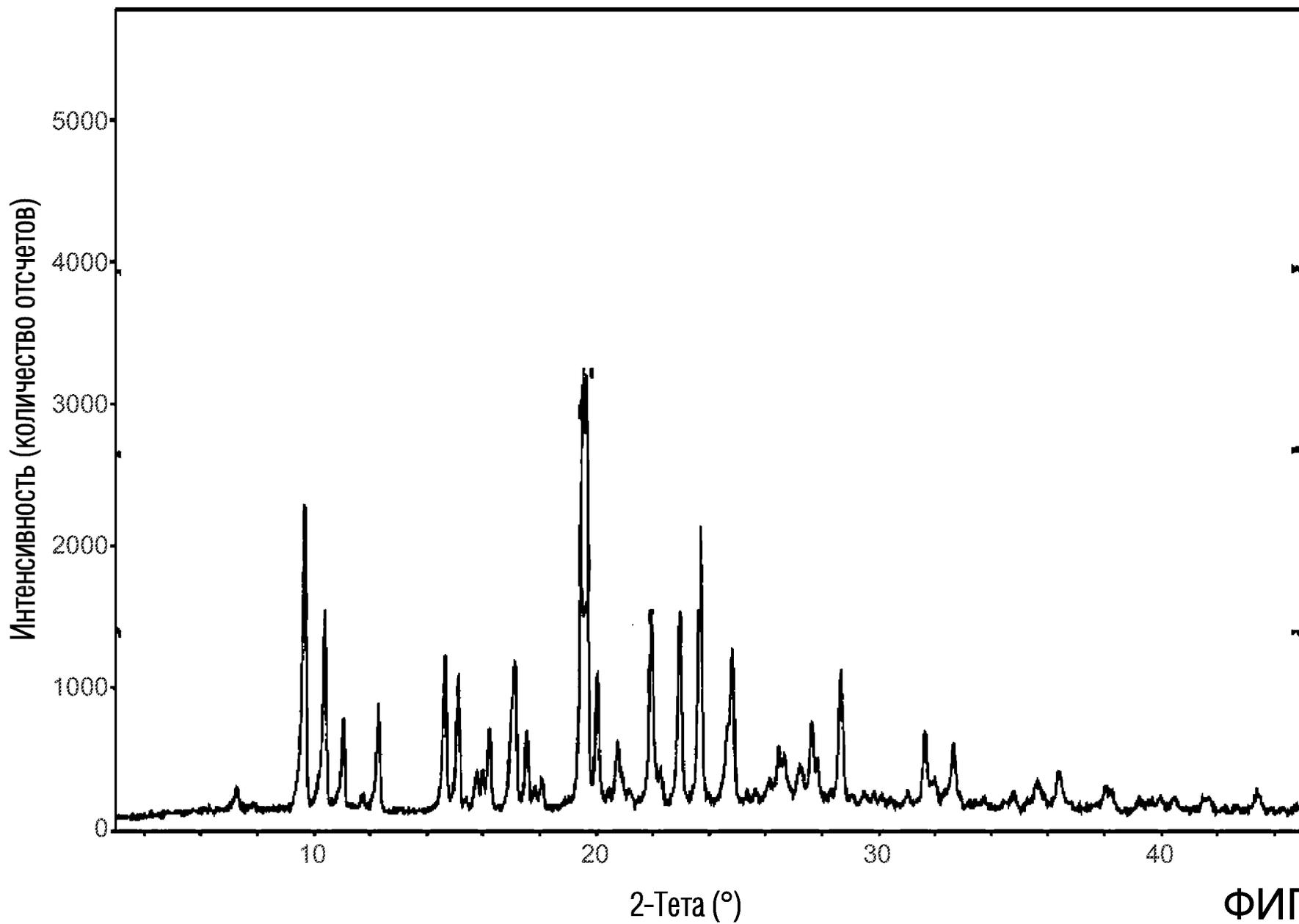
ФИГ. 8

[20191216021(P501 -1С-3).необраб.]. СКАН: 3.0/44.9933/0.01973/24.78(сек). Cu(40кВ.40мА). I(макс)=2947. 12/16/19 16:07



ФИГ. 9

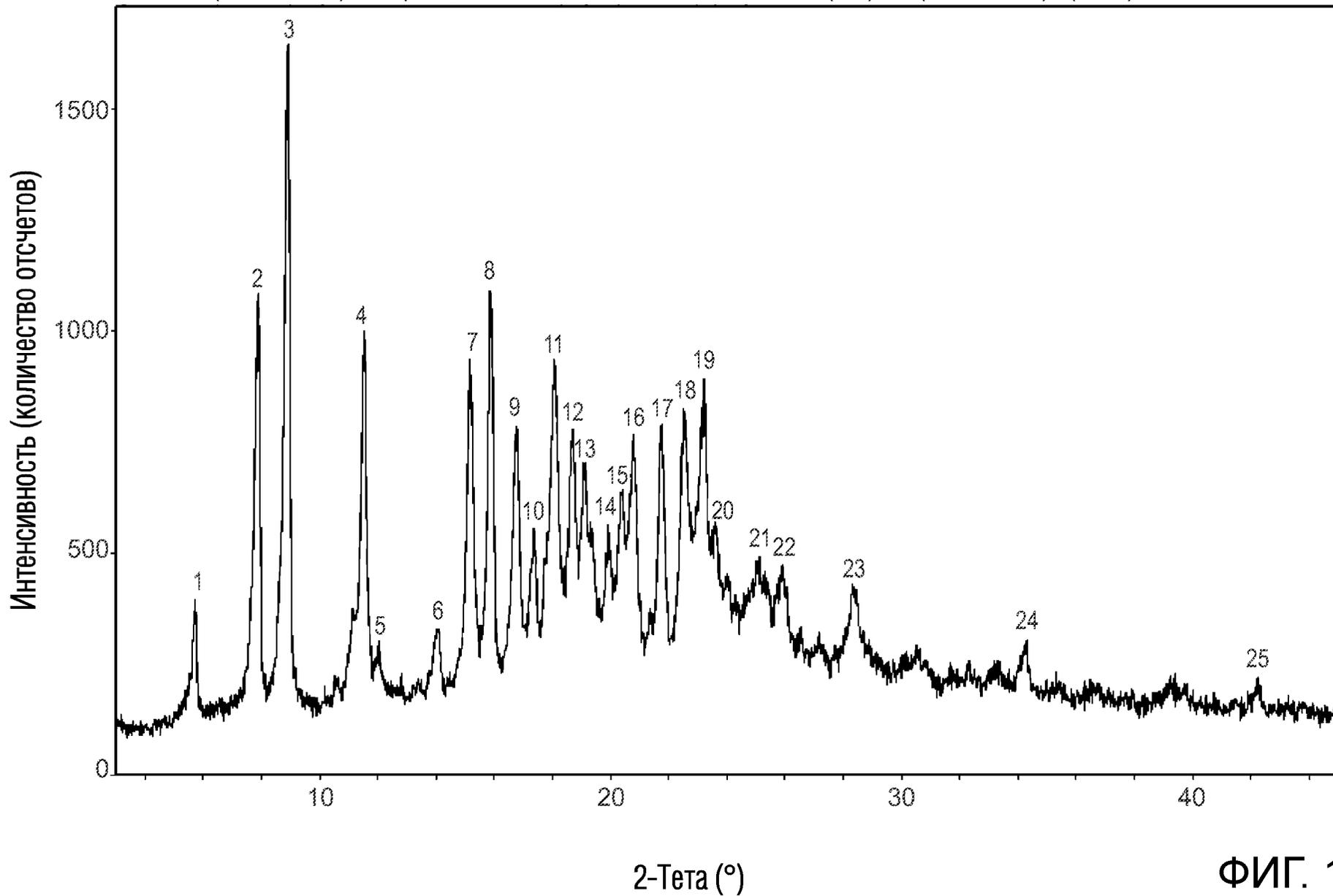
7/16



8/16

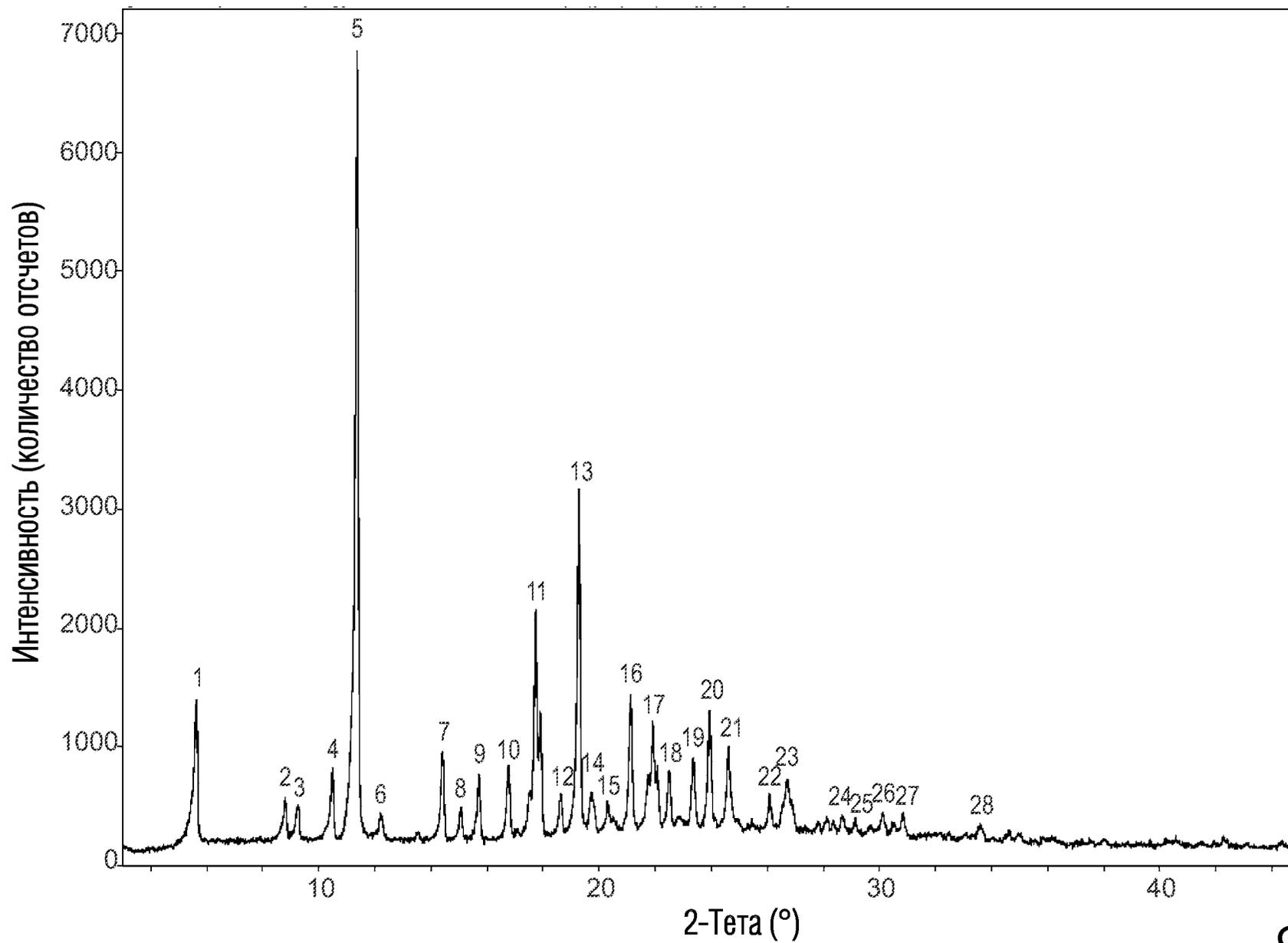
ФИГ. 10

[20191216022(P501 -1D-4).необраб.]. СКАН: 3.0/44.9933/0.01973/24.78(сек). Cu(40кВ.40мА). I(макс)=1650. 12/16/19 16:16



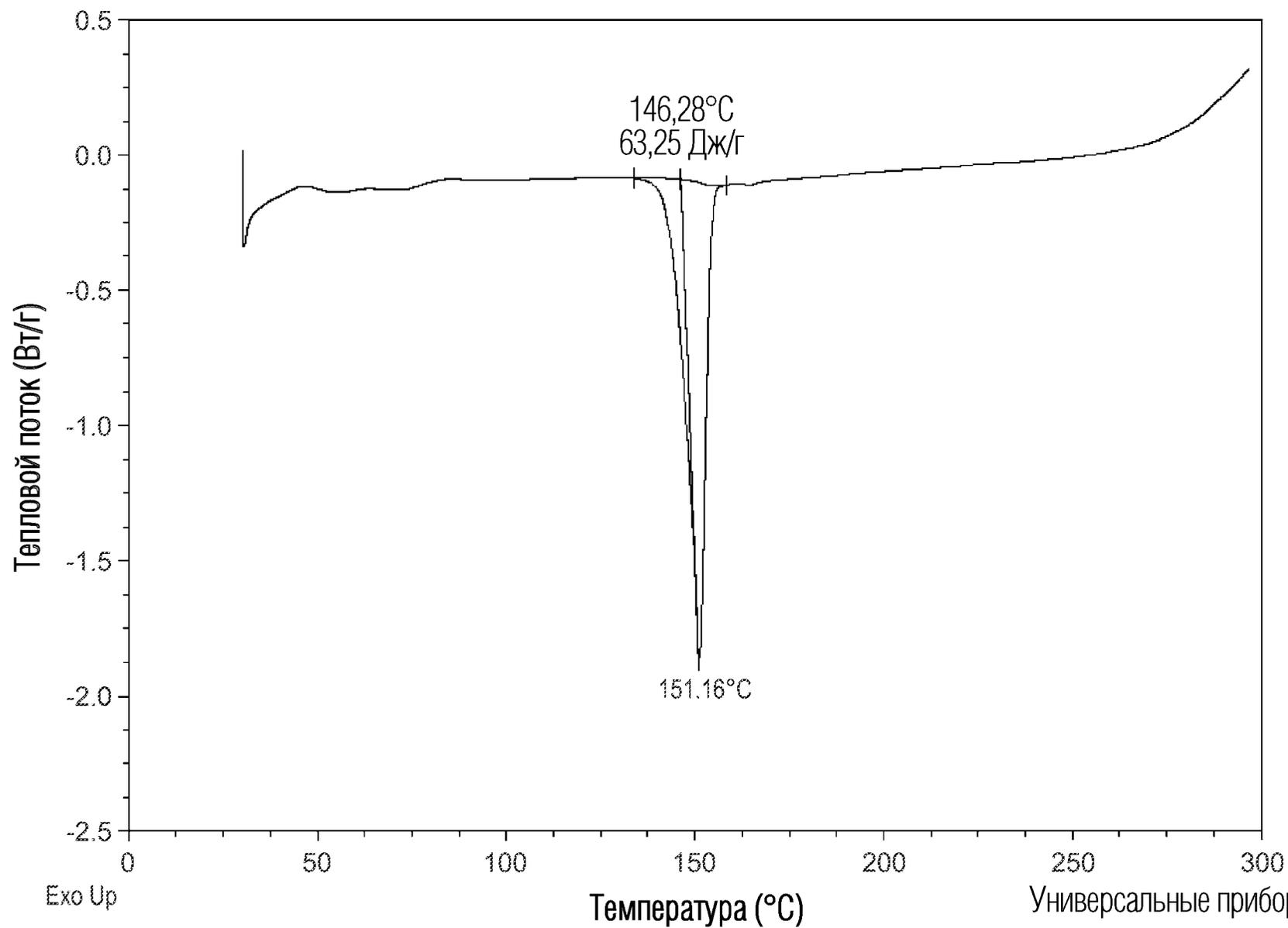
9/16

ФИГ. 11



10/16

ФИГ. 12

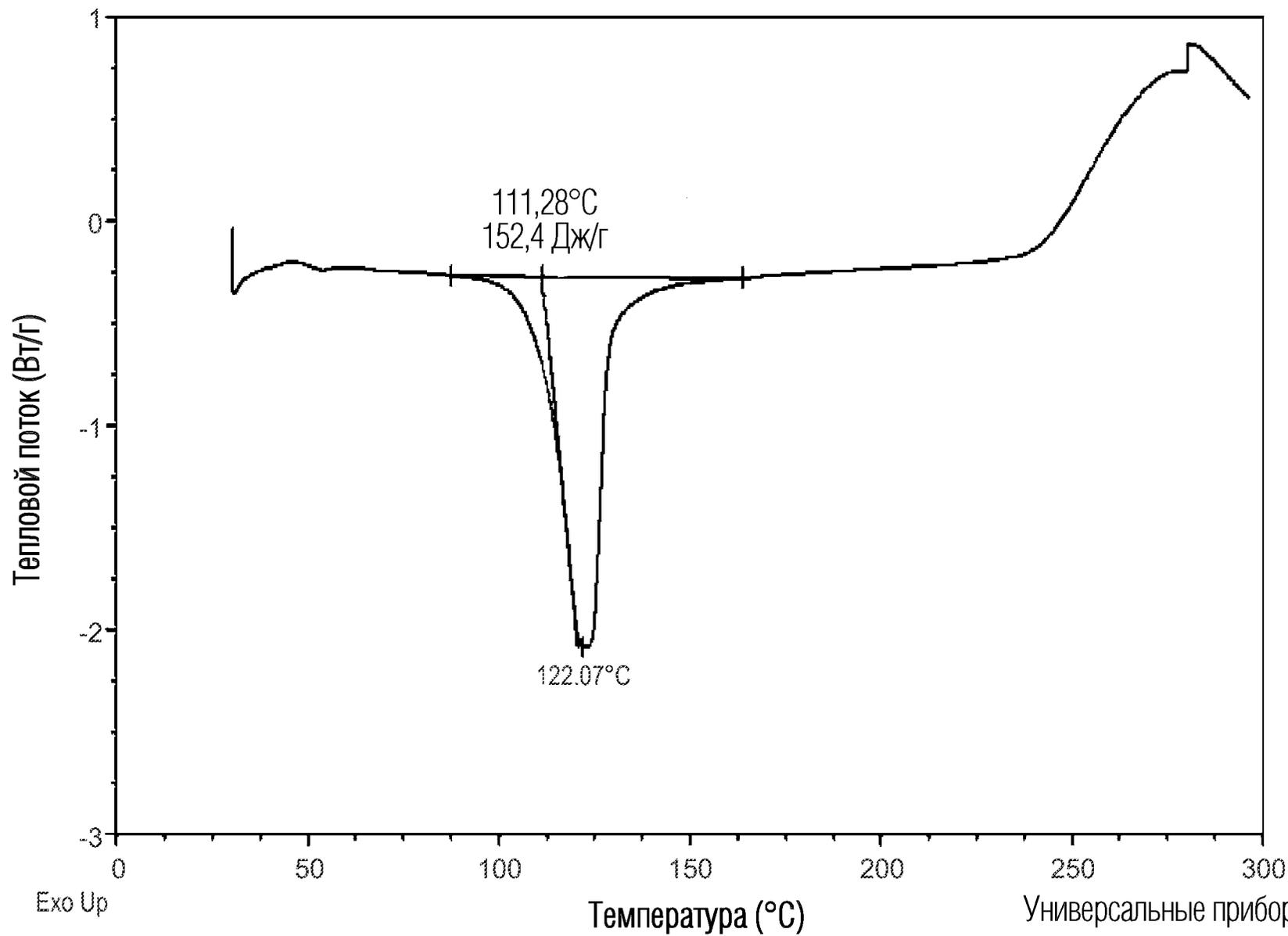


Exo Up

Универсальные приборы V4.5A TA

11/16

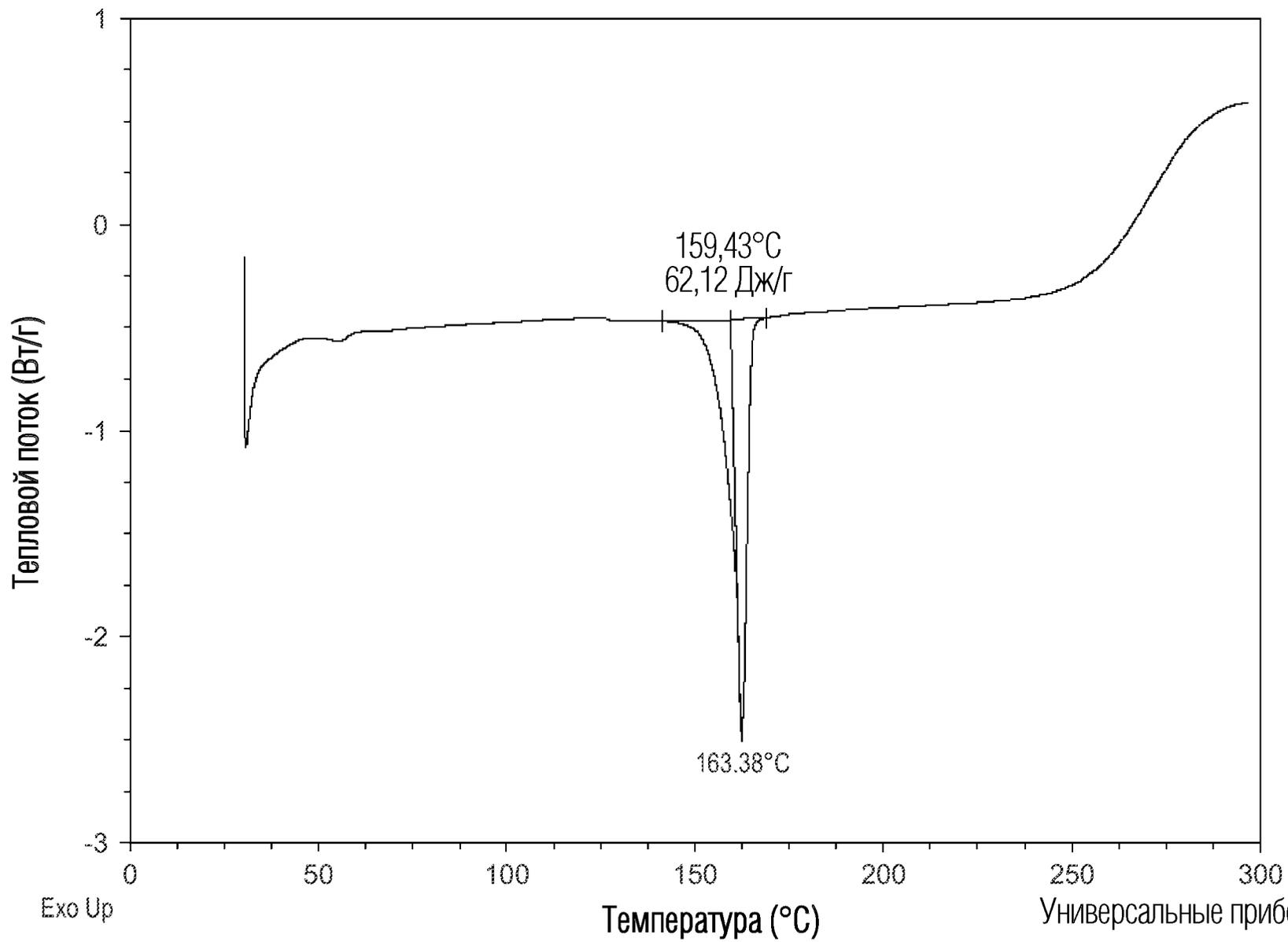
ФИГ. 13



12/16

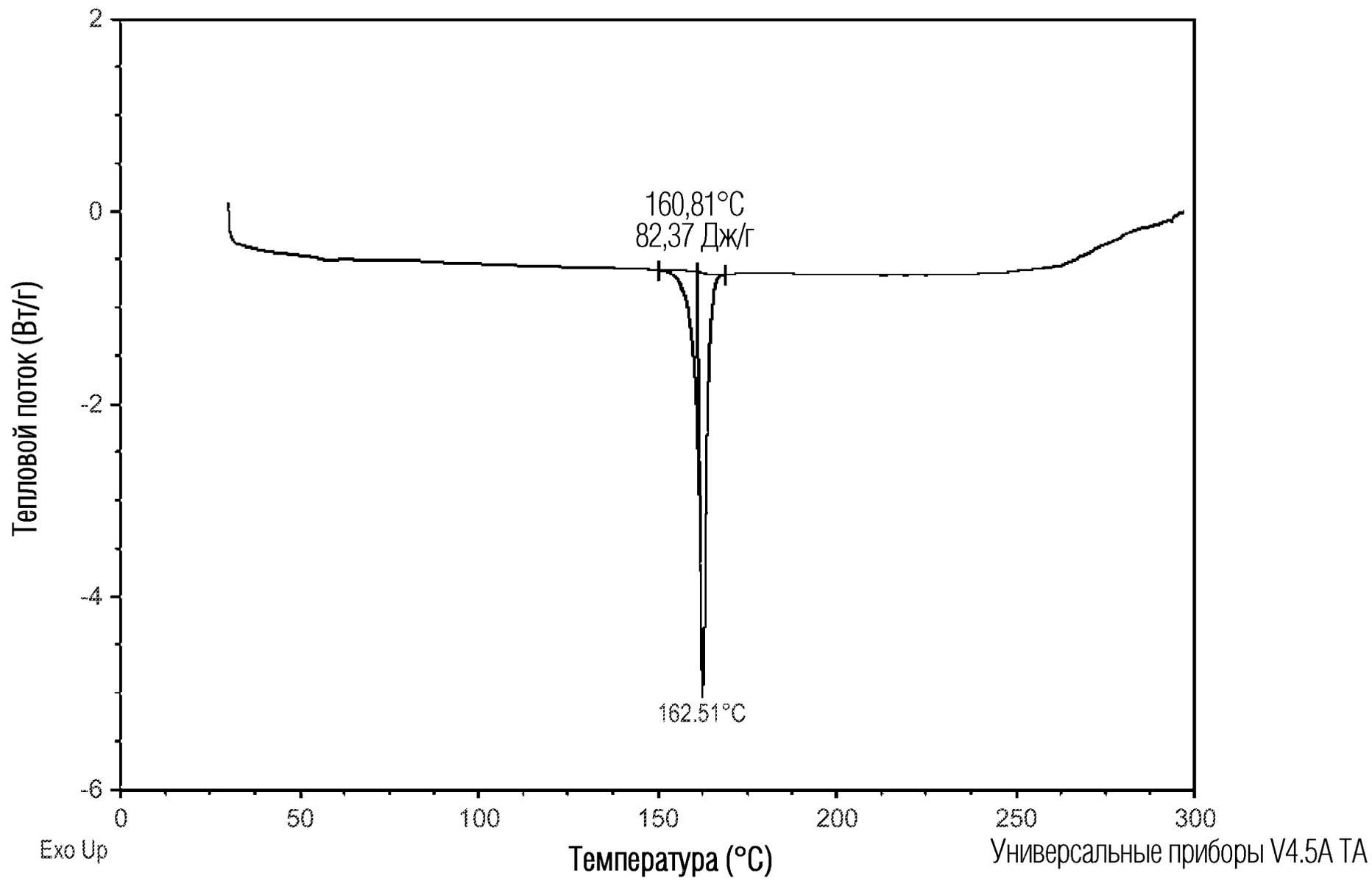
Универсальные приборы V4.5A TA

ФИГ. 14



13/16

ФИГ. 15



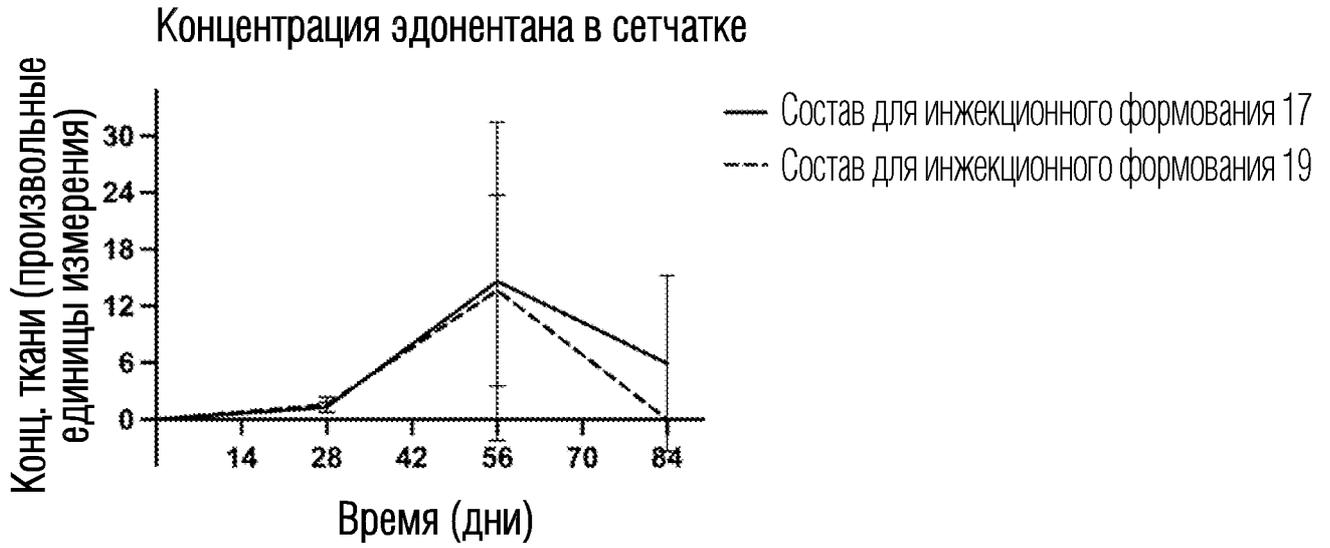
14/16

ФИГ. 16

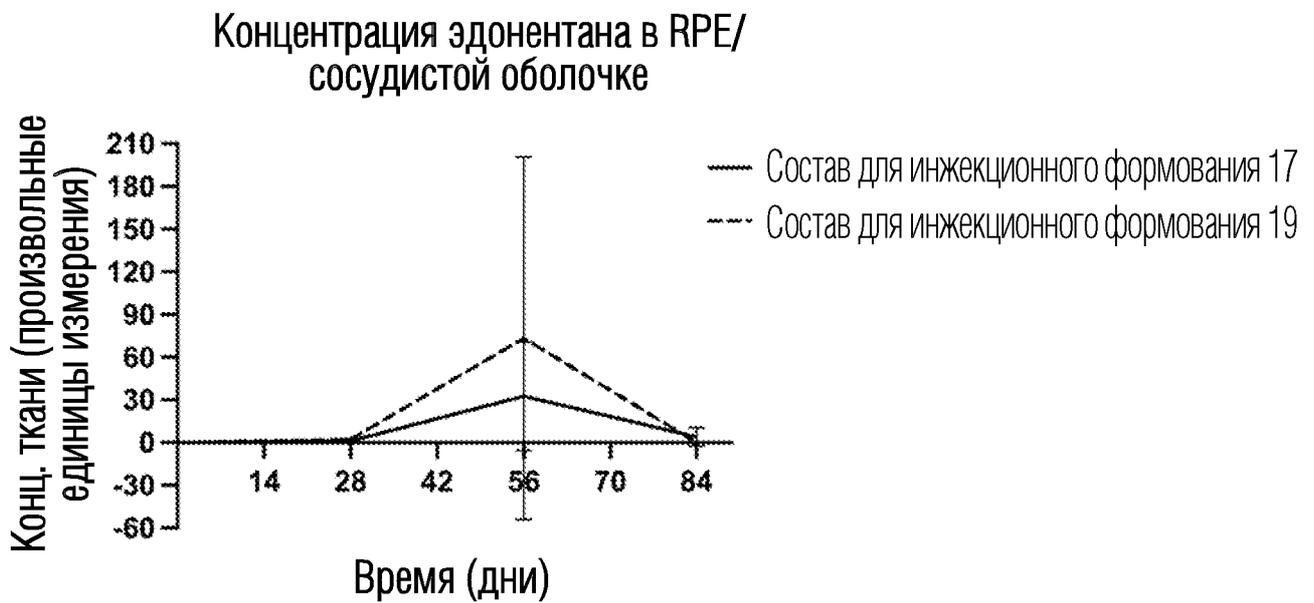
15/16

СКАН: 3.0/44.9933/0.01973/24.78(сек), Cu(40кВ,40мА), I(макс)=6860,04/10/20 10:20							
ПИК: 35-Pts/Параболический фильтр, Порог=3.0, Порог.знач.=0.1%, BG=3/1.0, Пик-Острие=Вершина							
ПРИМЕЧАНИЕ: Интенс.=Кол-во отсчетов, 2Т(0)=0.0(°), Длина волны для выч. d-интер.= 1.54056А(Cu/K-Альфа1)							
#	2-Тета	d(А)	Высота	I%	Площадь	I%	FWHM
1	5.641	15.6528	1393	20.3	13553	24.5	0.187
2	8.803	10.0363	563	8.2	3809	6.9	0.180
3	9.256	9.5470	504	7.3	2976	5.4	0.169
4	10.494	8.4231	818	11.9	4742	8.6	0.134
5	11.367	7.7780	6860	100.0	55374	100.0	0.140
6	12.198	7.2497	434	6.3	1350	2.4	0.117
7	14.408	6.1424	951	13.9	6234	11.3	0.141
8	15.072	5.8734	484	7.1	1747	3.2	0.110
9	15.710	5.6362	764	11.1	4042	7.3	0.124
10	16.773	5.2814	839	12.2	3958	7.1	0.113
11	17.739	4.9959	2150	31.3	20631	37.3	0.183
12	18.629	4.7591	595	8.7	1999	3.6	0.109
13	19.280	4.5999	3173	46.3	23625	42.7	0.137
14	19.733	4.4952	608	8.9	3384	6.1	0.180
15	20.295	4.3721	536	7.8	2106	3.8	0.151
16	21.132	4.2006	1439	21.0	8311	15.0	0.124
17	21.907	4.0538	1206	17.6	11523	20.8	0.222
18	22.495	3.9493	795	11.6	3003	5.4	0.112
19	23.365	3.8041	903	13.2	4778	8.6	0.141
20	23.938	3.7143	1304	19.0	7676	13.9	0.133
21	24.624	3.6123	995	14.5	7730	14.0	0.189
22	26.073	3.4148	595	8.7	2572	4.6	0.146
23	26.718	3.3338	722	10.5	7595	13.7	0.294
24	28.674	3.1107	412	6.0	1069	1.9	0.142
25	29.141	3.0619	398	5.8	754	1.4	0.098
26	30.115	2.9650	440	6.4	3479	6.3	0.309
27	30.841	2.8969	437	6.4	1605	2.9	0.152
28	33.588	2.6660	345	5.0	2082	3.8	0.259

ФИГ. 17



ФИГ. 18



ФИГ. 19