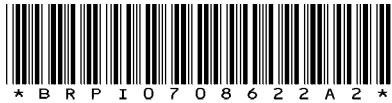




República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI0708622-9 A2



* B R P I 0 7 0 8 6 2 2 A 2 *

(22) Data de Depósito: 07/03/2007
(43) Data da Publicação: 07/06/2011
(RPI 2109)

(51) Int.CI.:
A61K 9/16 2006.01
A61P 27/02 2006.01

(54) Título: TERAPIA OCULAR USANDO AGENTES QUE ATIVAM A SIRTUINA

(30) Prioridade Unionista: 08/03/2006 US 11/371,117

(73) Titular(es): Allergan, INC

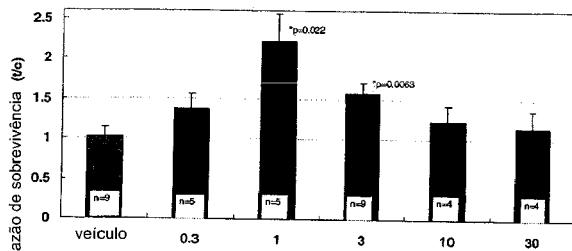
(72) Inventor(es): Elizabeth Wolde Mussie, Fabien J. Schweighoffer, John E. Donello, Rong Yang

(74) Procurador(es): Dannemann ,Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007063454 de 07/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/103960 de 13/09/2007

(57) Resumo: TERAPIA OCULAR USANDO AGENTES QUE ATIVAM A SIRTUINA. As composições oftalmicamente terapêuticas, tais como os sistemas de liberação de fármacos poliméricos, incluem um componente terapêutico que inclui um agente que ativa a sirtuina, tal como o resveratrol, o qual, com a liberação para o segmento posterior de um olho de um mamífero, trata as condições oculares. Os métodos de preparar e usar as presentes composições são também descritos.





PI0708622-9

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "TERAPIA OCULAR USANDO AGENTES QUE ATIVAM A SIRTUINA".

por John Donello, Rong Yang, Elizabeth WoldeMussie, e Fabien Schweighoffer

5 CAMPO DA INVENÇÃO

A presente invenção refere-se, em geral, às composições oftálmicas terapeuticamente efetivas, e aos métodos de preparar e utilizar tais composições. Mais particularmente, a presente invenção refere-se ao uso de um ou mais agentes que ativam a sirtuina, tais como o resveratrol, para tratar diversas condições oculares nos mamíferos.

10 ANTECEDENTES

O olho do mamífero é um órgão complexo compreendendo uma cobertura externa que inclui a esclera (a parte branca dura do exterior do olho) e a córnea (a parte externa transparente que cobre a pupila e a íris).

15 Em uma secção transversal do meio, a partir do anterior para o posterior, o olho compreende componentes que incluem, sem limitação, a córnea, a câmara anterior (um componente oco enchido com um fluido claro, aquoso, chamado o humor aquoso e delimitado pela córnea na frente e pelo cristalino na direção posterior), a íris (um componente similar a uma cortina que pode 20 abrir-se e fechar-se em resposta à luz ambiente), o cristalino, a câmara posterior (enchida com um fluido viscoso chamado o humor vítreo), a retina (o revestimento mais profundo do fundo do olho e compreendendo neurônios sensíveis à luz), a coróide (uma camada intermediária que fornece vasos sanguíneos para as células do olho), e a esclera. A câmara posterior compreende aproximadamente 2/3 do volume interno do olho, enquanto que a câmara anterior e os seus componentes associados (cristalino, íris etc.) 25 compreendem cerca de 1/3 do volume interno do olho.

A terapia oftálmica é tipicamente efetuada administrando topicalmente composições, tais como colírios, à superfície externa do olho. Entretanto, a distribuição de agentes terapêuticos para o interior ou o fundo do olho, ou mesmo as partes internas da córnea, apresenta desafios únicos. Estão disponíveis fármacos que podem ser usados para tratar doenças do

segmento posterior do olho, incluindo patologias da esclera posterior, do trato uveal (localizado na camada vascular do meio do olho, constituindo a íris, o corpo ciliar, e as coróides), do vítreo, da coróide, da retina, e da cabeça do nervo óptico (ONH).

5 Entretanto, um fator limitante principal no uso efetivo de tais agentes é a distribuição do agente para o tecido afetado. A urgência em desenvolver tais métodos pode ser deduzida a partir do fato que as causas principais da deterioração da visão e da cegueira são as condições ligadas ao segmento posterior do olho. Estas condições incluem, sem limitação, as
10 doenças degenerativas oculares relacionadas à idade, tais como a degeneração macular relacionada à idade (ARMD), a vitreorretinopatia proliferativa (PVR), a condição ocular retinal, o dano retinal, o edema macular diabético (DME), e a endoftalmite. O glaucoma, que é frequentemente considerado como uma condição da câmara anterior que afeta o fluxo (e, desse modo, a
15 pressão intra-ocular (IOP)) do humor aquoso, também tem um componente do segmento posterior; de fato, certas formas de glaucoma não são caracterizadas por alta IOP, porém principalmente pela degeneração retinal sozinha.

Assim, permanece uma necessidade por novos métodos e sistemas de distribuição para administrar agentes neuroprotetores a um paciente, para tratar as condições oftálmicas.
20

RESUMO

A presente invenção refere-se, em geral, ao tratamento de condições ou doenças oculares ou oftálmicas, e refere-se, particularmente, ao tratamento de condições oculares via administração ocular de um ou mais agentes que ativam a sirtuina ao olho ou aos olhos de um paciente. A administração ocular do agente ou dos agentes que ativam a sirtuina pode proporcionar um efeito protetor para as células ganglionares da retina, bem como outros tipos de células oculares. A administração de tais agentes pode tratar, com êxito, uma ou mais condições oftálmicas que envolvam a neurodegeneração e outras condições degenerativas das células, conforme discutido neste documento.
25
30

Assim, a presente invenção inclui composições oftalmicamente

- compatíveis ou oftalmicamente aceitáveis, as quais compreendem um ou mais agentes que ativam a sirtuina. Tais composições podem estar em qualquer forma adequada para a administração ocular. Por exemplo, as composições podem ser adequadas para a administração intra-ocular. Tais composições intra-oculares podem ser administradas ao olho sem afetar negativamente as propriedades do olho, tais como as propriedades ópticas ou as propriedades fisiológicas do olho. Em certas modalidades, as composições são composições intravítreas, ou seja, composições adequadas para a administração intravítreia. As composições podem ser composições líquidas, semi-sólidas, ou sólidas, conforme discutido neste documento. A presente invenção também inclui os métodos de preparar tais composições, e os métodos de utilizar tais composições. Por exemplo, a presente invenção inclui os métodos de tratar uma condição oftálmica por administração das composições contendo o agente que ativa a sirtuina a um olho de um paciente, ou o uso das presentes composições no tratamento de uma ou mais condições oftálmicas. Além disso, a presente invenção inclui o uso de um agente que ativa a sirtuina na manufatura de um medicamento, tal como as presentes composições, para o tratamento de uma condição oftálmica, conforme discutido neste documento.
- Em pelo menos uma modalidade, as presentes composições são implantes. Os presentes implantes compreendem uma quantidade efetiva de um agente que ativa a sirtuina para tratar uma condição oftálmica. Os implantes podem liberar o agente que ativa a sirtuina em uma quantidade terapeuticamente efetiva, tal como uma quantidade neuroprotetora, por períodos prolongados de tempo, tais como por pelo menos uma semana, pelo menos um mês, pelo menos seis meses, ou mesmo por pelo menos um ano após a colocação em um olho de um paciente que necessite do tratamento. Em uma modalidade, o implante compreende uma quantidade efetiva de resveratrol, seus sais, ou suas misturas. Desse modo, um implante intra-ocular pode compreender um agente que ativa a sirtuina, tal como um Agente que ativa a sirtuina; e uma matriz de polímero biodesgastável que libera o agente que ativa a sirtuina em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma

quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho.

Em uma modalidade, um método de preparar um implante intra-ocular compreende extrudar uma mistura de um agente que ativa a sirtuina e 5 um componente de polímero biodesgastável, para formar um material biodesgastável que se biodegrada ou biodesgasta em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho.

10 Em uma modalidade, um método de tratar uma condição ocular compreende colocar um implante intra-ocular biodesgastável em um olho de um indivíduo, o implante compreendendo um agente que ativa a sirtuina e uma matriz de polímero biodesgastável, onde o implante degrada-se ou desgasta-se em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quanti-
15 dade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, efetiva para tratar a condição ocular do indivíduo.

As outras modalidades incluem as composições não sólidas que compreendem um ou mais agentes que ativam a sirtuina. Por exemplo, uma composição viscosa, adequada para a administração intravítreia, pode compreender um agente que ativa a sirtuina. Uma modalidade pode ser uma composição que compreende o ácido hialurônico e um agente que ativa a sirtuina, tal como o resveratrol. As outras modalidades podem incluir as composições líquidas, e ainda outras modalidades podem incluir as composições que se solidificam quando colocadas no olho. Os métodos de preparar e utilizar estas composições são também incluídos pela presente invenção.
25

As presentes composições e métodos podem ser praticados para tratar uma condição do segmento-posterior do olho de um mamífero, tal como uma condição selecionada a partir do grupo que consiste em edema macular, degeneração macular a seco e a úmido, neovascularização coróide, retinopatia diabética, neurorretinopatia macular aguda, coriorretinopatia serosa central, edema macular cistóide, e edema macular diabético, uveíte,
30

retinite, coroidite, epiteliopatia pigmentar placóide multifocal aguda, doença de Behcet, retinocoroidopatia do chumbo de caça, sífilis, lyme, tuberculose, toxoplasmose, uveíte intermediária (pars planitis), coroidite multifocal, síndrome do ponto branco passageiro múltiplo (mewds), sarcoidose ocular, esclerite posterior, coroidite serpiginosa, síndrome da fibrose e uveíte subretinal, síndrome de Vogt-Koyanagi e Harada, doença oclusiva arterial retinal, uveíte anterior, oclusão da veia retinal, oclusão da veia retinal central, coagulopatia intravascular disseminada, oclusão do ramo da veia retinal, alterações hipertensivas do fundo, síndrome isquêmica ocular, microaneurismas arteriais da retina, doença de Coat, telangiectasia parafóvea, oclusão da veia hemirretinal, papiloflebite, oclusão da artéria retinal central, oclusão do ramo da artéria retinal, doença da artéria carótida (CAD), angiite do ramo gelado, retinopatia falciforme, estrias angioides, vitreorretinopatia exsudativa familiar, e a doença de Eales, condições traumáticas/cirúrgicas, tais como oftalmia simpática, doença retinal uveítica, descolamento retinal, trauma, fotoagulação, hipoperfusão durante a cirurgia, retinopatia por radiação, e retinopatia por transplante de medula óssea; retinopatia vítreo proliferativa e membranas epirretinianas, e retinopatia diabética proliferativa; distúrbios infecciosos, tais como histoplasmose ocular, toxocariase ocular, síndrome da histoplasmose ocular presumida (POHS), endoftalmite, toxoplasmose, doenças da retina associadas com infecção por HIV, doença coróide associada com infecção por HIV, doença uveítica associada com infecção por HIV, retinite viral, necrose retinal aguda, necrose retinal externa progressiva, doenças retinais fúngicas, sífilis ocular, tuberculose ocular, neurorretinite subaguda unilateral difusa, e miíase; distúrbios genéticos, tais como retinite pigmentosa, distúrbios sistêmicos com distrofias retinais associadas, cegueira noturna estacionária congênita, distrofias dos cones, doença de Stargardt e fundus flavimaculatus, doença de Best, distrofia de padrão do epitélio pigmentado retinal, retinosquise ligada ao X, distrofia do fundo de Sorsby, maculopatia concêntrica benigna, distrofia cristalina de Bietti, e pseudoxantoma elástico; lacerações/buracos da retina, tais como descolamento da retina, buraco macular, e laceração retinal gigante; tumores, tais como doença retinal associa-

da com tumores, hipertrofia congênita do epitélio pigmentado retinal, melanoma uveal posterior, hemangioma coróide, osteoma coróide, metástase coróide, hamartoma combinada da retina e do epitélio pigmentado retinal, retinoblastoma, tumores vasoproliferativos do fundo ocular, astrocitoma retinal, e tumores linfoides intra-oculares; coroidopatia interna puntiforme, epitelioipatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda, degeneração retinal miótica, epitelite pigmentar retinal aguda, retinite pigmentosa, retinopatia vítreo proliferativa (PVR), degeneração macular relacionada à idade (ARMD), retinopatia diabética, edema macular diabético, descolamento da retina, laceração retinal, uveíte, retinite por citomegalovírus e glaucoma, que compreende administrar ao segmento posterior do olho uma composição comprendendo um agente que ativa a SIRT1 em um veículo oftalmicamente efetivo. As condições tratadas com as presentes composições e métodos podem ser condições oftálmicas que envolvam a degeneração ocular, tal como a neurodegeneração das células ganglionares da retina.

As composições são administradas ao olho usando qualquer técnica adequada. Por exemplo, as composições podem ser injetadas no olho ou podem ser colocadas cirurgicamente no olho. Por exemplo, um implante pode ser colocado no olho usando um trocarte ou instrumento similar.

As composições distribuem quantidades terapeuticamente efetivas dos agentes que ativam a sirtuina por períodos prolongados de tempo. Os efeitos terapêuticos incluem o alívio ou a redução de um ou mais sintomas associados com a condição ou as condições oftálmicas.

Toda característica descrita neste documento, e cada combinação de duas ou mais de tais características, está incluída no escopo da presente invenção, desde que as características incluídas em tal combinação não sejam mutuamente inconsistentes. Além disso, qualquer característica ou combinação de características pode ser especificamente excluída de qualquer modalidade da presente invenção.

Os aspectos e as vantagens adicionais da presente invenção são descritos na descrição, no desenho, e nas reivindicações a seguir.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A FIG. 1 é um gráfico da razão de sobrevivência das células ganglionares da retina (tratadas/controle) como uma função da dose de resveratrol administrada a pacientes com lesão do nervo óptico.

DESCRICAÇÃO

5 Inventaram-se composições e métodos terapêuticos novos. As presentes composições e métodos proporcionam quantidades terapeuticamente efetivas de um ou mais agentes que ativam a sirtuina para um olho de um paciente. As composições podem liberar ou distribuir quantidades terapeuticamente efetivas, tais como quantidades neuroprotetoras, do agente que ativa a sirtuina para o olho, por períodos prolongados de tempo, para proporcionar um efeito terapêutico desejado. De modo desejável, o agente que ativa a sirtuina é distribuído para a retina do olho, para proporcionar um efeito protetor para as células ganglionares da retina, entre outras. Assim, as presentes composições podem reduzir a degeneração das células da retina, 10 tal como as células ganglionares da retina, e, desse modo, tratar uma ou mais condições oftálmicas.

15

As presentes composições incluem os implantes intra-oculares, os quais podem incluir um componente biodegradável, um componente não-biodegradável, e combinações deles, bem como composições líquidas e semi-sólidas.

20 Em uma modalidade, um implante intra-ocular comprehende uma matriz de polímero biodegradável. A matriz de polímero biodegradável é um tipo de um componente que prolonga a liberação do fármaco. A matriz de polímero biodegradável é efetiva na formação de um implante intra-ocular biodegradável. O implante intra-ocular biodegradável comprehende um agente que ativa a sirtuina associado com a matriz de polímero biodegradável. O agente que ativa a sirtuina pode ser disperso dentro da matriz de polímero biodesgastável. A matriz se degrada em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina por um tempo maior do que cerca de uma semana (ou um mês, ou qualquer outro tempo adequado), a partir do tempo no qual o implante é colocado em uma região ocular ou um local ocular, tal como o vítreo de um olho. Por exemplo, onde o

agente que ativa a sirtuina for o resveratrol, a matriz pode liberar o resveratrol em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade terapeuticamente efetiva do resveratrol por um tempo de cerca de dois meses a cerca de seis meses.

5 As proteínas semelhantes às sirtuinias estão em uma família de enzimas produzidas por quase todas as formas de vida, de organismos de células únicas a plantas, até mamíferos. As sirtuinias (proteínas reguladoras de informações silenciosas) são frequentemente produzidas nas horas de estresse, tal como a fome. As sirtuinias atuam como enzimas protetoras para
10 proteger as células e reforçar a sobrevivência celular. Sirtuina é o nome da proteína da levedura original, a qual há somente uma na levedura, porém existem pelo menos seis proteínas homólogas nos mamíferos. Uma sirtuina encontrada na levedura, SIR2, torna-se ativada quando colocada sob estresse. A SIR2 aumenta a estabilidade do ácido desoxirribonucléico (DNA) e
15 acelera as restaurações celulares. A SIR2 também aumenta o período de vida total da célula. O homólogo humano, SIRT6, suprime o sistema de enzima de p53 normalmente envolvido na supressão do crescimento do tumor e na indução da morte celular (apoptose). Pela repressão da atividade de p53, a SIRT6 (e possivelmente também a SIRT1) pode impedir o envelhecimento prematuro e a apoptose normalmente causada quando o DNA celular é danificado ou pressionado, dando às células tempo suficiente para restaurar qualquer dano e evitando a morte celular desnecessária.
20

A presente invenção refere-se ao uso de agentes que ativam a sirtuina ou compostos que ativam a sirtuina (STACs), que são projetados
25 seletivamente para possuir a capacidade de serem direcionados para o tecido do segmento posterior do olho, ou que possuem a capacidade, quando administrados ao segmento posterior do olho, de penetrarem preferencialmente no, serem absorvidos pelo, e permanecerem dentro do, segmento posterior do olho, em comparação com o segmento anterior do olho. Mais
30 especificamente, a invenção é dirigida às composições oftálmicas e sistemas de distribuição de fármacos que proporcionam uma liberação prolongada do agente que ativa a sirtuina para o segmento posterior (ou tecido compreen-

dendo dentro do segmento posterior) de um olho ao qual são administrados os agentes, aos métodos de preparar e usar tais composições e sistemas, por exemplo, para tratar ou reduzir um ou mais sintomas de uma condição ocular, para aperfeiçoar ou manter a visão de um paciente.

5 Diversos metabólitos de plantas atuam como compostos que ativam a sirtuina (STACs). Uma variedade de polifenóis ativa os STACs, tal como o resveratrol, a queracetina (3,5,7,3',4'-pentaidroxiflavona), buteína (3,4,2',4'-tetraidroxicalcona), piceatanol (3,5,3',4'-tetraidróxi-trans-estilbeno), isoliquiritigenina (4,2',4'-triidroxicalcona), fisetina (3,7,3',4-tetraidroxiflavona),
10 outras flavonas, estilbenos, isoflavonas, catequinas, e taninas.

O resveratrol é encontrado nas cascas de uvas vermelhas não maduras, novas. O resveratrol é também encontrado em eucalipto, amendoins, uvas-do-monte, alguns pinheiros (p.ex., o pinheiro escocês e o pinheiro branco americano), sanguinária japonesa (hu zhang na China), sanguinária gigante, e diversas outras plantas. O resveratrol ocorre naturalmente em duas formas relacionadas, ou isômeros, trans-resveratrol (3,5,4'-triidróxi-trans-estilbeno) e cis-resveratrol.
15

O resveratrol pode ser obtido de modo comercial (tipicamente como o isômero trans, p.ex., da Sigma Chemical Company, St. Louis, Missouri nos Estados Unidos), ou ele pode ser isolado de fontes de plantas (tais como o vinho ou as cascas de uvas), ou ele pode ser sintetizado quimicamente. A síntese é tipicamente conduzida por uma reação de Wittig que liga dois fenóis substituídos, via uma ligação dupla do estireno, conforme descrita por Moreno-Manas e col. (1985) *Anal. Quim.* 81:157-61, e subsequentemente modificado por outras (Jeandet, e col. (1991) *Am. J. Enol. Vilic.* 42:41-46; Goldberg, e col. (1994) *Anal. Chem.* 66: 3959-63).

Em parte, a presente invenção é dirigida aos métodos de tratar uma variedade de condições do segmento posterior, incluindo (sem limitação): o edema macular cístico, o edema macular diabético, a retinopatia diabética, a uveíte, e a degeneração macular a úmido, pela administração de agentes que ativam a sirtuina, incluindo o resveratrol, para alvejar especificamente o tecido do segmento posterior do olho. Em outras modalidades, a

invenção é dirigida aos implantes compreendendo tais agentes que ativam a sirtuina e aos métodos de administrar tais agentes que ativam a sirtuina.

Em uma modalidade, um sistema compreendendo um agente que ativa a sirtuina é administrado diretamente ao segmento posterior através de, por exemplo, injeção ou incisão cirúrgica. Em uma modalidade adicional, o sistema é injetado diretamente no humor vítreo em uma solução ou suspensão fluida de cristais ou partículas amorfas compreendendo um agente que ativa a sirtuina. Em uma outra modalidade, o sistema compreende, consiste essencialmente em, ou consiste somente em, um implante intravítreo. O agente que ativa a sirtuina pode, sem limitação, ser proporcionado em um reservatório de tal implante, pode ser proporcionado em uma matriz de implante biodegradável em um modo tal que ele seja liberado à medida que a matriz é degradada, ou pode ser fisicamente combinado ou misturado com a matriz polimérica biodegradável.

Adicionalmente, um agente que ativa a sirtuina da presente invenção pode ser administrado ao segmento posterior indiretamente, tal como (sem limitação) por administração ocular tópica, por injeção subconjuntival, ou subescleral. Tais técnicas podem também requerer agentes adicionais ou etapas dos métodos para proporcionar uma quantidade desejada do agente que ativa a sirtuina para o posterior do olho, se desejado.

Todos os agentes que ativam a sirtuina da presente invenção possuem certas propriedades de acordo com a presente invenção. Primeiramente, o agente que ativa a sirtuina deve ter atividades neuroprotetoras em modelos isquêmicos do cérebro. Em segundo lugar, o agente que ativa a sirtuina deve prolongar a vida da célula por ativação da sirtuina (presumivelmente a regulação alostérica da sirtuina). Finalmente, o agente que ativa a sirtuina deve impedir a degeneração do axônio por ativação da SIRT1 em um modelo de cultura de DRG de camundongo. A identificação de tais agentes pode ser efetuada usando qualquer ensaio que analise estas propriedades.

Embora um agente que ativa a sirtuina mais preferido possua todas estas propriedades, um agente que ativa a sirtuina pode possuir me-

nos do que todas as tais propriedades, desde que ele possua a propriedade de permanecer terapeuticamente ativo na câmara posterior, quando distribuído de modo intravítreo.

Os compostos ilustrativos que podem ser usados nas presentes composições e métodos como agentes que ativam a sirtuina são selecionados a partir do grupo que consiste em flavonas, estilbenos, flavanonas, iso-flavonas, catequinas, calconas, taninas, antrocianidinas, e seus análogos e derivados. Nas modalidades ilustrativas, os compostos são selecionados a partir do grupo que consiste em resveratrol, buteína, piceatanol, isoliquiritgenina, fisetina, luteolina, 3,6,3',4'-tetraidroxiflavona, quercetina, e seus análogos e derivados. Além disso, os agentes podem incluir o isômero cis ou trans de tais compostos, e as suas combinações. Por exemplo, o agente pode compreender quantidades aproximadamente iguais de isômeros cis e trans de tais compostos, ou o agente pode compreender uma porção principal do isômero cis ou do isômero trans. Em pelo menos uma modalidade específica, o agente é o isômero trans do resveratrol. Em certas modalidades, se o composto que ativa a sirtuina for um composto de ocorrência natural, ele pode não estar na forma na qual ele está ocorrendo naturalmente.

Conforme descrito neste documento, a administração controlada e continuada de um agente terapêutico, através do uso de um ou mais implantes intra-oculares, pode aperfeiçoar o tratamento de condições oculares indesejáveis. Os implantes compreendem uma composição polimérica farmaceuticamente aceitável e são formulados para liberar um ou mais agentes farmaceuticamente ativos, tais como os agentes que ativam a sirtuina ou os agentes neuroprotetores, incluindo o resveratrol, durante um período prolongado de tempo. Um agente que ativa a sirtuina pode compreender pelo menos um de resveratrol, seus derivados, seus sais, seus isômeros, e suas misturas ou outros compostos descritos abaixo. Os implantes são efetivos para proporcionar uma dosagem terapeuticamente efetiva do agente ou dos agentes diretamente para uma região do olho, para tratar, prevenir, e/ou reduzir um ou mais sintomas de uma ou mais condições oculares indesejáveis. Assim, com uma única administração, os agentes terapêuticos serão torna-

dos disponíveis no local onde eles são necessários e serão mantidos por um período prolongado de tempo.

Um implante intra-ocular de acordo com a divulgação neste documento compreende um componente terapêutico e um componente que prolonga a liberação do fármaco, associado com o componente terapêutico. De acordo com a presente invenção, o componente terapêutico compreende, consiste essencialmente em, ou consiste em, um agente que ativa a sirtuina ou agente neuroprotetor, tal como o resveratrol ou o isômero trans do resveratrol. O componente que prolonga a liberação do fármaco está associado com o componente terapêutico para prolongar a liberação de uma quantidade efetiva do componente terapêutico para um olho no qual é colocado o implante. A quantidade do componente terapêutico é liberada para o olho por um período de tempo maior do que cerca de uma semana após o implante ser colocado no olho, e é efetiva no tratamento e/ou na redução de pelo menos um sintoma de uma ou mais condições oculares degenerativas ou neurodegenerativas, tais como o glaucoma, a retinopatia diabética, a degeneração macular, e similar.

Definições

Para os propósitos desta descrição, nós usamos os seguintes termos como definidos nesta seção, a não ser que o contexto da palavra indique um significado diferente.

Conforme usado neste documento, um "implante intra-ocular" refere-se a um dispositivo ou elemento que é estruturado, dimensionado, ou de outro modo configurado para ser colocado em um olho. Os implantes intra-oculares são geralmente biocompatíveis com as condições fisiológicas de um olho e não causam efeitos colaterais adversos inaceitáveis. Os implantes intra-oculares podem ser colocados em um olho, sem atrapalhar a visão do olho.

Conforme usado neste documento, um "componente terapêutico" refere-se a uma porção de um implante intra-ocular ou outra composição oftálmica compreendendo um ou mais agentes ou substâncias terapêuticas usadas para tratar uma condição médica do olho. O componente terapêutico

pode ser uma região distinta de um implante intra-ocular, ou ele pode ser homogeneamente distribuído por todo o implante. Os agentes terapêuticos do componente terapêutico são, de modo típico, oftalmicamente aceitáveis, e são proporcionados em uma forma que não cause reações adversas 5 quando o implante ou a composição for colocada em um olho.

Conforme usado aqui, um "componente que prolonga a liberação do fármaco" refere-se a uma porção do implante intra-ocular ou composição que é efetiva para proporcionar uma liberação continuada dos agentes terapêuticos do implante. Um componente que prolonga a liberação do fármaco 10 pode ser uma matriz de polímero biodegradável, ou ele pode ser um revestimento cobrindo uma região de núcleo do implante que compreende um componente terapêutico.

Conforme usado neste documento, "associado com" significa misturado com, disperso em, acoplado a, cobrindo, ou circundando.

15 Conforme usada neste documento, uma "região ocular" ou "local ocular" refere-se, em geral, a qualquer área do globo ocular, incluindo o segmento anterior e posterior do olho, e que geralmente inclui, porém não está limitada a, quaisquer tecidos funcionais (p.ex., para a visão) ou estruturais encontrados no globo ocular; ou tecidos ou camadas celulares que revistam parcial ou completamente o interior ou o exterior do globo ocular. Os 20 exemplos específicos de áreas do globo ocular em uma região ocular incluem a câmara anterior, a câmara posterior, a cavidade vítreia, a coroide, o espaço supracoroide, a conjuntiva, o espaço subconjuntival, o espaço epiesclerótico, o espaço intracorneal, o espaço epicorneal, a esclera, a parte plana, as regiões avasculares induzidas cirurgicamente, a mácula, e a retina. 25

Conforme usada neste documento, uma "condição ocular" é uma doença, enfermidade, ou condição que afeta ou envolve o olho ou uma das partes ou regiões do olho. Falando de um modo amplo, o olho inclui o globo ocular e os tecidos e os fluidos que constituem o globo ocular, os músculos 30 perioculares (tais como os músculos oblíquos e retos) e a porção do nervo óptico que está dentro do, ou adjacente ao, globo ocular.

Uma "condição ocular anterior" é uma doença, enfermidade, ou

condição que afeta ou que envolve uma região ou local ocular anterior (i.e., a frente do olho), tal como um músculo periocular, uma pálpebra, ou um tecido ou fluido do globo ocular que esteja localizado anterior à parede posterior da cápsula do cristalino ou músculos ciliares. Assim, uma condição ocular ante-

5 rior afeta ou envolve principalmente a conjuntiva, a córnea, a câmara anterior, a íris, a câmara posterior (atrás da íris, porém em frente da parede posterior da cápsula do cristalino), o cristalino ou a cápsula do cristalino e os vasos sanguíneos e o nervo que vascularizam ou enervam uma região ou local ocular anterior.

10 Assim, uma condição ocular anterior pode incluir uma doença, enfermidade ou condição, tal como, por exemplo, a afacia; a pseudoafacia; o astigmatismo; o blefaroespasmo; a catarata; as doenças conjuntivais; a conjuntivite; as doenças da córnea; a úlcera corneal; as síndromes do olho seco; as doenças das pálpebras; as doenças do aparelho lacrimal; a obstrução do 15 duto lacrimal; a miopia; a presbiopia; os distúrbios da pupila; os distúrbios refrativos e o estrabismo. O glaucoma pode também ser considerado ser uma condição ocular anterior, porque um objetivo clínico do tratamento do glaucoma pode ser reduzir a hipertensão do fluido aquoso na câmara anterior do olho (i.e., reduzir a pressão intra-ocular (IOP)).

20 Uma "condição ocular posterior" é uma doença, enfermidade, ou condição que afeta ou envolve principalmente uma região ou local ocular posterior, tal como a coróide ou a esclera (em uma posição posterior a um plano através da parede posterior da cápsula do cristalino), o vítreo, a câmara vítreia, a retina, o epitélio pigmentado retinal, a membrana de Bruch, o 25 nervo óptico (i.e., o disco óptico), e os vasos sanguíneos e os nervos que vascularizam ou enervam uma região ou local ocular posterior.

Assim, uma condição ocular posterior pode incluir uma doença, enfermidade, ou condição, tal como, por exemplo, a neurorretinopatia macular aguda; a doença de Behcet; a neovascularização coróide; a uveíte diabética; a histoplasmose; as infecções, tais como as infecções causadas por fungos e vírus; a degeneração macular, tal como a degeneração macular aguda, a degeneração macular relacionada à idade não-exsudativa e a de-

geração macular relacionada à idade exsudativa; o edema, tal como o edema macular, o edema macular cistóide e o edema macular diabético; a coroidite multifocal; o trauma ocular que afeta um local ou posição ocular posterior; os tumores oculares; os distúrbios da retina, tais como a oclusão da veia retinal central, a retinopatia diabética (incluindo a retinopatia diabética proliferativa), a vitreorretinopatia proliferativa (PVR), a doença oclusiva arterial retinal, o descolamento retinal, a doença retinal uveítico; a oftalmia simpática; a síndrome de Vogt Koyanagi-Harada (VKH); a difusão uveal; uma condição ocular posterior causada ou influenciada por um tratamento a laser ocular; as condições oculares posteriores causadas ou influenciadas por uma terapia fotodinâmica, a fotocoagulação, a retinopatia por radiação, os distúrbios das membranas epirretinianas, a oclusão do ramo da veia retinal, a neuropatia ótica isquêmica anterior, a disfunção retinal diabética que não é retinopatia, a retinite pigmentosa, e o glaucoma. O glaucoma pode ser considerado uma condição ocular posterior porque o objetivo terapêutico é impedir a perda, ou reduzir a ocorrência de perda, de visão devida ao dano às, ou perda de, células da retina ou células do nervo óptico (i.e., neuroproteção).

O termo "polímero biodegradável" refere-se a um polímero ou polímeros que se desintegram ou degradam *in vivo*, e onde o desgaste do polímero ou dos polímeros com o tempo ocorre simultâneo com a, ou subsequente à, liberação do agente terapêutico. Especificamente, os hidrogéis, tais como a metilcelulose, que atuam para liberar o fármaco através do intumescimento do polímero, são especificamente excluídos do termo "polímero biodegradável". Os termos "biodegradável" e "biodesgastável" são equivalentes e são usados de modo intercambiável neste documento. Um polímero biodegradável pode ser um homopolímero, um copolímero, ou um polímero compreendendo mais do que duas unidades poliméricas diferentes.

O termo "tratar", "tratando", ou "tratamento", conforme usado neste documento, refere-se à redução ou resolução ou prevenção de uma condição ocular, lesão ou dano ocular, ou à promoção da cicatrização do tecido ocular lesionado ou danificado.

O termo "quantidade terapeuticamente efetiva" ou "concentração terapeuticamente efetiva", como usado neste documento, refere-se ao nível, à quantidade, ou à concentração de agente necessária para tratar uma condição ocular, ou reduzir, ou prevenir a lesão ou o dano ocular sem causar efeitos colaterais negativos ou adversos significativos para o olho ou uma região do olho, ou para melhorar pelo menos um sintoma de uma doença, condição ou distúrbio que afeta um olho, comparado a um olho não tratado. Conforme discutido neste documento, em certas modalidades, uma "quantidade terapeuticamente efetiva" pode ser uma quantidade neuroprotetora de um agente que ativa a sirtuina.

Conforme usada neste documento, a "administração periocular" refere-se à distribuição do componente terapêutico para uma região retrobulbar, uma região subconjuntival, uma região subtendão, uma região ou espaço supracoróide, e/ou uma região ou espaço intra-escleral. Por exemplo, um agente que ativa a sirtuina posterior direcionado pode estar associado com água, solução salina, um veículo líquido ou semi-sólido polimérico, tam-pão de fosfato, ou outro veículo líquido oftalmicamente aceitável. As presentes composições contendo líquidos estão preferivelmente em uma forma injetável. Em outras palavras, as composições podem ser administradas de modo intra-ocular, tal como por injeção intravítreia, usando uma seringa e agulha ou outro dispositivo similar (p.ex., ver a Publicação de Patente U.S. Nº 2003/0060763, pelo presente incorporada por referência neste documento em sua totalidade), ou as composições podem ser administradas de modo periocular usando um dispositivo de injeção.

Em parte, a presente invenção é, em geral, dirigida para métodos para o tratamento do segmento posterior do olho. O segmento posterior do olho compreende, sem limitação, o trato uveal, o vítreo, a retina, a coróide, o nervo óptico, e o epitélio pigmentado retinal (RPE). A doença ou condição relacionada a esta invenção pode compreender qualquer doença ou condição que possa ser prevenida ou tratada pela ação de um agente que ative a sirtuina, frequentemente o resveratrol, incluindo as combinações, tais como o resveratrol e a queracetina, sobre uma parte posterior do olho. Embo-

ra não pretendendo de modo algum limitar o escopo desta invenção, alguns exemplos de doenças ou condições que podem ser prevenidas ou tratadas pela ação de um fármaco ativo sobre a parte posterior do olho, de acordo com a presente invenção, podem incluir as maculopatias/degeneração retinal, tais como o edema macular, a uveíte anterior, a oclusão da veia retinal, a degeneração macular relacionada à idade não exsudativa, a degeneração macular relacionada à idade (ARMD) exsudativa, a neovascularização coroíde, a retinopatia diabética, a neurorretinopatia macular aguda, a coriorretinopatia serosa central, o edema macular cistóide, e o edema macular diabético; a uveíte/retinite/coroidite, tal como a epiteliose pigmentar placóide multifocal aguda, a doença de Behcet, a retinocoroidopatia do chumbo de caça, as infecções (sífilis, lyme, tuberculose, toxoplasmose), a uveíte intermediária (pars planitis), a coroidite multifocal, a síndrome do ponto branco passageiro múltiplo (mewds), a sarcoidose ocular, a esclerite posterior, a coroidite serpinginosa, a síndrome da fibrose e uveíte subretinal, a síndrome de Vogt-Koyanagi e Harada; as doenças vasculares/doenças exsudativas, tais como a doença oclusiva arterial retinal, a oclusão da veia retinal central, a coagulopatia intravascular disseminada, a oclusão do ramo da veia retinal, as alterações hipertensivas do fundo, a síndrome isquêmica ocular, os microaneurismas arteriais da retina, a doença de Coat, a telangiectasia parafóvea, a oclusão da veia hemirretinal, a papiloflebite, a oclusão da artéria retinal central, a oclusão do ramo da artéria retinal, a doença da artéria carótida (CAD), a angiite do ramo gelado, a retinopatia falciforme e outras hemoglobinopatias, as estrias angioides, a vitreorretinopatia exsudativa familiar, e a doença de Eales; as condições traumáticas/cirúrgicas, tais como a oftalmia simpática, a doença retinal uveítica, o descolamento retinal, o trauma, as condições causadas por laser, as condições causadas por terapia fotodinâmica, a foto-coagulação, a hipoperfusão durante a cirurgia, a retinopatia por radiação, e a retinopatia por transplante de medula óssea; os distúrbios proliferativos, tais como a retinopatia vítreo proliferativa e as membranas epirretinianas, e a retinopatia diabética proliferativa; os distúrbios infecciosos, tais como a histoplasmose ocular, a toxocaríase ocular, a síndrome da histoplasmose ocu-

lar presumida (POHS), a endoftalmite, a toxoplasmose, as doenças da retina associadas com infecção por HIV, a doença coróide associada com infecção por HIV, a doença uveítica associada com infecção por HIV, a retinite viral, a necrose retinal aguda, a necrose retinal externa progressiva, as doenças 5 retinais fúngicas, a sífilis ocular, a tuberculose ocular, a neurorretinite subaguda unilateral difusa, e a miíase; os distúrbios genéticos, tais como a retinite pigmentosa, os distúrbios sistêmicos associados com distrofias retinais, a cegueira noturna estacionária congênita, as distrofias dos cones, a doença de Stargardt e o fundus flavimaculatus, a doença de Best, a distrofia de parão do epitélio pigmentado retinal, a retinosquise ligada ao X, a distrofia do fundo de Sorsby, a maculopatia concêntrica benigna, a distrofia cristalina de Bietti, e o pseudoxantoma elástico; as lacerações/buracos da retina, tais como o descolamento da retina, o buraco macular, e a laceração retinal gigante; os tumores, tais como a doença retinal associada com os tumores, a hipertrifia congênita do epitélio pigmentado retinal, o melanoma uveal posterior, o hemangioma coróide, o osteoma coróide, a metástase coróide, a hamartoma combinada da retina e do epitélio pigmentado retinal, o retinoblastoma, os tumores vasoproliferativos do fundo ocular, o astrocitoma retinal, e os tumores linfoides intra-oculares; e outras doenças diversas que afetam a 10 parte posterior do olho, tais como a coroidopatia interna puntiforme, a epitelioipatia pigmentar placóide multifocal posterior aguda, a degeneração retinal miópica, e a epitelioite pigmentar retinal aguda. De preferência, a doença ou a condição é a retinite pigmentosa, a retinopatia vítreo proliferativa (PVR), a degeneração macular relacionada à idade (ARMD), a retinopatia diabética, o 15 edema macular diabético, o descolamento da retina, a laceração retinal, a uveíte, ou a retinite por citomegalovírus. O glaucoma pode também ser considerado uma condição ocular posterior porque o objetivo terapêutico é impedir a perda, ou reduzir a ocorrência de perda, de visão devida ao dano às, ou perda de, células da retina ou células do nervo óptico (i.e., neuroproteção). 20

30.

Tais condições podem ser tratadas por administração ao segmento posterior do olho de uma composição compreendendo um agente que

ativa a sirtuina (p.ex., uma suspensão de partículas de resveratrol) em um veículo oftalmicamente efetiva, tal como um polímero (p.ex., um polímero biodesgastável). Por exemplo, a composição pode compreender um componente polimérico (p.ex., compreendendo o ácido hialurônico) administrado de modo intravítreo. A composição pode compreender um implante intravítreo compreendendo um agente que ativa a sirtuina e um polímero biocompatível.

O polímero biocompatível de certos presentes implantes pode ser selecionado a partir do grupo que consiste em polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli (fosfazina), poli (éster de fosfato), policaprolactonas, gelatina, e colágeno, e os seus derivados e combinações.

As presentes composições incluem as composições contendo líquidos (tais como as formulações) e os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos, entre outras. As presentes composições podem ser entendidas incluir as soluções, as suspensões, as emulsões, e similares, tais como outras composições contendo líquidos usadas nas terapias oftálmicas. Os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos compreendem um componente polimérico, e podem ser entendidos incluir os implantes biodegradáveis, os implantes não biodegradáveis, as micropartículas biodegradáveis, tais como as microesferas biodegradáveis, e similares. Os presentes sistemas de distribuição de fármacos podem também ser entendidos incluir elementos na forma de comprimidos, lâminas finas ("wafers"), bastões, folhas, filamentos, esfera, partículas, e similares. Os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos podem ser sólidos, semi-sólidos, ou viscoelásticos.

As partículas são geralmente menores do que os implantes divulgados neste documento, e podem variar no formato. Por exemplo, certas modalidades da presente invenção utilizam partículas substancialmente esféricas. Essas partículas podem ser entendidas serem microesferas. Outras modalidades podem utilizar partículas configuradas aleatoriamente, tais como as partículas que têm uma ou mais superfícies planas ou planares. O sistema de distribuição de fármaco pode compreender um grupo de tais partículas com uma distribuição de tamanho predeterminada. Por exemplo, uma

porção principal do grupo pode compreender partículas tendo uma medida de diâmetro desejada. Em um outro exemplo, um agente que ativa a sirtuina pode conter partículas (tais como partículas compreendendo o resveratrol) na forma sólida.

- 5 Um agente que ativa a sirtuina (p.ex., o resveratrol ou um isômero trans dele) dos presentes métodos e sistemas pode estar presente em uma quantidade na faixa de cerca de 40% em peso a cerca de 70% em peso do implante. A matriz de polímero biodegradável pode compreender um poli (lactídeo-co-glicolídeo) em uma quantidade de cerca de 30% em peso a cerca de 60% em peso do implante. A matriz pode compreender pelo menos um polímero selecionado a partir do grupo consistindo em polilactídeos, poli (lactídeo-co-glicolídeos), seus derivados, e suas misturas. A matriz pode estar substancialmente isenta de poli(álcool vinílico), ou em outras palavras, não inclui nenhum poli(álcool vinílico).
- 10 Para os compostos administrados de modo intravítreo, o fornecimento de concentrações relativamente altas do agente que ativa a sirtuina (por exemplo, na forma de cristais ou partículas) pode ser benéfico, pelo fato de que podem ser requeridas quantidades reduzidas do composto a serem colocadas ou injetadas no segmento posterior do olho, para proporcionar a mesma quantidade ou mais do componente terapêutico no segmento posterior do olho em relação às outras composições.

15 Em certas modalidades, o material adicionalmente compreende um agente que ativa a sirtuina e um componente de excipiente. O componente de excipiente pode ser entendido incluir agentes solubilizantes, agentes indutores de viscosidade, agentes de tampão, agentes de tonicidade, agentes conservantes, e similares.

20 Em algumas modalidades das presentes composições, um agente solubilizante pode ser uma ciclodextrina. Em outras palavras, os presentes materiais podem compreender um componente de ciclodextrina proporcionado em uma quantidade de cerca de 0,1% (p/v) a cerca de 5% (p/v) da composição. Nas modalidades adicionais, a ciclodextrina compreende até cerca de 10% (p/v) de certas ciclodextrinas, conforme discutido neste docu-

mento. Nas modalidades adicionais, a ciclodextrina compreende até cerca de 60% (p/v) de certas ciclodextrinas, conforme discutido neste documento. O componente de excipiente das presentes composições pode compreender um ou mais tipos de ciclodextrinas ou derivados de ciclodextrina, tais como
5 as alfa-ciclodextrinas, as beta-ciclodextrinas, as gama-ciclodextrinas, e os seus derivados. Conforme entendido pelas pessoas de habilidade comum na técnica, os derivados de ciclodextrina referem-se a qualquer composto substituído ou de outro modo modificado que tenha a estrutura química característica de uma ciclodextrina suficientemente para funcionar como uma ciclodextrina, por exemplo, aumentar a solubilidade e/ou a estabilidade dos agentes terapêuticos e/ou reduzir os efeitos colaterais indesejados dos agentes terapêuticos e/ou formar complexos inclusivos com os agentes terapêuticos.
10

Os agentes indutores de viscosidade da presente invenção incluem, sem limitação, os polímeros que são efetivos em estabilizar o componente terapêutico na composição. O componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade efetiva para aumentar a viscosidade da composição. Vantajosamente, o componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade efetiva para aumentar substancialmente a viscosidade da composição. As viscosidades aumentadas das presentes composições podem aumentar a capacidade das presentes composições de manter o agente que ativa a sirtuina, incluindo as partículas contendo um agente que ativa a sirtuina, em suspensão substancialmente uniforme, nas composições, por períodos prolongados de tempo, por exemplo, por pelo menos cerca de uma semana, sem requerer processamento de suspensão
20 novamente.
25

A viscosidade relativamente alta de certas das presentes composições pode também ter um benefício adicional de pelo menos auxiliar as composições a terem a capacidade de ter uma quantidade ou concentração aumentada do agente que ativa a sirtuina, conforme discutido alhures neste documento, por exemplo, ao mesmo tempo mantendo tal agente que ativa a sirtuina em suspensão substancialmente uniforme por períodos prolongados de tempo.

- As composições terapêuticas, incluindo os agentes que ativam a sirtuina descritos como parte da presente invenção, podem estar suspensas em uma formulação viscosa tendo uma viscosidade relativamente alta, tal como uma que se aproxime daquela do humor vítreo. Tal formulação viscosa
- 5 compreende um componente indutor de viscosidade. O agente terapêutico da presente invenção pode ser administrado de modo intravítreo como, sem limitação, uma injeção aquosa, uma suspensão, uma emulsão, uma solução, um gel, ou inserido em um implante de liberação continuada ou de liberação prolongada, biodegradável ou não-biodegradável.
- 10 O componente indutor de viscosidade preferivelmente compreende um componente polimérico e/ou pelo menos um agente viscoelástico, tal como aqueles materiais que são úteis em procedimentos cirúrgicos oftálmicos. Os exemplos de componentes indutores de viscosidade úteis incluem, porém não estão limitados ao, ácido hialurônico, carbômeros, poli(ácido acrílico), derivados celulósicos, policarbofil, polivinilpirrolidona, gelatina, dextrina, polissacarídeos, poliacrilamida, poli(álcool vinílico), poli(acetato de vinila), seus derivados e suas misturas.
- 15 O peso molecular dos componentes indutores de viscosidade pode estar em uma faixa até cerca de 2 milhões Daltons, tal como de cerca de 10.000 Daltons ou menos até cerca de 2 milhões Daltons ou mais. Em uma modalidade particularmente útil, o peso molecular do componente indutor de viscosidade está em uma faixa de cerca de 100.000 Daltons ou cerca de 200.000 Daltons até cerca de 1 milhão Daltons ou cerca de 1,5 milhão Daltons.
- 20 Em uma modalidade muito útil, um componente indutor de viscosidade é um componente de hialuronato polimérico, por exemplo, um componente de hialuronato de metal, preferivelmente selecionado a partir de hialuronatos de metais alcalinos, hialuronatos de metais alcalino-terrosos e suas misturas, e ainda mais preferivelmente selecionado a partir de hialuronatos de sódio, e suas misturas. O peso molecular de tal componente de hialuronato preferivelmente está em uma faixa de cerca de 50.000 Daltons ou cerca de 100.000 Daltons até cerca de 1,3 milhão Daltons ou cerca de 2

milhões Daltons.

Em uma modalidade, os agentes que ativam a sirtuina da presente invenção podem ser proporcionados em um componente de hialuronato polimérico em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,01% a cerca de 0,5% (p/v) ou mais. Em uma modalidade útil adicional, o componente de hialuronato está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 1% a cerca de 4% (p/v) da composição. Neste último caso, a viscosidade muito alta do polímero forma um gel que torna lenta a taxa de sedimentação de qualquer fármaco suspenso, e impede a união do agente que ativa a sirtuina injetado.

O agente que ativa a sirtuina da presente invenção pode incluir quaisquer ou todos os sais, pró-medicamentos, conjugados, análogos, derivados, isômeros, ou precursores de tal agente que ativa a sirtuina terapeuticamente útil, incluindo aqueles especificamente identificados neste documento.

Em certas modalidades, as composições da presente invenção podem compreender mais do que um agente terapêutico oftalmicamente aceitável, desde que pelo menos tal agente terapêutico seja um agente que ativa a sirtuina, tendo uma ou mais das propriedades descritas neste documento como importantes para tratar as condições oculares. Em outras palavras, a composição terapêutica da presente invenção, de qualquer forma administrada, pode incluir um primeiro agente terapêutico, e um ou mais agentes terapêuticos oftalmicamente aceitáveis adicionais, ou uma combinação de agentes terapêuticos, desde que pelo menos um de tais agentes terapêuticos seja um agente que ativa a sirtuina.

Alguns exemplos específicos de agentes terapêuticos oftalmicamente aceitáveis incluem os derivados de amantadina, os seus sais, e as suas combinações. Por exemplo, os derivados de amantadina podem ser a memantina, a amantadina, e a rimantadina. Os outros agentes antiexcitotóxicos podem incluir a nitroglicerina, o dextorfano, o dextrometorfano, e o CGS-19755. Um agente terapêutico oftalmicamente aceitável notável para combinar com o resveratrol é a quercetina. Um ou mais dos agentes tera-

pêuticos em tais composições podem ser formados como, ou estar presentes em, partículas ou cristais.

Nestes aspectos da presente invenção, o componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade efetiva para aumentar, de modo vantajoso substancialmente aumentar, a viscosidade da composição. Sem desejar limitar a invenção a qualquer teoria particular de operação, acredita-se que o aumento da viscosidade das composições até valores bem em excesso da viscosidade da água, por exemplo, pelo menos cerca de 100 centipoise (cps), em uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo, sejam obtidas composições que sejam altamente efetivas para colocação, p.ex., injeção, no segmento posterior de um olho de um ser humano ou animal. Juntamente com a colocação ou a injetabilidade vantajosa dessas composições contendo agentes que ativam a sirtuina no segmento posterior, acredita-se que a viscosidade relativamente alta das presentes composições aumente a capacidade de tais composições de manter o componente terapêutico (por exemplo, compreendendo partículas que contêm agentes que ativam a sirtuina) em suspensão substancialmente uniforme nas composições por períodos prolongados de tempo, e possa auxiliar na estabilidade de armazenagem da composição.

Vantajosamente, as composições desse aspecto da invenção podem ter viscosidades de pelo menos cerca de 10 cps ou pelo menos cerca de 100 cps ou pelo menos cerca de 1000 cps, mais preferivelmente pelo menos cerca de 10.000 cps e ainda mais preferivelmente pelo menos cerca de 70.000 cps ou mais, por exemplo, até cerca de 200.000 cps ou cerca de 250.000 cps, ou cerca de 300.000 cps ou mais, em uma taxa de cisalhamento de 0,1/segundo. Nas modalidades particulares, as presentes composições não somente têm a viscosidade relativamente alta observada acima, como também têm a capacidade, ou são estruturadas ou constituídas de modo a serem efetivamente capazes, de serem colocadas, p.ex., injetadas, em um segmento posterior de um olho de um ser humano ou animal, por exemplo, através de uma agulha de escala 27, ou mesmo através de uma agulha de escala 30.

- Os componentes indutores de viscosidade preferivelmente são componentes redutores de cisalhamento, de modo tal que, à medida que a formulação viscosa é passada através ou injetada no segmento posterior de um olho, por exemplo, através de uma abertura estreita, tal como uma agulha de escala 27, sob condições de alto cisalhamento, a viscosidade da composição seja substancialmente reduzida durante tal passagem. Após tal passagem, a composição readquire substancialmente a sua viscosidade pré-injeção, de modo a manter quaisquer partículas contendo um agente que ativa a sirtuina em suspensão no olho.
- Qualquer componente indutor de viscosidade oftalmicamente aceitável pode ser empregado de acordo com os agentes que ativam a sirtuina na presente invenção. Muitos tais componentes indutores de viscosidade têm sido propostos e/ou usados nas composições oftálmicas utilizadas sobre o, ou no, olho. O componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade efetiva para proporcionar a viscosidade desejada para a composição. Vantajosamente, o componente indutor de viscosidade está presente em uma quantidade em uma faixa de cerca de 0,5% ou cerca de 1,0% a cerca de 5% ou cerca de 10% ou cerca de 20% (p/v) da composição. A quantidade específica do componente indutor de viscosidade empregado depende de diversos fatores, incluindo, por exemplo, e sem limitação, o componente indutor de viscosidade específico que está sendo empregado, o peso molecular do componente indutor de viscosidade que está sendo empregado, a viscosidade desejada para a composição, contendo um agente que ativa a sirtuina, que está sendo produzida e/ou usada e fatores similares.

Em uma outra modalidade da invenção, os agentes terapêuticos (incluindo pelo menos um agente que ativa a sirtuina) podem ser distribuídos de modo intra-ocular em uma composição que comprehende, consiste essencialmente em, ou consiste em, um agente terapêutico comprendendo um agente que ativa a sirtuina e um polímero biocompatível adequado para a administração ao segmento posterior de um olho. Por exemplo, a composição pode, sem limitação, compreender um implante intra-ocular ou um polímero líquido ou semi-sólido. Em um outro exemplo, o implante é colocado no

segmento posterior do olho (p.ex., o implante é colocado no posterior do olho com um trocarte ou uma seringa). Alguns implantes intra-oculares são descritos em publicações que incluem as Patentes U.S. N^{os} 6.726.918; 6.699.493; 6.369.116; 6.331.313; 5.869.079; 5.824.072; 5.766.242; 5.632.984; e 5.443.505, essas e todas as outras publicações citadas ou mencionadas neste documento são, pelo presente, incorporadas por referência neste documento em sua totalidade, a não ser que expressamente indicado de outro modo. Esses são somente exemplos de implantes particulares preferidos, e outros estarão disponíveis para a pessoa de habilidade comum na técnica..

O polímero em combinação com o agente terapêutico contendo um agente que ativa a sirtuina pode ser entendido ser um componente polimérico. Em algumas modalidades, as partículas podem compreender o D,L-polilactídeo (PLA) ou o látex (glóbulos de poliestireno modificado com carboxilato). Em outras modalidades, as partículas podem compreender materiais diferentes do D,L-polilactídeo (PLA) ou do látex (glóbulos de poliestireno modificado com carboxilato). Em certas modalidades, o componente de polímero pode compreender um polissacarídeo. Por exemplo, o componente de polímero pode compreender um mucopolissacarídeo. Em pelo menos uma modalidade específica, o componente de polímero é o ácido hialurônico.

Entretanto, nas modalidades adicionais, e independente do método de administração do agente que ativa a sirtuina, o componente polimérico pode compreender qualquer material polimérico útil em um corpo de um mamífero, quer seja derivado de uma fonte natural, quer seja sintético. Alguns exemplos adicionais de materiais poliméricos úteis, para os propósitos dessa invenção, incluem os polímeros à base de carboidratos, tais como a metilcelulose, a carboximetilcelulose, a hidroximetilcelulose, a hidroxipropilcelulose, a hidroxietilcelulose, a etil celulose, a dextrina, as ciclodextrinas, o alginato, o ácido hialurônico e o quitosano, os polímeros à base de proteínas, tais como a gelatina, o colágeno e as glicoproteínas, e os hidróxi ácido poliésteres, tais como o polilactídeo-coglicolídeo (PLGA) biodesgastável, o poli(ácido láctico) (PLA), o poliglicolídeo, o poli(ácido hidroxibutírico), a polica-

prolactona, a polivalerolactona, o polifosfazeno, e os poliortoésteres. Os polímeros podem também ser reticulados, combinados, ou usados como copolímeros na invenção. Os outros veículos de polímeros incluem a albumina, os polianidridos, os polietileno glicóis, os metacrilatos de polivinil polihidroxialquila, a pirrolidona, e o poli(álcool vinílico).

Alguns exemplos de polímeros que não são desgastáveis incluem o silicone, os policarbonatos, os poli(cloreto de vinila), as poliamidas, as polissulfonas, os poli(acetatos de vinila), o poliuretano, os derivados de acetato de etilvinila, as resinas acrílicas, o poli(álcool vinílico) reticulado e a polivinilpirrolidona reticulada, o poliestireno, e os derivados de acetato de celulose.

Esses materiais poliméricos adicionais podem ser úteis em uma composição compreendendo os agentes que ativam a sirtuina terapeuticamente úteis divulgados neste documento, ou para uso em quaisquer dos métodos, incluindo aqueles que envolvam a administração intravítreia de tais métodos. Por exemplo, e sem limitação, o PLA ou o PLGA pode ser acoplado a (ou associado com) um agente que ativa a sirtuina para uso na presente invenção, como partículas em suspensão, como parte de um implante, ou qualquer outro uso oftalmicamente adequado. Esse conjugado insolúvel lentamente se desgastará com o tempo, desse modo liberando continuamente o agente que ativa a sirtuina.

Independentemente do modo de administração ou da forma (p.ex., em solução, suspensão, como um agente tópico, injetável ou implantável), as composições terapêuticas, contendo um ou mais agentes que ativam a sirtuina, da presente invenção podem ser administradas em um componente de veículo farmaceuticamente aceitável. O agente, ou agentes, terapêutico pode também ser combinado com um componente de veículo farmaceuticamente aceitável na manufatura de uma composição. Em outras palavras, uma composição, como divulgada neste documento, pode compreender um componente terapêutico e uma quantidade efetiva de um componente de veículo farmaceuticamente aceitável. Em pelo menos uma modalidade, o componente de veículo é de base aquosa. Por exemplo, a com-

posição pode compreender a água.

Em certas modalidades, o agente terapêutico, contendo um agente que ativa a sirtuina, é administrado em um componente de veículo, e pode também incluir uma quantidade efetiva de pelo menos um de um componente indutor de viscosidade, um componente de suspensão novamente, um componente de conservante, um componente de tonicidade, e um componente de tampão. Em algumas modalidades, as composições divulgadas neste documento não incluem nenhum componente de conservante adicionado. Em outras modalidades, uma composição pode opcionalmente incluir 5 um componente de conservante adicionado. Ademais, a composição não pode ser incluída com nenhum componente de suspensão novamente. 10

As formulações para a administração tópica ou intra-ocular do componente terapêutico, incluindo um agente que ativa a sirtuina, (incluindo, sem limitação, os implantes ou as partículas contendo tais agentes) podem 15 incluir uma quantidade grande de água líquida (tal como para um componente de tampão). Tais composições são preferivelmente formuladas em uma forma estéril, por exemplo, antes de serem usadas no olho. O componente de tampão acima mencionado, se presente nas formulações intra-oculares, está presente em uma quantidade efetiva para controlar o pH da composição. 20 As formulações podem conter, além, ou em vez, do componente de tampão, pelo menos um componente de tonicidade em uma quantidade efetiva para controlar a tonicidade ou a osmolalidade das composições. De fato, o mesmo componente pode servir tanto como um componente de tampão quanto um componente de tonicidade. Mais preferivelmente, as presentes composições incluem tanto um componente de tampão quanto um componente de tonicidade. 25

O componente de tampão e/ou o componente de tonicidade, se quaisquer dos dois estiverem presentes, podem ser escolhidos a partir daqueles que são convencionais e bastante conhecidos na técnica oftalmica. 30 Os exemplos de tais componentes de tampão incluem, porém não estão limitados aos, tampões de acetato, tampões de citrato, tampões de fosfato, tampões de borato e similares e suas misturas. Os tampões de fosfato são

particularmente úteis. Os componentes de tonicidade úteis incluem, porém não estão limitados aos sais, particularmente o cloreto de sódio, o cloreto de potássio, qualquer outro componente de tonicidade oftalmicamente aceitável adequado e suas misturas. Os componentes de tonicidade não-iônicos podem compreender os polióis derivados de açúcares, tais como o xilitol, o sorbitol, o manitol, o glicerol e similares.

A quantidade de componente de tampão empregada preferivelmente é suficiente para manter o pH da composição em uma faixa de cerca de 6 a cerca de 8, mais preferivelmente cerca de 7 a cerca de 7,5. A quantidade de componente de tonicidade empregada preferivelmente é suficiente para proporcionar uma osmolalidade para as presentes composições em uma faixa de cerca de 200 a cerca de 400, mais preferivelmente cerca de 250 a cerca de 350, mOsmol/kg, respectivamente. De modo vantajoso, as presentes composições são substancialmente isotônicas.

As composições da, ou usadas na, presente invenção podem incluir um ou mais outros componentes em quantidades efetivas para proporcionar uma ou mais propriedades e/ou benefícios úteis para as presentes composições. Por exemplo, embora as presentes composições possam estar substancialmente isentas de componentes de conservantes adicionados, em outras modalidades, as presentes composições incluem quantidades efetivas de componentes de conservantes, preferivelmente tais componentes que sejam mais compatíveis com, ou propícios para, o tecido no segmento posterior do olho no qual a composição é colocada do que o álcool benzílico. Os exemplos de tais componentes de conservantes incluem, sem limitação, os conservantes de amônio quaternário, tais como o cloreto de benzalcônio ("BAC" ou "BAK") e o polioxâmero; os conservantes de biguanida, tais como a poliexametileno biguandida (PHMB); os metil e etil parabenos; a hexetidina; os componentes de clorito, tais como o dióxido de cloro estabilizado, os cloritos de metais e similares; outros conservantes oftalmicamente aceitáveis e similares e as suas misturas. A concentração do componente de conservante, se algum, nas presentes composições é uma concentração efetiva para conservar a composição, e (dependendo da natureza

do conservante particular usado) é freqüente e geralmente usada em uma faixa de cerca de 0,00001% a cerca de 0,05% (p/v) ou cerca de 0,1% (p/v) da composição.

As outras modalidades das presentes composições estão na forma de um sistema de distribuição de fármaco polimérico, que é capaz de proporcionar a distribuição do fármaco continuada, por períodos prolongados de tempo, após uma única administração. Por exemplo, os presentes sistemas de distribuição de fármacos podem liberar o agente que ativa a sirtuina por pelo menos cerca de 1 semana, ou cerca de 1 mês, ou cerca de 3 meses, ou cerca de 6 meses, ou cerca de 1 ano; ou cerca de 5 anos ou mais. Assim, tais modalidades da presente invenção podem compreender um componente polimérico associado com o componente terapêutico na forma de um sistema de distribuição de fármaco polimérico, adequado para a administração a um paciente por pelo menos uma de administração intravítreia e administração periocular.

Conforme discutido neste documento, o componente polimérico dos presentes sistemas de distribuição de fármacos pode compreender um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em polímeros biodegradáveis, polímeros não-biodegradáveis, copolímeros biodegradáveis, copolímeros não biodegradáveis, e suas combinações. Em certas modalidades, o componente polimérico compreende um polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA). Em outras modalidades, o componente polimérico compreende um polímero (tal como uma matriz de polímero biodesgastável) selecionado a partir do grupo que consiste em polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido graxo (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli (fosfazina), poli (éster de fosfato), poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo), poliésteres, policaprolactonas, gelatina, e colágeno, e seus derivados e combinações. O componente polimérico pode ser associado com o componente terapêutico para formar um implante selecionado a partir do grupo que consiste em implantes sólidos, implantes semi-sólidos, e implantes viscoelásticos.

O agente que ativa a sirtuina pode estar em uma forma de parti-

culado ou pó e ser capturado por uma matriz de polímero biodegradável. Normalmente, as partículas de agente que ativa a sirtuina em implantes intra-oculares terão um tamanho médio efetivo medindo menos do que cerca de 3000 nanômetros. Entretanto, em outras modalidades, as partículas podem ter um tamanho máximo médio maior do que cerca de 3000 nanômetros. Em certos implantes, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo aproximadamente uma ordem de magnitude menor do que 3000 nanômetros. Por exemplo, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 500 nanômetros. Nos implantes adicionais, as partículas podem ter um tamanho de partícula médio efetivo de menos do que cerca de 400 nanômetros, e nas modalidades ainda adicionais, um tamanho menor do que cerca de 200 nanômetros. Ademais, quando tais partículas forem combinadas com um componente polimérico, as partículas intra-oculares poliméricas resultantes podem ser usadas para proporcionar um efeito terapêutico desejado.

Se formulado como parte de um implante ou outro sistema de distribuição de fármaco, o agente que ativa a sirtuina dos presentes sistemas é preferivelmente de cerca de 1% a 90% em peso do sistema de distribuição de fármaco. Mais preferivelmente, o agente que ativa a sirtuina é de cerca de 20% a cerca de 80% em peso do sistema. Em uma modalidade preferida, o agente que ativa a sirtuina compreende cerca de 40% em peso do sistema (p.ex., 30%-50%). Em uma outra modalidade, o agente que ativa a sirtuina compreende cerca de 60% em peso do sistema.

Além do precedente, os exemplos de materiais poliméricos úteis incluem, sem limitação, tais materiais derivados de, e/ou que incluem, ésteres orgânicos e éteres orgânicos, os quais, quando degradados, resultam em produtos de degradação fisiologicamente aceitáveis, incluindo os monômeros. Também, os materiais poliméricos derivados de, e/ou que incluem, anidridos, amidas, ortoésteres e similares, sozinhos ou em combinação com outros monômeros, podem também encontrar uso. Os materiais poliméricos podem ser polímeros de adição ou condensação, vantajosamente polímeros de condensação. Os materiais poliméricos podem ser reticulados ou não

reticulados, por exemplo, não mais do que ligeiramente reticulados, tal como menos do que cerca de 5%, ou menos do que cerca de 1% do material polimérico que está sendo reticulado. Para a maior parte, além de carbono e hidrogênio, os polímeros incluirão pelo menos um de oxigênio e nitrogênio, vantajosamente oxigênio. O oxigênio pode estar presente como óxi, p.ex., hidróxi ou éter, carbonila, (p.ex., não oxo-carbonila), tal como éster de ácido carboxílico, e similar. O nitrogênio pode estar presente como amida, ciano e amino. Os polímeros descritos em Heller, Biodegradable Polymers in Controlled Drug Delivery: CRC Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, Vol. 1, CRC Press, Boca Raton, FL 1987, págs. 39-90, que descreve a encapsulação para a distribuição de fármaco controlada, podem encontrar uso nos presentes sistemas de distribuição de fármacos.

São de interesse adicional os polímeros de ácidos carboxílicos hidroxialifáticos, ou homopolímeros ou copolímeros, e os polissacarídeos. 15 Os poliésteres de interesse incluem os polímeros de ácido D-láctico, ácido L-láctico, ácido láctico racêmico, ácido glicólico, policaprolactona, e suas combinações. Geralmente, por emprego do L-lactato ou do D-lactato, obtém-se um polímero ou material polimérico que se desgasta lentamente, ao passo que o desgaste é substancialmente aumentado com o racemato de lactato.

20 Entre os polissacarídeos úteis estão, sem limitação, o alginato de cálcio, e as celuloses funcionalizadas, particularmente os ésteres de carboximetilcelulose caracterizados por serem insolúveis em água, um peso molecular de cerca de 5 kDa a 500 kD, por exemplo.

Os outros polímeros de interesse incluem, sem limitação, os poliésteres, os poliéteres e as suas combinações, os quais são biocompatíveis e podem ser biodegradáveis e/ou biodesgastáveis.

Algumas características preferidas dos polímeros ou dos materiais poliméricos, para uso nos presentes sistemas, podem incluir a biocompatibilidade, a compatibilidade com o componente terapêutico, a facilidade de 30 uso do polímero na preparação dos sistemas de distribuição de fármacos da presente invenção, uma meia-vida no meio fisiológico de pelo menos cerca de 6 horas, preferivelmente maior do que cerca de um dia, não aumentando

significativamente a viscosidade do vítreo, e a insolubilidade em água.

Os materiais poliméricos biodegradáveis, os quais são incluídos para formar a matriz, estão desejavelmente sujeitos à instabilidade enzimática ou hidrolítica. Os polímeros solúveis em água podem ser reticulados com 5 reticulações instáveis hidrolíticas ou biodegradáveis, para proporcionar polímeros insolúveis em água úteis. O grau de estabilidade pode ser amplamente variado, dependendo da escolha do monômero, quer seja empregado um homopolímero, quer seja um copolímero, empregando misturas de polímeros, e se o polímero inclui grupos ácido terminais.

10 O peso molecular médio relativo da composição polimérica empregada nos presentes sistemas também é também importante para controlar a biodegradação do polímero e, portanto, o perfil de liberação prolongado dos sistemas de distribuição de fármacos. Diferentes pesos moleculares de composições poliméricas iguais ou diferentes podem ser incluídos nos sistemas, para modular o perfil de liberação. Em certos sistemas, o peso molecular médio relativo do polímero variará de cerca de 9 a cerca de 64 kD, normalmente de cerca de 10 a cerca de 54 kD, e mais usualmente de cerca 15 de 12 a cerca de 45 kD.

20 Em alguns sistemas de distribuição de fármacos, usam-se copolímeros de ácido glicólico e ácido láctico, onde a taxa de biodegradação é controlada pela razão de ácido glicólico para ácido láctico. O copolímero mais rapidamente degradado tem quantidades aproximadamente iguais de ácido glicólico e ácido láctico. Os homopolímeros, ou os copolímeros tendo razões differentemente de igual, são mais resistentes à degradação. A razão 25 de ácido glicólico para ácido láctico também afetará a fragilidade do sistema, onde um sistema ou implante mais flexível for desejável para geometrias maiores. A % de poli(ácido láctico) no copolímero de poli(ácido láctico) poli(ácido glicólico) (PLGA) pode ser 0-100%, preferivelmente cerca de 15-85%, mais preferivelmente cerca de 35-65%. Em alguns sistemas, usa-se um copolímero de PLGA a 50/50.

A matriz de polímero biodegradável dos presentes sistemas pode compreender uma mistura de dois ou mais polímeros biodegradáveis. Por

exemplo, o sistema pode compreender uma mistura de um primeiro polímero biodegradável e um segundo polímero biodegradável diferente. Um ou mais dos polímeros biodegradáveis podem ter grupos ácido terminais.

A liberação de um fármaco a partir de um polímero biodesgastável é a consequência de diversos mecanismos ou combinações de mecanismos. Alguns desses mecanismos incluem a dessorção da superfície dos implantes, a dissolução, a difusão através de canais porosos do polímero hidratado e o desgaste. O desgaste pode ser da maior parte ou da superfície ou uma combinação de ambos. Pode ser entendido que o componente polimérico dos presentes sistemas está associado com o componente terapêutico, de modo que a liberação do componente terapêutico para o olho seja por um ou mais de difusão, desgaste, dissolução, e osmose. Conforme discutido neste documento, a matriz de um sistema de distribuição de fármaco intraocular pode liberar o fármaco em uma taxa efetiva para manter a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina por mais do que uma semana após a implantação em um olho. Em certos sistemas, as quantidades terapêuticas do agente que ativa a sirtuina são liberadas por mais do que cerca de um mês, e mesmo por cerca de doze meses ou mais. Por exemplo, o componente terapêutico pode ser liberado no olho por um período de tempo de cerca de noventa dias a cerca de um ano após o sistema ser colocado no interior de um olho.

A liberação do agente que ativa a sirtuina a partir dos sistemas de liberação de fármacos compreendendo uma matriz de polímero biodegradável pode incluir um repente inicial de liberação, seguido por um aumento gradual na quantidade do agente que ativa a sirtuina liberado, ou a liberação pode incluir um retardo inicial na liberação do agente que ativa a sirtuina, seguido por um aumento na liberação. Quando o sistema estiver substancial e completamente degradado, a porcentagem do agente que ativa a sirtuina que tenha sido liberado é aproximadamente cem.

Pode ser desejável proporcionar uma taxa relativamente constante de liberação do agente terapêutico a partir do sistema de distribuição de fármaco, durante a vida do sistema. Por exemplo, pode ser desejável pa-

ra o agente que ativa a sirtuina ser liberado em quantidades de cerca de 0,01 µg (micrograma) a cerca de 2 µg (micrograma) por dia pela vida do sistema. Entretanto, a taxa de liberação pode alterar para aumentar ou diminuir, dependendo da formulação da matriz de polímero biodegradável. Além disso, 5 o perfil de liberação do agente que ativa a sirtuina pode incluir uma ou mais porções lineares e/ou uma ou mais porções não lineares. De preferência, a taxa de liberação é maior do que zero, assim que o sistema tiver começado a degradar ou desgastar.

Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser monolíticos, 10 tais como os implantes intra-oculares, i.e., tendo o agente ou os agentes ativos homogeneamente distribuídos através da matriz polimérica, ou encapsulados, onde um reservatório do agente ativo é encapsulado pela matriz polimérica. Devido à facilidade de manufatura, os implantes monolíticos são normalmente preferidos sobre as formas encapsuladas. Entretanto, o maior 15 controle proporcionado pelo implante do tipo reservatório, encapsulado, pode ser de benefício em algumas circunstâncias, onde o nível terapêutico do agente que ativa a sirtuina incidir em uma janela estreita. Além disso, o componente terapêutico, incluindo o(s) agente(s) terapêutico(s) descrito(s) neste documento, pode ser distribuído em um padrão não homogêneo na 20 matriz. Por exemplo, o sistema de distribuição de fármaco pode incluir uma porção que tenha uma concentração maior do agente que ativa a sirtuina em relação a uma segunda porção do sistema.

Os implantes poliméricos divulgados aqui podem ter um tamanho de entre cerca de 5 µm (micrometros) e cerca de 2 mm (milímetros), ou 25 entre cerca de 10 µm (micrometros) e cerca de 1 mm (milímetro) para a administração com uma agulha, maior do que 1 mm, ou maior do que 2 mm (milímetros), tal como 3 mm (milímetros) ou até 10 mm (milímetros), para a administração por implante cirúrgico. A câmara vítreia em seres humanos é capaz de acomodar implantes relativamente grandes de geometrias variadas, 30 tendo comprimentos de, por exemplo, 1 a 10 mm (milímetros). O implante pode ser um precipitado cilíndrico (p.ex., um bastão) com dimensões de cerca de 2 mm (milímetros) x 0,75 mm (milímetro) de diâmetro. Ou o implante

pode ser um precipitado cilíndrico com um comprimento de cerca de 7 mm (milímetros) a cerca de 10 mm (milímetros), e um diâmetro de cerca de 0,75 mm (milímetro) a cerca de 1,5 mm (milímetro).

Os implantes podem também ser pelo menos algo flexíveis, de modo a facilitar tanto a inserção do implante no olho, tal como no vítreo, quanto a acomodação do implante dentro do olho. O peso total do implante é normalmente cerca de 250-5000 µg (microgramas), mais preferivelmente cerca de 500-1000 µg (microgramas). Por exemplo, um implante pode ser cerca de 500 µg (microgramas), ou cerca de 1000 µg (microgramas). Entretanto, implantes maiores podem também ser formados e adicionalmente processados antes da administração a um olho. Além disso, implantes maiores podem ser desejáveis onde quantidades relativamente maiores do agente que ativa a sirtuina forem proporcionadas no implante. Para os indivíduos não humanos, as dimensões e o peso total do(s) implante(s) podem ser maiores ou menores, dependendo do tipo de indivíduo. Por exemplo, os seres humanos têm um volume de vítreo de aproximadamente 3,8 mL (mililitros), comparado com aproximadamente 30 mL para os cavalos, e aproximadamente 60-100 mL para os elefantes. Um implante dimensionado para uso em um ser humano pode ser aumentado ou reduzido adequadamente para os outros animais, por exemplo, cerca de 8 vezes maior para um implante para um cavalo, ou cerca de, por exemplo, 26 vezes maior para um implante para um elefante.

Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser preparados onde o centro puder ser de um material e a superfície puder ter uma ou mais camadas de uma composição igual ou uma diferente, onde as camadas possam ser reticuladas, ou de um peso molecular diferente, densidade ou porosidade diferente, ou similar. Por exemplo, onde for desejável liberar rapidamente um bolo inicial de agente que ativa a sirtuina, o centro pode ser um polilactato revestido com um copolímero de polilactato-poliglicolato, de modo a aumentar a taxa de degradação inicial. Alternativamente, o centro pode ser o poli(álcool vinílico) revestido com polilactato, de modo que, com a degradação do exterior de polilactato, o centro dissolver-se-ia e seria rapi-

damente depurado do olho.

- Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser de qualquer geometria, incluindo as fibras, as folhas, os filmes, as microesferas, as esferas, os discos circulares, as placas e similares. O limite superior para o tamanho do sistema será determinado por fatores tais como a tolerância pelo sistema, as limitações de tamanho na inserção, a facilidade de manuseio, e similares. Onde forem empregadas folhas ou filmes, as folhas ou os filmes estarão na faixa de pelo menos cerca de 0,5 mm x 0,5 mm, normalmente cerca de 3-10 mm x 5-10 mm, com uma espessura de cerca de 0,1-1,0 mm para a facilidade de manuseio. Onde forem empregadas fibras, o diâmetro da fibra geralmente estará na faixa de cerca de 0,05 a 3 mm e o comprimento da fibra geralmente estará na faixa de cerca de 0,5-10 mm. As esferas podem estar na faixa de cerca de 0,5 µm (micrometro) a 4 mm (milímetros) de diâmetro, com volumes comparáveis para as outras partículas moldadas.
- O tamanho e a forma do sistema podem também ser usados para controlar a taxa de liberação, o período de tratamento, e a concentração de fármaco no local de implantação. Por exemplo, os implantes maiores distribuirão uma dose proporcionalmente maior, porém, dependendo da razão de superfície para massa, podem ter uma taxa de liberação mais lenta.
- O tamanho e a geometria particulares do sistema são escolhidos para adequarem-se ao local de implantação.

As proporções de agente terapêutico, polímero, e quaisquer outros modificadores podem ser determinadas empiricamente por formulação de diversos implantes, por exemplo, com proporções variadas de tais ingredientes. Um método aprovado pela USP para o teste de dissolução ou liberação pode ser usado para medir a taxa de liberação (USP 23; NF 18 (1995) págs. 1790-1798). Por exemplo, usando o método de penetração infinita, uma amostra pesada do implante é adicionada a um volume medido de uma solução contendo 0,9% de NaCl em água, onde o volume de solução será tal que a concentração de fármaco seja, após liberação, menor do que 5% de saturação. A mistura é mantida a 37°C e agitada lentamente para manter os implantes em suspensão. O aspecto do fármaco dissolvido como uma fun-

ção do tempo pode ser seguido por diversos métodos conhecidos na técnica, tais como por espectrofotometria, HPLC, espectroscopia de massa, e similares, até a absorbância tornar-se constante ou até mais do que 90% do fármaco tiver sido liberado.

5 Além do componente terapêutico contendo um agente que ativa a sirtuina, e similar às composições descritas neste documento, os sistemas de distribuição de fármacos poliméricos divulgados aqui podem incluir um componente de excipiente. O componente de excipiente pode ser entendido incluir agentes solubilizantes, agentes indutores de viscosidade, agentes de 10 tampão, agentes de tonicidade, agentes conservantes, e similares.

Adicionalmente, os moduladores de liberação, tais como aqueles descritos na Patente U. S. Nº 5.869.079, podem ser incluídos nos sistemas de distribuição de fármacos. A quantidade de modulador de liberação empregado será dependente do perfil de liberação desejado, da atividade do 15 modulador, e do perfil de liberação do agente terapêutico na ausência de modulador. Os eletrólitos, tais como o cloreto de sódio e o cloreto de potássio, podem também ser incluídos nos sistemas. Onde o agente ou o intensificador de tamponamento for hidrofílico, ele pode também atuar como um acelerador de liberação. Os aditivos hidrofílicos atuam para aumentar as 20 taxas de liberação através de dissolução mais rápida do material que circunda as partículas de fármaco, o que aumenta a área de superfície do fármaco exposto, desse modo aumentando a taxa de biodesgaste do fármaco. Similarmente, um agente ou intensificador de tamponamento hidrofóbico dissolve-se mais lentamente, tornando lenta a exposição de partículas de fármacos, e desse modo tornando lenta a taxa de biodesgaste do fármaco. 25

Diversas técnicas podem ser empregadas para produzir tais sistemas de distribuição de fármacos. As técnicas úteis incluem, porém não estão necessariamente limitadas aos, métodos de evaporação de solvente, métodos de separação de fases, métodos interfaciais, métodos de moldagem, métodos de moldagem por injeção, métodos de extrusão, métodos de co-extrusão, método de prensagem de carver, métodos de corte de matriz, compressão a quente, suas combinações e similares.

Os métodos específicos são discutidos na Pat. U.S. Nº 4.997.652. Os métodos de extrusão podem ser usados para evitar a necessidade por solventes na manufatura. Quando utilizando os métodos de extrusão, o polímero e o fármaco são escolhidos de modo a serem estáveis nas temperaturas requeridas para a manufatura, normalmente pelo menos cerca de 85 graus Celsius (C). Os métodos de extrusão utilizam temperaturas de cerca de 25 graus C a cerca de 150 graus C, mais preferivelmente cerca de 65 graus C a cerca de 130 graus C. Um implante pode ser produzido levando a temperatura para cerca de 60 graus C a cerca de 150 graus C para a mistura de fármaco/polímero, tal como cerca de 130 graus C, por um período de tempo de cerca de 0 a 1 hora, 0 a 30 minutos, ou 5-15 minutos. Por exemplo, um período de tempo pode ser cerca de 10 minutos, preferivelmente cerca de 0 a 5 min. Os implantes são então extrudados em uma temperatura de cerca de 60 graus C a cerca de 130 graus C, tal como cerca de 75 graus C.

Se desejado, a mistura do agente que ativa a sirtuina (p.ex., o resveratrol) com o componente de polímero pode ocorrer antes da etapa de extrusão. Adicionalmente, o agente que ativa a sirtuina e o componente de polímero podem estar em uma forma de pó, antes da mistura.

Além disso, o implante pode ser co-extrudado de modo que um revestimento seja formado sobre uma região de núcleo durante a manufatura do implante.

Os métodos de compressão podem ser usados para preparar os sistemas de distribuição de fármacos, e tipicamente produzem elementos com taxas mais rápidas de liberação do que os métodos de extrusão. Os métodos de compressão podem usar pressões de cerca de 0,345-1034 kPa (cerca de 50-150 psi), mais preferivelmente cerca de 482-551,6 kPa (cerca de 70-80 psi), ainda mais preferivelmente cerca de 524 kPa (cerca de 76 psi), e usar temperaturas de cerca de 0 graus C a cerca de 115 graus C, mais preferivelmente cerca de 25 graus C.

Em certas modalidades da presente invenção, um método de produzir um sistema de distribuição de fármaco intra-ocular, de liberação

continuada, compreende combinar um agente que ativa a sirtuina e um material polimérico para formar um sistema de distribuição de fármaco, adequado para a colocação em um olho de um indivíduo. O sistema de distribuição de fármaco resultante é efetivo na liberação do agente que ativa a sirtuina no olho por períodos prolongados de tempo. O método pode compreender uma etapa de extrudar uma mistura particulada do agente que ativa a sirtuina e do material polimérico, para formar uma composição extrudada, tal como um filamento, folha, e similar.

Quando forem desejadas partículas poliméricas, o método pode 10 compreender moldar a composição extrudada em um grupo de partículas poliméricas ou um grupo de implantes, conforme descrito neste documento. Tais métodos podem incluir uma ou mais etapas de cortar a composição extrudada, moer a composição extrudada, e similar.

Conforme discutido neste documento, o material polimérico pode 15 compreender um polímero biodegradável, um polímero não biodegradável, ou uma combinação desses. Os exemplos de polímeros incluem cada um dos polímeros e agentes identificados acima.

Uma outra modalidade diz respeito a um método de produzir um material oftalmicamente terapêutico, o qual compreende um agente que ativa a sirtuina. Em um aspecto amplo, o método compreende as etapas de selecionar um agente que ativa a sirtuina e combinar o agente que ativa a sirtuina selecionado com um componente de veículo líquido e/ou um componente polimérico, para formar um material adequado para a administração a um olho. Ou estabelecido de modo diferente, um método de produzir os presentes materiais pode compreender uma etapa de selecionar os agentes que ativam a sirtuina tendo uma baixa razão de concentração de humor aquoso/humor vítreo e longa meia-vida intravítreia.

O método pode adicionalmente compreender uma ou mais das seguintes etapas, as quais tipicamente serão usadas para selecionar o agente que ativa a sirtuina: administrar um agente que ativa a sirtuina a um olho de um paciente e determinar a concentração do agente que ativa a sirtuina em pelo menos um do humor vítreo e humor aquoso como uma função

do tempo; e administrar um agente que ativa a sirtuina a um olho de um paciente e determinar pelo menos uma da meia-vida vítreo e depuração do agente que ativa a sirtuina da câmara posterior do olho.

De preferência, os agentes que ativam a sirtuina das presentes composições são administrados diretamente à câmara vítreo do olho, por meios que incluem a administração de uma solução, suspensão, ou outro meio de transporte dos cristais ou das partículas do agente que ativa a sirtuina, ou como parte de um implante intravítreo, através de, por exemplo, incisão ou injeção.

O humor vítreo contido na câmara posterior do olho é uma substância aquosa, viscosa. A injeção de um fluido ou suspensão de viscosidade substancialmente menor no segmento posterior poderia, portanto, resultar na presença de duas fases ou camadas de diferente densidade dentro do olho, o que, por sua vez, pode resultar na "união" das partículas de agente que ativa a sirtuina ou na flutuação da solução menos densa. Adicionalmente, um índice de refração substancialmente diferente entre o vítreo e a composição de agente que ativa a sirtuina injetada ou inserida pode prejudicar a visão. Se o material injetado ou inserido contiver um fármaco na forma de um sólido (por exemplo, como cristais, partículas ou um implante não suturado, ou um reservatório), o material sólido cairá até o fundo do olho e permanecerá lá até que ele se dissolva.

A distribuição intravítreo dos agentes terapêuticos pode ser obtida por injeção de uma composição contendo líquido no vítreo, ou por colocação dos sistemas de distribuição de fármacos poliméricos, tais como os implantes e as micropartículas, tais como as microesferas, no vítreo. Os exemplos de implantes biocompatíveis para a colocação no olho foram divulgados em diversas patentes, tais como as Pats. U.S. N°s 4.521.210; 4.853.224; 4.997.652; 5.164.188; 5.443.505; 5.501.856; 5.766.242; 5.824.072; 5.869.079; 6.074.661; 6.331.313; 6.369.116; e 6.699.493.

As outras rotas de administração dos agentes terapêuticos, contendo um agente que ativa a sirtuina, da presente invenção ao interior do olho podem incluir a distribuição periocular dos fármacos para um paciente.

A penetração dos fármacos diretamente no segmento posterior do olho é limitada pelas barreiras hematorretinais. A barreira hematorretinal é anatomicamente separada em barreiras sanguíneas internas e externas. O movimento dos solutos ou fármacos nas estruturas oculares internas a partir do espaço periocular é limitado pelo epitélio pigmentado retinal (RPE), a barreira hematorretinal externa. As células dessa estrutura são unidas por junções intercelulares de zonulae ocludentae. O RPE é uma barreira de transporte de íons impermeável que limita o transporte paracelular de solutos através do RPE. A permeabilidade da maioria dos compostos através das barreiras hematorretinais é muito baixa. Os compostos lipofílicos, entretanto, tais como o cloranfenical e a benzil penicilina, podem penetrar na barreira hemorretinal, atingindo concentrações apreciáveis no humor vítreo após a administração sistêmica. A lipofilicidade do composto correlaciona-se com a sua taxa de penetração e é consistente com a difusão celular passiva. A barreira hemorretinal, entretanto, é impermeável aos compostos polares ou carregados na ausência de um mecanismo de transporte.

As modalidades adicionais da presente invenção estão relacionadas aos métodos de aperfeiçoar ou manter a visão de um olho de um paciente, ou pelo menos prevenir a perda ou a deterioração adicional da visão.

Em geral, os métodos compreendem uma etapa de administrar o presente material oftalmicamente terapêutico a um olho de um indivíduo necessitado disso. A administração, tal como a administração intravítreo ou periocular (ou menos preferivelmente, tópica), dos presentes materiais pode ser efetiva no tratamento de condições oculares posteriores, sem afetar significativamente a câmara anterior. Os presentes materiais podem ser particularmente úteis no tratamento de inflamação e edema da retina. A administração dos presentes materiais é efetiva na distribuição do agente que ativa a sirtuina para uma ou mais estruturas posteriores do olho, incluindo o trato uveal, o vítreo, a retina, a coroíde, o epitélio pigmentado retinal.

Quando um dispositivo de seringa for usado para administrar os presentes materiais, o dispositivo pode incluir uma agulha apropriadamente dimensionada, por exemplo, uma agulha de escala 27 ou uma agulha de

escala 30. Tal dispositivo pode ser efetivamente usado para injetar os materiais no segmento posterior ou em uma região periocular de um olho de um ser humano ou animal. As agulhas podem ser suficientemente pequenas para proporcionar uma abertura que se autovede após a remoção da agulha.

5 Os presentes métodos podem compreender uma única injeção no segmento posterior de um olho ou podem envolver injeções repetidas, por exemplo, durante períodos de tempo variando de cerca de uma semana ou cerca de 1 mês ou cerca de 3 meses a cerca de 6 meses ou cerca de 1 ano ou cerca de 5 anos ou mais.

10 Os presentes materiais são preferivelmente administrados aos pacientes em uma forma estéril. Por exemplo, os presentes materiais podem estar estéreis quando armazenados. Qualquer método adequado rotineiro de esterilização pode ser empregado para esterilizar os materiais. Por exemplo, os presentes materiais podem ser esterilizados usando radiação. De preferência, o método de esterilização não reduz a atividade ou a atividade biológica ou terapêutica dos agentes terapêuticos dos presentes sistemas.

15 Os materiais podem ser esterilizados por irradiação gama. Como um exemplo, os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados por 2,5 a 4,0 mrad de irradiação gama. Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados no fim, em seu sistema de acondicionamento primário final, que inclui um dispositivo de administração (p.ex., o aplicador de seringa). Alternativamente, os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados sozinhos e então acondicionados assepticamente em um sistema de aplicador.

20 Neste caso, o sistema de aplicador pode ser esterilizado por irradiação gama, óxido de etileno (ETO), calor, ou outros meios. Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser esterilizados por irradiação gama em baixas temperaturas, para melhorar a estabilidade, ou cobertos com argônio, nitrogênio ou outro meio para remover o oxigênio. A irradiação beta ou o feixe de elétrons pode também ser usado para esterilizar os implantes, assim como a irradiação UV. A dose de irradiação a partir de qualquer fonte pode ser diminuída, dependendo da biocarga ("bioburden") inicial dos sistemas de

distribuição de fármacos, de modo tal que ela possa ser muito menor do que 2,5 a 4,0 mrad. Os sistemas de distribuição de fármacos podem ser manufaturados sob condições assépticas a partir de componentes de partida estéreis. Os componentes de partida podem ser esterilizados por calor, irradiação (gama, beta, UV), ETO ou filtração estéril. Os polímeros semi-sólidos ou as soluções de polímeros podem ser esterilizadas antes da fabricação do sistema de distribuição de fármaco e da incorporação do agente que ativa a sirtuina por filtração estéril de calor. Os polímeros esterilizados podem então ser usados para produzir assepticamente os sistemas de distribuição de fármacos estéreis.

As composições podem ser administradas e podem prevenir adicionalmente a perda de células ou a degeneração das células. Por exemplo, a administração, tal como a administração intravítreia, das presentes composições pode resultar em uma diminuição na taxa de perda de células e, com isso, aliviar um ou mais sintomas de uma condição oftalmica. As presentes composições podem ser administradas após o paciente sentir alguns sintomas das condições oftalmicas associados com a perda de células, tais como a degeneração das células ganglionares da retina. Por exemplo, o paciente já pode ter experimentado uma perda de uma parte das células ganglionares da retina e, assim, relatou uma acuidade visual diminuída ou outros sintomas associados com esta perda ou função diminuída. A administração das presentes composições pode prevenir a perda ou a degeneração adicional das células ganglionares da retina restantes. Além disso, as presentes composições podem prevenir ou reduzir a degeneração adicional das células ganglionares da retina lesionadas ou que estão morrendo. Tipicamente, a administração da presente composição conserva a função do olho na hora da administração. Entretanto, também é possível que a administração possa melhorar a visão permitindo que as células ganglionares da retina sobreviventes aumentem a sua função e compensem as células ganglionares da retina degeneradas. Por exemplo, as células ganglionares da retina sobreviventes podem sofrer crescimento axonal ou dendrítico aumentado, para proporcionar uma atividade fisiológica que foi antes anteriormente pro-

porcionada pelas células ganglionares da retina lesionadas ou mortas. Em certas modalidades, as presentes composições são administradas a um paciente antes de haver pelo menos 10% de perda das células ganglionares da retina, ou antes de haver uma perda de 20% das células ganglionares da retina, ou uma perda de 40% das células ganglionares da retina, ou uma perda de 80% das células ganglionares da retina.

A administração da presente composição alivia ou trata um ou mais sintomas de uma condição oftalmica. Por exemplo, as presentes composições podem reduzir um sintoma em pelo menos 10%, tal como em pelo menos 20%, ou em pelo menos 40%, ou em pelo menos 80%. A redução pode ser determinada subjetivamente pela própria percepção do paciente do sintoma usando escalas padrões de avaliação, ou a redução pode ser determinada objetivamente por um médico ou outro diagnosticador que pode medir e quantificar a mudança no sintoma. Por exemplo, um paciente que sente sentido uma perda de campo de visão de 20% pode ser tratado com as presentes composições. Um médico pode determinar se a perda de visão permanece estável, melhora, ou continua a aumentar. A administração das presentes composições pode reduzir adicionalmente a perda de visão ou pode melhorar (p.ex., diminuir) a quantidade de perda de visão. Assim, os efeitos terapêuticos obtidos com as presentes composições e métodos podem ser prontamente determinados usando técnicas convencionais e outras técnicas.

Em um outro aspecto da invenção, proporcionam-se kits para tratar uma condição ocular do olho, compreendendo: a) um recipiente, tal como uma seringa ou outro aplicador, compreendendo um agente que ativa a sirtuina como descrito neste documento; e b) instruções para uso. As instruções podem incluir as etapas de como manusear o material, como inserir o material em uma região ocular, e o que se esperar da utilização do material. O recipiente pode conter uma única dose do agente que ativa a sirtuina.

Em vista da divulgação aqui contida, uma modalidade da presente invenção pode ser entendida ser um implante biodegradável intra-ocular. O implante biodegradável intra-ocular é um elemento extrudado

compreendendo o resveratrol ou outros agentes que ativam a sirtuina e um polímero biodegradável, tal como o PLGA. O implante se degrada, quando colocado no vítreo de um olho, para liberar o resveratrol em quantidades neuroprotetoras para reduzir a neurodegeneração ou a morte das células ganglionares da retina e, com isso, melhorar ou reduzir um ou mais sintomas de uma condição oftalmica que está sendo tratada. O implante é colocado no olho para tratar as condições degenerativas, tais como o glaucoma, a degeneração macular, e a retinopatia diabética. O implante proporciona a distribuição local do resveratrol ou outro agente que ativa a sirtuina com exposição sistêmica mínima, exposição contínua e de alto nível do resveratrol no local-alvo, e interações entre fármaco-fármaco indesejadas reduzidas quando a administração ocular e a administração sistêmica forem usadas em um paciente.

Nas modalidades adicionais, outros agentes que ativam a sirtuina, incluindo os compostos polifenólicos que ativam a sirtuina, podem ser proporcionados nos implantes extrudados descritos acima.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Implante do agente que ativa a sirtuina

Os sistemas de distribuição de fármacos biodegradáveis podem ser preparados por combinação de um agente que ativa a sirtuina com uma composição de polímero biodegradável, em um gral de aço inoxidável. A combinação pode então ser misturada via um agitador Turbula, ajustado a 96 RPM, por 15 minutos. A combinação de pós é raspada da parede do gral e então misturada novamente por uns 15 minutos adicionais. A combinação de pós misturada pode ser aquecida até um estado semifundido, na temperatura especificada, por um total de 30 minutos, formando uma fusão de polímero/fármaco.

Os bastões podem ser manufaturados precipitando a fusão de polímero/fármaco usando uma tubulação de politetrafluoretileno (PTFE) de escala 9, carregando o precipitado para o barril e extrudando o material, na temperatura de extrusão de núcleo especificada, em filamentos. Os filamen-

tos podem então ser cortados em implantes ou sistemas de distribuição de fármacos com tamanhos de aproximadamente 1 mg. Os bastões podem ter dimensões de cerca de 2 mm de comprimento x 0,72 mm de diâmetro. Os implantes de bastões podem pesar entre cerca de 900 µg (micrograma) e 5 1100 µg (micrograma).

As lâminas finas podem ser formadas por achatamento da fusão de polímero com uma prensa Carver, em uma temperatura especificada, e corte do material achatado em lâminas finas, cada uma pesando cerca de 1 mg. As lâminas finas podem ter um diâmetro de cerca de 2,5 mm e uma espessura de cerca de 0,13 mm. Os implantes de lâminas finas podem pesar entre cerca de 900 µg (micrograma) e 1100 µg (micrograma).
10

O teste da liberação in vitro pode ser efetuado sobre cada lote de implante (bastão, lâmina fina, ou outra forma). Cada implante pode ser colocado em um frasco pequeno com tampa de rosca de 24 mL, com 10 mL 15 de solução Salina Tamponada com Fosfato, a 37°C, e as alíquotas de 1 mL podem ser removidas e substituídas por um volume igual de meio novo nos dias 1, 4, 7, 14, 28, e de duas em duas semanas após isso.

Os ensaios com os fármacos podem ser efetuados por HPLC, que consiste em um Módulo de Separação 2690 (ou 2696) da Waters, e um 20 Detector de Arranjo de Fotodiodos 2996 da Waters. Uma coluna Ultrasphere, C-18 (2), 5 µm (micrometros), 4,6 x 150 mm, aquecida a 30° C, pode ser usada para a separação e o detector pode ser ajustado a 264 nm. A fase móvel pode ser uma fase móvel tamponada com MeOH (10:9), com uma vazão de 1 mL/min e um tempo de corrida total de 12 min por amostra. A fase móvel tamponada pode compreender sal sódico de Ácido 1-Heptano Sulfônico 25 a 13 mM - ácido acético glacial - trietilamina - Metanol (68:0,75:0,25:31). As taxas de liberação podem ser determinadas calculando a quantidade de fármaco que está sendo liberado em um dado volume de meio com o tempo, em µg (micrograma)/dia.

30 Os polímeros escolhidos para os implantes podem ser obtidos da Boehringer Ingelheim ou Purac America, por exemplo. Os exemplos de polímeros incluem: RG502, RG752, R202H, R203 e R206, e Purac PDLG

(50/50). O RG502 é o poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (50:50), o RG752 é o poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (75:25), o R202H é o poli(D, L-lactídeo) a 100% com grupo de extremidade ácido ou grupos ácidos terminais, o R203 e o R206 são ambos o poli(D, L-lactídeo) a 100%. O Purac PDLG (50/50) é o poli(D,L-lactídeo-co-glicolídeo) (50:50). As viscosidades inerentes de RG502, RG752, R202H, R203, R206, e Purac PDLG são 0,2, 0,2, 0,2, 0,3, 1,0, e 0,2 dL/g, respectivamente. Os pesos moleculares médios de RG502, RG752, R202H, R203, R206, e Purac PDLG são 11700, 11200, 6500, 14000, 63300, e 9700 daltons, respectivamente.

10 Exemplo 2

Manufatura do implante de agente que ativa a sirtuina por Extrusão Dupla

Os processos de extrusão dupla podem também ser usados para a manufatura dos implantes de agente que ativa a sirtuina. Tais implantes podem ser feitos como a seguir, e como descrito na Publicação de Patente U.S. Nº 20050048099, pelo presente incorporada por referência neste documento.

Por exemplo, um polímero biodegradável, tal como um polímero de PLGA ou quaisquer dos polímeros descritos neste documento, pode ser moído usando uma alimentador vibratório e bocal de moagem, para formar partículas do polímero biodegradável. As partículas podem ser classificadas ou moldadas para produzir um grupo de partículas tendo um tamanho predefinido, tal como um diâmetro de cerca de 20 µm.

As partículas de um ou mais agentes que ativam a sirtuina podem ser combinadas com as partículas de polímero biodegradável, para formar uma mistura combinada. A mistura combinada pode então ser extrudada usando um dispositivo de extrusão, tal como a Extrusora de Parafuso Duplo Haake, para formar uma composição ou produto extrudado, tal como um filamento extrudado. O produto extrudado pode então ser precipitado. O produto extrudado precipitado pode então sofrer uma segunda etapa de extrusão, para produzir um elemento duplamente extrudado compreendendo um polímero biodegradável e pelo menos um agente que ativa a sirtuina. O elemento duplamente extrudado pode estar na forma de um implante intra-

ocular, ou ele pode estar na forma de um produto maior, tal como um filamento, o qual pode ser processado para formar implantes dimensionados para a colocação intra-ocular em um olho de um paciente, tal como no vítreo de um olho.

5 Exemplo 3:

Tratamento do edema macular com um implante de resveratrol

Um homem de 58 anos de idade pode ser diagnosticado com edema macular cístico. O homem é tratado por administração de um sistema de distribuição de fármaco biodegradável administrado a cada olho do paciente. Um implante intravítreo de 2 mg contendo cerca de 1000 µg (micrograma) de PLGA e cerca de 1000 µg (micrograma) de resveratrol (isômero trans) é colocado em seu olho esquerdo, em uma posição que não interfere com a visão do homem. Um implante similar ou menor é administrado de modo subconjuntival ao olho direito do paciente. Uma redução mais rápida na espessura retinal no olho direito pode ocorrer devida à posição do implante e à atividade do resveratrol. Após cerca de 3 meses da cirurgia, uma retina que parece normal e uma redução na degeneração do nervo óptico indicam o tratamento bem-sucedido com o implante de resveratrol. Uma semana após a administração do implante, uma pressão intra-ocular que é similar à pressão antes da colocação do implante no olho pode ser refletiva de nenhum efeito colateral aparente associado com o implante.

Exemplo 4

Tratamento de ARMD com uma composição de agente que ativa a sirtuina

Uma mulher de 62 anos de idade, com degeneração macular relacionada à idade, úmida, pode ser tratada com uma injeção intravítreia de 100 µL (microlitros) de uma solução de ácido hialurônico contendo cerca de 1000 µg (microgramas) de cristais de resveratrol (isômero trans) em suspensão. Dentro de um mês após a administração, a paciente pode então exibir uma redução aceitável na taxa de neovascularização e inflamação relacionada. A paciente pode então relatar uma melhora global na qualidade de vida.

Exemplo 5

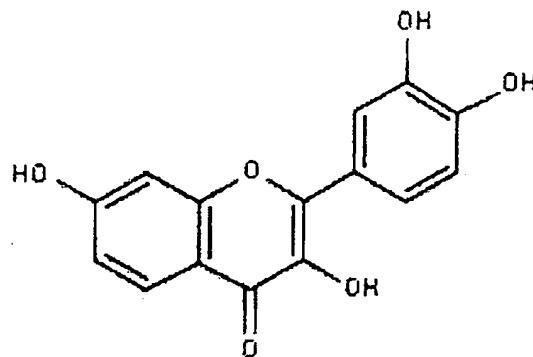
Efeitos Neuroprotetores de um agente que ativa a sirtuina sobre as células ganglionares da retina

O modelo conhecido de comprimir o nervo óptico do rato pode ser usado para induzir a lesão nas células ganglionares da retina. Um agente que ativa a sirtuina é administrado ao rato após a lesão do nervo óptico, em uma ou mais doses. O agente pode ser administrado de modo intra-ocular, tal como por colocação de um implante ou outra composição contendo o agente que ativa a sirtuina no vítreo de um olho. Após uma quantidade desejada de tempo, tal como pelo menos uma semana, os olhos podem ser removidos e processados histologicamente. As contagens das células ganglionares da retina podem ser efetuadas sobre as secções histológicas coloridas. As contagens de células aumentadas dos animais que receberam o agente que ativa a sirtuina, em comparação com os controles tratados com veículo, tais como os animais administrados com solução salina ou outra composição sem o fármaco, indicam um efeito protetor do agente que ativa a sirtuina sobre as células ganglionares da retina. Uma correlação entre o número de células ganglionares da retina sobreviventes e a dose do agente que ativa a sirtuina indica uma resposta dos efeitos neuroprotetores do agente dependente da dose.

20 Exemplo 6

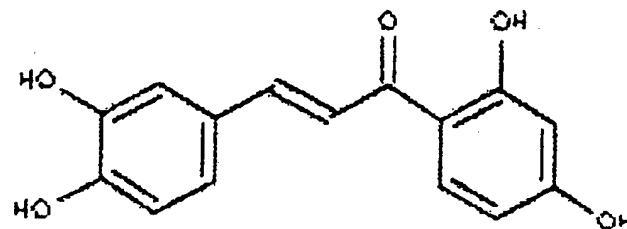
Efeitos Neuroprotetores de um agente que ativa a sirtuina polifenólico sobre as células ganglionares da retina

O Exemplo 5 pode ser repetido usando um agente que ativa a sirtuina polifenólico. Por exemplo, um implante intra-ocular biodegradável, produzido de acordo com o método do exemplo 1 ou do exemplo 2, pode incluir um agente que ativa a sirtuina polifenólico tendo a seguinte fórmula (Fórmula I):



A Fórmula I é a fórmula para a fisetina.

Ou o implante pode incluir um agente que ativa a sirtuina polifenólico tendo a seguinte fórmula (Fórmula II):

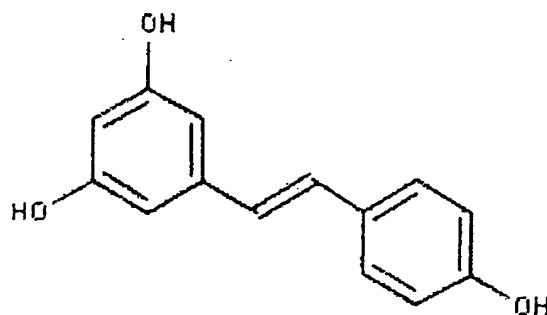


A Fórmula II é a fórmula para a buteína.

5 Exemplo 7

Efeitos Neuroprotetores do resveratrol sobre as células ganglionares da retina

- O Exemplo 5 pode ser repetido usando o isômero trans do resveratrol como o agente neuroprotetor. Por exemplo, um implante pode compreender um agente que ativa a sirtuina polifenólico tendo a seguinte fórmula (Fórmula III):



A Fórmula III é a fórmula para o resveratrol.

Exemplo 8

Sobrevivência das células ganglionares da retina após a administração do resveratrol

Os ratos Sprague Dawley pesando 300-350 g foram anestesiados com uma mistura de cetamina (50 mg/kg), e xilazina (0,5 mg/kg). A canhotomia lateral foi efetuada nos olhos da direita; uma incisão foi feita na conjuntiva superior adjacente ao músculo reto. Esta foi seguida por uma dissecção com agulha grossa e curta até que o nervo óptico estivesse exposto. Uma compressão parcial foi aplicada ao nervo óptico por 30 segundos, 3 a 4 mm distais do globo, evitando o fornecimento de sangue retinal, usando pinça de ação cruzada calibrada. O resveratrol (isômero trans) em diferentes doses foi dado uma vez, por injeção intraperitoneal, imediatamente após a lesão do nervo óptico. Os animais de controle receberam o veículo de solução salina tamponada com fosfato (PBS). O experimento foi terminado 12 dias mais tarde.

No final de 12 dias, as células ganglionares da retina foram marcadas por transporte retrógrado de dextrana tetrametil rodamina (DTMR, PM de 3000). O nervo óptico foi transectado completamente em torno de 2 a 3 mm proximais ao globo e o corante foi aplicado no nervo óptico exposto. Vinte e quatro horas mais tarde, os ratos sofreram eutanásia, os olhos foram enucleados e fixados com 4% de paraformaldeído. As retinas foram então removidas e montadas inteiras. As células ganglionares marcadas fluorescentemente foram contadas em 8 a 16 regiões nos quatro quadrantes da retina montada inteira. As contagens de células nas retinas tratadas com o veículo a partir dos nervos ópticos lesionados foram normalizadas para um e o aumento na sobrevivência das células pelos fármacos (tratadas) foi calculado em relação ao grupo tratado com o veículo (controle).

Os resultados destes experimentos são ilustrados na FIG. 1. A FIG. 1 é um gráfico da razão de sobrevivência das células ganglionares da retina (tratadas/controle; t/c) como uma função da dose de resveratrol (mg/kg). Neste procedimento, o resveratrol foi administrado de modo intraperitoneal, imediatamente após a lesão e em 5 horas após a lesão. Conforme

mostrado na FIG. 1, o resveratrol nas doses intraperitoneais de 1 mg/kg e 3 mg/kg resultou em um aumento significativo na razão de sobrevivência das células ganglionares da retina. Os aumentos na razão foram também observados a 0,3 mg/kg, 10 mg/kg, e 30 mg/kg. Estes resultados demonstram que 5 o resveratrol pode proporcionar efeitos neuroprotetores desejáveis para as células oculares.

Todas as referências, artigos, publicações, e patentes, e pedidos de patentes citados nesse documento são incorporados por referência em suas totalidades.

10 Embora esta invenção tenha sido descrita com relação a diversos exemplos e modalidades específicos, é para ser entendido que a invenção não está limitada aos mesmos e que ela pode ser praticada de modo variado dentro do escopo das reivindicações que se seguem.

REIVINDICAÇÕES

1. Um implante intra-ocular, compreendendo:
um agente que ativa a sirtuina; e
uma matriz de polímero biodesgastável que libera o agente que
5 ativa a sirtuina em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho.
2. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em flavonas, estilbenos,
10 flavanonas, isoflavonas, catequinas, calconas, taninas, antrocianidinas, seus análogos, e seus derivados.
3. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em resveratrol, buteína, pi-
ceatanol, isoliquiritgenina, fisetina, luteolina, 3,6,3',4'-tetraidroxiflavona, quer-
15 cetina, seus análogos, e seus derivados.
4. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero biodesgastável é selecionada a partir do grupo que consiste em polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli (fosfazina), poli (éster de fosfato),
20 poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo), poliésteres, policaprolactonas, gelatina, e colágeno, e seus derivados e combinações.
5. O implante da reivindicação 1, adicionalmente compreendendo um agente terapêutico oftalmicamente aceitável adicional.
6. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é disperso dentro da matriz de polímero biodesgastável.
25
7. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero biodesgastável comprehende um poli (lactídeo-co-glicolídeo).
8. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero biodesgastável comprehende um poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo).
- 30 9. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero biodesgastável libera o agente que ativa a sirtuina em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a

partir do implante, por mais do que um mês a partir da hora que o implante é colocado no vítreo do olho.

10. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é o resveratrol, e a matriz libera o resveratrol em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade terapeuticamente efetiva do resveratrol por um tempo de cerca de dois meses a cerca de seis meses.

5 11. O implante da reivindicação 1, onde o implante é estruturado para ser colocado no vítreo do olho.

10 12. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é o resveratrol proporcionado em uma quantidade de cerca de 40% em peso a cerca de 70% em peso do implante, e a matriz de polímero biodegradável compreende um poli (lactídeo-co-glicolídeo) em uma quantidade de cerca de 30% em peso a cerca de 60% em peso do implante.

15 13. O implante da reivindicação 1, formado como um bastão, lâmina fina, ou uma partícula.

14. O implante da reivindicação 1, formado por um processo de extrusão.

15. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina contém partículas compreendendo o resveratrol na forma sólida.

20 16. Um método de preparar um implante intra-ocular, compreendendo:

extrudar uma mistura de um agente que ativa a sirtuina e um componente de polímero biodesgastável, para formar um material biodesgastável que se desintegra em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho.

25 17. O método da reivindicação 16, onde a mistura consiste essencialmente em resveratrol e um polímero biodesgastável.

30 18. O método da reivindicação 16, adicionalmente compreendendo misturar o agente que ativa a sirtuina com o componente de polímero antes da etapa de extrusão.

19. O método da reivindicação 16, onde o componente de polí-

mero compreende um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em polilactídeos, poli (lactídeo-co-glicolídeos), e suas combinações.

20. Um método de tratar uma condição ocular, compreendendo:
colocar um implante intra-ocular biodesgastável em um olho de um
5 indivíduo, o implante compreendendo um agente que ativa a sirtuina e uma matriz de polímero biodesgastável, onde o implante desintegra-se em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, efetiva para tratar a condição ocular do indivíduo.

10 21. O método da reivindicação 20, onde o método é efetivo para tratar uma condição ocular da retina.

22. O método da reivindicação 20, onde a condição ocular é uma doença ocular neurodegenerativa.

15 23. O método da reivindicação 20, onde a condição ocular é selecionada a partir do grupo que consiste em glaucoma, degeneração macular, e retinopatia.

24. O método da reivindicação 20, onde o implante é colocado no segmento posterior do olho.

20 25. O método da reivindicação 20, adicionalmente compreendendo administrar um agente terapêutico além do agente que ativa a sirtuina ao paciente.

26. O método da reivindicação 20, onde o agente que ativa a sirtuina é pelo menos um de resveratrol, seus derivados, e suas misturas.

25 27. O método da reivindicação 20, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em flavonas, estilbenos, flavanonas, isoflavonas, catequinas, calconas, taninas, antrocianidinas, seus análogos, e seus derivados.

30 28. O método da reivindicação 20, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em resveratrol, buteína, piceatanol, isoliquiritgenina, fisetina, luteolina, 3,6,3',4'-tetraidroxiflavona, quercetina, seus análogos, e seus derivados.

29. O método da reivindicação 20, onde o implante é colocado no vítreo de um olho.

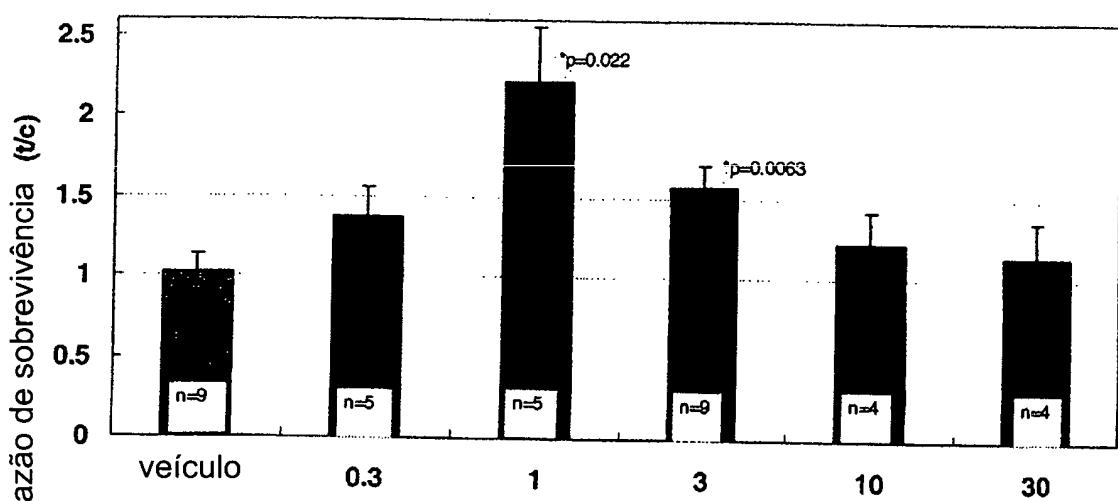


FIG. 1

RESUMO

Patente de Invenção: "TERAPIA OCULAR USANDO AGENTES QUE ATIVAM A SIRTUINA".

- As composições oftalmicamente terapêuticas, tais como os sistemas de liberação de fármacos poliméricos, incluem um componente terapêutico que inclui um agente que ativa a sirtuina, tal como o resveratrol, o qual, com a liberação para o segmento posterior de um olho de um mamífero, trata as condições oculares. Os métodos de preparar e usar as presentes composições são também descritos.

REIVINDICAÇÕES

1. Um implante intra-ocular, compreendendo:
um agente que ativa a sirtuina; e
uma matriz de polímero biodesgastável que libera o agente que
5 ativa a sirtuina em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho, onde o dito implante é maior do que 2 mm de tamanho.
2. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em flavonas, estilbenos, flavanonas, isoflavonas, catequinas, calconas, taninas, antrocianidinas, seus análogos, e seus derivados.
10
3. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em resveratrol, buteína, pi-
ceatanol, isoliquiritgenina, fisetina, luteolina, 3,6,3',4'-tetraidroxiflavona, quer-
15 cetina, seus análogos, e seus derivados.
4. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero bio-
desgastável é selecionada a partir do grupo que consiste em polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicó-
20 lico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli (fosfazina), poli (éster de fosfato), poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo), poliésteres, policaprolactonas, gelatina, e colágeno, e seus derivados e combinações.
5. O implante da reivindicação 1, adicionalmente compreendendo um agente terapêutico oftalmicamente aceitável adicional.
25
6. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é disperso dentro da matriz de polímero biodesgastável.
7. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero bio-
desgastável compreende um poli (lactídeo-co-glicolídeo).
8. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero bio-
30 desgastável compreende um poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo).
9. O implante da reivindicação 1, onde a matriz de polímero bio-
desgastável libera o agente que ativa a sirtuina em uma taxa efetiva para

prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por mais do que um mês a partir da hora que o implante é colocado no vítreo do olho.

10. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a
5 sirtuina é o resveratrol, e a matriz libera o resveratrol em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade terapeuticamente efetiva do resveratrol por um tempo de cerca de dois meses a cerca de seis meses.

11. O implante da reivindicação 1, onde o implante é estruturado para ser colocado no vítreo do olho.

10 12. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a sirtuina é o resveratrol proporcionado em uma quantidade de cerca de 40% em peso a cerca de 70% em peso do implante, e a matriz de polímero biodegradável compreende um poli (lactídeo-co-glicolídeo) em uma quantidade de cerca de 30% em peso a cerca de 60% em peso do implante.

15 13. O implante da reivindicação 1, formado como um bastão, lâmina fina, ou uma partícula.

14. O implante da reivindicação 1, formado por um processo de extrusão.

15 15. O implante da reivindicação 1, onde o agente que ativa a
20 sirtuina contém partículas compreendendo o resveratrol na forma sólida.

16. Um método de preparar um implante intra-ocular, onde o dito implante é maior do que 2 mm de tamanho, compreendendo:

25 extrudar uma mistura de um agente que ativa a sirtuina e um componente de polímero biodesgastável, para formar um material biodesgastável que se desintegra em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho.

17. O método da reivindicação 16, onde a mistura consiste essencialmente em resveratrol e um polímero biodesgastável.

30 18. O método da reivindicação 16, adicionalmente compreendendo misturar o agente que ativa a sirtuina com o componente de polímero antes da etapa de extrusão.

19. O método da reivindicação 16, onde o componente de polímero compreende um polímero selecionado a partir do grupo que consiste em polilactídeos, poli (lactídeo-co-glicolídeos), e suas combinações.
20. Um método de tratar uma condição ocular, compreendendo:
5 colocar um implante intra-ocular biodesgastável em um olho de um indivíduo, onde o implante é maior do que 2 mm de tamanho, o implante compreendendo um agente que ativa a sirtuina e uma matriz de polímero biodesgastável, onde o implante desintegra-se em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, efetiva para tratar a condição ocular do indivíduo.
- 10 21. O método da reivindicação 20, onde o método é efetivo para tratar uma condição ocular da retina.
22. O método da reivindicação 20, onde a condição ocular é uma doença ocular neurodegenerativa.
- 15 23. O método da reivindicação 20, onde a condição ocular é selecionada a partir do grupo que consiste em glaucoma, degeneração macular, e retinopatia.
24. O método da reivindicação 20, onde o implante é colocado no segmento posterior do olho.
- 20 25. O método da reivindicação 20, adicionalmente compreendendo administrar um agente terapêutico além do agente que ativa a sirtuina ao paciente.
26. O método da reivindicação 20, onde o agente que ativa a sirtuina é pelo menos um de resveratrol, seus derivados, e suas misturas.
- 25 27. O método da reivindicação 20, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em flavonas, estilbenos, flavanonas, isoflavonas, catequinas, calconas, taninas, antrocianidinas, seus análogos, e seus derivados.
- 30 28. O método da reivindicação 20, onde o agente que ativa a sirtuina é selecionado a partir do grupo que consiste em resveratrol, buteína, piceatanol, isoliquiritgenina, fisetina, luteolina, 3,6,3',4'-tetraidroxiflavona, queracetina, seus análogos, e seus derivados.

29. O método da reivindicação 20, onde o implante é colocado no vítreo de um olho.

30. Um implante intra-ocular, compreendendo:

um agente que ativa a sirtuina selecionado a partir do grupo que
5 consiste em resveratrol, buteína, piceatanol, isoliquiritgenina, fisetina, luteolina, 3,6,3',4'-tetraidroxiflavona, e quer cetina; e uma matriz de polímero biodesgastável selecionada a partir do grupo que consiste em polímero de poli (lactídeo-co-glicolídeo) (PLGA), poli-ácido láctico (PLA), poli-ácido glicólico (PGA), poliésteres, poli (orto éster), poli (fosfazina), poli (éster de fosfato),
10 poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo), e suas combinações, que libera o agente que ativa a sirtuina em uma taxa efetiva para prolongar a liberação de uma quantidade do agente que ativa a sirtuina, a partir do implante, por pelo menos cerca de uma semana após o implante ser colocado em um olho, onde o dito implante é maior do que 2 mm de tamanho.

15 31. O implante intra-ocular da reivindicação 30, onde o dito implante é até 10 mm de tamanho.

32. O implante intra-ocular da reivindicação 31, onde o dito agente que ativa a sirtuina é o resveratrol.

20 33. O implante intra-ocular da reivindicação 32, onde a dita matriz de polímero biodesgastável é selecionada a partir do grupo que consiste em PLGA, PLA, PGA, e poli (D,L-lactídeo-co-glicolídeo).

34. O implante intra-ocular da reivindicação 33, onde a dita matriz de polímero biodesgastável é o PLGA.