



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

(21) **PI0609432-5 A2**



(22) Data de Depósito: 21/03/2006
(43) Data da Publicação: 06/04/2010
(RPI 2048)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/436 (2010.01)
A61K 9/00 (2010.01)
A61P 27/02 (2010.01)

(54) Título: **SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS OU CONDIÇÕES**

(30) Prioridade Unionista: 21/03/2005 US 60/664.119,
30/03/2005 US 60/666.872

(73) Titular(es): MACUSIGHT, INC.

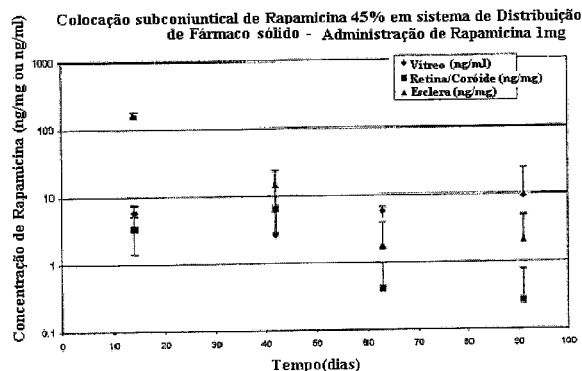
(72) Inventor(es): DAVID A. WEBER, PHILIPPE J. M. DOR, SIDIQ MOHAMMED FAROOQ, SREENIVASU MUDUMBA, THIERRY NIVAGGIOLI

(74) Procurador(es): ORLANDO DE SOUZA

(86) Pedido Internacional: PCT US2006010336 de 21/03/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2006/102378 de 28/09/2006

(57) Resumo: SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS OU CONDIÇÕES. Doenças e condições associadas aos tecidos do corpo, incluindo, mas não se limitando a, tecidos no olho, podem ser eficientemente tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou a regressão causada pela administração de agentes terapêuticos àqueles tecidos. Descritos aqui estão sistemas e métodos de distribuição de droga sólida para fornecer distribuição ampliada de agentes terapêuticos para estes tecidos. Um sistema de distribuição de droga sólida pode ser colocado em um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a colocação entre a esclera e a conjuntiva ou colocação transesclerótica. Métodos descritos podem ser utilizados para administrar rapamicina para tratar ou prevenir angiogênese, neovascularização coroidal, degeneração macular relacionada à idade ou degeneração macular úmida relacionada à idade em um indivíduo. Os dispositivos de distribuição de droga sólida podem compreender rapamicina ou outros agentes terapêuticos. Também descritos estão métodos para tratamento de doenças ou desordens oculares pela administração de um agente antiproliferativo, incluindo, mas não se limitando a, rapamicina, próximos a um dispositivo ocular.



SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE
DOENÇAS OU CONDIÇÕES

CAMPO DA INVENÇÃO

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de
5 fármaco sólido para tratar, prevenir, inibir, adiar o
aparecimento de ou causar regressão de uma doença ou
condição pela distribuição de agentes terapêuticos a um
indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, tratamento de
degeneração macular idade-dependente ("AMD") por colocação
10 de um sistema de distribuição de fármaco sólido
compreendendo rapamicina (sirolimus) no olho de um
indivíduo humano.

REFERÊNCIAS CRUZADAS A APLICAÇÕES RELACIONADAS

A presente aplicação é relacionada às reivindicações
15 prioritárias da Aplicação de Patente Provisória E.U.A. No.
de Série 60/664,119 intitulada "SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE
FÁRMACO PARA TRATAMENTO DE DOENÇAS OU CONDIÇÕES",
depositada em 21 de março de 2005 e Aplicação de Patente
Provisória E.U.A. No. de Série 60/666,872, intitulada
20 "MECANISMOS DE DRENAGEM DE GLAUCOMA", arquivada em 30 de
março de 2005, cada qual incorporada aqui por referência em
sua totalidade para todos os propósitos.

FUNDAMENTO

A retina do olho contém os cones e rodos que detectam
25 luz. No centro da retina há a mácula lútea, a qual tem
aproximadamente 1/3 ou 1/2 cm em diâmetro. A mácula provê
visão detalhada, particularmente no centro (a fóvea),
porque os cones são mais altos em densidade. Vasos
sangüíneos, células ganglionares, camada e células
30 nucleares internas e as camadas plexiformes são todas

posicionadas de um lado (preferencialmente que o restante acima dos cones), deste modo permitindo um caminho mais direto da luz até os cones.

5 Sob a retina estão o coróide, compreendendo uma coleção de vasos sangüíneos embebidas dentro de um tecido fibroso, e o epitélio profundamente pigmentado, o qual sobrepõe a camada coróide. Os vasos sangüíneos coroidais fornecem nutrição para a retina (particularmente suas células visuais).

10 Existe uma variedade de desordens da retina para as quais não existem tratamentos correntes ou para as quais o tratamento corrente não é ótimo. Desordens da retina tais como uveítes (uma inflamação no trato uveal: íris, corpo ciliar e coróide), doenças oclusivas da veia central da retina (CRVO), oclusão de veia retinal ramificada (BRVO), 15 degeneração macular, edema macular, retinopatia diabética proliferativa e descolamento de retina geralmente são desordens da retina que são difíceis de tratar com terapias convencionais.

20 Degeneração macular idade-dependente (AMD) é a principal causa de perda visual severa nos Estados Unidos por indivíduos acima da idade de 60 anos. AMD ocorre tanto em uma forma atrópica ou, menos comumente, exudativa. A forma atrópica de AMD é também chamada "AMD seca", e a 25 forma exudativa de AMD é também chamada de "AMD úmida".

Em AMD exudativa, vasos sangüíneos crescem a partir de coriocapilares através de defeitos na membrana de Bruch e, em alguns casos, o epitélio sobposto ao pigmento retinal. Organização de exudatos serosos ou hemorrágicos escapando a 30 partir destes vasos resulta em cicatrização fibrovascular

da região macular com degeneração da neuroretina, separação e ruptura do epitélio pigmentado da retina, hemorragia vítrea e perda permanente da visão central. Este processo é responsável por mais de 80 % dos casos de perda visual significativa em indivíduos com AMD. Tratamentos correntes ou futuros incluem fotocoagulação a laser, terapia fotodinâmica, tratamento com fragmentos de anticorpos VEGF, tratamento com haptâmeros peguilados e tratamento com certos agentes de molécula pequena.

10 Diversos estudos recentemente descreveram a utilização da fotocoagulação no tratamento de lesões neurovasculares iniciais ou recorrentes associadas com AMD (Macular Photocoagulation Study Grups (1991) em *Arch. Ophthalmol.* 109:1220; *Arch. Ophthalmol.* 109:1242). Infelizmente, 15 indivíduos AMD com lesões sub-foveais submetidos a tratamento a laser experimentaram uma redução rapidamente precipitada na acuidade visual (ou seja, 3 linhas) após três meses. Além disso, dois anos após o tratamento, os olhos tratados possuem somente acuidade visual 20 marginalmente melhorada em relação a seus pares não tratados (ou seja, 20/320 e 20/400, respectivamente). Outra desvantagem do procedimento é que aquela visão após cirurgia é imediatamente pior.

Terapia fotodinâmica (PDT) é uma forma de fototerapia, 25 um termo compreendendo todos os tratamentos que utilizam luz para produzir uma reação benéfica no indivíduo. Otimamente, PDT destrói tecido indesejado enquanto poupa tecido normal. Tipicamente, um composto chamado fotosensor é administrado ao indivíduo. Usualmente, o fotosensor por 30 si só possui efeito pequeno ou não o possui. Quando luz,

sempre a partir de um laser, é direcionada para um tecido contendo o fotosensor, o fotosensor é ativado e começa a destruir o tecido alvo. Porque a luz direcionada ao indivíduo é confinada a uma área alvo particular, PDT pode ser utilizada para atingir seletivamente tecido anormal, então poupando tecido sadio circundante. PDT é corretamente utilizado para tratar doenças da retina tais como AMD. PDT é correntemente utilizado para tratar doenças da retina tais como AMD. PDT é correntemente o esteio do tratamento para neovascularização coroidal subfoveal em indivíduos com AMD (Terapia Fotodinâmica para neovascularização coroidal subfoveal em Degeneração Macular relacionada à Idade com Verteporfina (Grupo de Estudo TAP) *Arch Ophthalmol.* 1999 117:1329-1345.

Neovascularização coroidal (CNV) foi provada ser recalcitrante ao tratamento na maioria dos casos. Tratamento convencional a laser pode remover e ajudar a preservar visão nos casos selecionados não envolvendo o centro da retina, mas isto é limitado a apenas aproximadamente 10 % dos casos. Infelizmente, mesmo com o sucesso da fotocoagulação convencional a laser, a neovascularização retorna em aproximadamente 50 - 70 % dos olhos (50 % acima de 3 anos e > 60 % em 5 anos). (Grupo de Estudo em Fotocoagulação Macular *Arch. Ophthalmol.* 204:694-701 (1986)). Além disso, muitos indivíduos que desenvolvem CNV não são bons candidatos para terapia a laser porque o CNV é muito grande para tratamento a laser ou a localização não pode ser determinada, tanto que o médico não pode apontar o laser. Terapia fotodinâmica, apesar de utilizada em mais de 50 % dos casos novos de CNV subfoveal, possui

apenas benefícios marginais sobre história natural e geralmente adia a progressão da perda visual mais do que melhoramento da visão, o qual já é secundariamente diminuído para a lesão subfoveal. PDT não é preventiva ou definitiva. Diversos tratamentos para PDT são usualmente requeridos por indivíduo e, adicionalmente, certos subtipos de CNV piores do que outros.

Desta maneira, continua uma grande necessidade de métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido que possam ser utilizados para prevenir otimamente ou inibir significativamente a neovascularização coroidal e para prevenir e tratar AMD úmida.

Em adição à AMD, neovascularização coroidal é associada com tais desordens de retina como presumidas síndromes oculares histoplasmoses, degeneração miópica, traço angióide, corioretinopatia serosa idiopática central, condições inflamatórias da retina e/ou trauma coróide e trauma. Dano angiogênico associado com neovascularização ocorre em uma enorme gama de desordens incluindo retinopatia diabética, oclusões venosas, retinopatia de célula adesiva, retinopatia de prematuridade, descolamento de retina, isquemia ocular e trauma.

Uveíte é outra desordem de retina que foi comprovada ser difícil de tratar utilizando terapias existentes. Uveíte é um termo geral que indica uma inflamação de qualquer componente do tratamento uveal. O trato uveal do olho consiste na íris corpo ciliar e coróide. Inflamação da retina sobreposta, chamada retinite ou do nervo ótico, chamada neurite ótica, pode ocorrer acompanhada ou não de uveíte.

Uveíte é mais comumente classificada anatomicamente como anterior, intermediária, posterior ou difusa. Uveíte posterior significa qualquer de um número de formas de retinite, condroíte ou neurite ótica. Uveíte difusa implica em inflamação envolvendo todas as partes do olho, incluindo estruturas anteriores, intermediárias e posteriores.

Os sintomas e sinais de uveíte podem ser apropriados e variam consideravelmente dependendo do sítio e severidade da inflamação. Considerando uveíte posterior, os sintomas mais comuns incluem a presença de flutuantes e visão diminuída. Células no humor vítreo, lesões brancas ou branco-amarelas na retina e/ou coróide sobreposto, deslocamento exudativo de retina, vasculite de retina e edema de nervo ótico pode também estar presente em um indivíduo sofrendo de uveíte posterior.

Complicações oculares de uveíte podem produzir perdas profundas e irreversíveis da visão, especialmente quando não reconhecidas ou tratadas de maneira imprópria. As complicações mais freqüentes de uveíte posterior incluem descolamento de retina, neovascularização da retina, nervo ótico ou íris e edema macular cistóide.

Edema macular (ME) pode ocorrer se os exudatos aumentados, vazantes e duros notados em retinopatia de fundo diabético (BDR) ocorrendo dentro da mácula, o 5% central da retina mais crítico para visão. Retinopatia de fundo diabético (BDR) consiste de microaneurismas de retina que resultam a partir de mudanças na microcirculação da retina. Estes microaneurismas são usualmente a primeira mudança visível na retinopatia aparecem com exame de oftalmoscopia como mancha vermelha espalhada na retina onde

vasos sangüíneos finos, fracos, saem sob a forma de balões. As descobertas oculares nas retinopatias de fundo diabético evoluem para manchas de lã de algodão, hemorragias intraretinianas, escape de fluidos a partir de capilares da retina e exudatos da retina. O aumento de permeabilidade vascular é também relacionado a níveis elevados de fatores de crescimento locais tais como fator de crescimento endotelial vascular. A mácula é rica em cones, o nervo termina que detecta cor e sobre o qual depende a visão de dia. Quando o aumento da permeabilidade capilar da retina afeta a mácula, embaçamento ocorre no meio ou ao lado do campo de visão central, como se estivesse olhando através de celofane. Perda de visão pode progredir ao longo de um período de meses e pode ser muito incômoda por causa da inabilidade de focar claramente. ME é uma causa comum de piora visual severa.

Há muitas tentativas para tratar CNV e suas doenças e condições relacionadas, assim como outras condições tais como edema macular e inflamação crônica, com farmacêuticos. Por exemplo, utilização de rapamicina para inibir CNV e AMD úmida foi descrita na Aplicação EUA No. 10/665,203, a qual está incorporada aqui por referência em sua totalidade. A utilização da rapamicina para tratar doenças inflamatórias do olho foi descrita na Patente EUA número 5,387,589, intitulada "Método de Tratamento de Inflamação Ocular", com inventor Prasad Kulkarni, assinado pela University of Louisville Research Foundation, os conteúdos os quais estão incorporados aqui em sua totalidade.

Particularmente para doenças crônicas, incluindo aquelas descritas aqui, há uma grande necessidade por

métodos de longa atuação para a distribuição de agentes terapêuticos ao olho, tal como ao segmento posterior para tratar CNV em tais doenças como AMD, edema macular, retinopatias proliferativas e inflamação crônica. Sistemas de distribuição com distribuição de um agente terapêutico estendida são mais confortáveis e convenientes para um indivíduo, devido a freqüência diminuída de colocação ocular do sistema de distribuição de fármaco sólido.

Distribuição direta de agentes terapêuticos para o olho ao invés da administração sistêmica pode ser vantajosa porque a concentração do agente terapêutico no local da ação é aumentada relativa à concentração do agente terapêutico no sistema circulatório de um indivíduo. Adicionalmente, agentes terapêuticos podem ter efeitos colaterais indesejados quando distribuídos sistemicamente para tratar doença de segmento posterior. Então, distribuição local de fármaco promove eficácia enquanto diminui efeitos colaterais e toxicidade sistêmica.

RESUMO

Os métodos e sistemas de distribuição de fármaco descritos aqui permitem a distribuição de agente terapêutico a um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo. Descritos aqui estão métodos para distribuição de uma variedade de agentes terapêuticos para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando regressão do número de doenças incluindo, mas não se limitando a, doenças ou condições do olho. Também descritos aqui estão métodos de administração de um agente antiprolifrativo próximo a um mecanismo ocular para tratar

uma doença ou condição do olho, em algumas variações está um mecanismo de drenagem de glaucoma.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina e onde o sistema de
5 distribuição de fármaco sólido colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de rapamicina com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por
10 um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média de rapamicina no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mL e (b) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por
15 um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média de rapamicina na coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 1 pg/mg.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de
20 fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de rapamicina com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por
25 um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média de rapamicina no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,1 ng/mL e (b) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por
30 um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a

administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média de rapamicina na coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 10 pg/mg.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de rapamicina com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média de rapamicina no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 1 ng/mL e (b) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média de rapamicina na coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 100 pg/mg.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico onde o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade do agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mL e (b) o agente terapêutico é

distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 1 pg/mg. Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto limus. Em algumas variações, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578, ciclofilinas, Tafa-93, RAD-001, temsirolimus, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-trimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-demetoxi-rapamicina, 2-desmetil-rapamicina, derivados monoéster de rapamicina, derivados diéster de rapamicina, 27-oximas de rapamicina, análogos 42-oxo de rapamicina, rapamicinas bicíclicas, dímeros de rapamicina, éteres siliol de rapamicina, arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi rapamicina e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes. Em algumas variações, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578 e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo uma porção de fundo que é, pelo menos parcialmente, impermeável ao agente terapêutico.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido, onde o sistema de distribuição de fármaco

sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade do agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) o agente terapêutico é

5 distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,1 ng/mL e (b) o agente

10 terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho do coelho de, pelo

15 menos, 10 pg/mg. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade do agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de

20 (a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo

25 menos, 1 ng/mL e (b) o agente terapêutico é distribuída em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho do

30 coelho de, pelo menos, 0,05 pg/mg.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico, incluindo, mas não se limitando a, rapamicina em uma quantidade entre 1% e 60% peso/peso do sistema de
5 distribuição de fármaco.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo uma polivinilpirrolidona em uma quantidade entre 15% e 45% peso/peso do sistema de distribuição de fármaco.

10 Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um poliacrilato em uma quantidade entre 5% e 30% peso/peso do sistema de distribuição de fármaco.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido onde o agente terapêutico, incluindo, mas não se limitando a, rapamicina está presente em uma quantidade entre 1% e 60% peso/peso do sistema de distribuição de fármaco, adicionalmente compreendendo uma polivinilpirrolidona presente em uma quantidade entre 15% e
15 45% peso/peso do sistema de distribuição de fármaco e um poliacrilato presente em uma quantidade entre 5% e 30% peso/peso do sistema de distribuição de fármaco.
20

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido contém entre 20 µg e 4 mg de rapamicina. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido contém entre 20 µg e 2,5 mg de rapamicina.
25

Descritos aqui estão métodos para tratamento de degeneração macular úmida relacionada à idade em um indivíduo humano, o método compreendendo colocação de um
30 sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui

próximo ao olho de um indivíduo humano em necessidade de tratamento da degeneração macular relacionada a idade.

Descritos aqui estão métodos para prevenção de degeneração macular relacionada à idade em um indivíduo humano, o método compreendendo colocação de um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui próximo ao olho de um indivíduo humano em necessidade de prevenção da degeneração macular relacionada a idade. Em algumas variações, o indivíduo humano é identificado como sendo com alto risco de desenvolver degeneração macular úmida relacionada à idade no olho para a qual o sistema de distribuição de fármaco sólido é administrado. Em algumas variações, o indivíduo humano possui degeneração macular seca relacionada à idade em, pelo menos, um olho. Em algumas variações, o indivíduo humano possui degeneração macular úmida relacionada à idade em um olho e o sistema de distribuição de fármaco sólido é administrado ao olho sem degeneração macular úmida relacionada à idade.

Em algumas variações, o olho possui uma esclera com uma superfície escleral externa e um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui próximo superfície escleral externa ou dentro do bolso escleral. Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui é colocado entre a esclera e a conjuntiva.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico, uma polivinilpirrolidona e um poliacrilato, onde o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus,

CCI-779, AP23841, ABT-578, ciclofilinas, Tafa-93, RAD-001, temsirolimus, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-trimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-demetoxi-rapamicina, 2-desmetil-rapamicina, derivados monoéster de rapamicina, derivados diéster de rapamicina, 27-oximas de rapamicina, análogos 42-oxo de rapamicina, rapamicinas bicíclicas, dímeros de rapamicina, éteres siliil de rapamicina, arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi rapamicina e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um composto limus, uma polivinilpirrolidona e um poliacrilato.

Em algumas variações, o agente terapêutico é selecionado a partir do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578 e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui adicionalmente compreendem um polietileno glicol.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade do agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias

seguinte a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,1 ng/mL e (b) o agente terapêutico é distribuído em uma
5 quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mg.

10 Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade do agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir do grupo consistindo de (a) o agente
15 terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,5
20 ng/mL e (b) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para realizar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguindo a administração do sistema de distribuição de fármaco sólido, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho do
25 coelho de, pelo menos, 0,05 ng/mg.

Em algumas variações, o componente excipiente compreende um solvente. O solvente pode ser um líquido ou um sólido, tanto antes ou subsequente a mistura com o agente terapêutico.

30 Em algumas variações, o componente excipiente

compreende uma liberação de agente modificante.

Em algumas variações, o componente excipiente compreende um agente solubilizante.

Em um método, um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico incluindo, mas não se limitando a, rapamicina e um componente excipiente são colocados em um indivíduo para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão da doença ou condição do olho.

10 Como descrito em detalhe adicional na seção Descrição Detalhada, os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido também podem ser utilizados para distribuir a um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo humano de quantidades

15 terapêuticamente efetivas de rapamicina para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de AMD úmida. Em algumas variações, os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados para tratar AMD úmida. Em algumas variações, os métodos e

20 sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados para prevenir AMD úmida. Em algumas variações, os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para prevenir a transição de AMD seca para AMD úmida. Os métodos e sistemas de distribuição de fármaco

25 sólido podem também ser utilizados para distribuir a um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo humano de quantidades terapêuticamente efetivas de rapamicina para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a

30 regressão de CNV. Em algumas variações, os métodos e

sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados pra tratar CV. Os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido podem também ser utilizados para distribuir a um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo humano de quantidades terapeuticamente efetivas de rapamicina para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de angiogênese no olho. Outras doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter o regresso causado utilizando rapamicina estão descritas na seção *Doenças e Condições da Descrição Detalhada*.

Como descrito em detalhe adicional na Descrição Detalhada, os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido podem também ser utilizados para distribuir a um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo humano de quantidades de agente terapêutico outro além da rapamicina para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de AMD úmida. Em algumas variações, os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados para tratar AMD úmida. Agentes terapêuticos que podem ser utilizados estão descritos em detalhe na seção *Agentes Terapêuticos*. Tais agentes terapêuticos incluem, mas não se limitam a, família limus de compostos descritos adicionalmente aqui na seção *Agentes Terapêuticos*, incluindo rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578, derivados, análogos, pró-fármacos, sais e ésteres destes. Os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido podem também ser

utilizados para distribuir a um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo humano de quantidades terapêuticamente efetivas de agentes terapêuticos para o tratamento, prevenção, 5 inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de CNV. Em algumas variações, os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados para tratar CNV. Os métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido podem também ser utilizados para distribuir a um 10 indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo humano de quantidades terapêuticamente efetivas de rapamicina para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão da angiogênese no olho. Em algumas variações, os 15 métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados para tratar angiogênese. Outras doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada utilizando agentes terapêuticos outros que não rapamicina estão 20 descritos na seção *Doenças e Condições da Descrição Detalhada*.

O sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui pode ser biodegradável ou não biodegradável. Colocação inclui, mas não se limita a, colocação do sistema de 25 distribuição de fármaco sólido por injeção ou colocação com fórceps em uma incisão cirúrgica, distribuição por um sistema de distribuição de fármaco sólido baseado em polímero, distribuição por um sistema de distribuição de fármaco sólido com liberação retardada e distribuição por 30 um sistema de distribuição de fármaco sólido coberto.

O sistema de distribuição de fármaco sólido pode também opcionalmente incluir diversos meios para auxiliar na ancoragem do sistema de distribuição de fármaco sólido no sítio. Como um exemplo não limitante, tal sistema de

5 distribuição de fármaco sólido pode incluir uma camada bioadesiva para colocação na superfície escleral externa do olho. Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido possui uma superfície contendo um número de protruções as quais auxiliam na ancoragem do sistema de

10 distribuição de fármaco sólido na superfície escleral externa do olho. Como outro exemplo não limitante, um sistema de distribuição de fármaco sólido é suturado à esclera ou a outro tecido.

O sistema de distribuição de fármaco sólido pode

15 também opcionalmente ser um sistema de distribuição de fármaco sólido de liberação retardada.

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem distribuir um agente terapêutico ou agentes incluindo, mas não se limitando a, rapamicina, por

20 um período de tempo estendido. Um exemplo não limitante de tal sistema de distribuição de liberação estendida é um sistema de distribuição de fármaco sólido que distribui um agente terapêutico ou agentes a um indivíduo ou ao olho de um indivíduo em uma quantidade suficiente para manter uma

25 quantidade efetiva para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de uma doença ou condição em um indivíduo por um período de tempo estendido. Em um exemplo não limitante, tal sistema de distribuição distribui o agente terapêutico por, pelo menos,

30 aproximadamente um, aproximadamente dois, aproximadamente

três, aproximadamente seis, aproximadamente nove ou aproximadamente doze meses.

Outros períodos estendidos de liberação estão descritos na Descrição Detalhada.

5 Os sistemas de distribuição de fármaco sólido aqui descritos podem também distribuir um agente terapêutico em uma quantidade equivalente a diversas concentrações ou níveis especificados de rapamicina.

10 Geralmente, qualquer concentração de agente terapêutico que possua o efeito desejado pode ser utilizada. O sistema de distribuição de fármaco sólido pode geralmente ser administrado em qualquer quantidade ou tamanho que possua o efeito desejado. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem
15 distribuir um agente terapêutico ou agentes por um período de tempo estendido. Um exemplo não limitante de tal sistema de distribuição de liberação estendida é um sistema de distribuição de fármaco sólido que distribui um agente terapêutico ou agentes para um indivíduo, incluindo, mas
20 não se limitando a, um indivíduo humano ou para o olho de um indivíduo humano em uma quantidade suficiente para manter uma quantidade suficiente para manter uma quantidade efetiva para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de uma doença ou condição em um
25 indivíduo por um período de tempo estendido. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido é utilizado para tratar uma doença ou condição em um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano. Em algumas variações, o sistema de distribuição de
30 fármaco sólido distribui um agente terapêutico por, pelo

menos, aproximadamente um, aproximadamente dois, aproximadamente três, aproximadamente seis, aproximadamente nove ou aproximadamente doze meses.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido é utilizado para prevenir degeneração macular úmida relacionada a idade por um período de tempo estendido. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido utilizado para prevenir transição da AMD seca para AMD úmida por um período de tempo estendido. Em um exemplo não limitante, o sistema de distribuição de fármaco sólido distribui a rapamicina para o vítreo, esclera, retina, coróide, mácula ou outros tecidos de um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano em uma quantidade suficiente para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de degeneração macular úmida relacionada a idade por, pelo menos, aproximadamente três, aproximadamente seis, aproximadamente nove ou aproximadamente doze meses. Em algumas variações, o nível de rapamicina é suficiente para tratar AMD. Em algumas variações, o nível de rapamicina é suficiente para prevenir o início da AMD úmida. Outros períodos estendidos de liberação estão descritos na Descrição Detalhada.

Descritos aqui estão métodos de tratamento de uma condição ocular em um indivíduo requerendo colocação de um mecanismo ocular, compreendendo administração de uma formulação compreendendo um agente anti-proliferativo próximo ao sítio selecionado para o mecanismo ocular. Em algumas variações, a formulação é administrada antes da, contemporânea com ou subsequente a colocação do mecanismo

ocular. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é um composto limus ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável deste. Em algumas variações, o composto limus é rapamicina. Em algumas variações, o mecanismo ocular é um mecanismo de drenagem de glaucoma. Em algumas variações, o mecanismo ocular compreende uma agulha, endoprótese, tubo, membrana, válvula ou combinação de um ou mais destes. Em algumas variações, o método reduz proliferação celular próxima ao mecanismo ocular. Em algumas variações, a 5
10 formulação é uma solução, suspensão, emulsão, formulação auto-emulsificante, formulação gelificante *in situ* ou um sistema de distribuição de fármaco sólido. Em algumas variações, a formulação distribui uma quantidade do agente anti-proliferativo eficaz para reduzir proliferação celular próxima ao mecanismo ocular por um período de, pelo menos, 15
aproximadamente 30 dias. Em algumas variações, a formulação distribui uma quantidade do agente terapêutico eficaz para reduzir proliferação celular próxima ao mecanismo ocular por um período de, pelo menos, aproximadamente 60 dias. Em 20
algumas variações, a formulação distribui uma quantidade do agente terapêutico eficaz para reduzir proliferação celular próxima ao mecanismo ocular por um período de, pelo menos, aproximadamente 90 dias. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é rapamicina e o mecanismo ocular é um 25
mecanismo de drenagem de glaucoma.

BREVE DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

FIGURA 1 descreve o nível de rapamicina no vítreo (ng/mL), coróide da retina (ng/mg) e esclera (ng/mg) de olhos de coelhos nos dias 1, 14, 28, 75, 95 e 107 após 30
colocação subconjuntival de um sistema de distribuição de

fármaco sólido feito de 47,7% de rapamicina, 23,25% de PVP K90, 5,8% de PEG 400 e 23,25% de Eudragit.

FIGURA 2 descreve o nível de rapamicina no coróide da retina (ng/mg) de olhos de coelhos nos dias 1, 5, 7 e 8 após colocação subconjuntival de um sistema de distribuição de fármaco sólido feito de 10,2% de rapamicina e 89,8% de PVP K90.

FIGURA 3 descreve o nível de rapamicina no vítreo (ng/mL) de olhos de coelhos nos dias 1, 5, 7 e 8 após colocação subconjuntival de um sistema de distribuição de fármaco sólido feito de 10,2% de rapamicina e 89,8% de PVP K90.

FIGURA 4 descreve o nível de rapamicina no vítreo (ng/mL), coróide da retina e esclera de olhos de coelhos nos dias 14, 42, 63 e 91 após colocação subconjuntival de um sistema de distribuição de fármaco sólido feito de 45,13% de rapamicina, 40,03% de PVP K90, 9,7% de Eudragit RL100 e 5,14% de PEG400.

FIGURA 5 descreve o nível de rapamicina no humor aquoso (ng/mL) de olhos de coelhos nos dias 25, 35 e 37 após colocação subconjuntival de um sistema de distribuição de fármaco sólido com um fundo, onde o sistema de distribuição de fármaco sólido foi feito de 19,33% de rapamicina, 21,78% de PVP K90, 24,56% de PEG400 e 34,33% de etanol.

DESCRIÇÃO DETALHADA

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido e métodos relacionados a distribuição de agentes terapêuticos a um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um

indivíduo. Estes sistemas de distribuição de fármaco sólido e métodos podem ser utilizados para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de doenças ou condições do olho incluindo, mas não se limitando a, doenças e condições do segmento posterior incluindo, mas não se limitando a, neovascularização coroidal, degeneração macular, degeneração macular relacionada à idade ("AMD"), incluindo AMD úmida e AMD seca, angiogênese retinal, uveíte crônica e outras condições proliferativas. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido ou métodos aqui descritos são utilizados para o tratamento das doenças ou condições do olho mencionadas acima.

Aqui estão descritos (1) sistemas de distribuição de fármaco sólido incluindo sistemas de distribuição de fármaco sólido com liberação estendida de um ou mais agentes terapêuticos, (2) os agentes terapêuticos que podem ser distribuídos a um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo utilizando os sistemas de distribuição de fármaco sólido e métodos descritos aqui, (3) doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada pela distribuição de agentes terapêuticos, (4) métodos de tratamento, (5) vias de administração da distribuição de sistemas de distribuição de fármaco sólido e métodos, (6) tratamento de CNV e AMD úmida pela distribuição de rapamicina a um indivíduo ou ao olho de um indivíduo utilizando os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui e (7) administração de um ou mais agentes anti-proliferativos próximo a um mecanismo

de drenagem de galucoma.

Sistemas de distribuição de fármaco sólido para distribuição de agentes terapêuticos

Nesta seção estão descritos sistemas de distribuição
5 de fármaco sólido. Em algumas variações, os sistemas de
distribuição de fármaco sólido compreendem um agente
terapêutico descrito na seção Agentes Terapêuticos
incluindo, mas não se limitando a, rapamicina. Distribuição
de agentes terapêuticos utilizando os sistemas de
10 distribuição de fármaco sólido descritos aqui pode ser
utilizada para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de
ou causar a regressão de doenças e condições descritas
aqui. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido
descritos aqui podem compreender um ou mais do que um
15 agente terapêutico. Outros sistemas de distribuição de
fármaco sólido em adição aqueles explicitamente descritos
aqui podem ser utilizados.

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido
descritos aqui compreendem um componente agente
20 terapêutico. Em algumas variações, os sistemas de
distribuição de fármaco sólido descritos aqui são capazes
de distribuição estendida de um agente terapêutico para um
olho de um indivíduo. O componente agente terapêutico pode
compreender um ou mais agentes terapêuticos. O componente
25 excipiente pode compreender um ou mais solventes sólidos ou
líquidos. Em algumas variações, o sistema de distribuição
de fármaco sólido adicionalmente compreende um ou mais
agentes solubilizantes, surfactantes, agentes
estabilizantes, adjuvantes, agentes de modificação da
30 liberação, antioxidantes, etc.

O agente terapêutico pode estar, por exemplo, entre 0,05% a 99% peso/peso, entre 0,1 a 70%, entre 1 a 50%, entre 1,5 a 25%, entre 5 a 20%, entre 8 a 15%, entre 5 a 10%, entre 8 a 15%, entre 1 a 5%, entre 30 e 40 %, entre 40 a 50 %, entre 50 a 60%, entre 60 a 70% ou entre 70 a 80% peso/peso. Por "peso/peso" é significado o peso de um dado componente comparado ao peso total da formulação final.

O componente excipiente pode estar, por exemplo, entre 5 a 99% do peso total do sistema de distribuição de fármaco sólido, entre 10 a 90%, entre 5 a 50%, entre 1,5 a 25%, entre 5 a 20%, entre 8 a 15%, entre 5 a 10%, entre 8 a 15%, entre 1 a 5%, entre 30 a 40%, entre 40 a 50%, entre 50 a 60%, entre 60 a 70%, entre 70 a 80%, entre 80 a 90% ou entre 90 a 99%. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido podem opcionalmente compreender surfactantes, agentes estabilizantes, adjuvantes, antioxidantes, etc, entre 0 e 40% do peso do total.

O termo "aproximadamente", como utilizado aqui, geralmente refere-se ao nível de acurácia que é obtido quando os métodos aqui descritos, tais como os métodos nos exemplos, são utilizados. Entretanto, por "aproximadamente" uma certa quantidade de um componente de uma formulação é significado 90-110% da quantidade estabelecida.

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser utilizados para distribuir quantidades de agentes terapêuticos efetiva para tratamento, prevenção, inibição, adiamento do início de ou causando a regressão de doenças e condições descritas na seção Doenças e Condições. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui

distribuem um ou mais agentes terapêuticos ao longo de um período de tempo estendido.

Geralmente, o agente terapêutico pode ser formulado em um sistema de distribuição de fármaco sólido capaz de distribuir uma quantidade efetiva do agente terapêutico a um indivíduo ou ao olho de um indivíduo pelo período desejado.

Excipientes

O sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui pode compreender um componente excipiente. O componente excipiente pode compreender um ou mais excipientes. Um "excipiente", como utilizado aqui, é qualquer outra substância no sistema de distribuição de fármaco sólido do que o agente terapêutico. Excipientes podem, por exemplo, auxiliar na manufatura do sistema de distribuição de fármaco sólido, auxiliar na solubilização do agente terapêutico, aumentar a estabilidade tanto antes e depois da colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido, modificar a distribuição do agente terapêutico a um tecido alvo, aumentar transporte através ou para um tecido ou adicionar cor e sabor ao sistema de distribuição de fármaco sólido.

Em algumas variações, o componente excipiente pode compreender um ou mais solventes, surfactantes, agentes estabilizantes, adjuvantes, agentes para modificação da liberação, antioxidantes, etc. Note que há uma sobreposição entre categorias de excipientes, tal como estão solventes, estabilizantes, agentes solubilizantes ou surfactantes e o mesmo componente pode exercer mais de uma função. Por exemplo, polivinilpirrolidona ("PVP") pode ser

caracterizada por aqueles habilitados na arte como um agente estabilizante ou como um solvente.

Em algumas variações, o componente excipiente compreende um componente solvente. O solvente pode 5 compreender um ou mais solventes. O solvente pode ser um solvente sólido ou líquido. Qualquer um dos solventes descritos aqui pode ser utilizado no componente excipiente.

Em algumas variações, o solvente é polietileno glicol. Polietileno glicol é conhecido por diversos nomes e está 10 disponível em diversas preparações incluindo, mas não se limitando a, macrogols, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogola, breox PEG, carbocera, carbocera sentinela, Hodag PEG, Lipo, Lipoxol, Lutrol E, PEG, Pluriol E, polioxietileno glicol e 15 α -Hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanediil). Em algumas variações, o componente solvente compreende um polietileno glicol líquido. Em algumas variações, o componente solvente compreende um polietileno glicol de baixo peso molecular. Em variações, o componente solvente compreende PEG 300 ou 20 PEG 400.

Em algumas variações, o solvente está substancialmente ausente do sistema de distribuição de fármaco sólido após o sistema de distribuição de fármaco sólido ser preparado. Como um exemplo não limitante, um solvente pode ser 25 adicionado ao agente terapêutico, depois durante ou depois o processo ser removido. Em algumas variações, o solvente está substancialmente do sistema de distribuição de fármaco sólido após a preparação deste e o sistema de distribuição de fármaco sólido é um sistema de distribuição de fármaco 30 sólido.

Em algumas variações, o componente excipiente compreende um componente agente solubilizante. O componente agente solubilizante pode compreender um ou mais agentes solubilizantes. Quaisquer dos agentes solubilizantes descritos aqui podem ser utilizados no componente excipiente. Em algumas variações, o agente solubilizante é um surfactante.

Em algumas variações, o componente excipiente compreende um componente agente estabilizante. O componente agente estabilizante pode compreender um ou mais agentes plastificantes. Quaisquer agentes estabilizantes podem ser utilizados no componente excipiente. Em algumas variações, o componente agente estabilizante compreende polivinilpirrolidona (PVP) de ligação cruzada ou de ligação não cruzada.

Em algumas variações, o excipiente é uma polivinilpirrolidona. Polivinilpirrolidona é conhecida por vários nomes e está disponível em várias preparações incluindo, mas não se limitando a, povidona, povidonum, kolindona, plasdona, poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinona)etileno], polividona, PVP, polímero 1-vinil-2-pirrolidinona e homopolímero 1-etenil-2-pirrolidinona. Em algumas variações, a PVP é PVP K-90.

Em algumas variações, o componente excipiente compreende um agente modificador de liberação. Em algumas variações, o agente modificador de liberação é um componente polímero formador de filme. O componente polímero formador de filme pode compreender um ou mais polímeros formadores de filme. Qualquer polímero formador de filme pode ser utilizado no componente excipiente. Em

algumas variações, o componente polímero formador de filme compreende um polímero acrílico incluindo, mas não se limitando a, polimetilacrilato incluindo, mas não se limitando a, Eudragit RL.

5 Em algumas variações, o excipiente é um poliacrilato. Em algumas variações, o poliacrilato é um polimetacrilato. Polimetacrilatos são conhecidos por vários nomes e estão disponíveis em diversas preparações incluindo, mas não se limitando a, metacrilatos poliméricos, copolímero acrilato
10 metacrílico de ácido etílico (1:1), dispersão 30 por cento de copolímero acrilato metacrílico de ácido etílico (1:1), copolímero acrilato metacrílico de ácido etílico (1:1), copolímero acrilato metacrílico de ácido etílico (1:2), metacrílico ácido a etilise acilas polimerisato 1:1,
15 dispersão a 30 por cento metacrilato ácido a etilise acilas polimerisato 1:1, metacrilato ácido a metilise metacilas polimerisato 1:1, metacrilato ácido a metilise metacilas polimerisato 1:2, USP/NF: copolímero metacrilato de amônio, copolímero ácido metacrílico, dispersão
20 copolímero ácido metacrílico.

Com objetivo de determinar se o agente potencial pode ser utilizado como um excipiente nos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui, um dos habilitados na arte pode misturar quaisquer dos agentes
25 terapêuticos descritos aqui incluindo, mas não se limitando a, rapamicina, com quaisquer dos componentes excipientes potenciais ou agentes como descritos aqui ou qualquer outro excipiente conhecido na arte. O sistema de distribuição de fármaco sólido resultante pode ser colocado em um modelo
30 animal apropriado incluindo, mas não se limitando a,

colocação na ou próxima da esclera ou da área entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho e níveis médios de agente terapêutico podem ser monitorados por um período de tempo estendido.

5 ***Solventes para Agentes Terapêuticos***

Um sistema de distribuição de fármaco sólido que pode ser utilizado é um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo um componente solvente.

Em algumas variações, qualquer solvente pode ser utilizado no qual o agente terapêutico se dissolva. Em algumas variações, o solvente é aquoso. Em algumas variações, o solvente é não aquoso. Um "solvente aquoso" é um solvente que contém, pelo menos, aproximadamente 50% de água.

Em algumas variações, o solvente é um solvente sólido e a solução resultante é uma solução sólida. Em algumas variações, qualquer solvente sólido é utilizado onde o agente terapêutico, quando combinado com o solvente é colocado na subconjuntiva de um olho de coelho, resulta em liberação estendida do agente terapêutico como descrito aqui. Em algumas variações, o solvente e o agente terapêutico são misturados por mistura, combinação, manipulação mecânica, precipitação ou algum outro método utilizado na arte.

Geralmente, qualquer concentração de agente terapêutico que possua o efeito desejado pode ser utilizado. O componente solvente pode ser um solvente único ou pode ser uma mistura de solventes. Solventes e tipos de solução são bem conhecidos daqueles de conhecimento nas tais tecnologias de distribuição de fármacos. Veja, por

exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima Edição, Lippincott Williams & Wilkins, 20ª edição (15 de dezembro de 2000), Ansel's Pharmaceutical Dosage Formas and Drug Delivery Systems, Oitava Edição, Lippincott
5 Williams & Wilkins (agosto de 2004), Strickley, Solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, vol. 21, No. 2, fevereiro de 2004.

Como notado previamente, alguns solventes podem também
10 servir como agentes solubilizantes.

O solvente pode continuar no sistema de distribuição de fármaco sólido ou pode ser removida após processamento do sistema de distribuição de fármaco sólido ou colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no ou próximo
15 ao olho do indivíduo.

Solventes que podem ser utilizados incluem, mas não são limitados a, DMSO, etanol, metanol, álcool isopropílico, óleo de mamona, propileno glicol, polisorbato 80, álcool benzil, triacetina, diacetina, óleo de milho,
20 etil lactato, glicerol formal, etóxi diglicol (Transcutol, Gattefosse), trietileno glicol dimetil éter (Triglyme), dimetil isosorbida (DMI), γ -butirolactona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP) e glicerídeo capril poliglicolado (Labrasol, Gattefosse), combinações de qualquer um ou mais
25 dos seguintes ou análogos ou derivados de qualquer um ou mais dos seguintes.

Em algumas variações, o solvente é glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetil acetamida (DMA), dimetil formamida, glicerol formal, etóxi diglicol,
30 trietileno glicol dimetil éter, triacetina, diacetina, óleo

de milho, acetil trietil citrata (ATC), etil lactato, glicerídeo capril poliglicolado, γ -butirolactona, dimetil isosorbida, álcool benzil, etanol, álcool isopropílico, polietileno glicol de diversos pesos moleculares incluindo, 5 mas não se limitando a, PEG 300 e PEG 400 ou polipropileno glicol, combinações de qualquer um ou mais dos seguintes ou análogos ou derivados de qualquer um ou mais dos seguintes.

Em algumas variações, o solvente é um polietileno glicol. Polietileno glicol é conhecido por diversos nomes e 10 está disponível em várias preparações incluindo, mas não se limitando a, macrogéis, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogela, breox PEG, carbocera, carbocera sentinela, Hodag PEG, Lipo, Lipoxol, Lutrol E, PEG, Pluriol E, polioxietileno glicol e 15 α -Hidro- ω -hidroxi-poli(oxi-1,2-etanediil).

Em algumas variações, o polietileno glicol é um PEG líquido e é um ou mais dos PEG 300 ou PEG 400.

Outros solventes incluem uma quantidade de um ácido graxo C_6 - C_{24} suficiente para solubilizar um agente 20 terapêutico.

Solventes fosfolipídios podem também ser utilizados, tal como lectina, fosfatidilcolina ou uma mistura de diversos diglicerídeos de ácidos esteárico, palmítico e oléico, ligados ao éster colina de ácido fosfórico, 25 fosfatidilcolina hidrogenada de sódio (HSPC), distearoilfosfatidilglicerol (DSPG), L- α -dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), L- α -dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG).

Exemplos adicionais de solventes incluem, por exemplo, 30 componentes tais como alcoóis, propileno glicol,

polietileno glicol de diversos pesos moleculares, ésteres de propileno glicol, propileno glicol esterificado com ácidos graxos tais como oléico, esteárico, pálmico, cáprico, linoléico, etc; mono-, di- ou triglicerídeos de 5 cadeia média, ácidos graxos de cadeia longa, óleos de ocorrência natural e uma mistura destes. Os componentes oléicos para o sistema solvente incluem óleos disponíveis comercialmente assim como óleos de ocorrência natural. Os 10 óleos podem adicionalmente ser óleos minerais ou óleos vegetais. Os óleos podem ser caracterizados como óleos de não superfície ativa, os quais tipicamente não possuem valor de balanço hidrófilo lipofílico. Substâncias disponíveis comercialmente compreendendo triglicerídeos de 15 cadeia média incluem, mas não se limitam a, Captex 100, Captex 300, Captex 355, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829 e Dynacerina 660. Composições de éster propileno glicol que estão disponíveis comercialmente compreendem Captex 200 e Miglyol 840 e os similares. O produto comercial, Capmul MCM, compreende um ou muitas 20 possíveis misturas de cadeias médias compreendendo monoglicerídeos ou diglicerídeos.

Outros solventes incluem óleos de ocorrência natural tais como óleo de menta e óleos de sementes. Óleos naturais exemplares incluem ácido oléico, óleo de mamona, óleo de 25 cártamo, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de semente de girassol, óleo de gergelim e óleo de amendoim. Ácidos graxos de soja podem também ser utilizados. Exemplos de solventes não aquosos totalmente saturados incluem, mas não se limitam a, ésteres de ácidos graxos de cadeia média a 30 longa (tal como triglicerídeos ácidos graxos com um

comprimento de cadeia de aproximadamente C_6 a aproximadamente C_{24}). Óleo de soja hidrogenado e outros óleos vegetais também podem ser utilizados. Misturas de ácidos graxos podem ser obtidos de óleo natural (por exemplo, óleo de coco, óleo de palmeira-do-óleo-africana, 5 óleo de babaçu ou similares) e refinados. Em algumas modalidades, triglicerídeos de cadeia média (aproximadamente C_8 a aproximadamente C_{12}), tal como triglicerídeos caprílico/cáprico derivados do óleo de coco 10 ou óleo da semente da palma, podem ser utilizados. Mono- e diglicerídeos de cadeia média também podem ser utilizados. Outros solventes não aquosos completamente saturados incluem, mas não se limitam a, óleo de coco saturado (o qual tipicamente inclui uma mistura de ácidos láurico, 15 mirístico, palmítico, cáprico e caprótico), incluindo aqueles comercializados sob o nome comercial de MiglyolTM da Hulus e abrigando as designações comerciais 810, 812, 829 e 840). Também notados estão os produtos NeoBeeTM comercializados pela Drew Chemicals. Solventes não aquosos 20 incluem miristato de iopropil. Exemplos de óleos sintéticos incluem triglicerídeos e diésteres propileno glicol de ácidos graxos saturados ou insaturados possuindo de 6 a 24 átomos de carbono tais como, por exemplo, ácido hexanóico, octanóico (caprílico), nonóico (pelargônico), decanóico 25 (cáprico), undecanóico, láurico, tridecanóico, tetradecanóico (mirístico), pentadecanóico, hexadecanóico (palmítico), heptadecanóico, octadecanóico (esteárico), nonodecanóico, heptadecanóico, icosanóico, heneicosanóico, docosanóico e ácidos lignocéricos e similares. Exemplos de 30 ácidos carboxílicos insaturados incluem ácidos oléicos,

linolêicos e linolênicos e os similares. O solvente não aquoso pode compreender os ésteres mono-, di- e trigliceril de ácidos graxos ou glicerídeos misturados e/ou mono- ou diésteres propileno glicol onde, pelo menos, uma molécula
5 de glicerol foi esterificada com ácidos graxos de comprimento atômico de carbono variável. Um exemplo não limitante de um "não óleo" útil como solvente é polietileno glicol.

Óleos vegetais exemplares incluem óleo de semente de
10 algodão, óleo fracionado de coco, óleo de amendoim, óleo de girassol, óleo de cártamo, óleo de amêndoa, óleo de abacate, óleo de palmeira, óleo de palmeira-do-óleo-africana, óleo de babaçu, óleo de castanha, óleo de semente de linhaça, óleo de canola e os similares. Mono-, di- e
15 triglicerídeos de óleos vegetais incluindo, mas não se limitando a, milho, também podem ser utilizados.

Polivinil pirrolidona (PVP), com ligação cruzada ou não, também pode ser utilizada como um solvente. Solventes adicionais incluem, mas não se limitam a, ácidos graxos C₆-
20 C₂₄, ácido oléico, Imwitor 742, Capmul, F68, F68 (Lutrol), PLURONICS incluindo, mas não se limitando a, PLURONICS F108, F127 e F68, Poloxâmeros, Feffaminas), Tetrônicos, F127, ciclodextrinas tais como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina,
25 sulfobutiléter- β -ciclodextrina (Captisol), carboximetilcelulose (CMC), polisorbitan 20, Cavitron, polietileno glicol de diversos pesos moleculares incluindo, mas não se limitando a, PEG 300 e PEG 400.

Cera de abelha e d- α -tocoferol (Vitamina E) podem
30 também ser utilizadas como solvente.

Solventes para utilização nos sistemas de distribuição de fármaco sólido podem ser determinados por uma variedade de métodos conhecidos na arte incluindo, mas não se limitando a, (1) estimando teoricamente os seus valores de parâmetro de solubilidade e escolhendo aqueles que combinam com os agentes terapêuticos, utilizando equações padrão na área e (2) determinação experimental da solubilidade de saturação do agente terapêutico nos solventes e escolhendo aqueles que exibem a solubilidade desejada.

10 *Solubilização da rapamicina*

Onde o agente terapêutico é rapamicina, solventes que podem ser utilizados para produzir sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina incluem, mas não se limitam a, qualquer solvente descrito aqui incluindo, mas não se limitando a, qualquer um ou mais de DMSO, glicerina, etanol, metanol, álcool isopropil, óleo de mamona, propileno glicol, polivinil propileno, glicerina, polisorbato 80, álcool benzílico, dimetil acetamida (DMA), dimetil formamida (DMF), glicerol formal, etóxi glicol (Transcutol, Gattefosse), éter dimetílico de trietileno glicol (Triglyme), dimetil isosorbida (DMI), γ -butirolactona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), polietileno glicol de diversos pesos moleculares incluindo, mas não se limitando a, PEG 300 e PEG 400 e glicerídeo capril poliglicolado (Labrasol, Gattefosse).

Solventes adicionais incluem, mas não se limitam a, ácidos graxos C₆-C₂₄, ácido oléico, Imwitor 742, Capmul, F68 (Lutrol), PLURIONICS incluindo, mas não se limitando a, PLURIONICS F108, F127 e F68, Poloxâmeros, Jefaminas), Tetrônicos, F127, beta-ciclodextrina, CMC, polisorbitana

20, Cavitron, softigen 767, captisol e óleo de gergelim.

Outros métodos que podem ser utilizados para dissolver rapamicina estão descritos em Solubilization of Rapamycin, P. Sinamora et al. *Int'l J. Pharma* 213 (2001) 25-29, o
5 conteúdo da qual está aqui incorporado em sua totalidade.

Muitos outros solventes são possíveis. Aqueles de habilidade ordinária na arte irão achar rotineiro identificar quais solventes podem ser utilizados para rapamicina.

10 **Agentes Modificadores de Liberação**

Em algumas variações, o agente modificador de liberação acelera a taxa de liberação do agente terapêutico do sistema de distribuição de fármaco sólido. Em algumas variações, o agente modificador de liberação torna devagar
15 a taxa de liberação do agente terapêutico do sistema de distribuição de fármaco sólido.

Em algumas variações, o agente modificador de liberação é um componente polímero formador de filme. O componente polímero formador de filme pode compreender um
20 ou mais polímeros formadores de filme. Qualquer polímero formador de filme pode ser utilizado no componente excipiente. Em algumas variações, o componente polímero formador de filme compreende um polímero formador de filme solúvel em água. Em algumas variações, o componente
25 polímero formador de filme compreende um polímero acrílico.

Em algumas variações, o agente modificador de liberação é polimetacrilato. Polimetacrilatos são conhecidos por vários nomes e estão disponíveis em diversas preparações incluindo, mas não se limitando a, metacrilatos
30 poliméricos, copolímero acrilato metacrílico de ácido

etílico (1:1), dispersão 30 por cento de copolímero acrilato metacrílico de ácido etílico (1:1), copolímero acrilato metacrílico de ácido metílico (1:1), copolímero acrilato metacrílico de ácido metílico (1:2), ácido metacrílico a
5 polimerização etílica acrílica 1:1, dispersão 30 por cento de ácido metacrílico a polimerização etílica acrílica 1:1, ácido metacrílico a polimerização etílica metacrílica 1:1, ácido metacrílico a polimerização etílica metacrílica 1:2, USP/NF: copolímero metacrilato de amônio, copolímero ácido
10 metacrílico, dispersão de copolímero ácido metacrílico. Em algumas variações, o polimetacrilato é Eudragit RL.

Agentes Solubilizantes

O componente excipiente dos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui pode compreender
15 estabilizantes. Estabilizantes que podem ser utilizados nos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui incluem, mas não se limitam a, agentes que (1) melhoram a compatibilidade dos excipientes com os materiais de encapsulação tal como gelatina, (2) melhora da estabilidade
20 (por exemplo, previne formação de cristal) de um agente terapêutico incluindo, mas não se limitando a, rapamicina e/ou derivados de rapamicina e/ou (3) melhora estabilidade do sistema de distribuição de fármaco sólido.

Estabilizantes incluem, mas não se limitam a, ácidos
25 graxos, alcoóis graxos, alcoóis, ésteres de ácido graxo de cadeia longa, éteres de cadeia longa, derivados hidrofílicos de ácidos graxos, polivinilpirrolidonas, poliviniléteres, alcoóis polivinil, hidrocarbonetos, polímeros hidrofóbicos, polímeros absorventes de misturas e
30 combinações destes. Análogos de amida dos estabilizantes

acima podem também ser utilizados. O estabilizante escolhido pode modificar a hidrofobicidade do sistema de distribuição de fármaco sólido (por exemplo, ácido oléico, ceras) ou melhorar a mistura de diversos componentes no sistema de distribuição de fármaco sólido (por exemplo, 5 etanol), controle do nível de mistura na fórmula (por exemplo, PVP), controle da mobilidade da fase (substâncias com pontos de derretimento maiores do que a temperatura ambiente tais como longas cadeias de ácidos graxos, 10 alcoóis, ésteres, éteres, amidas, etc ou misturas destas, ceras) e/ou melhora da compatibilidade da fórmula com materiais de encapsulação (por exemplo, ácido oléico ou cera). Alguns dos estabilizantes podem ser utilizados como solventes/co-solventes (por exemplo, etanol).

15 Estabilizantes podem estar presentes em quantidade suficiente para inibir a cristalização do agente terapêutico (tal como rapamicina).

Exemplos de estabilizantes incluem, mas não se limitam a, ácidos graxos saturados, monoenólico, polienólico, 20 ramificado, contendo anéis, acetilênico, dicarboxílico e contendo grupo funcional tal como ácido oléico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido capriólico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linolênico, ácido eicosapentóico (EPA), 25 ácido docosahexanóico, ácido De-Hidroabiético, alcoóis graxos tais como álcool estearil, álcool cetil, álcool ceteril, outros alcoóis tais como etanol, álcool isopropil, butanol, ésteres, éteres ou amidas ácidos de cadeia longa. Átis como gliceril esterato, cetil esterato, éteres oleil, 30 éteres estearil, éteres cetil, amidas oleil, estearil

amidas, derivados hidrofílicos de ácidos graxos tais como ácidos graxos poligliceril, ésteres de ácidos graxos polietileno glicol, polivinilpirrolidonas, polivinilálcoois, ceras, etc.

5 Em algumas variações, o agente estabilizante é polivinilpirrolidona. Polivinilpirrolidona é conhecida por diversos nomes e está disponível em diversas preparações incluindo, mas não se limitando a, povidona, povidonum, kollindon, plasdon, poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno],
 10 polividona, PVP, polímero 1-vinil-2-pirrolidinona e homopolímero 1-etenil-2-pirrolidinona.

Agentes Gelificantes

O componente excipiente dos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem compreender um
 15 agente gelificante que altera a textura final do sistema de distribuição de fármaco sólido através da formação de um gel.

Agentes gelificantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, carragenana, gel de celulose, dióxido
 20 de silicone coloidal, gelatina, carbonato propileno, ácido carbônico, ácido algínico, agar, polímeros carbovinil ou carbômeros e poliacrilamidas, tipo de goma arábica, éster de goma, galactomanana, goma arábica, goma laca, goma caraaia, tragacanto, terra, pectina, semente de tamarindo,
 25 arabinogalactana lariço, alginatos, goma de alfarroba, goma xantana, veegum, tragacanto, polivinil, álcool, goma gellan, combinações hidrocolóides e povidona.

Adjuvantes

O componente excipiente dos sistemas de distribuição
 30 de fármaco sólido descritos aqui compreendem um ou mais

adjuvantes apropriados para a rota indicada de administração ou colocação. Adjuvantes com o agente terapêutico podem ser adicionados e misturados com, incluindo, mas não se limitando a, lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estereato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, tipo de goma arábica, gelatina, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e/ou álcool polivinil. Quando um sistema de distribuição de fármaco sólido solubilizado é requerido, o agente terapêutico pode estar em um solvente ou agente solubilizante incluindo, mas não se limitando a, polietileno glicol, polipropileno glicol, soluções colóides de carboximetil celulose, metanol, etanol, DMSO, óleo de milho, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, goma tragacanto e/ou diversos outros tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem conhecidos na arte farmacêutica e podem ser utilizados na prática de métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui. O carreador ou diluente pode incluir material de adiamento de tempo, tal como gliceril monofosfato ou gliceril diesterato sozinho ou com uma cera ou outros materiais bem conhecidos na arte. O sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui também compreende formulações gel, polímeros passíveis de erosão e não passíveis de erosão, microesferas e lipossomas.

Outros adjuvantes e excipientes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, ésteres de ácidos graxos C₈-C₁₀ tais como softigen 767, polisorbato 80, Plurionics, Tetrônicos, Miglyol e Transcutol.

Aditivos e Diluentes

O componente excipiente do sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui pode compreender aditivos ou diluentes, tais como aqueles normalmente utilizados nas artes farmacêuticas. Estes incluem agentes espessantes, granulantes, dispersantes, que dão sabor, adoçantes, corantes e estabilizantes, incluindo estabilizantes de pH, outros excipientes, anti-oxidantes (por exemplo, tocoferol, BHA, BHT, TBHQ, acetato de tocoferol, palmitato de ascorbil, ácido ascórbico propil galato e os similares), preservativos (por exemplo, parabenos) e os similares. Preservativos exemplares incluem, mas não se limitam a, benzilálcool, etilálcool, cloreto benzalcônio, fenol, clorobutanol e os similares. Alguns anti-oxidantes úteis fornecem agentes inibidores oxigênio ou peróxido para o sistema de distribuição de fármaco sólido e incluem, mas não se limitam a, hidroxitolueno butilado, butilhidroxianisol, propil galato, palmitato ácido ascórbico, α -tocoferol e os similares. Agentes espessantes, tais como lectina, hidroxipropilcelulose, esterato de alumínio e os similares, pode melhorar a textura do sistema de distribuição de fármaco sólido.

Além disso, um polímero viscoso pode ser adicionado a suspensão, auxiliando a localização no olho incluindo, mas não se limitando a, esclera e facilitando a colocação e manuseio. Em algumas utilizações do sistema de distribuição de fármaco sólido, um bolso na esclera pode ser cirurgicamente formado para receber uma injeção ou colocação dos sistemas de distribuição de fármaco sólido. Partículas da substância do agente terapêutico para

formação de uma suspensão podem ser produzidas por métodos conhecidos incluindo, mas não se limitando a, via moinho de esferas, por exemplo pela utilização de esferas de cerâmica. Por exemplo, um moinho de esferas Cole Parmer tal como Labmill 8000 pode ser utilizado com esferas de cerâmica YTZ de 0,8 mm disponíveis da Tosoh ou Norstone Inc.

Muitos outros solventes são possíveis. Aqueles de habilidade ordinária na arte acharão rotineiro identificar solventes para rapamicina dadas aqui as instruções.

Agentes Solubilizantes

O componente excipiente dos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem compreender um ou mais agentes estabilizantes. Geralmente, qualquer agente solubilizante ou combinação de agentes solubilizantes podem ser utilizados nos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui.

Em algumas variações, o agente solubilizante é um surfactante ou combinação de surfactantes. Muitos agentes solubilizantes e surfactantes são possíveis. Em algumas variações, combinações de agentes solubilizantes ou surfactantes incluindo, mas não se limitando a, combinações de vários tipos de agentes solubilizantes ou surfactantes, podem também ser utilizados. Por exemplo, surfactantes que são não iônicos (ou seja, sabões, sulfonatos), catiônicos (ou seja, CTAB), zwitteriônicos, poliméricos ou anfotéricos podem ser utilizados.

Em algumas variações, um agente solubilizante ou surfactante para utilização em sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui é determinado por mistura de

um agente solubilizante ou surfactante putativo com um sistema de distribuição de fármaco sólido como descrito aqui e observação das características do sistema de distribuição de fármaco sólido após colocação em um indivíduo.

5 Exemplos de surfactantes incluem, mas não se limitam a, ésteres de ácidos graxos ou amidas ou análogos de éter ou derivados hidrofílicos destes, monoésteres ou diésteres ou derivados hidrofílicos destes ou misturas destes, monoglicerídeos ou diglicerídeos ou derivados hidrofílicos
10 destes ou misturas destes, misturas possuindo mono- ou/e diglicerídeos enriquecidos ou derivados hidrofílicos destes, surfactantes com uma parte derivada com uma porção hidrofílica, monoésteres ou diésteres ou ésteres múltiplos de outros álcoois, polióis, sacarídeos ou oligossacarídeos
15 ou polissacarídeos, oligômeros oxialquileno ou polímeros ou polímeros de bloqueio ou derivados hidrofílicos destes ou os análogos amida destes, derivados de ácidos graxos de aminas, poliaminas, poliiminas, aminoálcoois, aminoaçúcares, hidroxialquilaminas, hidroxipoliiminas,
20 peptídeos, polipeptídeos ou os análogos de éster destes.

Balanço Lipofílico Hidrofílico ("HLB") é uma expressão da atração simultânea relativa de um surfactante para água e óleo (ou para duas fases do sistema de emulsão sendo consideradas).

25 Surfactantes são caracterizados de acordo com o balanço entre as porções hidrofílicas e lipofílicas das suas moléculas. O número do balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) indica a polaridade da molécula em uma faixa arbitrária de 1 - 40, com os emulsificantes mais comumente
30 utilizados possuindo um valor entre 1 e 20. O HLB aumenta

com aumento da hidrofobicidade.

Surfactantes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, aqueles com um HLB maior que 10, 11, 12, 13 ou 14. Exemplos de surfactantes incluem produtos de polioxietileno de óleos vegetais hidrogenados, óleos de mamona polietoxilados ou óleo de mamona polietoxilado hidrogenado, ésteres de ácido graxo sorbitana polioxietileno, derivados de óleo de mamona polioxietileno e os similares, por exemplo, Nikkol HCO-50, Nikkol HCO-35, Nikkol HCO-40, Nikkol HCO-60 (da Nikko Chemicals Co. Ltd.), Cremophor (da BASF) tais como Cremophor RH40, Cremophor RH60, TWEENs (da ICI Chemicals), por exemplo, TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81, Cremophor RH410, Cremophor RH 455 e os similares.

O componente surfactante pode ser selecionado entre os compostos possuindo, pelo menos, um éter formado de, pelo menos, 1 a 100 unidades de óxido de etileno e, pelo menos, uma cadeia de ácido graxo possuindo, pelo menos, 12 a 22 átomos de carbono, compostos possuindo, pelo menos, um éster formado de, pelo menos, 1 a 100 unidades de óxido de etileno e, pelo menos, uma cadeia de ácido graxo possuindo, pelo menos, 12 a 22 átomos de carbono, compostos possuindo, pelo menos, um éter, éster ou amida formado de, pelo menos, 1 a 100 unidades de óxido de etileno e, pelo menos, uma vitamina ou derivada de vitamina e combinações destes consistindo de não mais do que dois surfactantes.

Outros exemplos de surfactante incluem Lumulse GRH-40, TGPS, Polisorbato-80 (TWEEN-80), Polisorbato-20 (TWEEN-20), polioxietileno (20) (sorbitana mono-oleato), ésteres glicol gliceril, ésteres polietileno glicol, glicerídeos

poliglicolizados e os similares, ou misturas destes, ésteres de ácidos graxos polietileno sorbitana, ésteres glicerol polioxietileno, tal como Tagat TO, Tagat L, Tagat I, Tagat I2 e Tagat O (disponível comercialmente a partir da Goldschmidt Chemical Co., Essen, Alemanha), ésteres etileno glicol, tais como glicol esterato e diesterato, ésteres polipropileno glicol, tal como miristato polipropileno glicol, ésteres gliceril de ácidos graxos, tais como gliceril esteratos e monoesteratos, ésteres sorbitana, tais como span e TWEENS, ésteres poligliceril, tais como poligliceril 4-oleato, etiolatos álcool graxo, tais como emulsificantes tipo Brij, copolímeros de bloqueio etoxilados propoxilados, tais como poloxâmeros, ésteres polietileno glicol de ácidos graxos, tais como PEG 300 glicerídeos linoléicos ou Labrafil 2125 CS, PEG 300 glicerídeos oléicos ou Labrafil M 1944 CS, PEG 400 glicerídeos caprílico/cáprico ou Labrasol e PEG 300 glicerídeos caprílico/cáprico ou Softigen 767, cremophors, tais como Cremophor E, polioxil 35 óleo de mamona ou Cremophor EL, Cremophor EL-P, Cremophor RH 40P, polioxil 40 óleo de mamona hidrogenado, Cremophor RH40, polioxil 60 óleo de mamona hidrogenado ou Cremophor RH60, glicerol monocaprilato/caprato, tal como Campmul CM10, ácidos graxos polioxietilato (PEG-esteratos, PED-lauratos, Brij®), glicerídeos polioxietilados de ácido graxo, ésteres de ácido graxo glicerol polioxilados, ou seja, Solutol HS-15, PEG-éteres (Mirj®), derivados de sorbitana (TWEENS), monooleato de sorbitana ou Span 20, compostos aromáticos (Tritons®), PEG-glicerídeos (PECEOL™), PEG-PPG (polietileno glicol - propileno glicol) copolímeors

(PLURONICS incluindo, mas não se limitando a, PLURONICS F108, F127 e F68, Poloxâmeros, Jeffaminas), Tetrônicos, Poliglicerinas, PEG-tocoferóis, PEG-LICOL 6-oleato, derivados de propileno glicol, derivados de açúcar e polissacarídeos alquil e acil (octilsacarose, sacarose esterato, laurolidextran, etc) e/ou uma mistura destes, surfactantes baseados em um éster laureato ou oleato de um poliálcool copolimerizado com um óxido etileno, Labrasol Gelucire 44/14, polioxietileno esteratos, glicerídeos poliglicolizados saturados ou poloxâmeros, todos os quais estão disponíveis comercialmente. Ésteres de ácido graxo polietileno sorbitana podem incluir polisorbato, por exemplo, polisorbato 20, polisorbato 40, polisorbato 60 e polisorbato 80. Polioxietilenos esteratos podem incluir polioxil 6 esterato, polioxil 8 esterato, polioxil 12 esterato e polioxil 20 esterato. Glicerídeos poliglicolizados saturados são, por exemplo, GELUCIRE 44/14 ou GELUCIRE™ 50/13 (Gateffosse, Westwood, N.J., E.U.A.). poloxâmeros utilizados aqui incluem poloxâmeros 124 e poloxâmero 188.

Surfactantes incluem d- α -tocoferil polietileno glicol 1000 succinato (TPGS), polioxil 8 esterato (PEG 400 monoesterato), polioxil 40 esterato (PEG 1750 monoesterato) e óleo de menta.

Em algumas variações, surfactantes possuindo um HLB abaixo de 10 são utilizados. Tais surfactantes podem opcionalmente ser utilizados em combinação com outros surfactantes como co-surfactantes. Exemplos de alguns surfactantes, misturas e outras composições equivalentes possuindo um HLB menor que ou igual a 10 são propileno

glicóis, ácidos graxos gliceril, ésteres de ácidos graxos gliceril, ésteres de polietileno glicol, ésteres de gliceril glicol, glicerídeos poliglicolizados e éteres polioxietil estéril. Ésteres de propileno glicol ou ésteres parciais formam a composição de produtos comerciais, tais como Lauroglicol FCC, o qual contém propileno glicol laureato. O excipiente comercialmente disponível Maisina 35-I compreende ácidos graxos de cadeia longa, por exemplo, gliceril linolato. Produtos, tais como Acconon E, o qual 10 compreende éteres polioxietileno estearil, podem também ser utilizados. Labrafil M 1944 CS é um exemplo de um surfactante onde a composição contém uma mistura de ésteres gliceril glicol e ésteres polietileno glicol.

Agentes solubilizantes de rapamicina

15 Muitos agentes solubilizantes ou surfactantes podem ser utilizados para rapamicina incluindo, mas não se limitando a, qualquer agente solubilizante descrito aqui incluindo, mas não se limitando a, agentes solubilizantes nesta seção.

20 Em algumas variações, o agente solubilizante é um surfactante. Exemplos não limitantes de surfactantes que podem ser utilizados para rapamicina incluem, mas não se limitam a, surfactantes com um HLB maior que 10, 11, 12, 13 ou 14. Um exemplo não limitante é Cremophor EL. Em algumas 25 variações, o surfactante pode ser um surfactante polimérico incluindo, mas não se limitando a, PLURONICS F108, F127 e F68 e Tetrônicos. Como notado acima, alguns agentes solubilizantes também podem servir como solventes. Aqueles de habilidade ordinária na arte acharão rotineiro 30 identificar quais surfactantes podem ser utilizados para

rapamicina dadas as instruções aqui.

Agentes modificadores de viscosidade

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser colocados em combinação com ou
5 adicionalmente compreender agente modificador de viscosidade.

Um agente modificador de viscosidade exemplar que pode ser utilizado é ácido hialurônico. Ácido hialurônico é uma glicosaminoglicana. Esta é feito de uma seqüência
10 repetitiva de ácido glucorônico e glucosamina. Ácido hialurônico está presetne em muitos tecidos e órgãos do corpo e contribui para a viscosidade e consistência de tais tecidos e órgãos. Ácido hialurônico está presente no vítreo do olho e juntamente com colágeno contribui para a
15 viscosidade deste. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido aqui descritos podem adicionalmente compreender ou ser administrados com ácido hialurônico.

Outros exemplos não limitantes de agentes modificadores de viscosidade incluem óxidos polialquilenos,
20 glicerol, carboximetil celulose, alginato de sódio, quitosana, dextran, dextran sulfato e colágeno. Estes agentes modificadores de viscosidade podem ser quimicamente modificados.

Outros agentes modificadores de viscosidade que podem
25 ser utilizados incluem, mas não se limitam a, carragenana, gel de celulose, dióxido de silicone coloidal, gelatina, propileno carbonato, ácido carbônico, ácido algínico, agar, polímeros carboxivinil ou carbômeros e poliacrilamidas, tipo de goma arábica, éster de goma, galactomanana, goma
30 arábica, goma laca, goma caraia, tragacanto, terra,

pectina, semente de tamarindo, arabinogalactana lariço, alginatos, goma de alfarroba, goma xantana, veegum, tragacanto, polivinil, álcool, goma gellan, combinações hidocolóides e povidona. Outros agentes modificadores de viscosidade conhecidos na arte também podem ser utilizados incluindo, mas não se limitando a, carboximetil celulose de sódio, algina, carragenanas, galactomananas, hidropropil metil celulose, hidropropil celulose, polietileno glicol, polivinilpirrolidona, quitina carboximetil de sódio, dextran carboximetil de sódio, amido carboximetil de sódio, goma xantana e zeína.

Outros componentes das formulações

As formulações descritas aqui podem adicionalmente compreender diversos outros componentes tais como estabilizantes, por exemplo. Estabilizantes que podem ser utilizados nas formulações descritas aqui incluem, mas não se limitam a, agentes que irão (1) melhorar a compatibilidade de excipientes com os materiais encapsulantes tais como gelatina, (2) melhorar a estabilidade (por exemplo, prevenir crescimento de cristal de um agente terapêutico tal como rapamicina) de um agente terapêutico tal como rapamicina e/ou derivados de rapamicina e/ou (3) melhorar a estabilidade da formulação. Note que há uma sobreposição entre componentes que são estabilizantes e aqueles que são solventes, agentes solubilizantes ou surfactantes e o mesmo componente pode realizar mais de uma função.

Estabilizantes podem ser selecionados a partir de ácidos graxos, alcoóis graxos, alcoóis, ésteres de ácido graxo de cadeia longa, éteres de cadeia longa, derivados

hidrofílicos de ácidos graxos, polivinilpirrolidonas, poliviniléteres, polivinil alcoóis, hidrocarbonetos, polímeros hidrofóbicos, polímeros absorvetnes de mistura e combinações destes. Análogos amida dos estabilizantes acima
5 podem também ser utilizados. O estabilizante escolhido pode modificar a hidrofobicidade da formulação (por exemplo, ácido oléico, ceras) ou melhorar a mistura de diversos componentes na formulação (por exemplo, etanol), controlar o nível da mistura na fórmula (por exemplo, PVP), controlar
10 a mobilidade da fase (substâncias com ponto de derretimento acima da temperatura ambiente tais como ácidos graxos de cadeia longa, alcoóis, ésteres, amidas, etc ou misturas destes, ceras) e/ou melhorar a compatibilidade da fórmula com os materiais encapsulantes (por exemplo, ácido oléico
15 ou cera). Alguns destes estabilizantes podem ser utilizados como solventes/co-solventes (por exemplo, etanol). Estabilizantes podem estar presentes em uma quantidade suficiente para inibir a cristalização do agente terapêutico (tal como da rapamicina).

20 Exemplos de estabilizantes incluem, mas não se limitam a, ácidos graxos saturados, monoenóico, polienóico, ramificado, contendo anéis, acetilênico, dicarboxílico e contendo grupo funcional tal como ácido oléico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido caprióico, ácido láurico,
25 ácido mírístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido behénico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido eicosapentóico (EPA), DHA, alcoóis graxos tais como álcool estearil, álcool cetil, álcool ceteril, outros alcoóis tais como etanol, álcool isopropil, butanol, ésteres, éteres ou
30 amidas ácidos de cadeia longa tais como gliceril esterato,

cetil esterato, éteres oleil, éteres estearil, éteres cetil, amidas oleil, estearil amidas, derivados hidrofílicos de ácidos graxos tais como ácidos graxos poligliceril, ésteres de ácidos graxos polietileno glicol, 5 polivinilpirrolidonas, polivinilálcoois (PVAs), ácido docosahexanóico e ácido de-hidroabiético etc.

Os agentes terapêuticos para utilização conforme descrita aqui, tal como rapamicina, podem ser submetidos a operações farmacêuticas convencionais, tais como 10 esterilização e composições contendo o agente terapêutico pode também conter adjuvantes convencionais, tais como preservativos, estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, tampões, etc. os agentes terapêuticos podem também ser formulados com excipientes farmacologicamente 15 aceitáveis para utilização clínica para produzir um sistema de distribuição de fármaco sólido.

Os agentes terapêuticos podem ser utilizados para preparar um medicamento para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar regressão de quaisquer 20 condições descritas aqui. Em algumas variações, um ou mais agentes terapêuticos são utilizados para preparar um medicamento para tratar quaisquer das condições descritas aqui. Em algumas variações, um ou mais agentes terapêuticos são utilizados para preparar um medicamento para prevenir 25 quaisquer das condições descritas aqui.

Um sistema de distribuição de fármaco sólido contendo um agente terapêutico tal como rapamicina pode conter um ou mais adjuvantes apropriados para a rota de administração indicada. Adjuvantes com os quais o agente terapêutico pode 30 ser adicionado e misturado com incluem, mas não se limitam

a, lactose, sacarose, pó de amido, ésteres de celulose de ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, esterato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio de ácidos fosfórico e sulfúrico, tipo de goma arábica, 5 gelatina, alginato de sódio, polivinilpirrolidona e/ou álcool polivinil. Quando uma formulação solubilizada é requerida, o agente terapêutico pode estar em um solvente incluindo, mas não se limitando a, polietileno glicol de diversos pesos moleculares, polipropileno glicol, soluções 10 colóides de carboximetil celulose, metanol, etanol, DMSO, óleo de milho, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de gergelim, goma tragacanto e/ou diversos outros tampões. Outros adjuvantes e modos de administração são bem conhecidos na arte farmacêutica e podem ser 15 utilizados na prática de métodos e sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui. O carreador ou diluente pode incluir material de adiamento de tempo, tal como gliceril monofosfato ou gliceril diesterato sozinho ou com uma cera ou outros materiais bem conhecidos na arte. O 20 sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui também compreende formulações gel, polímeros passíveis de erosão e não passíveis de erosão, microsferas e lipossomas. Outros adjuvantes e excipientes que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, ésteres de ácidos 25 graxos C₈-C₁₀ tais como softigen 767, polisorbato 80, PLURIONICS, Tetrônicos, Miglyol e Transcutol.

Aditivos e diluentes normalmente utilizados nas artes farmacêuticas podem opcionalmente ser adicionados a sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui. 30 Estes incluem agentes espessantes, granulantes,

dispersantes, que dão sabor, adoçantes, corantes e estabilizantes, incluindo estabilizantes de pH, outros excipientes, anti-oxidantes (por exemplo, tocoferol, BHA, BHT, TBHQ, acetato de tocoferol, palmitato de ascorbil, ácido ascórbico propil galato e os similares), preservativos (por exemplo, parabenos) e os similares. Preservativos exemplares incluem, mas não se limitam a, benzilálcool, etilálcool, cloreto benzalcônio, fenol, clorobutanol e os similares. Alguns anti-oxidantes úteis fornecem agentes inibidores oxigênio ou peróxido para o sistema de distribuição de fármaco sólido e incluem, mas não se limitam a, hidroxitolueno butilado, butilhidroxianisol, propil galato, palmitato ácido ascórbico, α -tocoferol e os similares. Agentes espessantes, tais como lectina, hidroxipropilcelulose, esterato de alumínio e os similares, podem melhorar a textura da formulação.

Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina e a rapamicina é formulada rapamune na forma sólida. Em algumas variações, a rapamune é formulada como uma dosagem oral.

Além disso, um polímero viscoso pode ser adicionado a suspensão, auxiliando na localização e facilitando colocação e manuseio. Em algumas utilizações do sistema de distribuição de fármaco sólido, um bolso na esclera pode ser formado cirurgicamente para colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido. A estrutura hidrogel da esclera pode atuar como uma membrana taxa-controladora.

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido podem convenientemente ser apresentados sob a forma de unidade de

dosagem e podem ser preparados por técnicas farmacêuticas convencionais. Tais técnicas incluem a etapa de trazer em associação o agente terapêutico e o(s) carreador(es) ou excipiente(s) farmacêutico(s). as formulações podem ser
5 preparadas por promoção de associação uniforme e íntima do ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores finamente divididos ou ambos e depois, se necessário, dando o formato do produto.

Em algumas variações, as formulações descritas aqui
10 estão fornecidas em uma ou mais formas de unidades de dose, onde a forma de unidade de dose contém uma quantidade de um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui que é eficaz para tratar ou prevenir a doença ou condição para a qual está sendo administrada. Em algumas variações, os
15 sistemas de distribuição de fármaco sólido aqui descritos estão fornecidos em uma ou mais formas de unidade de dose, onde a forma da unidade de dose contém uma quantidade de uma formulação de rapamicina descrita aqui que é eficaz para tratar ou prevenir a doença ou condição para a qual
20 está é administrada por um período de tempo.

Em um aspecto adicional, fornecidos aqui estão kits compreendendo uma ou mais formas de unidades de dose como descrito aqui. Em algumas modalidades, os kits compreendem uma ou mais embalagens e instruções para utilização para
25 tratar uma ou mais doenças ou condições incluindo, mas não se limitando a, as doenças ou condições descritas aqui. Em algumas modalidades, o kit compreende uma ou mais formas de unidades de dose descritas aqui em um ou mais frascos ou embalagens lacrados. Em algumas modalidades, o kit
30 compreende quaisquer de uma ou mais formas de unidades de

dose estéreis.

Em algumas variações, a forma de unidades de dose está em um reservatório incluindo, mas não se limitando a, um reservatório ou embalagem lacrado estéril. Em algumas 5 variações, o reservatório é um frasco, ampola ou aplicador de baixo volume.

Descritos aqui estão kits compreendendo uma ou mais formas de unidades de dose compreendendo um ou mais sistemas de distribuição de fármaco sólido. Em algumas 10 variações, o kit compreende um ou mais reservatórios com instruções para sua utilização. Em algumas variações, um kit compreende um ou mais sistemas de distribuição de fármaco sólido em um reservatório ou embalagem, onde o sistema de distribuição de fármaco sólido compreende 15 rapamicina e o kit adicionalmente compreende instruções para utilização do sistema de distribuição de fármaco sólido no tratamento de uma doença ou condição do olho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido está em um reservatório e o reservatório está em uma 20 embalagem secundária.

Revestimento dos sistemas de distribuição de fármaco sólido

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui compreendem um revestimento. Em algumas variações, o revestimento é passível de 25 bioerosão. Em algumas variações, o revestimento não é passível de bioerosão. Em algumas variações, o revestimento é uma combinação de dois ou mais materiais passíveis de bioerosão e de dois ou mais materiais não passíveis de bioerosão.

30 Em algumas variações, os sistemas de distribuição de

fármaco sólido com um revestimento são desenhados para promover difusão em uma direção de escolha.

Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido revestido descrito aqui inclui um implante passível de erosão e um revestimento feito de um polímero passível de erosão que contém pouco ou nenhum agente terapêutico. A escolha do segundo polímero passível de erosão pode ser tal que a eluição do agente terapêutico do implante na direção do segundo polímero seja bloqueada ou tenha a velocidade diminuída, permitindo o agente terapêutico ser primariamente distribuído em uma direção.

Em algumas variações, a camada de revestimento está, pelo menos, parcialmente impermeável ao agente terapêutico. Por "pelo menos, parcialmente impermeável" é significado que a taxa do agente terapêutico que sai do sistema de distribuição de fármaco sólido através do revestimento é menor do que a taxa do agente terapêutico que sai do sistema de distribuição de fármaco sólido através da porção sem revestimento.

Em algumas variações, a camada de revestimento é substancialmente impermeável ao agente terapêutico. Em algumas variações, um polímero não passível de erosão é utilizado como uma camada de bloqueio e a camada de revestimento é removida algum período de tempo após a colocação no indivíduo.

Como utilizado aqui, "substancialmente impermeável" significa que uma quantidade clinicamente insignificante do agente terapêutico passa através da barreira substancialmente impermeável. Em algumas variações, a barreira substancialmente impermeável é, para todos os

propósitos práticos, impermeável ao agente terapêutico.

Em algumas variações do sistema de distribuição de fármaco sólido com um revestimento, uma estrutura está como um sanduíche entre o sistema de distribuição de fármaco sólido e o revestimento para permitir a estrutura permanecer seguramente afixada à esclera via a sutura. Em algumas variações, o revestimento permite uma quantidade do agente terapêutico através do qual não causa efeitos locais tóxicos no indivíduo ao qual o sistema de distribuição de fármaco sólido descritos aqui é administrado.

Geralmente, o revestimento pode ser feito de qualquer material que diminua difusão do agente terapêutico para os tecidos próximos ao revestimento quando comparado a difusão para os tecidos na ausência do revestimento. Em algumas variações, o revestimento não é completamente impermeável ao agente terapêutico, mas possui tal disparidade de difusão tal que para propósitos práticos a vasta maioria das fármacos segue adiante da superfície da esclera. O material do revestimento pode ser impermeável ou substancialmente impermeável ao agente terapêutico ou pode ser semi-permeável ou permeável ao agente terapêutico. Em um implante de polímero revestido, o material do sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo agente terapêutico e o revestimento são o mesmo e a concentração de agente terapêutico no polímero contendo agente terapêutico é mais alta do que a concentração no revestimento. Em um do tal implante, o revestimento inicialmente não contém substancialmente agente terapêutico.

Em algumas variações, o revestimento é colocado no

formato e no tamanho para conservar um sistema de distribuição de fármaco sólido e reside em um sítio ocular. Em algumas variações, o revestimento está sob o formato de um pires ou xícara raso e fino. Em algumas variações, o
5 revestimento é feito de um termoplástico. Em algumas variações, o revestimento é feito de poliétertercetona (PEEK) incluindo, mas não se limitando a, Victrex K90.

Em algumas variações, a formulação é preparada e colocada em um revestimento antes deste se tornar sólido,
10 para efeito de exemplo não limitante, a formulação está colocada em um revestimento antes de que um ou mais solventes tenha sido evaporado. Tais variações podem incluir, mas não são limitadas aquelas formulações mostradas na Tabela 2. Algumas formulações, antes da
15 secagem, são geralmente, mas não precisam ser, suspensões.

Em algumas variações, a formulação é deixada para secar antes da colocação em um indivíduo. Em algumas variações, a formulação não é seca antes da colocação no indivíduo.

20 ***Distribuição por sistema de distribuição de fármaco sólido com liberação retardada***

Um sistema de distribuição de fármaco sólido que pode ser utilizado para distribuir o agente terapêutico é um sistema de distribuição de fármaco sólido de liberação
25 retardada.

Em um sistema de distribuição de fármaco sólido, o começo da liberação do agente terapêutico é adiado por um período de tempo após a inserção do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho. Este adiamento permite, por
30 exemplo, pelo tempo do ferimento causado pela inserção do

sistema de distribuição de fármaco sólido manter-se antes da distribuição do agente terapêutico. Tal adiamento é vantajoso quando o agente terapêutico por si só inibe a manutenção do ferimento. Por exemplo, agentes terapêuticos que inibem proliferação de fibroblasto, tais como rapamicina, inibirão a manutenção do ferimento. Em um tal sistema de distribuição de fármaco sólido de liberação retardada que pode ser utilizado, liberação de agente terapêutico é adiada pela cobertura do sistema de distribuição de fármaco sólido contendo o agente terapêutico com um polímero que não contém ou contém uma menor quantidade de agente terapêutico mas irá ser erodido durante um tempo predeterminado. Desta maneira, liberação de agente terapêutico é adiada até que uma porção substancial da cobertura de polímero tenha sido erodida. Como utilizado aqui, uma "porção substancial" de uma substância refere-se a um excesso de 80% da substância. A cobertura de polímero pode ser substancialmente impermeável ao agente terapêutico.

Dadas aqui as instruções, alguém especializado na tecnologia de liberação retardada será capaz de identificar outros sistemas de distribuição de fármaco sólido que podem ser utilizados para realizar a liberação retardada descrita aqui.

Dependendo do agente terapêutico sendo distribuído e/ou das doenças e condições sendo tratadas ou prevenidas este período de adiamento antes do começo da distribuição do agente terapêutico pode estar entre 1 hora, 6 horas, 12 horas, 1 dia, 2 dias, 3 dias, 4 dias, 5 dias, 6 dias, 7 dias, 8 dias, 9 dias, 10 dias, 11 dias, 12 dias, 13 dias,

14 dias, 21 dias, 28 dias, 35 dias ou 42 dias. Outros períodos de adiamento podem ser possíveis. Sistemas de distribuição adiada que podem ser utilizados são conhecidos das pessoas especializadas na tecnologia e inclui, mas não se limita a, utilização de uma cobertura ou reservatório.

Distribuição por um sistema bioadesivo de distribuição de fármaco sólido

Um sistema de distribuição que pode ser utilizado é um sistema de distribuição de fármaco sólido que inclui uma superfície bioadesiva.

A superfície bioadesiva do sistema de distribuição de fármaco sólido permite o sistema de distribuição de fármaco sólido ser bem preso no lugar por adesão a um biomaterial na região ocular incluindo, mas não se limitando a, adesão a superfície externa da esclera. O sistema bioadesivo de distribuição de fármaco sólido pode ser feito de um material polímero bioadesivo ou pode ser feito de um material polímero não-bioadesivo que é coberto com um material bioadesivo para formar a superfície bioadesiva. A preparação dos sistemas de distribuição de fármaco sólido com superfícies bioadesivas é bem conhecida daqueles especializados na tecnologia. Veja, por exemplo, Bioadhesive any phase-change polymers for ocular drug delivery, J. Robinson et al., *Advanced Drug Delivery Review*, 16 (1995) 45-50, os conteúdos do qual estão incorporados aqui em sua totalidade.

Polímeros bioadesivos que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, seguinte ou quaisquer misturas dos seguintes: polivinil pirrolidona de diversos pesos moleculares, ácido poliacrílico e copolímeros de

ácido acrílico e ésteres acrilato, ácidos poliacrílicos com
ligação cruzada (carbopóis), celuloses (etil celulose,
metil celulose, celulose microcristalina, etc), derivados
de celulose (hidroxi etil celulose, hidroxi propil
5 celulose, hidroxipropil metil celulose, carboxi metil
celulose, etc), ésteres de celulose (acetato de celulose,
ftalato acetato de celulose, butirato acetato de celulose,
propionato acetato de celulose, etc), gomas (goma arábica,
tragacanto, tipo de goma arábica, goma da secreção biliar,
10 goma xantana, etc), ácido hialurônico e seus derivados,
óxidos polietilenos (polioxi e derivados, polietileno
glicol e polímeros enxertados de óxidos polietileno),
quitosana e ácido algínico.

Os polímeros bioadesivos podem ser misturados com
15 plastificantes apropriados para obter um filme flexível.
Plastificantes que podem ser utilizados incluem, mas não se
limitam a, propileno glicol, polipropileno glicol,
polietileno glicol glicerol ésteres de glicerol (por
exemplo, monolaureato de propileno glicol) e água.

20 Os polímeros bioadesivos podem ser misturados com
agentes umidificantes apropriados a concentrações muito
baixas para melhorar contato da superfície quando um
sistema bioadesivo de distribuição de fármaco sólido é
colocado no tecido: agentes umidificantes que podem ser
25 utilizados incluem, mas não se limitam a, Surfactantes:
Colesterol, tweens e spans, polisorbato 80 e pluronics.

Os polímeros bioadesivos podem ser misturados com
excipientes apropriados incluindo, mas não se limitam a,
açúcares/amidos absorventes que dissolvem rapidamente em
30 água, tais como manitol, dextrose, lactose, maltodextrinas.

Acredita-se que por causa dos tecidos aos quais o sistema de distribuição de fármaco sólido aderirão possuem uma certa quantidade de mistura, estes açúcares/amido auxiliarão na absorção da mistura mais rapidamente tal que a bioadesão inicial e contato é realizada mais prontamente.

5 ***Sistemas de distribuição de fármaco sólido com memória de formato***

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem compreender um sistema de distribuição de fármaco sólido com propriedades de memória de formato (um "sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato"). Um sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato, como utilizado aqui, indica um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendido de, por exemplo, polímero de memória de formato, cujo formato macroscópico pode ser processado ou formado em um primeiro formato, subseqüentemente processado ou formado em um segundo formato e o qual após exposição a determinadas mudanças ou reversão de condição a um formato que é similar ou idêntico ao primeiro formato. O sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato pode ser feito de diversos polímeros. Para informação adicional em polímeros com memória de formato veja Altheheld et al., Biodegradable, Amorphous Copolyester-Urethane Networks Having Shape-Memory Properties, Andrew. Chem. Int. Ed. 44:1188-1192 (2005), a qual está aqui incorporada em sua totalidade.

10
15
20
25

Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato modifica ou reveste a um formato que é similar ou idêntico ao primeiro formato dentro de 24, 20, 15, 10, 6, 4, 2 ou 1 horas. Em algumas

30

variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato modifica ou reveste a um formato que é similar ou idêntico ao primeiro formato dentro de 45, 30, 20 ou 10 minutos.

5 Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato compreende um polímero de memória de formato onde o segundo formato do sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato é menor, mais compacto, ou comprimido relativo ao
10 primeiro formato. Em tal variação, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato pode ser feito menor, mais compacto ou comprimido relativo ao primeiro formato para colocar o sistema de distribuição de fármaco sólido incluindo, mas não se limitando a, via
15 injeção.

Em algumas variações, o segundo formato do sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato possui um formato global mais linear relativo ao primeiro formato. Em tal variação, o sistema de distribuição de
20 fármaco sólido com memória de formato pode ser feito globalmente mais linear relativo ao primeiro formato para colocar o sistema de distribuição de fármaco sólido incluindo, mas não se limitando a, via injeção.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de
25 fármaco sólido com memória de formato, após colocação no ou próximo ao olho de um indivíduo, modifica ou reverte a um formato que é similar ou idêntico ao primeiro formato.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato é transparente ou
30 essencialmente transparente. Em algumas variações, o

sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato é passível de bioerosão. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato não é passível de bioerosão. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato é amorfo. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido com memória de formato é preparado a partir de cooligoésteres hidroxil-telequéricos em formato de estrela.

10 ***Liberação estendida de agentes terapêuticos incluindo rapamicina***

Para tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causar regressão de certas doenças e condições, pode ser desejável manter distribuição de uma quantidade terapêuticamente eficaz do agente terapêutico por um período de tempo estendido. Dependendo da doença ou condição sendo tratada, prevenida, inibida, tendo o começo adiado ou sendo causada a regressão este período estendido de tempo pode ser, pelo menos, 30 dias, pelo menos, 60 dias, pelo menos, 90 dias, pelo menos, 120 dias, pelo menos, 150 dias, pelo menos, 180 dias, pelo menos, 210 dias, pelo menos, 240 dias, pelo menos, 270 dias, pelo menos, 300 dias, pelo menos, 330 dias ou, pelo menos, 360 dias. Geralmente, entretanto, qualquer período estendido pode ser possível. Uma quantidade terapêuticamente eficaz do agente pode ser distribuída por um período estendido por um sistema de distribuição de fármaco sólido que mantém por período estendido uma concentração do agente em um indivíduo ou em um olho de um indivíduo suficiente para distribuir uma quantidade terapêuticamente eficaz do agente

pelo período estendido.

Distribuição de uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente terapêutico por um período de tempo estendido pode ser realizada utilizando aplicação de um sistema de 5 distribuição de fármaco sólido ou pode ser realizada pela aplicação de dois ou mais sistemas de distribuição de fármaco sólido, tanto ao mesmo tempo ou em algum período de tempo do outro. Como um exemplo não limitante de tais múltiplas aplicações, manutenção da quantidade terapêutica 10 de rapamicina por 3 meses para tratamento de AMD úmida pode ser realizada pela aplicação de um sistema de distribuição de fármaco sólido distribuindo uma quantidade terapêutica por 3 meses ou por aplicação seqüencial de uma pluralidade de sistemas de distribuição de fármaco sólido. O regime 15 ótimo de dosagem dependerá da quantidade terapêutica do agente terapêutico necessário a ser distribuído, o período ao longo do qual este precisa ser distribuído e o tamanho do sistema necessário para satisfazer estes requerimentos. Aqueles especializados em tal dosagem estendida de 20 liberação de agente terapêutico entenderão como identificar regimes de dosagens que podem ser utilizados dadas as instruções fornecidas aqui.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido mostrando perfis de distribuição in vivo ou 25 limpeza com uma ou mais das seguintes características. Os perfis de distribuição ou limpeza são para a retirada do agente terapêutico in vivo após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido na área entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho. O agente terapêutico pode 30 ser qualquer dos agentes terapêuticos como aqui incluindo,

mas não limitado a, rapamicina. O sistema de distribuição de fármaco sólido pode ser qualquer sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui incluindo, mas não se limitando ao sistema de distribuição de fármaco sólido preparado no Exemplo 1. O volume de um vítreo de olho de coelho é aproximadamente 30-40% do volume de um vítreo de olho humano. A quantidade de agente terapêutico é medida utilizando técnicas como descritas no Exemplo 2, mas sem limitação ao sistema de distribuição de fármaco sólido e agente terapêutico descrito no Exemplo 2.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem possuir distribuição in vivo dos perfis do vítreo com as seguintes características descritas, onde os perfis de distribuição são para distribuição de agente terapêutico in vivo após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido na área entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho.

"Porcentagem média in vivo" do nível ou concentração significa que uma concentração média do agente terapêutico é obtido cruzando múltiplos olhos de coelhos para um dado ponto de tempo e a concentração média do agente terapêutico em um ponto de tempo é dividida pela concentração média do agente terapêutico em outro ponto de tempo. Em algumas variações dos níveis da porcentagem média, o agente terapêutico é rapamicina.

Em algumas variações, no dia 14 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 25% e 65% e, mais usualmente, entre 35% e 55%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 14 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in

vivo está maior do que 25% e, mais usualmente, maior do que 35%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 28 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 55% e 95% e, mais usualmente, entre 85% e 85%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 28 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está maior do que 55% e, mais usualmente, maior do que 65%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

10 Em algumas variações, no dia 75 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 5% e 30% e, mais usualmente, entre 10% e 25%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 75 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está maior do que 5% e, mais usualmente, maior do que 10%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 95 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 90% e 150% e, mais usualmente, entre 100% e 130%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 95 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está maior do que 90% e, mais usualmente, maior do que 100%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem possuir perfis de distribuição in vivo ao coróide da retina com as seguintes características, onde os perfis de distribuição são para distribuição do agente terapêutico in vivo após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido na área entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho.

Em algumas variações, no dia 14 após colocação, a porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está entre 2% e 20% e, mais usualmente, entre 5% e 10%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas
5 variações, no dia 14 após colocação, a porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está maior do que 2% e, mais usualmente, maior do que 5%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 28 após colocação, a
10 porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está entre 5% e 45% e, mais usualmente, entre 15% e 35%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 28 após colocação, a porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está maior do que 5%
15 e, mais usualmente, maior do que 15%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 75 após colocação, a porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está entre 2% e 35% e, mais usualmente, entre 1% e 20%, relativo
20 ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 75 após colocação, a porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está maior do que 2% e, mais usualmente, maior do que 10%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

25 Em algumas variações, no dia 95 após colocação, a porcentagem do nível no coróide da retina in vivo está entre 1% e 15% e, mais usualmente, entre 4% e 10%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 95 após colocação, a porcentagem do nível
30 no coróide da retina in vivo está maior do que 1% e, mais

usualmente, maior do que 4%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem possuir perfis de
5 limpeza in vivo a esclera com as seguintes características, onde os perfis de limpeza são para distribuição do agente terapêutico in vivo após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido na área entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho.

10 Em algumas variações, no dia 14 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 15% e 55% e, mais usualmente, entre 25% e 45%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 14 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in
15 vivo está maior do que 15% e, mais usualmente, maior do que 55%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 28 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 75% e 115% e, mais usualmente, entre 85% e 105%, relativo ao
20 nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 28 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está maior do que 75% e, mais usualmente, maior do que 85%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 75 após colocação, a
25 porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 2% e 30% e, mais usualmente, entre 5% e 15%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 75 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está maior do que 2% e, mais usualmente, maior do que
30 5%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

Em algumas variações, no dia 95 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está entre 0,5% e 10% e, mais usualmente, entre 2% e 8%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação. Em algumas variações, no dia 95 após colocação, a porcentagem do nível no vítreo in vivo está maior do que 0,5% e, mais usualmente, maior do que 2%, relativo ao nível presente no dia 1 da colocação.

A "concentração média" de um agente terapêutico é calculado por (1) realização de um experimento incluindo, mas não se limitando a, colocação de um sistema de distribuição de fármaco sólido no vítreo de um olho de coelho, (2) medição dos níveis de agente terapêutico no olho do coelho utilizando LCMS (espectroscopia de massa por cromatografia líquida) e (3) tomando a média dos níveis obtidos nos olhos dos coelhos. A média pode ser tomada em qualquer número maior do que um. Em algumas variações, a média é tomada pela adição dos níveis do agente terapêutico em 2 olhos de cada um dos dois coelhos e divisão por 4, onde o sistema de distribuição de fármaco sólido foi colocado em cada olho analisado.

Descritos aqui estão sistemas de distribuição de fármaco sólido mostrando perfis de distribuição in vivo ou de limpeza com uma ou mais das seguintes características. Os perfis de distribuição ou limpeza são para a retirada do agente terapêutico in vivo após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido subconjuntivamente em um olho de coelho. Em algumas variações, os perfis de perfis de distribuição ou de limpeza da rapamicina in vivo após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido subconjuntivamente ou no vítreo de um olho de coelho. O

volume de um vítreo de olho de coelho é aproximadamente 30-40% do volume de um vítreo de olho humano. A quantidade de agente terapêutico é medida utilizando técnicas como descritas no Exemplo 2, mas sem limitação ao sistema de
5 distribuição de fármaco sólido e agente terapêutico descrito no Exemplo 2.

Em algumas variações, os agentes terapêuticos com os perfis de distribuição ou limpeza descritos aqui incluem, mas não se limitam aqueles descritos na seção Agentes
10 Terapêuticos. Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para distribuir agentes terapêuticos em uma concentração equivalente a rapamicina. Os sistemas de
15 distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem compreender qualquer agente terapêutico incluindo, mas não se limitando a, aqueles na seção Agentes Terapêuticos, em uma concentração equivalente a rapamicina incluindo, mas não se limitando a, aquelas concentrações descritas aqui
20 incluídas nos exemplos.

A concentração média de um agente terapêutico ao longo de um período de tempo significa pontos de tempos representativos ao longo do período de tempo da concentração média a cada ponto de tempo. Por exemplo, se o
25 período de tempo é de 30 dias, a concentração média pode ser medida em intervalos de 5 dias: para a concentração média no dia 5, a média de um número de medições da concentração no dia 5 poderia ser calculada, para a concentração média no dia 10, a média de um número de
30 medições da concentração no dia 10 poderia ser calculada,

etc.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 pg/mL para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,001 ng/mL para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mL para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 0,1 ng/mL para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90

ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 1 ng/mL para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho do coelho de, pelo menos, 2,5 ng/mL para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 pg/mg para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho do coelho de, pelo

menos, 0,1 pg/mg para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 1 pg/mg para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mg para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui um agente terapêutico mantendo uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho do coelho de, pelo menos, 0,1 pg/mg para, pelo menos, 30, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho do coelho.

Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui distribui um nível de agente terapêutico ao tecido específico que é aproximadamente

constante ao longo de um período de tempo. "Aproximadamente constante", como utilizado aqui, significa que o nível médio não varia em mais de uma ordem de magnitude ao longo de um período de tempo estendido, ou seja, a diferença entre o máximo e o mínimo é menor do que 10 vezes a diferença para medições da concentração média nos tempos no período de tempo relevante. Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina e o nível de rapamicina é aproximadamente constante ao longo do período de tempo específico no tecido específico.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo de um olho de coelho que é aproximadamente constante a um valor maior do que 0,001 ng/mL entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo de um olho de coelho que é aproximadamente constante a um valor maior do que 0,01 ng/mL entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelho. Em algumas variações, o

sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo de um olho de coelho que é aproximadamente constante a um valor maior do que 0,1 ng/mL entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo de um olho de coelho que é aproximadamente constante a um valor maior do que 0,75 ng/mL entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo de um olho de coelho que é aproximadamente constante a um valor maior do que 1 ng/mL entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelho.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a

conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 0,001 ng/mg entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, 5 ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho 10 distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 0,005 ng/mg entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de 15 distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no coróide da 20 retina do olho de coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mg entre o dia 14 ao, pelo menos, dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao, pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de 25 distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 0,03 ng/mg entre o dia 14 ao, pelo menos, 30 dia 28, ao pelo menos dia 75, ao, pelo menos, dia 95 ou ao,

pelo menos, dia 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de, pelo menos, 0,001 ng/mg entre o dia 42 ao, pelo menos, dia 63, ao pelo menos dia 91 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de, pelo menos, 0,005 ng/mg entre o dia 42 ao, pelo menos, dia 63, ao pelo menos dia 91 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de, pelo menos, 0,01 ng/mg entre o dia 42 ao, pelo menos, dia 63, ao pelo menos dia 91 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de, pelo menos, 0,03 ng/mg entre o dia 42 ao, pelo menos, dia 63, ao pelo

menos dia 91 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de, pelo menos, 0,1 ng/mg entre o dia 42 ao, pelo menos, dia 63, ao pelo menos dia 91 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico resultando em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de, pelo menos, 1,0 ng/mg entre o dia 42 ao, pelo menos, dia 63, ao pelo menos dia 91 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de coelho.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho de entre 0,001 e 15,0 ng/mL por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho de entre

0,01 e 10,0 ng/mL por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de
5 distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho de entre 0,1 e 10,0 ng/mL por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo
10 menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a
15 conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho de coelho de entre 0,001 e 5,0 ng/mg por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias
20 após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média
25 do agente terapêutico no coróide da retina do olho de coelho de entre 0,001 e 1,25 ng/mg por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho. Em algumas variações, o
30 sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado

entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico no coróide da retina do olho de coelho de entre 0,01 e 5,0 ng/mg por, 5 pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a 10 conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de entre 0,001 e 10,0 ng/mg por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após 15 administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média 20 do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de entre 0,01 e 10,0 ng/mg por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho. Em algumas variações, o sistema de 25 distribuição de fármaco sólido quando colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui agente terapêutico para resultar em uma concentração média do agente terapêutico na esclera do olho de coelho de entre 0,1 e 200,0 ng/mg por, pelo menos 14, pelo menos 28, pelo 30 menos 75 pelo menos 95 ou, pelo menos, 107 dias após

administração do sistema de distribuição de fármaco sólido ao olho de coelho.

Agentes Terapêuticos

Mais geralmente, quaisquer compostos e composições
5 conhecidas correntemente ou ainda para ser descobertos que são úteis em tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão das doenças e condições descritas aqui podem ser agentes terapêuticos para utilização nos sistemas e métodos de distribuição de
10 fármaco sólido descritos aqui.

Agentes terapêuticos que podem ser utilizados incluem compostos que agem pela ligação de membros da família imunofilinas de proteínas celulares. Tais compostos são conhecidos como "compostos ligantes de imunofilinas".
15 Compostos ligantes de imunofilinas incluem, mas não são limitados a, compostos da família "limus". Exemplos de compostos que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, ciclofilinas, sirolimus (rapamicina) e seu análogo solúvel em água SDZ-RAD (Novartis), Tafa-93
20 (Isotechnika), tacrolimus, everolimus, RAD-001 (Novartis) e ABT-578 (Abbott Laboratories). Análogos de compostos limus e derivados que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, compostos descritos nas Patentes E.U.A. 5,527,907; 6,376,517 e 6,329,386 e Aplicação de Patente
25 E.U.A. No. 09/950,307, cada qual está incorporada aqui por referência em sua totalidade. Agentes terapêuticos também incluem análogos, prógrogas, sais e ésteres de compostos limus.

Os termos rapamicina, rapa e sirolimus são utilizados
30 intercambiavelmente aqui.

Outros derivados de rapamicina que podem ser utilizados incluem, sem limitação, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-trimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-
5 demetoxi-rapamicina, 2-desmetil-rapamicina, derivados mono- e di-éster de rapamicina, 27-oximas de rapamicina, análogos 42-oxo de rapamicina, rapamicinas bicíclicas, dímeros de rapamicina, éteres siliil de rapamicina, arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres e
10 diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi rapamicina e outros derivados descritos em Vezina et al., "Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. I. Taxonomy Of The Producing Streptomycete And Isolation Of The Active Principle" J. Antibiot. (Tóquio) 28:721-726 (1975); Sehgal
15 et al., "Rapamycin (AY-22,989), A New Antifungal Antibiotic. II. Fermentation, Isolation And Characterization" J. Antibiot. (Tóquio) 28:727-732 (1975); Sehgal et al., "Demethoxyrapamycin (AY-24,668), A New Antifungal Antibiotic" J. Antibiot. (Tóquio) 36:351-354
20 (1983) e Paiva et al., "Incorporation Of Acetate, Propionate, And Methionine Into Rapamycin By Streptomycetes hygroscopicus" J Nat Prod 54: 167- 177 (1991), WO 92/05 179, EP 467606, Caufield et al., "Hydrogenated Rapamycin Derivatives" Patente E.U.A. No. 5,023,262; Kao et al.,
25 "Bicyclic Rapamycins" Patente E.U.A. No. 5,120,725; Kao et al., "Rapamycin Dimers" Patente E.U.A. No. 5,120,727; Failli et al., "Silyl Ethers Of Rapamycin" Patente E.U.A. No. 5,120,842; Failli et al., "Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfonates Useful As Immunosuppressive
30 Agents" Patente E.U.A. No. 5,177,203; Nicolaou et al.,

"Total Synthesis Of Rapamycin" J. Am. Chem. Soc. 115: 4419-4420 (1993); Romo et al, "Total Synthesis Of (-) Rapamycin Using An Evans-Tishchenko Fragment Coupling" J. Am. Chem. Soc. 115:7906-7907 (1993) e Hayward et al, "Total Synthesis
5 Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction" J. Am. Chem. Soc., 115:9345-9346 (1993), cada das quais está incorporada aqui por referência em sua totalidade.

A família limus de compostos pode ser utilizada nos
10 sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de doenças e condições mediadas por angiogênese do olho incluindo neovascularização coroidal. A família limus de compostos pode ser utilizada para
15 prevenir, tratar, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de AMD, incluindo AMD úmida. Rapamicina e derivados de rapamicina e análogos podem ser utilizados para prevenir, tratar, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de doenças e condições mediadas por angiogênese
20 do olho incluindo neovascularização coroidal. Rapamicina pode ser utilizada para prevenir, tratar, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de AMD, incluindo AMD úmida. Em algumas variações, um membro da família limus de compostos ou rapamicina é utilizado para tratar AMD úmida
25 ou doenças e condições mediadas por angiogênese do olho incluindo neovascularização coroidal.

Outros agentes terapêuticos que podem ser utilizados incluem aqueles divulgados nas seguintes patentes e publicações, os conteúdos de cada os quais estão
30 incorporados aqui por referência em sua totalidade:

publicação PCT WO 2004/027027, publicada em 1 de abril de 2004, intitulada Method of inhibiting choroidal neovascularization, atribuída a Trustees of the University of Pennsylvania, Patente E.U.A. No. 5,387,589, arquivada em 5 7 de fevereiro de 1995, intitulada Method of Treating Ocular Inflammation, com inventor Prasad Kulkarni, atribuída a University of Louisville Research Foundation, Patente E.U.A. No. 6,376,517, arquivada em 23 de abril de 2003, intitulada Pipecolic acid derivatives for vision and 10 memory disorders, atribuída a GPI NIL Holdings, Inc; publicação PCT WO 2004/028477, publicada em 8 de abril de 2004, intitulada Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmadynamic action at the choroid and retina, e related 15 methods for treatment and or prevention of retinal diseases, atribuída a Innorx, Inc; Patente E.U.A. No. 6,416,777, arquivada em 9 de julho de 2002, intitulada Ophthalmic drug delivery device, atribuída a Alcon Universal Ltd; Patente E.U.A. No. 6,713,081, arquivada em 20 30 de março de 2004, intitulada ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and using such devices, atribuída a Department of Health and Human Services; Patente E.U.A. No. 5,100,899, arquivada em 31 de março de 1992, intitulada Methods of inhibiting transplant 25 rejection in mammals using rapamycin and derivatives and prodrugs thereof.

Outros agentes terapêuticos que podem ser utilizados incluem pirrolidina, ditiocarbamato (inibidor de NF κ esqualamina; análogo de TPN 470 e fumagilina; inibidores 30 de PKC (proteína quinase C); inibidores das quinases Tie-1

e Tie-2; inibidores de receptor quinase VEGF; inibidores de proteassoma tais como Velcade™ (bortezomib, para injeção; ranibuzumab (Leucentis™) e outros anticorpos dirigidos ao mesmo alvo; pegaptanib (Macugen™); antagonistas de receptor de vitronectina, tais como receptores-tipo 5 integrinas peptídeo cíclico antagonista; antagonistas de α -v/ β -3 integrinas; antagonistas de α -v/ β -1 integrinas; tiazolidinedionas tais como rosiglitazona ou troglitazona; interferon, incluindo interferon- γ ou interferon com alvo 10 de CNV pela utilização de coordenação dextran e metal; fator derivado de pigmento de epitélio (PEDF); endostatina, angiostatina; tumistatina; canstatina; anecorvato acetato; acetonida; triamcinolona; tetratiomolibdato; RNA silenciador ou RNA de interferência (RNAi) de fatores 15 angiogênicos, incluindo ribozimas com alvo de expressão de VEGF; Accutane™ (13-*cis* ácido retinóico); inibidores ACE incluindo, mas não se limitando a, quinopril, captopril e perindozril, inibidores de mTOR (alvo da rapamicina em mamífero); 3-aminotalidomida; pentoxifilina; 2- 20 metoxiestradiol; colchicinas; AMG-1470; inibidores de ciclooxigenase, tais como nepafenaco, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, colecoxib, vioxx e (E)-2- alquil-2(4-metanosulfonilfenil)-1-feniletileno; modulador de t-RNA sintase; inibidor de metaloprotease 13; inibidor 25 de acetilcolinesterase; bloqueadores de canal de cálcio; endorepelina; análogo purina da 6-tioguanina; poróxido ANO-2 cíclico; (recombinante) arginina deiminase; epigalocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; moléculas VEGF trap; agentes inibidores de 30 apoptose; Visudyne™, snET2 e outros fotosensores os quais

podem ser utilizados com terapia fotodinâmica (PDT);
inibidores do fator de crescimento de hepatócitos
(anticorpos para o fator de crescimento ou seus receptores,
inibidores moleculares pequenos da c-met tirosina quinase,
5 versões truncadas de HGF, por exemplo, NK4).

Outros agentes terapêuticos que podem ser utilizados
incluem agentes anti-inflamatórios incluindo, mas não se
limitando a, agentes anti-inflamatórios não esteroidais e
agentes anti-inflamatórios esteroidais. Em algumas
10 variações, agentes ativos que podem ser utilizados nos
sistemas de distribuição de fármaco sólido são inibidores-
ace, citocinas endógenas, agentes que influenciam membrana
basal, agentes que influenciam o crescimento de células
endoteliais, agonistas adrenérgicos ou bloqueadores,
15 agonistas ou bloqueadores colinérgicos, inibidores de
aldose redutase, analgésicos, anestésicos, antialérgicos,
antibacterianos, antihipertensivos, agentes que aumentam
pressão, agentes antiprotozoários, agentes antivirais,
agentes antifúngicos, agentes anti-infectivos, agentes
20 antitumor, antimetabólitos e agentes antiangiogênico.

Agentes terapêuticos esteroidais que podem ser
utilizados incluem, mas não se limitam a, 21-
acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinomida,
beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona,
25 clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol,
corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort,
desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona,
difluprednato, enoxolona, fluazacort, flucloronida,
flumetasona, flunisolida, flucinolona, acetonida,
30 fluciononida, butil fluocortina, fluocortolona,

fluorometolona, fluperolona acetato, fluprednideno acetato, fluprednisolona, flurandrenolida, fluticasona propionato, formocortal, halcinonida, halobetasol propionato, halometasona, halopredona acetato, hidrocortamato, 5 hidrocortisona, loteprednol etabonato, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25-dietilamino-acetato, prednisolona fosfato de sódio, prednisona, prednival, prednilideina, rimexolona, 10 tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetoinida, triamcinolona benetonida, triamcinolona hexacetonida, e quaisquer dos seus derivados.

Em algumas variações, cortisona, dexametasona, fluocinolona, hidrocortisona, metilprednisolona, 15 prednisolona, prednisona e triamcinolona ou seus derivados podem ser utilizados. O sistema de distribuição de fármaco sólido pode incluir uma combinação de dois ou mais agentes terapêuticos esteroidais.

Em um exemplo não limitante, os agentes terapêuticos 20 esteroidais podem ser constituídos de 0,05% a 50% por peso do sistema de distribuição de fármaco sólido. Em outro exemplo não limitante, o esteróide é constituído de 0,05% a 10%, entre 10% a 20%; entre 30% a 40% ou entre 40% a 50% por peso do sistema de distribuição de fármaco sólido.

25 Outros exemplos não limitantes que podem ser utilizados incluem, mas não são limitados a, anestésicos, analgésicos, agetnes que impedem transporte/mobilidade celular tais como colchicinas, vincristinas, citocalasina B e compostos relacionados; inibidores de anidrase carbônica 30 tais como acetazolamida, metazolamida, diclorfenamida,

diamox e neuroprotetores tais como nimopidina e compostos relacionados; antibióticos tais como tetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, neomicina, polimixina, gramicidina, cefalexina, oxitetraciclina, clorofenicol, rifampicina, ciprofloxacina, aminosidas, gentamicina, eritromicina e penicilina, quinolona, ceftazimidina, vancomicina imipenema; antifúngicos tais como anfootericina B, fluconazol, cetoconazol e miconazol; antibacterianos tais como sulfonamidas, sulfadiazina, sulfacetamida, sulfametizol e sulfisoxazol, nitrofurazona e propionato de sódio; antivirais, tais como idoxuridina, trifluorotimidina, trifluoromidina, aciclovir, ganciclovir, cidofovir, interferon, DDI, AZT, foscamet, vidarabina, irbavirina, inibidores de protease e agentes anti-citomegalovírus; antialergênicos tais como cromoglicato de sódio, antazolina, metapirilina, clorfeniramina, cetirizina, pirilamina e profenpiridamina; glucocorticóides sintéticos e corticóides minerais e mais geralmete formas hormonais derivadas do metabolismo de colesterol (DHEA, progesterona, estrogênios), antiinflamatórios não esteróides tais como salicilate, indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, flubiprofeno, piroxicam e inibidores COX2; antineoplásicos tais como camustina, cisplatina, fluorouracil; adriamicina, asparaginase, azacitidina, azatioprina, bleomicina, busulfan, carboplatina, carmustina, clorambucil, ciclofosfamida, ciclosporina, citasabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, estramustina, etoposida, etretinato, filgrastina, floxuridina, fludarabina, fluorouracil, florximesterona, flutamida, goserelina, hidroxiuréia,

ifosfamida, leuprolida, levamisola, limustina, nitrogênio
mostarda, melfalan, mercaptopurina, metotrexato,
mitomicina, mitotano, pentostatina, pipobromana,
plicamicina, procarbazona, sasgramostina, estreptozocina,
5 tamoxifeno, taxol, teniposida, tioguanina, mostarda uracil,
vinblastina, vincristina e vindesina; fármacos imunológicas
tais como vacinas e imuno estimulantes; insulina,
calcitonina, hormônio e peptídeo paratiróide e fator de
liberação do hormônio anti-diurético hipotalâmico;
10 bloqueadores beta adrenérgicos tais como timolol,
levobunolol e betaxolol, citocinas, interleucinas e fatores
de crescimento epidermais, fator de crescimento de
fibroblasto, fator de crescimento derivado de plaqueta,
fator de crescimento transformante-beta, fator de
15 crescimento neurotrófico ciliar, fator neurotrófico
derivado da glia, NGF, EPO, PLGF, fator de crescimento do
nervo cerebral (BNGF), fator de crescimento endotelial
vascular (VEGF) e anticorpos monoclonais ou fragmentos
destes direcionados contra fatores de crescimento; anti-
20 infamatórios tais como hidrocortisona, dexametasona,
flucinolona, prednisona, prednisolona, metilprednisolona,
fluorometolona, betametasona e triamcinolona,
descongestionantes tais como fenilefrina, nafazolina e
tetrahidrazolina; mióticos e anti-colinesterases tais como
25 pilocarpina, carbacol, di-isopropil fluorofosfato,
fosfolina iodina e brometo demecarium, midriáticos tais
como atropina sulfato, ciclopentolato, homatropina,
scopolamina, tropicamida, eucatropina; simpatomiméticos
tais como epinefrina e vasoconstritores e vasodilatadores,
30 agentes anticoagulantes tais como heparina,

antifibrinogênio, fibrinolisisina, ativase anticoagulante, agentes antidiabéticos incluem acetohexamida, clorpropamida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida, insulina e inibidores de aldose redutase, 5 hormônios, peptídeos, ácidos nucléicos, sacarídeos, lipídios, glicolipídios, glicoproteínas e outras macromoléculas incluem hormônios endócrinos tais como pituitário, insulina, fator de crescimento relacionado à insulina, tiróide, hormônios de crescimento, proteínas de 10 choque térmico, modificadores da resposta imunológica tais como dipeptídeo muramil, ciclosporinas, interferons (incluindo interferons -alfa, -beta e -gama), interleucina-2, citocinas, FK506 (uma epóxi-pirido-oxaazciclotricosina-tetrona, também conhecida como Tacrolimus), fator de 15 necrose de tumor, pentostatina, timopentina, fator transformante-beta2, eritropoetina, proteínas antineogênicas (por exemplo, anti-VEGF, interferons), anticorpos (monoclonal, policlonal, humanizados, etc) ou fragmentos de anticorpos, oligohaptâmeros, haptâmeros e 20 fragmentos de genes (oligonucleotídeos, plasmídeos, ribozimas, pequeno RNA de interferência (SiRNA), fragmentos de ácidos nucléicos, peptídeos), imunomoduladores tais como endoxana, talidomida, tamoxifena; agetnes antitrombóliticos e vasodilatadores tais como rtPA, uroquinase, plasmina; 25 doadores de óxido nítrico, ácidos nucléicos, dexametasona, ciclosporina A, azatioprina, brequinar, gusperminus, 6-mercaptopurina, mizoribina, rapamicina, tacrolimus (FK-506), análogos de ácido fólico (por exemplo, denopterina, edatrexato, metotrexato, piritrexina, pteropterina, 30 Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por exemplo,

cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina,
tiaguanina), análogos de pirimidina (por exemplo,
ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur,
citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina,
5 fluxuridina, fluorouracil, gemcitabina, tegafur),
fluorocinolona, triaminolona, anecortave acetato,
fluorometolona, medrisona e prednislona. Em algumas
variações, o agente imunossupressor é dexametasona. Em
algumas variações, o agente imunossupressor é ciclosporina
10 A.

Em algumas variações, a formulação compreende uma
combinação de um ou mais agentes terapêuticos.

Outros exemplos não limitantes de agentes terapêuticos
que podem ser utilizados nas formulações descritas aqui
15 incluem antibióticos antibacterianos, aminoglicosídeos (por
exemplo, amicacina, apramicina, arbecacina, bambermicinas,
butirosina, dibecacina, dihidroestreptomicina,
fortimicina(s), gentamicina, isepamicina, kanamicina,
micronomicina, neomicina, neomicina não decilenada,
20 netilmicina, paromomicina, ribostamicina, sisomicina,
spectinomicina, estreptomicina, tobramicina,
trospectomicina), anfenicóis (por exemplo, azidamfenicol,
cloramfenicol, florfenicol, tiamfenicol), ansamicinas (por
exemplo, rifamida, rifampina, rifamicina sv, rifapentina,
25 rifaximina), P-lactamos (por exemplo, carbacefemos (por
exemplo, loracarbef), carbapenemos (por exemplo, biapenemo,
imipenemo, meropenemo, panipenemo), cefalosporinas (por
exemplo, cefaclor, cefadroxil, cefamandol, cefatrizina,
cefazedona, cefazolina, cefcapeno pivoxil, cefclidina,
30 cefdinir, cefditoren, cefepima, cefetamet, cefixima,

cefinenoxima, cefodizima, cefonicida, cefoperazona,
ceforanida, cefotaxima, cefotiam, ceftazidima, cefpimixola,
cefpiramida, cefpiroma, cefpodoxima proxetil, cefrozil,
cefroxadina, cefsulodina, ceftazidima, cefteteram, ceftetol,
5 ceftibuteno, ceftizoxima, ceftriaxona, cefuroxima,
cefuzonam, cefacetila de sódio, cefalexina, cefaloglicina,
cefaloridina, cefalosporina, cefalotina, cefapirina de
sódio, cefradina, pivcefalexina), cefamicinas (por exemplo,
cefbuperazona, cefinetazol, cefminox, cefotetana,
10 cefoxitina), monobactamos (por exemplo, aztreonamo,
carumonamo, tigemonamo), oxacefemos, flomoxefo,
moxalactamo), penicilinas (por exemplo, amdinocilina,
amdinocilina pivoxil, amoxicilina, ampicilina, apalcilina,
aspoxicilina, azidocilina, azlocilina, bacampicilina, ácido
15 benzilpenicilínico, benzilpeilicilina de sódio,
carbenicilina, carindacilina, clometocilina, cloxacilina,
ciclacilina, dicloxacilina, epicilina, fenbenicilina,
floxacilina, hetacilina, lenampicilina, metampicilina,
meticilina de sódio, mezlocilina, nafcilina de sódio,
20 oxacilina, penamecilina, penotamato de hidrodeto,
penicilina g benetamina, penicilina g benzatina, penicilina
g benzhidrilamina, penicilina g cálcio, penicilina g
hidrabamina, penicilina g potássio, penicilina g procaína,
penicilina n, penicilina o, penicilina v, penicilina v
25 benzatina, penicilina v hidrabamina, penimepiciclina,
feneticilina de potássio, piperacilina, pivainpicilina,
propicilina, quinacilina, sulbenicilina, sultamicilina,
talampicilina, temocilina, ticarcilina), ritipenomo,
lincosamidas (por exemplo, clindamicina, lincomicina),
30 macrolídeos (por exemplo, azitromicina, carbomicina,

claritromicina, diritromicina, eritromicina, eryitromicina
acistrato, eritromicina estolato, eritromicina
glucoheptonato, eritromicina lactobionato, eritromicina
propionato, eritromicina estearato, josamicina,
5 leucomicinas, midecamicinas, miocamicina, oleandomicina,
primicina, rocitamicina, rosaramicina, roxitromicina,
espiramicina, troleandomicina), polipeptídeos (por exemplo,
anfomicina, bacitracina, capreomicina, colistina,
enduracidina, enviomicina, fusafungina, gramicidina s,
10 gramicidina(s), micamicina, polimixina, pristinamicina,
ristocetina, teicoplanina, tiostreptona, tuberactinomicina,
tirocidina, tirocidina, vancomicina, viomicina,
virginiamicina, zinco bacitracina), tetraciclinas (por
exemplo, apiciclina, clortetraciclina, clomociclinia,
15 demeclociclina, doxiciclina, guameciclina, limeciclina,
meclociclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina,
penimepicipiclina, pipaciclina, rolitetraciclina, sanciclina,
tetraciclina), e outras (por exemplo, cicloserina,
mupirocina, tuberina); antibacterianos sintéticos, 2.4-
20 Diaminopirimidinas (por exemplo, brodimoprima,
tetroxoprima, trimetoprima), nitrofuranos (por exemplo,
furaltadona, cloreto de furazólio, nifuradeno, nifuratel,
nifurfoline, nifurpirinol, nifurprazina, nifurtoinol,
nitrofuratioína), quinolonas e análogos (por exemplo,
25 cinoxacina, ciprofloxacina, clinafloxacina, difloxacina,
enoxacina, fleroxacina, flumequina, grepafloxacina,
lomefloxacina, miloxacina, nadifloxacina, ácido nalidíxico,
norfloxacina, ofloxacina, ácido oxolínico, pazufloxacina,
pefloxacina, ácido pipemídico, ácido piromídico,
30 rosoxacina, rufloxacina, sparfloxacina, temafloxacina,

tosufloxacina, trovafloxacina), sulfonamidas (por exemplo, acetil sulfametoxipirazina, benzilsulfamida, cloramina-b, cloramina-t, dicloramina t, n2-formilsulfisomidine, n4- β -d-glucosilsulfanilamida, mafenida, 4'-

5 (metilsulfamoil)sulfanilanilida, noprilsulfamida, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, salazosulfadimidina, succinilsulfatiazol, sulfabenzarnida, sulfacetamida, sulfaclorpiridazina, sulfacrisoidina, sulfacitina, sulfadiazina, sulfadicramida, sulfadimetoxina,

10 sulfadoxina, sulfaetidol, sulfaguanidina, sulfaguanol, sulfaleno, ácido sulfalóxico, sulfamerazina, sulfameter, sulfametazina, sulfametizol, sulfametomidine, sulfametlioxazol, sulfametoxipiridazina, sulfametrol, sulfamidocrisoidina, sulfamoxol, sulfanilsunida, ácido 4-

15 sulfanilamidosalicílico, n4-sulfanililsulfanilamida, sulfanililurea, n-sulfanilil-3,4-xilamida, sulfanitranol, sulfaperina, sulfafenazol, sulfaproxilina, sulfapirazina, sulfapiridina, sulfasomizol, sulfasimazina, sulfatiazol, sulfatiouréia, sulfatolamida, sulfisomidina, sulfisoxazol)

20 sulfonas (por exemplo, acedapsona, acediasulfona, acetosulfona de sódio, dapsona, diatimosulfonna de sódio, solasulfona, succisulfona, ácido sulfanílico, p-sulfanililbenzilamina, sulfoxona de sódio, tiazolsulfona), e outros (por exemplo, clofoctol, hexedina, metenammina,

25 metenammina anidrometileno-citrato, metenammina hipurato, metilenammina mandelato, metenammina sulfosalicilata, nitroxolina, taurolidina, xibomol), antibióticos antifúngicos, polienos (por exemplo, anfotericina b, candicidina, dermostatina, filipina, fungicromina,

30 hachimicina, hamicina, lucensomicina, mepartricina,

nataamicina, nistatina, pecilocina, perimicina), azaserina, griseofulvina, oligomicinas, neomicina não decilanaada, pirrolnitrina, sicanina, tubercidina, viridina, antifúngicos sintéticos, alilaminas (por exemplo, 5 butenafina, naftifina, terbinafina), imidazóis (por exemplo, bifonazol, butoconazol, clordantoina, clormidazol, cloconazol, clotrimazol, econazol, enilconazol, fenticonazol, flutrimazol, isoconazol, cetocconazol, lanoconazol, miconazol, omoconazol, nitrato de oxiconazol, 10 sertaconazol, sulconazol, tioconazol), tiocarbamatos (por exemplo, tolciclato, tolindato, tolnaftato), triazóis (por exemplo, fluconazol, itraconazol, saperconazol, terconazol), acrisorcina, amorolfina, bifenamina, bromosalicilcloranilida, buclosamida, propionato de cálcio, 15 chlorfenesin, ciclopirox, cloxiquina, coparafinato, diamtaazol dihidrocloroeto, exalamida, flucitosina, haletazol, hexetidina, loflucarbana, nifuratel, iodeto de potássio, ácido propiônico, piritiona, salicilanilida, propionato de sódio, sulbentina, tenonitrozol, triacetina, 20 ujtiona, ácido não decilênico, propionato de zinco, antineoplásicos, antibióticos e análogos (por exemplo, aclacinomicinas, actinomicina fl, antramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, carubicina, carzinofilina, cromomicinas, dactinomicina, daunorubicina, 6-diazo-5-oxo- 25 L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, menogaril, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, pirarubicina, plicamicina, porfiromicina, puromicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, zinostatina, zorubicina), antimetabólitos (por 30 exemplo, análogos de ácido fólico (por exemplo,

denopterina, edatrexato, metliotrexato, piritrexim, pteropterina, Tomudex®, trimetrexato), análogos de purina (por exemplo, cladribina, fludarabina, 6-mercaptopurina, tiamiprina, tioguanina), análogos de pirimidina (por exemplo, ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, 5 citarabina, doxifluridina, emitefur, enocitabina, floxuridina, fluoroacil, gemcitabina, tagafur), agentes anti-inflamatórios, agentes anti-inflamatórios esteroidais, acetoxipregnenolona, alclometasona, algestona, amcinonida, 10 beclometasona, betametasona, budesonida, cloroprednisona, clobetasol, clobetasona, clocortolona, cloprednol, corticosterona, cortisona, cortivazol, deflazacort, desonida, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, diflucortolona, difluprednato, enoxolona, fluazacort, 15 flucloronida, flumetasona, flunisolida, fluocinolona acetona, fluocinonida, fluocortina butil, fluocortolona, fluorometolona, acetato de fluperolona, fluprednisolona, flurandrenolida, propionato de fluticasona, formocortal, halcinonida, propionato de halobetasol, halometasona, 20 acetato de halopredona, hidrocortamato, hidrocortisona, etabonato de loteprednol, mazipredona, medrisona, meprednisona, metilprednisolona, mometasona furoato, parametasona, prednicarbato, prednisolona, prednisolona 25-dietilamino-acetato, prednisolone fosfato de sódio, 25 prednisona, prednival, prednilideno, rimexolona, tixocortol, triamcinolona, triamcinolona acetona, triamcinolona benetonida e triamcinolona hexacetona, agentes anti-inflamatórios não esteroidais, derivados de ácido aminoarilcarboxílico (por exemplo, ácido enfenâmico, 30 etofenamato, ácido flufenâmico, isonixina, ácido

ineclofenâmico, ácido mefenâmico, ácido niflúmico, talniflumato, terofenamato, ácido tolfenâmico), derivados de ácido arilacético (por exemplo, aceclofenaco, acemetacina, alclofenaco, amfenaco, amtolmetina guacil, bromfenaco, bufexamaco, cinmetacina, clopiraca, diclofenaco de sódio, etodolaca, felbinaca, ácido fenclóxico, fentiazaco, glucametacina, ibufenaco, indometacina, isofezolaco, isoxepaco, lonazolaco, ácido metiazínico, mofezolaco, oxametacina, pirazolaco, proglumetacina, sulindaco, tiaramida, tolmetina, tropesina, zomepiraco), derivados de ácido arilbutírico (por exemplo, bumadizona, butibufeno, fenbufeno, xenbucina), ácidos arilcarboxílicos (por exemplo, clidanaco, cetorolac, tinoridina), derivados de ácido arilpropiónico (por exemplo, alminoprofeno, benoxaprofeno, berrnoprofeno, ácido buclóxico, carprofeno, fenoprofeno, flunoxaprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, ibuproxam, indoprofeno, cetoprofeno, loxoprofeno, naproxeno, oxaprozina, piltetoproleno, pirprofeno, pranoprofeno, ácido protizínico, suprofeno, ácido tiaprofênico, ximoprofeno, zaltoprofeon), pirazóis (por exemplo, difenamizol, epirizol), pirazolonas (por exemplo, apazona, benzpiperilona, feprazona, mofebutazona, morazona, oxifenbutazona, fenilbutazona, pipebuzona, propifenazona, ramifenazona, suxibuzona, tiazolinobutazona), derivados de ácido salicílico (por exemplo, acetaminosalol, aspirina, benorilato, bromosaligenina, acetilsalicilato de cálcio, diflunisal, etersalato, fendosal, ácido gentísico, glicol salicilato, imidazol salicilato, lisina acetilsalicilato, mesalamina, morfolina salicilato, 1-naftil salicilato, olsalazina, parsalmida, fenil acetilsalicilato, fenil

salicilato, salacetamida, salicilamida ácido o-acético, ácido salicilsulfúrico, salsalato, sulfasalazina), tiazinacarboxamidas (por exemplo, ampiroxicam, droxicaina, isoxicam, lomoxicam, piroxicam, tenoxicam), ácido E-
 5 acetamidocapróico, s-adenosilmetionina, ácido 3-amino-4-hidroxi-
 butírico, amixetrina, bendazaco, benzidamina, a-bisabolol, bucoloma, difenpiramida, ditazol, emorfazona, fepradinol, guaiiazulena, nabumetona, nimesulida, oxaceprol, paranilina, perisoxal, proquazona, superóxido dismutase,
 10 tenidap e zileutona.

Os agents terapêuticos podem também ser utilizados em combinação com outros agentes terapêuticos incluindo, mas não se limitando a, agentes e terapias úteis para o tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou
 15 causando a regressão de angiogênese ou neovascularização, particularmente CNV. Em algumas variações, o agente ou terapia adicional é utilizado para tratar regressão de angiogênese ou neovascularização, particularmente CNV. Exemplos não limitantes de tais agentes e terapias
 20 adicionais incluem pirrolidina, ditiocarbamato (inibidor de NFκB); esqualamina; análogo de TPN 470 e furnagillina; inibidores de PKC (protein quinase C); inibidores das quinases Tie-1 e Tie-2; inibidores de receptor quinase VEGF; inibidores de proteassoma tais como Velcade™
 25 (bortezomib, para injeção; ranibuzumab (Leucentis™) e outros anticorpos dirigidos ao mesmo alvo; pegaptanib (Macugen™); antagonistas de receptor de vitronectina, tais como receptores-tipo integrinas peptídeo cíclico antagonista; antagonistas de α-v/β-3 integrinas;
 30 antagonistas de α-v/β-1 integrinas; tiazolidinedionas tais

como rosiglitazona ou troglitazona; interferon, incluindo interferon- γ ou interferon com alvo de CNV pela utilização de coordenação dextran e metal; fator derivado de pigmento de epitélio (PEDF); endostatina, angiostatina; tumistatina; 5 canstatina; anecorvato acetato; acetonida; triamcinolona; tetratiomolibdato; RNA silenciador ou RNA de interferência (RNAi) de fatores angiogênicos, incluindo ribozimas com alvo de expressão de VEGF; AccutaneTM (13-*cis* ácido retinóico); inibidores ACE incluindo, mas não se limitando 10 a, quinopril, captopril e perindozril, inibidores de mTOR (alvo da rapamicina em mamífero); 3-aminotalidomida; pentoxifilina; 2-metoxiestradiol; colchicinas; AMG-1470; inibidores de ciclooxigenase, tais como nepafenaco, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, colecoxib, vioxx 15 e (E)-2-alkuil-2(4-metanosulfonilfenil)-1-feniletileno; modulador de t-RNA sintase; inibidor de metaloprotease 13; inibidor de acetilcolinesterase; bloqueadores de canal de cálcio; endorepelina; análogo purina da 6-tioguanina; poróxido ANO-2 cíclico; (recombinante) arginina deiminase; 20 epigalocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; moléculas VEGF trap; inibidores do fator de crescimento de hepatócitos (anticorpos para o fator de crescimento ou seus receptores, inibidores moleculares pequenos da c-met tirosina quinase, versões truncadas de 25 HGF, por exemplo, NK4); agentes inibidores de apoptose; VisudyneTM, snET2 e outros fotosensores com terapia fotodinâmica (PDT) e fotocoagulação à laser.

Doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada

30 Aqui estão descritas doenças e condições que podem ser

tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada utilizando os agentes terapêuticos, sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui. Em algumas variações, as doenças ou condições são tratadas utilizando um ou mais sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico ou um método descrito aqui. A menos que o contexto indique o contrário, é previsto que os indivíduos nos quais todos os métodos do tratamento podem ser realizados incluem, mas não se limitam a, indivíduos humanos.

Geralmente, qualquer doença ou condição do olho susceptível ao tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de, ou que tenha a regressão causada pela utilização dos agentes terapêuticos e dos sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada tratada ou prevenida. Exemplos de doenças ou condições do olho incluem, mas não se limitam a, doenças e condições associadas com neovascularização incluindo neovascularização da retina e/ou do coróide.

Doenças e condições associadas com neovascularização da retina e/ou do coróide que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada utilizando os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui incluem, mas não se limitam a, retinopatia diabética, degeneração macular, AMD úmida e seca, retinopatia de prematuridade (fibroplasia retrolental), infecções causando uma retinite

ou coroidite, histoplasmólise ocular presumida, degeneração miópica, traço angióide e trauma ocular. Outros exemplos não limitantes de doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada utilizando os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui incluem, mas não se limitam a, pseudoxantoma elástico, oclusão de veia, oclusão de artéria, doença obstrutiva da carótida, anemia da célula de Sickle, doença de Eales, miopia, descolamento crônico da retina, síndromes de hiperviscosidade, toxoplasmose, trauma, vasculopatia coroidal polipoidal, complicações pós-laser, complicações de corioretinopatia idiopática serosa central, complicações de condições inflamatórias coroidais, rubeosis, doenças associadas com rubeosis (neovascularização do ângulo), glaucoma neovascular, uveíte e uveíte crônica, edema macular, retinopatias proliferativas e doenças e condições causadas pela proliferação anormal de tecido fibrovascular ou fibroso, incluindo todas as formas de vitreoretinopatias proliferativas (incluindo vitreoretinopatia proliferativa pós-operação), associada ou não com diabetes.

Quando utilizados para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de uveíte, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser colocados no indivíduo por uma variedade de vias como é conhecido na arte incluindo, mas não limitadas a, administração ocular ou oral. Outros métodos de colocação são conhecidos e são de rotina na arte. Alguns exemplos destes estão listados aqui.

Uma doença que pode ser tratada, prevenida, inibida,

ter o começo adiado ou ter a regressão causada utilizando os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui é a forma úmida da AMD. A forma úmida da AMD é caracterizada pelo crescimento de vasos sanguíneos da sua localização normal no coróide para uma posição não desejada sob a retina. Extravasamento e sangramento destes novos vasos sanguíneos resultam em perda da visão e possivelmente cegueira.

A forma seca da AMD está associada com o epitélio pigmentar da retina ou RPE degenerando ou levando a morte da célula fotoreceptora e a formação de depósitos amarelos chamados drusen sob a retina. Os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser também utilizados para prevenir ou tornar mais vagarosa a transição da forma seca da AMD para a forma úmida da AMD.

"Degeneração macular" é caracterizado pela excessiva de depósitos fibrosos na mácula e retina e a atrofia do epitélio pigmentar da retina. Como utilizado aqui, um olho "afetado" com degeneração macular é entendido como significando que o olho exibe, pelo menos, uma característica física detectável associada com a doença da degeneração macular. A administração de rapamicina aparece para limitar angiogênese excessiva, tal como neovascularização coroidal na degeneração macular dependente de idade (AMD), a qual pode ocorrer sem tal tratamento. Como utilizado aqui, o termo "angiogênese" significa a geração de novos vasos sanguíneos ("neovascularização" em um tecido ou órgão. Uma "doença ou condição mediada por angiogênese" do olho ou retina é uma na qual novos vasos sanguíneos são gerados de uma maneira

patogênica no olho ou retina, resultando na perda da visão ou outro problema, por exemplo, neovascularização coroidal associada com AMD.

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido
5 descritos aqui incluindo, mas não se limitando a, sistemas de distribuição de fármaco sólido contendo rapamicina, podem também ser utilizados para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de diversas doenças e condições imuno-relacionadas incluindo, mas não se
10 limitando a, rejeição de transplante de órgão no hospedeiro, enxerto VS. doença do hospedeiro, doenças auto-imunes, doenças de inflamação, desordens hiperproliferativas vasculares, tumores sólidos e infecções fúngicas. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido
15 descritos aqui incluindo, mas não se limitando a, sistemas de distribuição de fármaco sólido contendo rapamicina, podem ser utilizados como imunossuppressores. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui incluindo, mas não se limitando a, sistemas de distribuição de fármaco
20 sólido contendo rapamicina, podem ser utilizados para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de rejeição de órgãos ou tecidos transplantados incluindo, mas não se limitando a, coração, fígado, rim, baço, pulmão, bexiga, pâncreas e medula óssea
25 transplantados. quando utilizados para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de de doenças imuno-relacionadas incluindo, mas não se limitando a, rejeição de transplantes, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser colocados em um
30 indivíduo por uma variedade de vias como é conhecida na

arte incluindo, mas não se limitando a, administração oral.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para prevenir ou adiar o começo de uma doença ou condição do olho onde o indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano está em um alto risco de desenvolver a doença ou condição do olho. Um indivíduo com um alto risco de desenvolver uma doença ou condição em um indivíduo com uma ou mais indicações que a doença ou condição está para ser desenvolvida no indivíduo particular.

Em algumas variações, o indivíduo com um alto risco de desenvolver AMD úmida é um indivíduo com AMD seca em, pelo menos, um olho. Em algumas variações, o indivíduo com um alto risco de desenvolver AMD úmida em um olho vizinho é um indivíduo com AMD úmida no outro olho. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido sistemas de distribuição de fármaco sólido são utilizados para prevenir ou adiar o começo de CNV em um indivíduo com um alto risco de desenvolver CNV incluindo, mas não se limitando a, prevenção ou adiamento do começo de CNV no olho vizinho de um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano com AMD em um olho. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para prevenir ou adiar o começo de CNV no olho vizinho de um indivíduo com AMD úmida em um olho.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendem um composto limus incluindo, mas não se limitando a, rapamicina.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de

fármaco sólido são administrados periocularmente incluindo sem limitação subconjuntivamente, a um indivíduo humano com visão de 20/40 ou melhor. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido são administrados periocularmente incluindo sem limitação subconjuntivamente ou transescleralmente ao olho de um indivíduo humano onde o olho ao qual a formulação é administrada possui visão de 20/40 ou melhor.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para prevenir ou adiar o começo de AMD. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de AMD seca. Em algumas variações, indivíduos incluindo, mas não limitados a, indivíduos humanos com atrofia geográfica não central são administrados um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de atrofia geográfica não central.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para prevenir ou adiar o começo de Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendem um composto limus incluindo, mas não limitado a, rapamicina. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido são administrados periocularmente, incluindo sem limitação subconjuntivamente ou transescleralmente, a um indivíduo humano com visão de 20/40 ou melhor. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são administrados e o indivíduo incluindo, mas não se

limitando a, um indivíduo humano é também tratado com uma segunda terapia para tratamento da doença ou desordem. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para tratar, prevenir
5 ou adiar o começo de AMD úmida ou seca e o indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano é também tratado com terapia a laser tal como terapia a laser fotodinâmica, tanto antes, durante ou após tratamento com as formulações ou formulações farmacêuticas descritas aqui.

10 Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para tratar uma ou mais das uveíte, conjuntivite alérgica, edema macular, galucoma ou olho seco.

Em algumas variações, um sistema de distribuição de
15 fármaco sólido compreende um composto limus, tal como rapamicina, e é administrado para tratar, prevenir ou adiar o começo de olho seco. Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido compreende um composto limus, tal como rapamicina, e é administrado para tratar,
20 prevenir ou adiar o começo de conjuntivite alérgica.

Em algumas variações, os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para tratar retinite pigmentosa. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido
25 compreende um composto limus, tal como rapamicina, e é utilizado para tratar, prevenir ou adiar o começo de retinite pigmentosa. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui possuem um efeito neuroprotetor e são utilizados para tratar retinite
30 pigmentosa.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para tratar uma ou mais das doenças oclusivas de veia central retinal (CRVO), oclusão de veia retinal ramificada (BRVO), doenças e condições retiniais vasculares, edema macular, edema macular diabético, neovascularização da íris, retinopatia diabética ou rejeição de enxerto corneal. Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido compreende um composto limus, tal como rapamicina, e é administrado para tratar, prevenir ou adiar o começo de uma ou mais destas doenças ou condições. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido são administrados subconjuntivamente a um olho com visão de 20/40 ou melhor.

Vias de administração estão descritas em outro lugar desta.

Outras doenças e condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou ter a regressão causada utilizando os métodos descritos aqui incluem aquelas divulgadas nas seguintes patentes e publicações, os conteúdos de cada a qual está incorporada aqui em sua totalidade: publicações PCT WO 2004/027027, publicada em 1 de abril de 2004, intitulada Method od Inhibiting choroidal neovascularization, atribuída a Trustees of the university of Pensylvania, Patente E.U.A. No. 5,387,589, arquivada em 7 de fevereiro de 1995, intitulada Method of Treating Ocular Inflammation, com inventor Prasad Kulkarni, atribuída a University of Louisville Research Foundation, Patente E.U.A. No. 6,376,517, arquivada em 23 de abril de 2003, intitulada

Pipecolic acid derivatives for vision and memory disorders, atribuída a GPI NIL Holdings, Inc; publicação PCT WO 2004/028477, publicada em 8 de abril de 2004, intitulada Method subretinal administration of therapeutics including
5 steroids: method for localizing pharmadynamic action at the choroid and retina, e related methods for treatment and or prevention of retinal diseases, atribuída a Innorx, Inc; Patente E.U.A. No. 6,416,777, arquivada em 9 de julho de 2002, intitulada Ophthalmic drug delivery device, atribuída
10 a Alcon Universal Ltd; Patente E.U.A. No. 6,713,081, arquivada em 30 de março de 2004, intitulada Ocular therapheutic agent delivery device and methods for making and using such devices, atribuída a Department of Health and Human Services; Patente E.U.A. No. 5,36,729, arquivada
15 em 16 de julho de 1996, intitulada Rapamicina formulations for Oral Administration, atribuída a American Home Products Corp., e Aplicações de Patente E.U.A. Nos. 60/503,840 e 10/945,682.

Quando uma certa quantidade de um sistema de
20 distribuição de fármaco sólido é administrada, é entendido que há alguma imprecisão na acurácia de diversos mecanismos que podem ser utilizados para administrar o sistema de distribuição de fármaco sólido. Onde uma certa quantidade está especificada, é entendido que esta é a quantidade
25 alvo.

Quando o agente terapêutico é rapamicina, o sistema de distribuição de fármaco sólido pode ser utilizado para manter uma quantidade de rapamicina efetiva no vítreo para tratar AMD. Em um exemplo não limitante, acredita-se que um
30 sistema de distribuição de fármaco sólido distribuindo

rapamicina para manter uma concentração de rapamicina de 10 pg/mL a 2 µg /mL no vítreo ao longo de um período de tempo pode ser utilizado para o tratamento de AMD úmida. Em outro exemplo não limitante, acredita-se que um sistema de

5 distribuição de fármaco sólido distribuindo rapamicina para manter uma concentração de rapamicina de 0,01 pg/mL a 10 ng /mg no coróide da retina ao longo de um período de tempo pode ser utilizado para o tratamento de AMD úmida. Outras quantidades terapêuticamente eficazes do agente terapêutico

10 são também possíveis e podem ser prontamente determinadas por alguém com habilidade na arte dadas aqui as instruções.

Quando o agente terapêutico é rapamicina, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser utilizados para distribuir uma dose de rapamicina a um

15 indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano ou ao olho de um indivíduo. Em um exemplo não limitante, acredita-se que um sistema de distribuição de fármaco sólido contendo uma dose de 20 µg a 4 mg pode ser utilizado para o tratamento de AMD úmida.

20 A quantidade do componente agente terapêutico distribuído pode também ser representada pela concentração equivalente a rapamicina. Como utilizado aqui, "uma concentração equivalente a rapamicina" refere-se a uma concentração de um agente terapêutico que possuirá

25 aproximadamente a mesma eficácia in vivo como uma dose particular de rapamicina para tratar, prevenir, adiar ou inibir uma doença ou condição incluindo, mas não se limitando a, doenças e condições descritas aqui. Como um exemplo não limitante, de o agente terapêutico é encontrado

30 como sendo aproximadamente 25 vezes menos potente ou eficaz

do que rapamicina no tratamento de AMD úmida, a concentração de 25 ng/mL do agente terapêutico seria equivalente a 1 ng/mL da concentração de rapamicina quando utilizada para o tratamento de AMD úmida.

5 Aqueles habilitados na arte, baseados nas instruções dadas aqui, podem determinar que quantidade ou concentração de um dado agente terapêutico é equivalente a uma quantidade ou concentração de rapamicina por, por exemplo, administrando o agente terapêutico em várias quantidades ou
10 concentrações para um modelo de uma doença, tal como um sistema modelo in vivo ou in vitro e comparando os resultados em um sistema modelo relativo aos resultados de diversas quantidades ou concentrações de rapamicina. Aqueles habilitados na arte, baseados nas instruções dadas
15 aqui, podem determinar que quantidade ou concentração de um dado agente terapêutico é equivalente a uma quantidade ou concentração de rapamicina pela revisão da literatura científica para experimentos realizados comparando rapamicina a outros agentes terapêuticos. É entendido que
20 mesmo o mesmo agente terapêutico pode possuir um nível equivalente diferente de rapamicina quando, por exemplo, uma doença ou desordem diferente está sendo avaliada ou um diferente tipo de formulação é utilizado. Exemplos não limitantes de referências com estudos comparativos de
25 rapamicina e outros agentes terapêuticos em doença ocular são Ohia et al., Effects of steroids and immunosuppressive drugs on endotoxin-uveitis in rabbits, J. Ocul. Pharmacol. 8(4):295-307 (1992); Kulkarni, Steroidal and nonsteroidal drugs in endotoxin-induced uveitis, J. Ocul. Pharmacol.
30 10(1):329-34 (1994); Hafizi et al., Differential effects of

rapamicina, cyclosporine A, and FK506 on human coronary artery smooth muscle cell proliferation and signaling, *Vascul Pharmacol.* 41(4-5):167-76 (2004) e E.U.A. 2005/0187241.

5 Por exemplo, em um modelo para AMD úmida, se um agente terapêutico é encontrado como sendo aproximadamente 10 vezes menos potente ou eficaz do que rapamicina no tratamento de AMD úmida, uma concentração de 10 ng/mL do agente terapêutico seria equivalente a 1 ng/mL da
10 concentração de rapamicina. Ou se um agente terapêutico é encontrado como sendo aproximadamente 10 vezes menos potente ou eficaz do que rapamicina no tratamento de AMD úmida, uma quantidade de 10 vezes a quantidade do agente terapêutico seria administrada realtiva a quantidade de
15 rapamicina.

Métodos para Preparação de Sistemas de Distribuição de Fármaco sólido

Diversos métodos como são conhecidos daqueles especializados na tecnologia podem ser utilizados para
20 preparar os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui. Em um método descrito aqui, um sistema de distribuição de fármaco sólido pode ser feito pela mistura do agente terapêutico com um excipiente incluindo, mas não se limitando a, um solvente, adicionando outro(s)
25 excipiente(s) como desejado e dando o formato do sistema de distribuição de fármaco sólido resultante. Em algumas variações, após o sistema de distribuição de fármaco sólido ser preparado, o solvente estava substancialmente ausente do sistema de distribuição de fármaco sólido. Em algumas
30 variações, o solvente foi evaporado utilizando métodos

conhecidos de secagem.

Diversos métodos de dar formato ao sistema de distribuição de fármaco sólido podem ser utilizados. Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido é moldado como um filme em um papel de cobertura removível ou filme de poliéster, utilizando uma forma (prensa). O sistema de distribuição de fármaco sólido resultante pode subsequentemente ser cortado em um tamanho e formato.

10 Em algumas variações, o agente terapêutico e o excipiente e os excipientes são misturados por derretimento térmico. A mistura pode ser enviada através de uma extrusa e uma forma para obter um sistema de distribuição de fármaco sólido. A mistura pode ser também moldada por injeção em uma bolacha de formato e tamanho específicos.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui é feito de forma estável por um método descrito na E.U.A. 60/772,018, arquivada em 2/9/2006 com número de protocolo 57796-30010.00, intitulado STABLE FORMULATIONS, AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE, a qual está aqui incorporada por referência em sua totalidade para todos os propósitos. Em algumas variações, um sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui é preparado ou é preparável por um método descrito na E.U.A. 60/772,018, arquivada em 2/9/2006 com número de protocolo 57796-30010.00, STABLE FORMULATIONS, AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE.

Métodos de Tratamento

A menos que o contexto claramente indique o contrário, quaisquer dos agetnes terapêuticos descritos aqui podem ser

utilizados em um método para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de quaisquer uma das doenças e condições aqui descritas.

Em algumas variações, quaisquer um dos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para distribuir um ou mais agentes terapêuticos descritos aqui via um método descrito aqui. Geralmente, o agente terapêutico pode ser formulado em qualquer sistema de distribuição de fármaco sólido capaz de distribuir uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente terapêutico a um sujeito ou ao indivíduo pelo período de tratamento requerido. Em algumas variações, o período de tratamento requerido é compreendido por uma única administração de um sistema de distribuição de fármaco sólido de liberação sustentada que é predito como distribuidor de uma quantidade efetiva do agente terapêutico pelo predito período de duração da doença ou condição. Em algumas variações, o período de tratamento requerido é compreendido de administrações múltiplas de um sistema de distribuição de fármaco sólido incluindo, mas não se limitando a, uma formulação de liberação sustentada. Em algumas variações, as múltiplas administrações são em diferentes tempos, ao mesmo tempo em diferentes lugares ou uma combinação destas.

Como utilizado aqui, para "inibir" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico significa que o progresso de, pelo menos, uma característica física detectável ou sintoma da doença ou condição é tornada mais devagar ou parada seguindo administração do agente terapêutico quando comparada ao

progresso da doença ou condição sem administração do agente terapêutico.

Como utilizado aqui, para "prevenir" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico
5 significa que as características físicas detectáveis ou sintoma da doença ou condição não se desenvolvem seguindo administração do agente terapêutico.

Como utilizado aqui, para "adiar o início de" uma doença ou condição pela administração de um agente
10 terapêutico significa que, pelo menos, uma característica física detectável ou sintoma da doença ou condição se desenvolve depois em tempo seguindo administração do agente terapêutico quando comparada ao progresso da doença ou condição sem administração do agente terapêutico.

15 Como utilizado aqui, para "tratar" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico significa que o progresso de, pelo menos, uma característica física detectável ou sintoma da doença ou condição é tornada mais devagar, parada ou revertida
20 seguindo administração do agente terapêutico quando comparada ao progresso da doença ou condição sem administração do agente terapêutico.

Como utilizado aqui, para "causar a regressão de" uma doença ou condição pela administração de um agente
25 terapêutico significa que o progresso de, pelo menos, uma característica física detectável ou sintoma da doença ou condição é revertida em alguma extensão seguindo administração do agente terapêutico.

Um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um
30 indivíduo humano, possuindo uma predisposição ou em

necessidade de prevenção pode ser identificado pelo praticante habilitado por métodos estabelecidos e critérios na área dadas aqui as instruções. O praticante habilitado pode também prontamente diagnosticar indivíduos como os em
5 necessidade de inibição ou tratamento uma vez estabelecidos critérios na área para identificar angiogênese e/ou neovascularização dadas aqui as instruções.

Como utilizado aqui, um "indivíduo" é geralmente qualquer animal que pode se beneficiar da administração dos
10 agentes terapêuticos descritos aqui. Em algumas variações, os agentes terapêuticos são administrados a um indivíduo mamífero. Em algumas variações, os agentes terapêuticos são administrados a um indivíduo humano. Em algumas variações, os agentes terapêuticos podem ser administrados a um
15 indivíduo animal veterinário. Em algumas variações, os agentes terapêuticos podem ser administrados a um indivíduo animal modelo experimental.

Uma "quantidade efetiva", a qual também está aqui referida como uma "quantidade terapeuticamente efetiva", de
20 um agente terapêutico para administração como descrito aqui é que a quantidade do agente terapêutico que fornece o efeito terapêutico desejado quando administrado ao indivíduo, mas não limitado ao indivíduo humano. A obtenção de efeitos terapêuticos diferentes pode requerer
25 quantidades efetivas diferentes do agente terapêutico. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente efetiva de um agente terapêutico utilizado para prevenir uma doença ou condição pode ser diferente de uma quantidade terapeuticamente efetiva utilizada para tratar, inibir, adiar o começo de ou
30 causar a regressão da doença ou condição. Além disso, a

quantidade terapeuticamente efetiva pode depender da idade, peso e outras condições de saúde do indivíduo como PE bem conhecida daqueles especializados na doença ou condição sendo endereçada. Desta maneira, a quantidade
 5 terapeuticamente efetiva pode não ser a mesma em todos os indivíduos aos quais o agente terapêutico é administrado.

Uma quantidade terapeuticamente efetiva de um agente terapêutico para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de uma doença ou condição
 10 específica é também referida como a quantidade de quantidade terapeuticamente efetiva para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão da doença ou condição.

Exemplos não limitantes de caminhos para determinar se
 15 um nível do agente terapêutico é uma "quantidade terapeuticamente efetiva" para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão das doenças e condições descritas na seção *Doenças e Condições*, um sistema de distribuição de fármaco sólido pode ser administrado em
 20 modelos in vitro ou em modelos animais para as doenças e condições de interesse e os efeitos podem ser observados. Além disso, ensaios clínicos em humanos de faixa de dosagem podem ser conduzidos para determinar a quantidade terapeuticamente efetiva do agente terapêutico.

25 **Vias de Administração**

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser administrados a um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, um indivíduo humano, por uma ou mais das vias de administração descritas aqui.

30 Os sistemas de distribuição de fármaco sólido

descritos aqui podem ser colocados em um indivíduo ou no olho de um indivíduo, incluindo colocação subtenônica, justaescleral posterior ou na ou próximo da conjuntiva, na ou próximo a área entre a esclera e a conjuntiva ou na ou próximo a esclera de um indivíduo humano. O sistema de distribuição de fármaco sólido, então colocado, é capaz de distribuir o agente terapêutico agente terapêutico.

Em algumas variações, os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido descritos aqui distribuem um ou mais agentes terapêuticos próximos a área onde a doença ou condição está sendo tratada, prevenida, inibida, tendo o começo adiado ou a regressão causada.

Em algumas variações, os sistemas e métodos de distribuição de fármaco sólido distribuem um ou mais agentes terapêuticos a um olho de um indivíduo, incluindo a mácula e o coróide da retina, em uma quantidade e para a duração efetiva para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão das doenças e condições descritas na seção *Doenças e Condições*.

"Coróide da retina" e "tecidos do coróide da retina", como utilizado aqui, são sinônimos e referem-se aos tecidos combinados da retina e coróide dos olhos.

Como um exemplo não limitante, os sistemas de distribuição de fármaco sólido aqui podem ser colocados por colocação subtenônica, justaescleral posterior ou na ou próximo a conjuntiva, na ou próximo a área entre a esclera e a conjuntiva ou na ou próximo a esclera de um indivíduo humano, tanto para administração direta a estes tecidos ou por vias perioculares, em quantidades e para a duração efetiva para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou

causar a regressão de CNV e AMD úmida. As quantidades efetivas e durações podem ser diferentes para cada tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou
5 diferentes locais de distribuição. Para uma descrição de vias perioculares exemplares para distribuição retinal de fármacos, veja *Periocular routes for retinal drugs delivery*, Raghava et al., (2004), *Expert Opin. Drug Deliv.* (1):99-114, o qual está aqui incorporado por referência em
10 sua totalidade.

Vias de administração incluem, mas não se limitam a, colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido via fórceps ou por injeção em um meio no corpo incluindo, mas não limitado a, colocação intraocular e periocular.

15 Administração intravitreal é mais invasiva do que alguns outros tipos de procedimentos oculares. Por causa dos riscos potenciais de efeitos adversos, administração subconjuntiva pode não ser ótima para tratamento de olhos relativamente saudáveis. Em contraste, administração
20 periocular, tal como administração subconjuntival, é muito menos invasiva do que administração intravitreal. Quando um agente terapêutico é distribuído por uma rota periocular, pode ser possível tratar pacientes com olhos saudáveis do que podem ser tratados utilizando administração
25 intravitreal. Em algumas variações, colocação subconjuntival é utilizada para prevenir ou adiar o começo de uma doença ou condição do olho, onde o olho do sujeito possui acuidade visual de 20/40 ou melhor.

Colocação ou injeção "subconjuntival", como utilizado
30 aqui, refere-se a colocação ou injeção entre a esclera e

conjuntiva. Subconjuntival é, às vezes, referida aqui como administração "sub-conj". Distribuição subconjuntival pode ser por colocação ou injeção de um sistema de distribuição de fármaco sólido contendo um agente terapêutico sob a conjuntiva ou na área entre a esclera e a conjuntiva. Pressão local para o local subconjuntival de colocação do agente terapêutico pode elevar distribuição do agente terapêutico ao segmento posterior pela redução do fluxo de sangue coroidal local.

10 Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser colocados por injeção ou colocação utilizando fórceps. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido podem ser colocados em diversas posições oculares, perioculares ou outra região para distribuição a um indivíduo ou ao olho de um indivíduo. Em algumas variações, sistemas de distribuição de fármaco sólido com mais de 2 mm de espessura e 5 mm de comprimento são colocados no ou próximo ao olho de um indivíduo.

20 Colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico no vítreo pode fornecer uma alta concentração local do agente terapêutico no vítreo e retina. Adicionalmente, foi descoberto que no vítreo as meias vidas da limpeza de fármacos aumentam com peso molecular.

25 Distribuição intracameral, por exemplo, por colocação ou injeção em uma câmara anterior do olho, pode também ser utilizada.

30 Colocação subtenônica pode ser colocação ou injeção de agente terapêutico na cápsula tenon em torno da porção

superior do olho e no "inchaço" do músculo reto superior.

Colocação retrobulbar refere-se à colocação, por exemplo, por injeção, no compartimento cônico dos quatro músculos retos e seus septos intramusculares, atrás do globo do olho.

Colocação peribulbar pode ser em uma localidade externa para os confins dos quatro músculos retos e seus septos intramusculares, ou seja, fora do músculo cônico.

Colocação justaescleral refere-se a colocação de um agente terapêutico perto e abaixo da mácula, em contato direto com a superfície externa da esclera e sem atingir a bola do olho.

Para uma descrição de métodos ou locais exemplares para colocação ou injeção via vias periorbitárias para distribuição de vias retiniais, veja Periocular routes for retinal drug delivery, Raghava et al. (2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1(1):99-114, a qual está incorporada aqui por referência em sua totalidade.

Em algumas variações, o sistema de distribuição de fármaco sólido é colocado em uma região ocular para distribuição transescleral por uma variedade de significados incluindo, mas não se limitando a, colocação dentro de um bolso escleral formado cirurgicamente e colocação próxima a superfície escleral externa. Posições nas quais o implante de polímero sólido pode ser colocado incluem, mas não se limitam a, colocação conjuntival, colocação subtênica e colocação intraescleral.

Em algumas variações da colocação em um bolso escleral, tanto na clínica, sala de procedimentos, ou sala de operação o olho pode ser preparado de uma maneira pré-

operativa padrão, a esclera será exposta e a criação do bolso é realizada com uma lâmina apropriada. A sutura pode ou não ser requerida. Em algumas variações da colocação próxima a superfície escleral externa, tanto na clínica, 5 sala de procedimentos, ou sala de operação o olho é preparado de uma maneira pré-operativa padrão, a esclera é exposta e o implante de polímero sólido colocado na ou acoplada à superfície externa da esclera.

Vias de administração que podem ser utilizadas para 10 administrar um sistema de distribuição de fármaco sólido no olho de um indivíduo incluindo, mas não limitado a, um indivíduo humano. Os sistemas de distribuição de fármaco sólido podem ser administrados sistemicamente incluindo, mas não se limitando as seguintes vias de distribuição: 15 retal, vaginal, infusão, intramuscular, intraperitoneal, intraarterial, intratecal, intrabronquial, intracisternal, cutânea, subcutânea, intradermal, transdermal, intravenosa, intracervical, intraabdominal, intracranial, intraocular, intrapulmonar, intratorácica, intratraqueal, nasal, bucal, 20 sublingual, oral, parenteral ou nebulizada ou aerosolizada utilizando propelentes aerossóis.

Sistemas de distribuição de fármaco sólido compreendendo um ou mais agentes terapêuticos podem ser administrados diretamente ao olho utilizando uma variedade 25 de procedimentos incluindo, mas não se limitando a, procedimentos nos quais (1) sistema de distribuição de fármaco sólido é administrado por uma injeção utilizando uma seringa e uma agulha hipodérmica, (2) um mecanismo especialmente desenhado para colocar o sistema de 30 distribuição de fármaco sólido, (3) antes da colocação do

sistema de distribuição de fármaco sólido, um bolso é cirurgicamente formado dentro da esclera para servir como um receptáculo para o sistema de distribuição de fármaco sólido. Por exemplo, em um procedimento de administração
5 um cirurgião forma um bolso dentro da esclera do olho seguido da colocação de um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo o agente terapêutico dentro do bolso.

Outros procedimentos de administração incluem, mas não se limitam a, procedimentos nos quais o sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente terapêutico é colocado próximo a um ou mais do coróide da retina ou da mácula.

Quando o agente terapêutico é rapamicina, os sistemas de distribuição de fármaco sólido podem ser utilizados para distribuir ou manter uma quantidade efetiva de rapamicina no vítreo. Em um exemplo não limitante, acredita-se que o sistema de distribuição distribuindo rapamicina em uma quantidade capaz de fornecer uma concentração de rapamicina de 10 pg/mL a 2 µg/mL no vítreo pode ser utilizado para
20 tratamento de AMD úmida. Em outro exemplo não limitante, acredita-se que o sistema de distribuição distribuindo rapamicina de 0,01 pg/mL a 10 ng/mg no coróide da retina pode ser utilizado para tratamento de AMD úmida. Outras
25 concentrações efetivas podem ser prontamente determinadas por aqueles de habilidade na arte.

Um método que pode ser utilizado para distribuir os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui é distribuir por injeção. Neste método de distribuição de sistemas de distribuição de fármaco sólido podem ser
30

injetados ou implantados em um indivíduo incluindo, mas não se limitando a, indivíduo humano ou em uma posição no ou próxima do olho do indivíduo para distribuição a um indivíduo ou ao olho de um indivíduo. Injeções incluem, mas não se limitam a, colocação ou injeção intraocular e periocular.

Uma rota "periocular" de administração significa colocação perto ou ao redor do olho. Exemplos não limitantes de posições de colocação que são no ou próximas do olho de um indivíduo incluem intracameral, periocular, limitada a distribuição subconjuntival, subtênica, retrobulbar, peribulbar e justaescleralposterior.

Colocação subconjuntival pode ser injeção ou outra colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo o agente terapêutico sob a conjuntiva ou entre a esclera e a conjuntiva. Colocação subtênica pode ser por injeção ou outra colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo o agente terapêutico na cápsula tenon em torno da porção superior do olho e no "inchaço" do músculo reto superior. Colocação retrobulbar refere-se à colocação, por exemplo, por injeção, no compartimento cônico dos quatro músculos retos e seus septos intramusculares, atrás do globo do olho. Colocação peribulbar pode ser em uma localidade externa para os confins dos quatro músculos retos e seus septos intramusculares, ou seja, fora do músculo cônico. Colocação justaescleral refere-se à colocação de um agente terapêutico perto e abaixo da mácula, em contato direto com a superfície externa da esclera e sem atingir a bola do olho.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são colocados intraocularmente. Colocação intraocular inclui colocação dentro do olho.

5 Localidades para as quais os sistemas de distribuição de fármaco sólido podem ser administrados incluem, mas não se limitam a, vítreo, humor aquoso, esclera, conjuntiva, entre a esclera e a conjuntiva, o coróide da retina, a superfície externa da esclera, a mácula ou outra área no ou
10 próxima do olho de um indivíduo. Métodos que podem ser utilizados para colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido incluem, mas não se limitam a injeção.

Quando o agente terapêutico é rapamicina, o sistema de distribuição de fármaco sólido pode ser utilizado para
15 distribuir ou manter uma quantidade de rapamicina nos tecidos do olho incluindo, sem limitação, retina, coróide ou o vítreo para tratar AMD. Em um exemplo não limitante, acredita-se que um sistema de distribuição de fármaco sólido distribuindo rapamicina para em uma quantidade capaz
20 de fornecer uma concentração de rapamicina de 0,1 pg/mL a 2 µg /mL no vítreo pode ser utilizado para o tratamento de AMD úmida. Em alguns exemplos não limitantes, acredita-se que um sistema de distribuição de fármaco sólido distribuindo uma concentração de rapamicina de rapamicina
25 de 0,1 pg/mL a 10 µg /mg no coróide da retina pode ser utilizado para o tratamento de AMD úmida. Outras quantidades terapeuticamente eficazes do agente terapêutico são também possíveis e podem ser prontamente determinadas por alguém com habilidade na arte dadas aqui as instruções.

30 **Colocação intravitreal e subconjuntival de sistema de**

distribuição de fármaco sólido para distribuição de rapamicina para tratamento de AMD.

Em um método descrito aqui, um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina é colcado subconjuntivamente para prevenir, tratar, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de angiogênese no olho, tal como para prevenir, tratar, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de CNV como observado, por exemplo, na AMD. Rapamicina foi demonstrada como inibindo CNV em modelos ratos e camundongos, como descrito na Aplicação E.U.A. No. 10/665,203, a qual está aqui incorporada por referência em sua totalidade. Rapamicina tem sido observada como inibindo MatrigelTM e CNV induzida por laser quando administrada sistemicamente e subretinalmente. Além disso, injeção periocular de rapamicina inibe CNV induzida por laser.

Outros agentes terapêuticos que podem ser distribuídos para o olho, particularmente ao vítreo de um olho, para tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de angiogênese no olho (tal como CNV) são membros da família limus de compostos outros além de rapamicina incluindo, mas não se limitando a, everolimus e tacrolimus (FK-506).

Como descrito aqui, a dosagem do tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de agente terapêutico dependerá da condição a ser endereçada, da condição a ser tratada, prevenida, inibida, tendo o começo adiado ou tendo a regressão causada, o agente terapêutico particular e outros fatores clínicos tais como peso e condição do indivíduo e a rota de administração do agente terapêutico. É para ser entendido que os métodos e sistemas

de distribuição de fármaco sólido descritos aqui possuem aplicação para tanto utilização humana e veterinária, assim como utilizações em outros animais possíveis. Em algumas variações, a concentração de rapamicina utilizada nos métodos descritos aquié uma que foneça 0,1 pg/mg ou pg/mg ou mais de rapamicina ao nível do tecido; 1 pg/mL ou ng/mg ao nível do tecido; 0,1 ng/mL ou ng/mg ou mais ao nível do tecido; 0,1 ng/mL ou ng/mg ou mais ao nível do tecido; 0,5 ng/mL ou ng/mg ou mais ao nível do tecido; 1 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 2 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 3 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 5 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 10 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 15 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 20 ng/mL ou mais ao nível do tecido; 30 ng/mL ou mais ao nível do tecido ou 50 ng/mL ou mais ao nível do tecido. Um dos com habilidade ordinária saberia como deixar uma concentração apropriada dependendo da rota e duração da administração utilizada.

Geralmente, a quantidade de rapamicina administrada a um sistema de distribuição de fármaco sólido em uma quantidade suficiente para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão da doença ou condição do olho para a quantidade de tempo requerida.

Em um método, um sistema de distribuição de fármaco sólido como descrito aqui contendo uma quantidade de rapamicina de entre 20 µg e 10 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 30 µg e 9 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 10 µg e 90 µg é administrada a um indivíduo humano

para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 60 µg e 120 µg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de 5 entre 100 µg e 400 µg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 400 µg e 1 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de 10 entre 1 mg e 5 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 3 mg e 7 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 5 mg e 10 mg 15 é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida.

Em outro método, um sistema de distribuição de fármaco sólido como descrito aqui contendo uma quantidade de rapamicina de entre 20 µg e 10 mg é administrada a um 20 indivíduo humano para tratamento de angiogênese incluindo, mas não se limitando a, neovascularização coroidal. Em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 30 µg e 9 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 10 µg e 90 µg é 25 administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 60 µg e 120 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 100 µg e 400 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma 30 quantidade de rapamicina de entre 400 µg e 1 mg é

administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 1 mg e 5 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 3 mg e 7 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de rapamicina de entre 5 mg e 10 mg é administrada a um indivíduo humano.

Em um método, um sistema de distribuição de fármaco sólido como descrito aqui contendo uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 20 µg e 10 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 30 µg e 9 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 10 µg e 90 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 60 µg e 120 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 100 µg e 400 µg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de AMD úmida. Em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 400 µg e 1 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 1 mg e 5 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método,

uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 3 mg e 7 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma
5 quantidade de rapamicina de entre 5 mg e 10 mg é administrada a um indivíduo humano.

Em um método, um sistema de distribuição de fármaco sólido como descrito aqui contendo uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de
10 rapamicina de entre 20 µg e 10 mg é administrada a um indivíduo humano para tratamento de angiogênese incluindo, mas não se limitando a, neovascularização coroidal. Em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 30 µg e 9 mg é
15 administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 10 µg e 90 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma
20 quantidade de rapamicina de entre 60 µg e 120 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 100 µg e 400 µg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma
25 quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 400 µg e 1 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 1 mg e 5 mg é
30 administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma

quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina de entre 3 mg e 7 mg é administrada a um indivíduo humano; em outro método, uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma
5 quantidade de rapamicina de entre 5 mg e 10 mg é administrada a um indivíduo humano.

Distribuição de agentes terapêuticos descritos aqui podem, por exemplo, ser distribuídos a uma faixa de dosagem entre 1 ng/dia e 100 µg/dia ou em dosagens mais altas ou
10 mais baixas do que esta faixa, dependendo da rota e da duração da administração. Em algumas variações do sistema de distribuição de fármaco sólido utilizado nos métodos descritos aqui, os agentes terapêuticos são distribuídos em uma faixa de dosagem de entre 0,1 µg/dia e 10 µg/dia. Em
15 algumas variações do sistema de distribuição de fármaco sólido utilizado nos métodos descritos aqui, os agentes terapêuticos são distribuídos em uma faixa de dosagem de entre 1 µg/dia e 5 µg/dia. Dosagens de diversos agentes terapêuticos para tratamento, prevenção, inibição,
20 adiamento do começo de ou causando a regressão de diversas doenças e condições descritas aqui podem ser refinadas pela utilização de ensaios clínicos. Adicionalmente, faixas de dose aquelas divulgadas nas Patentes E.U.A. 6,376,517 e 5,387,589, os conteúdos das quais estão aqui incorporados
25 por referência em sua totalidade.

Os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser utilizados para colocação no olho, particularmente próximo a conjuntiva, entre a esclera e a conjuntiva, em um bolso escleral introduzido
30 cirurgicamente, acoplados ou aderidos a esclera ou, de

outra forma, próximos a esclera ou colocação subtênica, justaescleral posterior, retrobulbar ou próxima aos músculos retos superiores, de quantidades terapêuticamente efetivas de rapamicina por períodos de tempo estendidos para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de CNV e, desta maneira, podem ser utilizados para tratar, prevenir, inibir, adiar o começo de ou causar a regressão de AMD úmida. Acredita-se que por modificação de certas características dos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui incluindo, mas não se limitando a, formato, tamanho, posicionamento e componentes dos sistemas de distribuição de fármaco sólido, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui podem ser utilizados para distribuir quantidades terapêuticamente efetivas de rapamicina ao olho por uma variedade de períodos de tempo estendidos incluindo distribuição de quantidade terapêuticas para, pelo menos, 30 dias, pelo menos, 60 dias, pelo menos, 90 dias, pelo menos, 120 dias, pelo menos, 150 dias, pelo menos, 180 dias, pelo menos, 210 dias, pelo menos, 240 dias, pelo menos, 270 dias, pelo menos, 300 dias, pelo menos, 330 dias ou pelo menos, 360 dias.

Para tratamento, prevenção, inibição, adiamento do começo de ou causando a regressão de certas doenças e condições, pode ser desejável manter distribuição de uma quantidade terapêuticamente efetiva do agente terapêutico por um período de tempo estendido. Dependendo da doença ou condição a ser tratada, prevenida, inibida, ter o começo adiado ou ter a regressão causada este período de tempo estendido pode ser, pelo menos, 1 semana, pelo menos, 2

semanas, pelo menos, 3 semanas, pelo menos, 1 mês, pelo menos, 3 meses, pelo menos, 6 meses, pelo menos, 9 meses ou, pelo menos, 1 ano. Geralmente, entretanto, qualquer período estendido de distribuição pode ser possível. Uma
5 quantidade terapeuticamente efetiva do agente pode ser distribuída por um período estendido por um sistema de distribuição de fármaco sólido que mantém pelo período de tempo estendido uma concentração do agente em um indivíduo ou um olho de um indivíduo suficiente para distribuir uma
10 quantidade terapeuticamente efetiva do agente pelo tempo estendido.

Distribuição de uma quantidade terapeuticamente efetiva do agente terapêutico por um período estendido pode ser realizada via colocação de um sistema de distribuição
15 de fármaco sólido ou pode ser realizada pela aplicação de duas ou mais doses dos sistemas de distribuição de fármaco sólido. Como um exemplo não limitante de tais aplicações, manutenção da quantidade terapêutica de rapamicina por 3 meses para tratamento, prevenção, inibição, adiamento do
20 começo de ou causando a regressão de AMD úmida pode ser realizada por colocação de um sistema de distribuição de fármaco sólido distribuindo uma quantidade terapêutica por 3 meses ou por aplicação seqüencial de uma pluralidade de sistemas de distribuição de fármaco sólido. O regime ótimo
25 de dosagem dependerá da quantidade terapêutica do agente terapêutico precisando ser distribuído e do período ao longo o qual este necessita ser distribuído. Aqueles especializados na tal dosagem de distribuição estendida de agente terapêutico entenderão como identificar regimes de
30 dosagens que podem ser utilizados baseados nas instruções

fornecidas aqui.

Distribuição de agentes terapêuticos descritos aqui podem, por exemplo, ser distribuídos a uma faixa de dosagem entre 1 ng/dia e 100 µg/dia ou em dosagens mais altas ou 5 mais baixas do que esta faixa, dependendo da rota e da duração da administração. Em algumas variações dos sistemas de distribuição de fármaco sólido utilizado nos métodos descritos aqui, os agentes terapêuticos são distribuídos em uma faixa de dosagem de entre 0,1 µg/dia e 10 µg/dia. Em 10 algumas variações dos sistemas de distribuição de fármaco sólido utilizado nos métodos descritos aqui, os agentes terapêuticos são distribuídos em uma faixa de dosagem de entre 1 µg/dia e 5 µg/dia. Dosagens de diversos agentes terapêuticos para tratamento, prevenção, inibição, 15 adiamento do começo de ou causando a regressão de diversas doenças e condições descritas aqui podem ser refinadas pela utilização de ensaios clínicos.

Quando uma quantidade terapêuticamente efetiva de rapamicina é administrada a um indivíduo sofrendo de AMD 20 úmida, a rapamicina pode tratar, inibir ou causar a regressão de AMD úmida. Diferentes quantidades terapêuticamente efetivas podem ser requeridas para tratamento, inibição ou causando a regressão. Um indivíduo sofrendo de AMD úmida pode possuir lesões CNV e acredita-se 25 que administração de uma quantidade terapêuticamente efetiva de rapamicina possa ter uma variedade de efeitos incluindo, mas não se limitando a, causa da regressão das lesões CNV, estabilização da lesão CNV e prevenindo progressão de uma lesão CNV ativa.

30 Quando uma quantidade terapêuticamente efetiva de

rapamicina é administrada a um indivíduo sofrendo de AMD seca, acredita-se que a rapamicina possa prevenir ou tornar mais vagarosa a progressão da AMD seca para AMD úmida.

Métodos de administração de um agente anti-proliferativo

5 **próximo a um mecanismo ocular**

Em algumas variações, uma condição ocular é tratada pela administração de um agente anti-proliferativo próximo a um mecanismo ocular.

Em algumas variações, o mecanismo ocular é um
10 mecanismo de drenagem de galucoma.

Mais geralmente, um mecanismo de drenagem de galucoma é qualquer mecanismo capaz de ser utilizado para drenagem de fluido do humor aquoso de um olho. Mecanismos de Drenagem de Galucoma incluem, mas não se limitam a,
15 mecanismos que incluem agulha, endoprótese, tubo, membrana, válvula ou combinação de um ou mais destes componentes. Mecanismos de Drenagem de Galucoma incluem, mas não se limitam a, aqueles descritos nas Patentes E.U.A. 6,007,510 e 6,142,969, os conteúdos das quais estão incorporados aqui
20 por referência em sua totalidade; o Optonol Ex-Press™ Implante Galucoma em Miniatura (510(k) número K012852); a Válvula Glaucoma Ahmed (510(k) número K980657); a Endoprótese para Glaucoma OptiMed (510(k) número K903462) e a Endoprótese para Glaucoma Baerveldt (510(k) números
25 K905129 e K955455). Mecanismos de drenagem de galucoma adicionais incluem, mas não são limitados a, aqueles descritos na E.U.A. 60/666,872, arquivado em 30/03/2005 com número de protocolo 57796-30007.00, intitulado GLAUCOMA DREINAGE DEVICES.

30 Uma vez implantado em um sujeito, mecanismos oculares

tais como mecanismos de drenagem de galucoma podem causar proliferação celular que podem resultar no mecanismo cessando sua função ou apresentando uma vida útil reduzida. Descritos aqui estão mecanismos e métodos para utilização

5 de mecanismos oculares com um ou mais agentes anti-proliferativos. O agente anti-proliferativo pode ser coberto no mecanismo de drenagem de galucoma, pode ser incorporado em materiais utilizados para fazer o mecanismo de drenagem de galucoma ou uma fonte se agente anti-

10 proliferativo pode ser administrada para fornecer o agente anti-proliferativo próximo ao mecanismo de drenagem de galucoma implantado, como descrito adicionalmente na E.U.A. 60/666,872, arquivada em 30/03/2005 com número de protocolo 57796-30007.00, intitulado GLAUCOMA DREINAGE DEVICES. Nos

15 métodos, mecanismos e composições descritos aqui, a menos que o contexto deixe claro o contrário, um ou mais de um agente anti-proliferativo pode ser utilizado. Agentes anti-proliferativos que podem ser utilizados estão descritos aqui incluindo, mas não se limitando a, aqui na seção

20 intitulada Agentes Anti-proliferativos para Utilização nos Mecanismos Oculares ou na E.U.A. 60/666,872, arquivada em 30/03/2005 com número de protocolo 57796-30007.00, intitulado GLAUCOMA DREINAGE DEVICES.

Em algumas variações dos métodos, mecanismos e

25 composições descritos aqui, o agente anti-proliferativo é rapamicina.

Descritos aqui estão métodos de utilização de Mecanismos de Drenagem de Galucoma nos quais o Mecanismo de Drenagem de Galucoma é utilizado em combinação com uma

30 fonte de um ou mais agentes anti-proliferativos. Geralmente

qualquer fonte pode ser utilizada tal que seja capaz de distribuir o agente ou agentes anti-proliferativo(s) em uma quantidade, por um período de tempo e a uma posição capaz de reduzir proliferação celular causada pelo implante do Mecanismo de Drenagem de Galucoma. Em adição aos sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui, fontes de agente ou agentes anti-proliferativo(s) que podem ser utilizados incluem, mas não se limitam a, implantes sólidos contendo agente ou agentes anti-proliferativo(s), formulações auto-emulsificantes, formulações líquidas, soluções, suspensões, formulações capazes de formar um gel contendo o agente ou agentes anti-proliferativo(s) quando a formulação é colocada em um meio do olho, formulações gelificantes in situ, emulsões e formulações capazes de formar uma massa não dispersa contendo agente ou agentes anti-proliferativo(s) quando a formulação é colocada em um meio do olho. Fontes e agente ou agentes anti-proliferativo(s) que podem ser utilizados incluem, mas não são limitados a, formulações e mecanismos descritos nas seguintes aplicações de patentes, cada qual está aqui incorporada por referência em sua totalidade: aplicação número 10/665,203, arquivada em 18/9/2003, com protocolo número 559092000100, intitulada METHOD OF INHIBITING CHOROIDAL NEOVASCULARIZATION; aplicação número 10/945,682, arquivada em 20/9/2004, com protocolo número 577962000100, intitulada TRANSSCLERAL DELIVERY; aplicação número 60/651,790, arquivada em 9/2/05, com protocolo número 577963000200, intitulada FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT; aplicação 60/664,040, arquivada em 21/3/05, com protocolo número 577963000400, intitulada LIQUID FORMULATIONS FOR

TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; aplicação 60/664,119, arquivada em 21/3/05, com protocolo número 577963000500, intitulada DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; aplicação 601664,306, arquivada em 5 21/3/05, com protocolo número 577963000600, intitulada IN SITU GELLING FORMULATIONS AND LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; aplicação 11/351,844 arquivada em 9/2/06, com protocolo número 57796-2000200, intitulada FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT; aplicação 10 11/351,761 arquivada em 9/2/06, com protocolo número 57796-2000400, intitulada LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; e aplicação 601772,018 arquivada em 9/2/06, com protocolo número 57796-3001000, intitulada STABLE FORMULATIONS.

15 A fonte de agente anti-proliferativo pode ser separada do ou acoplada ao Mecanismo de Drenagem de Galucoma. Como um exemplo não limitante, fonte de agente anti-proliferativo pode ser qualquer mecanismo de distribuição de fármaco sólido ou outra formulação capaz de liberar o 20 agente anti-proliferativo e a estrutura sólida pode ser acoplada a ou incorporada ao Mecanismo de Drenagem de Galucoma. Estruturas sólidas capazes de liberar agente anti-proliferativo que podem ser utilizadas incluem, mas não se limitam a, um agente anti-proliferativo contendo 25 reservatório.

Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui são utilizados para tratar galucoma. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui para tratar glaucoma 30 compreendem um composto limus, tal como rapamicina, e são

utilizados como um adjuvante cirúrgico para prevenir, reduzir ou adiar complicações cirúrgicas. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui para tratar glaucoma compreendem um composto
5 limus, tal como rapamicina, e são utilizados para melhorar ou prolongar sucesso do implante cirúrgico. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui para tratar glaucoma compreendem um composto
10 limus, tal como rapamicina, e são utilizados para melhorar ou prolongar sucesso de uma trabeculectomia a laser argônio ou outra cirurgia relacionada a glaucoma. Em algumas variações, os sistemas de distribuição de fármaco sólido descritos aqui possuem um efeito neuroprotetor e são utilizados para tratar glaucoma.

15 A fonte de agente anti-proliferativo pode ser colocada na posição apropriada no olho utilizando qualquer método capaz de colocar a fonte incluindo, mas não se limitando a, por injeção e por colocação de um mecanismo de distribuição de fármaco sólido. Em uma combinação mecanismo-fonte
20 descrita aqui, a fonte de agente anti-proliferativo pode ser colocada fora da esclera e pode distribuir o agente anti-proliferativo transescleralmente.

Em uma combinação de mecanismo e agente anti-proliferativo descrita aqui, o mecanismo possui a forma de
25 um mecanismo como mostrado na Figura 1 da Patente E.U.A. 6,142,969 ou outra versão similar do mecanismo como mostrado em outras Figuras desta patente. Em uma tal combinação mecanismo-fonte, a fonte do agente anti-proliferativo é um mecanismo sólido que pode ser colocado
30 próximo ao final do tubo marcado com 16. Em outra tal

combinação mecanismo-fonte, a fonte do agente anti-proliferativo é um mecanismo sólido que pode ser colocado próxima a porção marcada por 24 na Figura 1. Em outra tal combinação mecanismo-fonte, a fonte do agente anti-proliferativo é uma estrutura que é permeável ou semi-permeável aos fluidos do humor aquoso e que é colocado dentro do tubo marcado por 12 na Figura 1. Em um tal mecanismo, a estrutura permeável ou semi-permeável é uma estrutura similar a malha ou estrutura similar a espinja ou uma estrutura de uma espuma porosa que incorpora o agente anti-proliferativo e, desta maneira, pode atuar como uma fonte do agente anti-proliferativo.

Também descritos estão kits contendo quaisquer dos Mecanismos de Drenagem de Galucoma descritos aqui e qualquer um ou mais das fontes dos agentes anti-proliferativos descritos aqui.

Também descritos aqui estão métodos de drenagem de fluidos do humor aquoso pela utilização de um Mecanismo de Drenagem de Galucoma descrito aqui junto com a utilização de qualquer uma das fontes de agente anti-proliferativo descritas aqui. Geralmente as composições dos Mecanismos de Drenagem de Galucoma e fontes de agentes anti-proliferativos descritas aqui podem ser utilizadas para endereçar quaisquer das doenças ou condições que podem ser endereçadas utilizando apenas Mecanismos de Drenagem de Galucoma incluindo, mas não se limitando a, aquelas doenças e condições descritas nos artigos nos E.U.A. 60/666,872 e Patentes E.U.A. 6,007,510 e 6,142,969.

Em algumas variações, as formulações ou mecanismos de distribuição de fármaco sólido compreendendo um agente

anti-proliferativo distribui uma quantidade do agente terapêuticamente eficaz para reduzir proliferação celular proximal ao mecanismo ocular por um período de, pelo menos, 14, pelo menos, 30, pelo menos, 45, pelo menos, 60, pelo menos, 90 ou pelo menos, 105 dias seguindo a colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido próximo ao mecanismo ocular.

Agentes Anti-proliferativos para Utilização com Mecanismos Oculares

10 Em algumas variações, os métodos e formulações descritas aqui compreendem um agente anti-proliferativo. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é um agente anti-proliferativo o qual possui o efeito desejado. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é qualquer
15 agente anti-proliferativo descrito na seção Agentes Terapêuticos. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é um composto limus ou um composto ligante de imunofilina como descrito na seção Agentes Terapêuticos. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é um agente
20 esteroidal como descrito na seção Agentes Terapêuticos e, em algumas variações, o agente esteroidal está presente nas quantidades descritas na seção Agentes Terapêuticos. Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é uma combinação de agentes terapêuticos. Em algumas variações, o
25 agente anti-proliferativo é utilizado em combinação com um ou mais outras terapias ou agentes terapêuticos incluindo, mas não se limitando a, aqueles agentes terapêuticos listados para terapia combinada na seção Agentes Terapêuticos.

30 Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é um

ou mais daqueles divulgados nas seguintes patentes e publicações, os conteúdos de cada os quais estão incorporados aqui por referência em sua totalidade: publicação PCT WO 2004/027027, publicada em 1 de abril de 5 2004, intitulada Method of inhibiting choroidal neovascularization, atribuída a Trustees of the University of Pennsylvania, Patente E.U.A. No. 5,387,589, arquivada em 7 de fevereiro de 1995, intitulada Method of Treating Ocular Inflammation, com inventor Prasad Kulkarni, 10 atribuída a University of Louisville Research Foundation, Patente E.U.A. No. 6,376,517, arquivada em 23 de abril de 2003, intitulada Pipecolic acid derivatives for vision and memory disorders, atribuída a GPI NIL Holdings, Inc; publicação PCT WO 2004/028477, publicada em 8 de abril de 15 2004, intitulada Method subretinal administration of therapeutics including steroids: method for localizing pharmacodynamic action at the choroid and retina, e related methods for treatment and or prevention of retinal diseases, atribuída a Innorx, Inc; Patente E.U.A. No. 20 6,416,777, arquivada em 9 de julho de 2002, intitulada Ophthalmic drug delivery device, atribuída a Alcon Universal Ltd; Patente E.U.A. No. 6,713,081, arquivada em 30 de março de 2004, intitulada ocular therapeutic agent delivery device and methods for making and using such 25 devices, atribuída a Department of Health and Human Services; Patente E.U.A. No. 5,100,899, arquivada em 31 de março de 1992, intitulada Methods of inhibiting transplant rejection in mammals using rapamycin and derivatives and prodrugs thereof.

30 Em algumas variações, o agente anti-proliferativo é um

ou mais de pirrolidina, ditiocarbamato (inibidor de NFk ϵ squalamina; análogo de TPN 470 e fumagilina; inibidores de PKC (proteína quinase C); inibidores das quinases Tie-1 e Tie-2; inibidores de receptor quinase VEGF; inibidores de proteassoma tais como VelcadeTM (bortezomib, para injeção; ranibuzumab (LeucentisTM) e outros anticorpos dirigidos ao mesmo alvo; pegaptanib (MacugenTM); antagonistas de receptor de vitronectina, tais como receptores-tipo integrinas peptídeo cíclico antagonista; antagonistas de α -v/ β -3 integrinas; antagonistas de α -v/ β -1 integrinas; tiazolidinedionas tais como rosiglitazona ou troglitazona; interferon, incluindo interferon- γ ou interferon com alvo de CNV pela utilização de coordenação dextran e metal; fator derivado de pigmento de epitélio (PEDF); endostatina, angiostatina; tumistatina; canstatina; ancorvato acetato; acetonida; triamcinolona; tetratiomolibdato; RNA silenciador ou RNA de interferência (RNAi) de fatores angiogênicos, incluindo ribozimas com alvo de expressão de VEGF; AccutaneTM (13-*cis* ácido retinóico); inibidores ACE incluindo, mas não se limitando a, quinopril, captopril e perindozril, inibidores de mTOR (alvo da rapamicina em mamífero); 3-aminotalidomida; pentoxifilina; 2-metoxiestradiol; colchicinas; AMG-1470; inibidores de ciclooxigenase, tais como nepafenaco, rofecoxib, diclofenaco, rofecoxib, NS398, colecoxib, vioxx e (E)-2-*alquil*-2(4-metanosulfonilfenil)-1-feniletileno; modulador de t-RNA sintase; inibidor de metaloprotease 13; inibidor de acetilcolinesterase; bloqueadores de canal de cálcio; endorepelina; análogo purina da 6-tioguanina; poróxido ANO-2 cíclico; (recombinante) arginina deiminase;

epigallocatequina-3-galato; cerivastatina; análogos de suramina; moléculas VEGF trap; agentes inibidores de apoptose; VisudyneTM, snET2 e outros fotosensores os quais podem ser utilizados com terapia fotodinâmica (PDT);
5 inibidores do fator de crescimento de hepatócitos (anticorpos para o fator de crescimento ou seus receptores, inibidores moleculares pequenos da c-met tirosina quinase, versões truncadas de HGF, por exemplo, NK4).

EXEMPLOS

10 *Exemplo 1 - Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina*

Um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina foi preparado com os seguintes componentes, onde o percentual é o peso do componente pelo
15 peso do total: 47,7% de rapamicina (obtida dos laboratórios LC (Woburn, MA) e Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech. Co, LTD (Taiwan)), 23,25% PVP K90 (obtida da BASF), 23,25% Eudragit RL 100 (obtida da Rohm Pharma Polymers) e 5,8% PEG 400 (obtido da DOW Chemical). Resumidamente, Eudragit RL
20 100 foi adicionado a uma mistura de etanol puro e PEG 400 em um frasco. Eudragit RL 100 foi dissolvido por agitação vigorosa utilizando um misturador vortex. PVP 90 foi adicionado à solução de PEG 400, Etanol e Eudragit RL 100. PVP 90 foi também dissolvido utilizando um misturador
25 vortex. Rapamicina foi adicionada finalmente e bem misturada para gerar uma solução uniforme. Esta solução era viscosa e adesiva. A solução foi moldada como um filme em um filme de poliéster coberto por silicone, utilizando uma prensa para a espessura desejada. O filme úmido foi seco
30 sob a madeira durante a noite para secar (evaporar) etanol.

Uma vez que o etanol foi seco, o filme foi seco e retirado. O filme foi cortado em bolachas ao diâmetro do círculo desejado.

Exemplo 2 - Colocação Subconjuntival de um Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina

Aproximadamente 1,5 - 2,5 mg do sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui no Exemplo 1 foram colocados na área entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelhos brancos da Nova Zelândia. Resumidamente, o sistema de distribuição de fármaco sólido foi inserido no espaço subconjuntival por um pequeno corte com uma tesoura de vannas e inserido utilizando fórceps amarrado. Após a colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido sob a conjuntiva, a conjuntiva foi fechada com uma ou duas suturas.

Fig. 1 descreve o nível de rapamicina presente no vítreo (ng/mL), coróide da retina (ng/mg) e esclera (ng/mg) nos dias 1, 14, 28, 75, 95 ou 107 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido.

A análise foi realizada por LCMS (espectrometria de massa por cromatografia líquida) após dissecação do olho nos tecidos especificados abaixo. Pontos de tempo dos dias 1, 14 e 28 representam a média de dois olhos de cada dos dois coelhos (quatro olhos a cada ponto de tempo), o ponto de tempo do dia 75 representa a média de dois olhos de um coelho, o ponto de tempo do dia 95 representa a média de dois olhos de um coelho e um olho de outro coelho, o ponto de tempo do dia 107 representa a média de dois olhos de um coelho.

O vítreo completo foi homogeneizado e analisado. A

concentração média do vítreo foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do vítreo analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição indica o nível de rapamicina distribuída ao vítreo via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

O nível médio de rapamicina no vítreo nos dias 1, 14, 28, 75, 95 ou 107 após colocação subconjuntival foi aproximadamente 11,35, aproximadamente 5,025, aproximadamente 8,325, aproximadamente 13,083 e aproximadamente 6,43 ng/mL, respectivamente.

O coróide da retina completo foi homogeneizado e analisado. A concentração média do coróide da retina foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do coróide da retina analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição indica o nível de rapamicina distribuída ao coróide da retina via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

O nível médio de rapamicina no coróide da retina nos dias 1, 14, 28, 75, 95 ou 107 após colocação subconjuntival foi aproximadamente 1,0716; 0,11975, aproximadamente 0,27775, aproximadamente 0,161, aproximadamente 0,07 e aproximadamente 0,037 ng/mg, respectivamente.

A esclera foi analisada da mesma forma que o coróide da retina. A amostra escleral pode ter incluído o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição parece indicar limpeza da rapamicina da esclera, mas alguma inacurácia pode ter sido introduzida devido a amostragem.

O nível médio de rapamicina na esclera nos dias 1, 14, 28, 75, 95 ou 107 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 1,517; 0,51; 1,40675; 0,1265; 0,06 e 0,27 ng/mg, respectivamente.

Exemplo 3 - Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina

Um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina foi preparado com os seguintes componentes, onde o percentual é pelo peso do total: 10,2% de rapamicina 89,8% PVP K90. Rapamicina e PVP K-90 foram dissolvidos em etanol, um filme foi moldado em um papel de cobertura removível, seco por evaporação e a bolacha resultante foi cortada em seu tamanho e formato.

Exemplo 4 - Colocação Subconjuntival de um Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina

Aproximadamente 1 mg do sistema de distribuição de fármaco sólido descrito no Exemplo 3 foi colocado na área entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelhos brancos da Nova Zelândia, como descrito no Exemplo 2.

Fig. 2 descreve o nível de rapamicina presente no vítreo (ng/mL) nos dias 1, 5, 7 e 8 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido.

A análise foi por cromatografia líquida e espectrometria de massa. Todos os pontos de tempo representam a média de dois olhos de um coelho.

O vítreo completo foi homogeneizado e analisado. A concentração média do vítreo foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do vítreo analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco

sólido, desta maneira, esta medição indica o nível de rapamicina distribuída ao vítreo via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

O nível médio de rapamicina no vítreo nos dias 1, 5, 7 e 8 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 68,70; 5,50; 0,80 e 0,85 ng/mL, respectivamente.

Fig. 3 descreve o nível de rapamicina presente no coróide da retina (ng/mg) nos dias 1, 5, 7 e 8 após colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido.

O coróide da retina completo foi homogeneizado e analisado. A concentração média do coróide da retina foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do coróide da retina analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição indica o nível de rapamicina distribuída ao coróide da retina via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

O nível médio de rapamicina no coróide da retina nos dias 1, 5, 7 e 8 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 0,285; 0,025; 0,0435 e 0,0165 ng/mg, respectivamente.

Exemplo 5 - Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina

Um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina foi preparado com os seguintes componentes, onde o percentual é o peso do componente pelo peso do total: 45,13% de rapamicina (obtida dos laboratórios LC (Woburn, MA) e Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech. Co, LTD (Taiwan)), 40,03% PVP K90 (obtida da

BASF), 9,7% Eudragit RL 100 (obtida da Rohm Pharma Polymers) e 5,14% PEG 400 (obtido da DOW Chemical). Este sistema de distribuição de fármaco sólido foi preparado como no Exemplo 1.

5 **Exemplo 6 - Colocação Subconjuntival de um Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina**

Aproximadamente 1,5 - 2,5 mg do sistema de distribuição de fármaco sólido descrito aqui no Exemplo 5 foram colocados na área entre a esclera e a conjuntiva do
10 olho de coelhos brancos da Nova Zelândia, como descrito no Exemplo 2.

Fig. 4 descreve o nível de rapamicina presente no vítreo (ng/mL), coróide da retina (ng/mg) e esclera (ng/mg) nos dias 14, 42, 63 e 91 após colocação do sistema de
15 distribuição de fármaco sólido.

A análise foi realizada por LCMS (espectrometria de massa por cromatografia líquida). Pontos de tempo dos dias 14, 42, 63 e 91 representam a média de dois olhos de cada dos dois coelhos (quatro olhos a cada ponto de tempo).

20 O vítreo completo foi homogeneizado e analisado. A concentração média do vítreo foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do vítreo analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição indica o nível de
25 rapamicina distribuída ao vítreo via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

O nível médio de rapamicina no vítreo nos dias 14, 42, 63 e 91 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 5,7,
30 aproximadamente 2,6, aproximadamente 5,7 e aproximadamente

9,3 ng/mL, respectivamente.

O coróide da retina completo foi homogeneizado e analisado. A concentração média do coróide da retina foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do coróide da retina analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição indica o nível de rapamicina distribuída ao coróide da retina via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

10 O nível médio de rapamicina no coróide da retina nos dias 14, 42, 63 e 91 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 3,3; 6,3, aproximadamente 0,41 e aproximadamente 0,27 ng/mg, respectivamente.

15 A esclera foi analisada da mesma forma que o coróide da retina. A amostra escleral pode ter incluído o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição parece indicar limpeza da rapamicina da esclera, mas alguma inacurácia pode ter sido introduzida devido a amostragem.

20 O nível médio de rapamicina na esclera nos dias 14, 42, 63 e 91 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 164; 14,6 e 2,1 ng/mg, respectivamente.

25 **Exemplo 7 - Sistemas de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina**

Um sistema de distribuição de fármaco sólido contendo rapamicina foi preparado com os seguintes componentes, onde o percentual no peso do componente pelo peso do total:

30 19,33% de rapamicina, 21,78% de PVP K90, 24,56% de PEG 400

e 34,33% etanol puro. Resumidamente, PVP e Rapa foram adicionados a uma mistura de PEG 400 e etanol puro em um frasco e a mistura foi vigorosamente misturada para obter uma suspensão viscosa uniforme. A suspensão viscosa foi aplicada a um revestimento no formato de um microreservatório utilizando uma espátula.

O microreservatório foi feito de uma polietereetercetona termoplástica não passível de erosão. Os microreservatórios foram feitos pela injeção de molde utilizando um sistema Battenfeld Microsystem 50 e foram colocados no formato como um pires raso. Os microreservatórios foram preparados pela Rapiwerks LLC.

Exemplo 8 - Colocação subconjuntival de um Sistema de Distribuição de Fármaco sólido Contendo Rapamicina

Aproximadamente 0,5 mg do sistema de distribuição de fármaco sólido descrito no Exemplo 7 foi colocado entre a esclera e a conjuntiva do olho de coelhos brancos da Nova Zelândia como descrito no Exemplo 2. A porção agente terapêutica do sistema de distribuição de fármaco sólido foi colocada contra a esclera, onde este adere devido à mistura ocular. A porção microreservatória de rapamicina do sistema de distribuição de fármaco sólido foi orientada a diante da conjuntiva, para limitar difusão de rapamicina a diante da conjuntiva.

Figura 5 descreve o nível de rapamicina presente no humor aquoso (ng/mL) em 21, 35 e 37 dias após a colocação do sistema de distribuição de fármaco sólido.

Aproximadamente 50 µL a aproximadamente 100 µL removidos do olho de um coelho por seringa de tuberculina com uma agulha de calibre 29-30 enquanto o coelho estava

vivo. A quantidade de humor aquoso removido foi determinada e a amostra foi congelada e posteriormente analisada. A análise por espectroscopia de massa de cromatografia líquida. Todos os pontos de tempo representam a média de 5 dois olhos de um coelho.

A concentração média do humor aquoso foi calculada pela divisão da massa da rapamicina medida pelo volume do humor aquoso analisado. A amostra não inclui o sistema de distribuição de fármaco sólido, desta maneira, esta medição 10 indica o nível de rapamicina distribuída ao humor aquoso via o sistema de distribuição de fármaco sólido.

A amostra do dia 21 foi uma média de cada dos dois olhos de cada dois coelhos (quatro olhos no total), a amostra do dia 35 foi uma média de cada dois olhos. O nível 15 médio de rapamicina no humor aquoso nos dias 21, 35 e 37 após colocação subconjuntival do sistema de distribuição de fármaco sólido foi aproximadamente 0,76; 0,056 e 0,09 ng/mL, respectivamente.

Exemplo 9

20 Um sistema de distribuição de fármaco sólido compreendendo rapamicina foi preparado com os seguintes componentes, onde o percentual é o peso do componente pelo peso do total: 44,62% de rapamicina (obtida dos laboratórios LC (Woburn, MA) e Chunghwa Chemical Synthesis & Biotech. Co, LTD (Taiwan)), 39,77% PVP K90 (obtida da 25 BASF), 9,93% Eudragit RL100 (obtida da Rohm Pharma Polymers) e 5,68% PEG 400 (obtido da DOW Chemical). Este sistema de distribuição de fármaco sólido foi preparado como no Exemplo 1.

30 O sistema de distribuição de fármaco sólido foi

estocado a 5°C e possui a estabilidade mostrada na Tabela 2 abaixo.

Estabilidade foi medida via HPLC padrão. Três amostras foram analisadas a cada ponto de tempo.

5

TABELA 1

Tempo (meses)	Porcentagem da gota a partir da Força da fórmula
1	0%
2	0%
3	1,80%
6	1,90%
12	7,6%

Exemplo 10 - Sistemas de Distribuição de Fármaco sólido

Exemplos e variações não limitantes de sistemas de distribuição de fármaco sólido foram preparados e estão listados na Tabela 2.

10

Todas referências citadas aqui, incluindo patentes, aplicações de patentes e publicações, estão aqui incorporadas por referência em suas totalidades, se previamente especificamente incorporada ou não.

TABELA 2 - SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS SÓLIDOS

Composição (mg) % peso/peso
Rapa = 0 mg (0%) PEG 400 = 50% PVP K90 = 40% Na CMC = 5% Manitol = 5%
Rapa = 0% PEG 400 = 40%

PVP K90 = 50%
Na CMC visc. Média = 10%
Composição (mg)
% peso/peso
Rapa = 6,8 mg (11%) PVP K90 = 30,5 mg (50%) Na CMC = 9 mg (14,5%) PEG 400 = 15 mg (25%)
Rapa = 20,7 mg (10,2%) PVP K90 = 182,2 mg (89,8%)
Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0,801 g (80%) Eudragit RL100 = 0,1024 g (10%) PEG 400 = 0,9982 (10%)
Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0,902 mg (90%) Eudragit RL100 = 0,1024 g (10%)
Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0,806 g (80%) Eudragit RL100 = 0,1964 g (20%)
Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0,598 g (60%) Eudragit RL100 = 0,398 g (40%)
Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 0,502 g (50%) Eudragit RL100 = 0,513 g (50%)
Rapa = 20 mg (10%) PVP K90 = 0,080 g (40%) Eudragit RL100 = 0,080 g (40%) PEG 400 = 20 mg (10%)

Composição (mg)
% peso/peso
Rapa = 128 mg (47,7%) PVP K90 = 62,4 mg (23,25%) Eudragit RL100 = 62,4 mg (23,25%) PEG 400 = 15,6 mg (5,8%)
Rapa = 0 mg (0%) PVP K90 = 45% PVAP = 45% PEG 400 = 10%
Rapa = 0,5028 g (50%) PVP K90 = 0,3013 g (30%) Eudragit RL100 = 0,0983 g (10%) PEG 400 = 0,1074 g (10%)
Rapa = 0,4525 g (45,13%) PVP K90 = 0,4049 g (40,03%) Eudragit RL100 = 0,0981 g (9,7%) PEG 400 = 0,0521 g (5,14%)
Rapa = 0,9043 g (44,62%) PVP K90 = 0,806 g (39,77%) Eudragit RL100 = 0,2012 g (9,93%) PEG 400 = 0,1151 g (5,68%)
PVP (Kollindon K90) = 67,6 mg (21,78%) PEG 400 = 76,1 mg (24,56%) Rapa = 59,9 mg (19,33%) EtOH = 106,3 mg (34,33%)
Rapa = 40,7 mg (2,02%) EtOH = 89,2 mg (4,43%) PEG 1450 = 1885,4 mg (93,55%)

Composição (mg)
% peso/peso
Rapa = 40,2 mg (1,70%) EtOH = 84,8 mg (4,23%) PEG 1450 = 1504,48 mg (75,01%) PEG 600 = 376,12 (19,06%)
Rapa = 41 mg (2,02%) EtOH = 88,1 mg (4,39%) PEG 1450 = 1139,58 mg (56,15%) PEG 600 = 759,72 (37,44%)
Rapa = 40,2 mg (1,70%) EtOH = 84,8 mg (4,23%) PEG 1450 = 1504,48 mg (75,01%) PEG 600 = 376,12 (19,06%)
Rapa = 40,0 mg (1,98%) EtOH = 84,2 mg (4,18%) PEG 1450 = 945,50 mg (46,92%) PEG 600 = 945,50 (46,92%)
Rapa = 41,2 mg (2,05%) EtOH = 85,1 mg (4,23%) PEG 1450 = 754,60 mg (37,49%) PEG 600 = 1131,90 (56,24%)

REIVINDICAÇÕES

1. Sistema de distribuição de droga sólida caracterizado pelo fato de compreender rapamicina e quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de rapamicina com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

(a) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média de rapamicina no vítreo do olho de coelho de, pelo menos, 0,01ng/ml; e

(b) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média de rapamicina na coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 1pg/mg.

2. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de rapamicina com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

(a) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média de

rapamicina no vítreo do olho de coelho de, pelo menos, 0,1ng/ml; e

(b) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média de rapamicina no coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 10pg/mg.

3. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de rapamicina com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

(a) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média de rapamicina no vítreo do olho de coelho de, pelo menos, 1ng/mL; e

(b) a rapamicina é distribuída em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média de rapamicina na coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 100pg/mg.

4. Sistema de distribuição de droga sólida caracterizado pelo fato de compreender um agente terapêutico e quando o sistema de distribuição de droga

sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

5 (a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho de,
10 pelo menos, 0,01ng/mL; e

(b) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para produzir, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração
15 média do agente terapêutico na coróide da retina do olho de coelho de, pelo menos, 1pg/mg.

5. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico é um composto limus.

20 6. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico é selecionado a partir de um grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578, ciclofilinas,
25 TAFA-93, RAD-001, temsirolimus, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epitrimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-demetoxi-rapamicina, 2-desmetil-rapamicina, derivados monoéster de rapamicina, derivados diéster de rapamicina,
30 27-oximas de rapamicina; análogos 42-oxo de rapamicina;

rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres siliil
de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de
rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas
posições 31 e 42, 30-demetoxi rapamicina e sais e ésteres
5 farmacologicamente aceitáveis destes.

7. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo
com a reivindicação 6, caracterizado pelo fato de que o
agente terapêutico é selecionado a partir de um grupo
consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus,
10 pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578 e sais e ésteres
farmacologicamente aceitáveis destes.

8. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo
com a reivindicação 1 ou 7, caracterizado pelo fato do
sistema de distribuição de droga sólida possuir uma porção
15 de reforço que é, pelo menos parcialmente, impermeável ao
agente terapêutico.

9. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo
com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que
quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado
20 entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho
distribui uma quantidade de agente terapêutico com um
perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo
consistindo de

(a) o agente terapêutico é distribuído em uma
25 quantidade suficiente para produzir, por um período de
tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do
sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração
média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho
equivalente a concentração de rapamicina de, pelo menos,
30 0,1ng/mL; e

(b) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para produzir, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho de coelho equivalente a uma concentração de rapamicina de, pelo menos, 10pg/mg.

10. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 9, caracterizado pelo fato de que quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

15 (a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para produzir, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho equivalente a concentração de rapamicina de, pelo menos, 1ng/mL; e

(b) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para produzir, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho de coelho equivalente a uma concentração de rapamicina de, pelo menos, 0,05pg/mg.

11. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a

rapamicina está presente em uma quantidade entre 1% e 60% peso/peso do sistema de distribuição de droga.

12. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de
5 compreender uma polivinilpirrolidona em uma quantidade entre 15% e 45% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida.

13. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de
10 compreender um poliacrilato em uma quantidade entre 5% e 30% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida.

14. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a rapamicina está presente em uma quantidade entre 1% e 60%
15 peso/peso do sistema de distribuição de droga, adicionalmente compreendendo uma polivinilpirrolidona em uma quantidade entre 15% e 45% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida e um poliacrilato em uma quantidade entre 5% e 30% peso/peso do sistema de
20 distribuição de droga sólida.

15. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do sistema de distribuição de droga sólida conter entre 20µg e 4mg de rapamicina.

25 16. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato do sistema de distribuição de droga sólida conter entre 20µg e 2,5mg de rapamicina.

17. Método para tratamento da degeneração macular
30 úmida relacionada à idade em um indivíduo humano

caracterizado pelo fato de compreender a colocação do sistema de distribuição de droga sólida da reivindicação 1 ou 4 próximo ao olho de um indivíduo humano em necessidade de tratamento da degeneração macular relacionada à idade.

5 18. Método para prevenção da degeneração macular úmida relacionada à idade em um indivíduo humano caracterizado pelo fato de compreender a colocação do sistema de distribuição de droga sólida da reivindicação 1 ou 4 próximo ao olho de um indivíduo humano em necessidade de
10 tratamento da degeneração macular relacionada à idade.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato do olho possuir uma esclera com uma superfície esclerótica externa e o sistema de distribuição de droga sólida ser colocado próximo à superfície
15 esclerótica externa ou dentro da dobra esclerótica.

20. Método, de acordo com a reivindicação 17, caracterizado pelo fato do sistema de distribuição de droga sólida ser colocado entre a esclera e a conjuntiva.

20 21. Método, de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato do indivíduo humano ser identificado como estando em alto risco de desenvolver degeneração macular úmida relacionada à idade no olho para o qual o sistema de distribuição de droga sólida é administrado.

25 22. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato do indivíduo humano possuir degeneração macular seca relacionada à idade em pelo menos um olho.

30 23. Método, de acordo com a reivindicação 21, caracterizado pelo fato de que o indivíduo humano possui

degeneração macular úmida relacionada à idade em um olho e o sistema de distribuição de droga sólida é administrado ao olho sem degeneração macular úmida relacionada à idade.

24. Sistema de distribuição de droga sólida caracterizado pelo fato de compreender um agente terapêutico, uma polivinilpirrolidona e um poliacerilato, onde o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578, ciclofilinas, Tafa-93, RAD-001, temsirolimus, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometil-rapamicina, 7-epi-trimetoxifenil-rapamicina, 7-epi-tiometil-rapamicina, 7-demetoxi-rapamicina, 32-demetoxi-rapamicina, 2-desmetil-rapamicina, derivados monoéster de rapamicina, derivados diéster de rapamicina, 27-oximas de rapamicina; análogos 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silil de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetoxi rapamicina e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes.

25. Sistema de distribuição de droga sólida caracterizado pelo fato de compreender um composto limus, uma polivinilpirrolidona e um poliacrilato.

26. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico é selecionado de um grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimus, everolimus, pimecrolimus, CCI-779, AP23841, ABT-578 e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis destes.

27. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo

com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de compreender ainda um polietileno glicol.

28. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de que quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

(a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho equivalente a concentração de rapamicina de, pelo menos, 0,1ng/mL; e

(b) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para alcançar, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho de coelho equivalente a uma concentração de rapamicina de, pelo menos, 0,01ng/mg.

29. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 28, caracterizado pelo fato de que quando o sistema de distribuição de droga sólida é colocado entre a esclera e a conjuntiva de um olho de coelho distribui uma quantidade de agente terapêutico com um perfil de distribuição selecionado a partir de um grupo consistindo de

(a) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para produzir, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico no vítreo do olho de coelho equivalente a concentração de rapamicina de, pelo menos, 0,5ng/mL; e

(b) o agente terapêutico é distribuído em uma quantidade suficiente para produzir, por um período de tempo de, pelo menos, 90 dias seguidos da administração do sistema de distribuição de droga sólida, uma concentração média do agente terapêutico na coróide da retina do olho de coelho equivalente a uma concentração de rapamicina de, pelo menos, 0,05ng/mg.

15 30. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico está presente em uma quantidade entre 1% e 60% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida.

20 31. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que a polivinilpirrolidona está presente em uma quantidade entre 15% e 45% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida.

25 32. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o poliácrlato está presente em uma quantidade entre 5% e 30% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida.

30 33. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o poliácrlato é polimetacrilato.

34. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o agente terapêutico está presente em uma quantidade entre 1% e 60% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida, a polivinilpirrolidona está presente em uma quantidade entre 15% e 45% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida e o poliacrilato está presente em uma quantidade entre 5% e 30% peso/peso do sistema de distribuição de droga sólida.

10 35. Sistema de distribuição de droga sólida, de acordo com a reivindicação 26, caracterizado pelo fato de compreender uma porção de reforço, pelo menos parcialmente, impermeável ao agente terapêutico.

15 36. Método de tratamento de uma condição ocular em um indivíduo requerendo colocação de um dispositivo ocular caracterizado pelo fato de compreender a administração de uma fórmula compreendendo um agente anti-proliferativo próximo ao sítio selecionado para colocação do dispositivo ocular.

20 37. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a formulação é administrada antes da, ao mesmo tempo que ou subsequente à colocação do dispositivo ocular.

25 38. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o agente anti-proliferativo é um composto limus ou um sal ou éster farmacologicamente aceitáveis deste.

30 39. Método, de acordo com a reivindicação 38, caracterizado pelo fato de que o composto limus é rapamicina.

40. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o dispositivo ocular é um dispositivo de drenagem de glaucoma.

5 41. Método, de acordo com a reivindicação 39, caracterizado pelo fato de que o dispositivo ocular compreende uma agulha, stent, tubo, membrana, válvula ou combinação de um ou mais destes.

10 42. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o método reduz proliferação celular próxima ao dispositivo ocular.

15 43. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a formulação é uma solução, suspensão, emulsão, formulação auto-emulsificante, formulação gelificante *in situ* ou um sistema de distribuição de droga sólida.

20 44. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que a formulação distribui uma quantidade eficaz de agente anti-proliferativo para reduzir proliferação celular próxima ao dispositivo ocular por um período de, pelo menos, aproximadamente, 30 dias.

25 45. Método, de acordo com a reivindicação 44, caracterizado pelo fato de que a formulação distribui uma quantidade eficaz de agente terapêutico para reduzir proliferação celular próxima ao dispositivo ocular por um período de, pelo menos, aproximadamente, 60 dias.

30 46. Método, de acordo com a reivindicação 45, caracterizado pelo fato de que a formulação distribui uma quantidade eficaz de agente terapêutico para reduzir proliferação celular próxima ao dispositivo ocular por um período de, pelo menos, aproximadamente, 90 dias.

47. Método, de acordo com a reivindicação 36, caracterizado pelo fato de que o agente anti-proliferativo é a rapamicina e o dispositivo ocular é um dispositivo de drenagem de glaucoma.

Sistema de Distribuição de Fármaco Sólido (50% carregado) - colocação subconjuntival

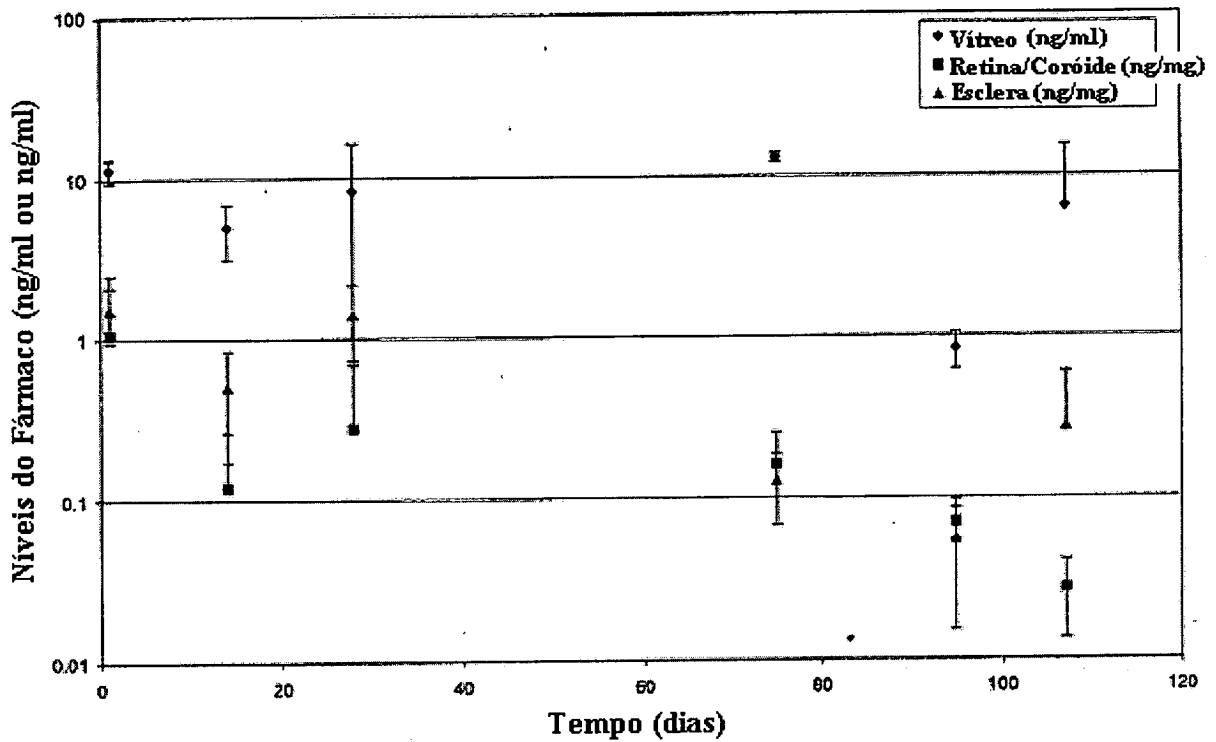


FIGURA 1

Sistema de Distribuição de Fármaco sólido de Rapamicina (10% carreg.) - administração subconjuntival - Concentração no coróide da retina
Quantidade de Rapamicina: 100ug

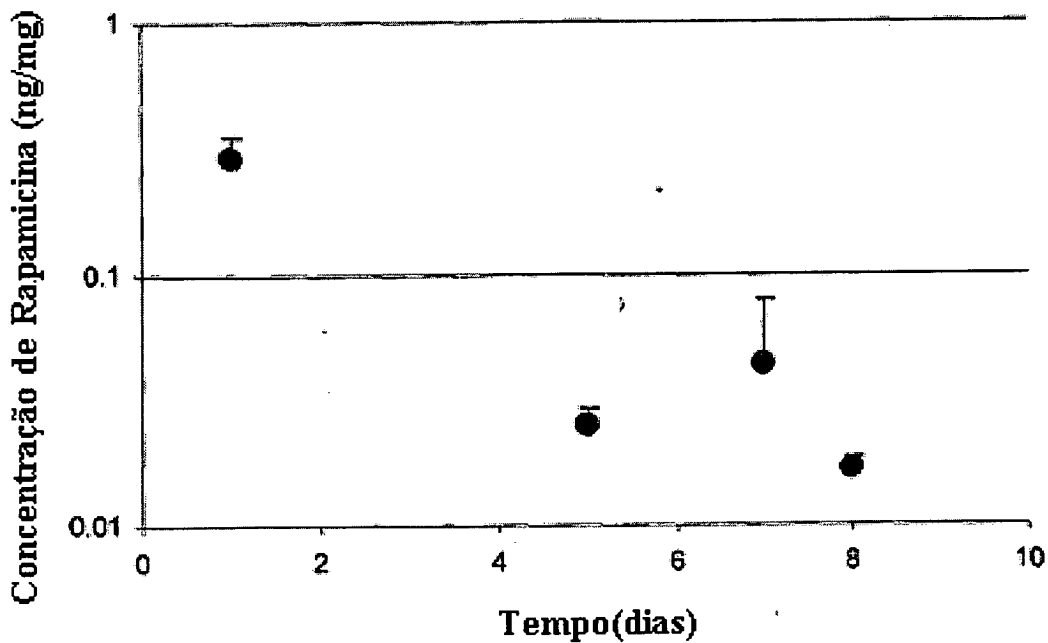


FIGURA 2

Sistema de Distribuição de Fármaco sólido de Rapamicina (10% carreg.)-
 administração subconjuntival - Concentração no Vítreo
 Quantidade de Rapamicina: 100ug

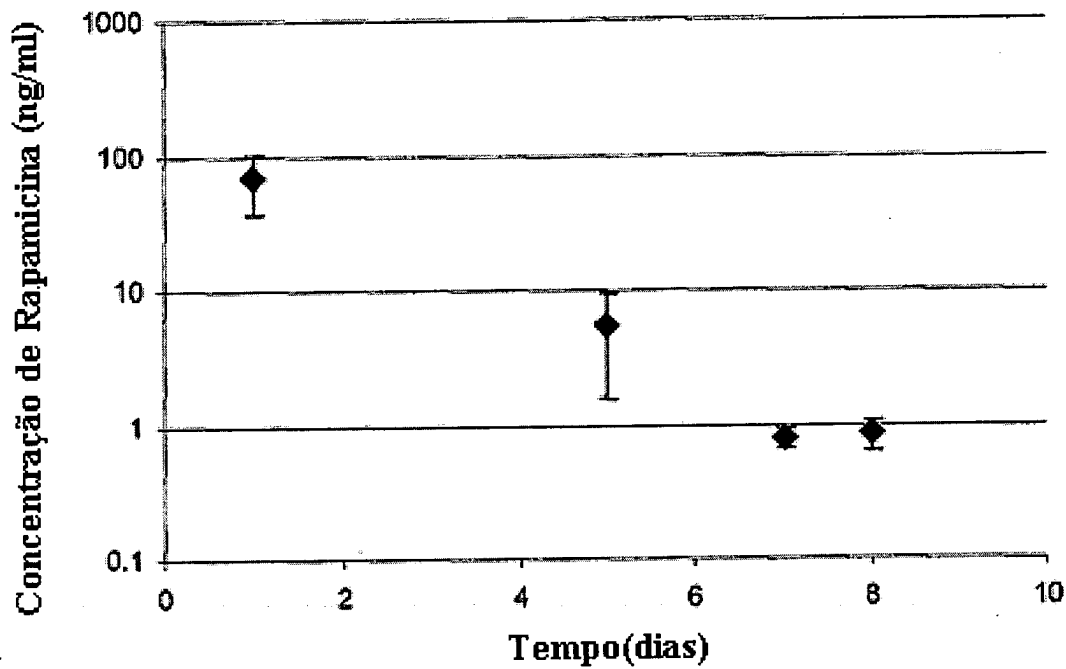


FIGURA 3

Colocação subconjuntival de Rapamicina 45% em sistema de Distribuição
 de Fármaco sólido - Administração de Rapamicina 1mg

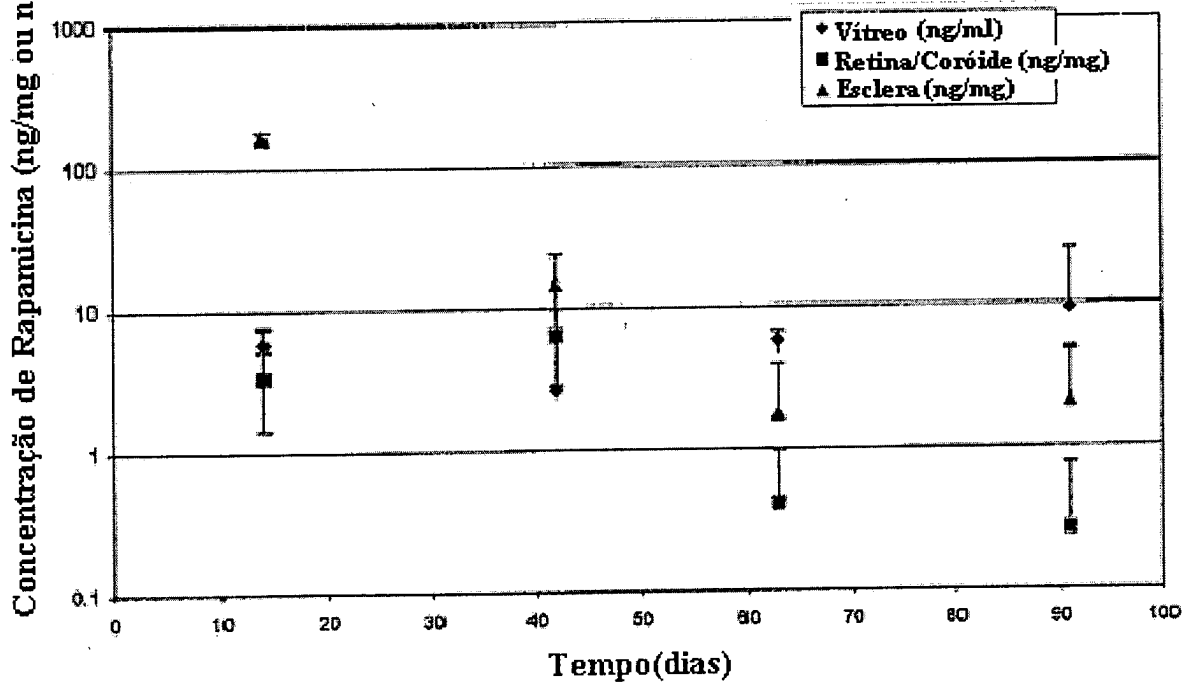


FIGURA 4

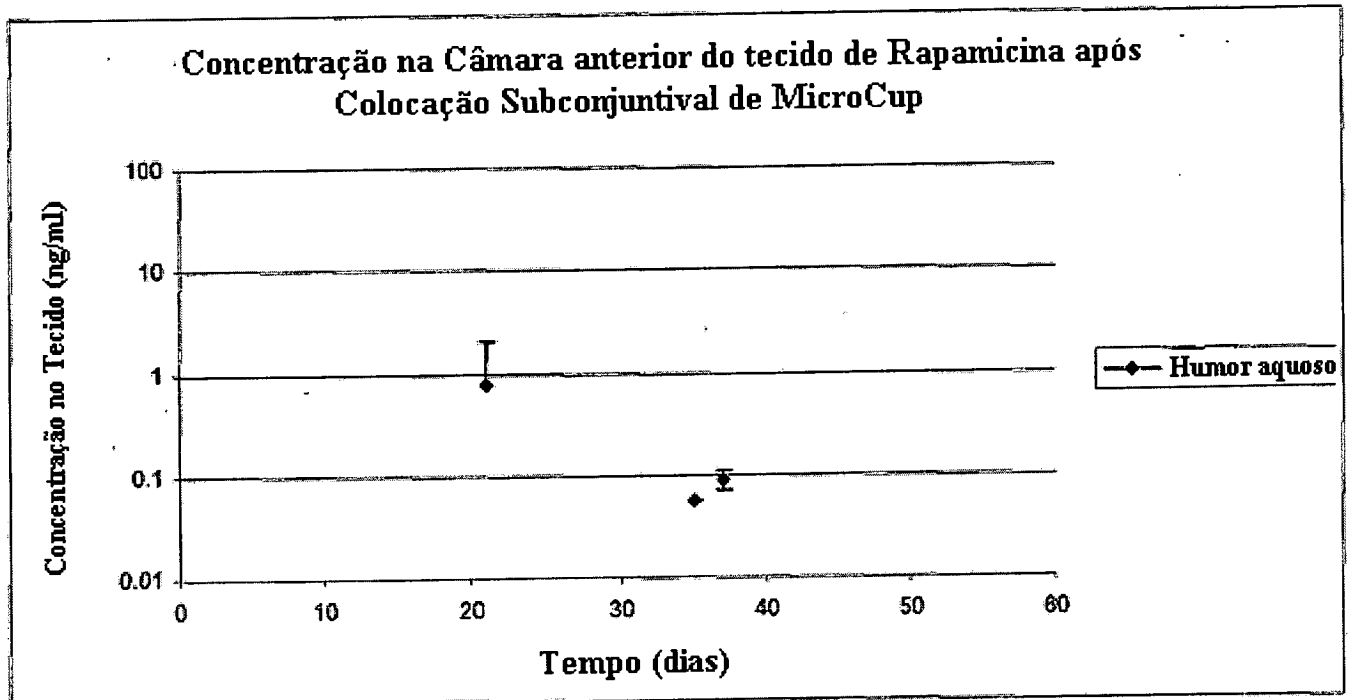


FIGURA 5

SISTEMAS DE DISTRIBUIÇÃO DE FÁRMACOS PARA TRATAMENTO DE
DOENÇAS OU CONDIÇÕES

Doenças e condições associadas aos tecidos do corpo, incluindo, mas não se limitando a, tecidos no olho, podem ser eficientemente tratadas, prevenidas, inibidas, ter o começo adiado ou a regressão causada pela administração de agentes terapêuticos àqueles tecidos. Descritos aqui estão sistemas e métodos de distribuição de droga sólida para fornecer distribuição ampliada de agentes terapêuticos para estes tecidos. Um sistema de distribuição de droga sólida pode ser colocado em um indivíduo, incluindo, mas não se limitando a colocação entre a esclera e a conjuntiva ou colocação transesclerótica. Métodos descritos podem ser utilizados para administrar rapamicina para tratar ou prevenir angiogênese, neovascularização coroidal, degeneração macular relacionada à idade ou degeneração macular úmida relacionada à idade em um indivíduo. Os dispositivos de distribuição de droga sólida podem compreender rapamicina ou outros agentes terapêuticos. Também descritos estão métodos para tratamento de doenças ou desordens oculares pela administração de um agente antiproliferativo, incluindo, mas não se limitando a, rapamicina, próximos a um dispositivo ocular.