



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

(21) **PI0709016-1 A2**



(22) Data de Depósito: 23/03/2007
(43) Data da Publicação: 21/06/2011
(RPI 2111)

(51) *Int.Cl.:*
A61K 31/436 2006.01
A61P 7/10 2006.01
A61P 9/10 2006.01
A61P 11/00 2006.01
A61P 27/02 2006.01
A61P 31/16 2006.01
A61P 43/00 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÕES E MÉTODOS PARA DOENÇAS OU CONDIÇÕES RELACIONADAS COM A PERMEABILIDADE VASCULAR**

(57) Resumo: FORMULAÇÕES E MÉTODOS PARA DOENÇAS OU CONDIÇÕES RELACIONADAS COM A PERMEABILIDADE VASCULAR. São aqui descritas formulações e métodos para tratar, inibir, prevenir, retardar o início ou causar a regressão de uma doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular.

(30) Prioridade Unionista: 23/03/2006 US 60/785,814

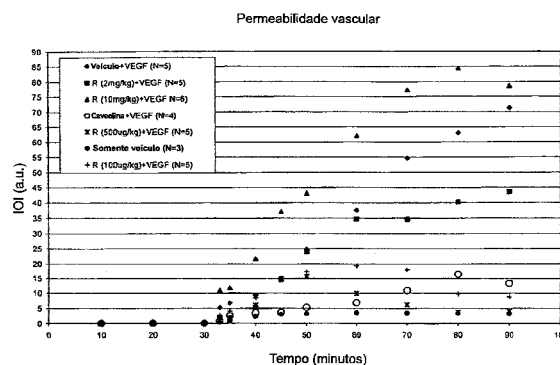
(73) Titular(es): Macusight, Inc

(72) Inventor(es): David A. Weber, David M. Kleinman, Mary Gerritsen, Thierry Nivaggioli

(74) Procurador(es): Di Blasi, Parente, S. G. & Associados S/C

(86) Pedido Internacional: PCT US2007007353 de 23/03/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/112052 de 04/10/2007



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para:

"FORMULAÇÕES E MÉTODOS PARA DOENÇAS OU CONDIÇÕES RELACIONADAS COM A PERMEABILIDADE VASCULAR".

CAMPO

5 São aqui descritas formulações e métodos para o tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão de uma doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular pela distribuição de uma formulação compreendendo um agente terapêutico para um indivíduo
10 necessitado disso, incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano. Em algumas variações, o agente terapêutico inclui compostos limos e compostos de ligação à imunofilina, incluindo, porém sem se limitar, à rapamicina (sirolimo).

15 **REFERÊNCIA CRUZADA AO PEDIDO RELACIONADO**

O presente pedido está relacionado com e reivindica prioridade do Pedido de Patente Provisório Americano No. De Série 60/785.814, intitulado "Formulations And Methods For Vascular Permeability-Related Diseases Or Conditions",
20 requerido em 23 de março de 2006, o qual é aqui incorporado por referência na sua totalidade para todos os propósitos.

ANTECEDENTES

O desenvolvimento e a maturação dos vasos sanguíneos resultam de uma complexa interação de reguladores pró- e

anti-angiogênicos. A desregulação do balanço entre esses fatores é considerada como resultando na formação de vasos sanguíneos patológicos, tais como vasos sanguíneos com permeabilidade vascular aumentada (Bergers & Benjamin, Nat. Rev. Cancer 3:401-410 (2003)). A permeabilidade vascular aumentada tem sido implicada em várias patologias; exemplos não-limitativos incluem doenças vasculares e distúrbios do olho, diabetes, câncer, hipertensão pulmonar e vários edemas.

10 Como um exemplo não-limitativo, considere o olho. O olho contém tecidos avasculares completamente e altamente vascularizados em íntima aposição. Essa anatomia especializada requer a regulação do balanço entre a quiescência vascular e o crescimento vascular (Schlingemann et al., Br. J. Ophthalmol. 81: 501-51 (1991)). Nas doenças dos olhos associadas com a angiogênese e com a permeabilidade vascular, esse delicado equilíbrio é perturbado.

20 Algumas causas principais de perda severa de visão e cegueira são distúrbios relacionados oculares, em que a vasculatura do olho é danificada ou insuficientemente regulada. Doenças relacionadas oculares com um elemento de permeabilidade vascular incluem, por exemplo, degeneração macular relacionada com o envelhecimento exsudativa,

retinopatia diabética, neovascularização da córnea, neovascularização coroidal, glaucoma neovascular, ciclite, doença de Hippel-Lindau, retinopatia da prematuridade, pterígio, histoplasiose, neovascularização da íris, edema macular, neovascularização associada com o glaucoma e semelhantes. A perda de visão pode ser causada pela permeabilidade vascular aumentada, ou a permeabilidade vascular aumentada pode estar correlacionada com um ou mais sintomas os quais prejudicam a função ocular ou, de outro modo, inconveniência ou causa desconforto no paciente. Como exemplos não-limitativos, o acúmulo de fluido no olho e na cavidade vítrea pode instigar a separação retinal, a degeneração das células sensoriais do olho, a pressão intra-ocular aumentada e a inflamação, todos os quais afetando adversamente a visão e a saúde geral do olho.

Como outro exemplo não-limitativo, existem dois tipos de retinopatia diabética. A primeira é a retinopatia não-proliferativa, a qual é um estágio inicial da doença caracterizado pela permeabilidade capilar aumentada, microaneurismas, hemorragias, exsudatos e edema. A maior parte da perda de visão durante esse estágio é devido ao acúmulo de fluido na mácula devido ao vazamento vascular. Esse acúmulo de fluido é chamado de edema macular e pode causar a redução da visão temporária ou permanente.

Períodos prolongados de vazamento vascular podem, em última instância, levar ao espessamento da membrana basal e à formação de exsudatos moles e duros. A segunda categoria de retinopatia diabética é chamada de retinopatia proliferativa e é caracterizada pela formação anormal de novos vasos, os quais crescem na superfície vítrea ou se estendem na cavidade vítrea. Esses novos vasos sanguíneos formados da retina ou coróide são geralmente permeáveis, o que permite o vazamento de fluido vascular no tecido ao redor e a formação de tecido fibroso e cicatrização. O vazamento de material da vasculatura para dentro dos tecidos oculares e a cicatrização podem levar à perda de visão.

Para muitos distúrbios oculares relacionados, incluindo edema retinal, coroidal e macular, não há opções terapêuticas eficientes atualmente disponíveis. A fotocoagulação a laser é empregada para administrar queimaduras a laser. Por exemplo, a fotocoagulação macular focal é usada para tratar áreas de vazamento vascular fora da mácula (Murphy, Amer. Family Physician 51(4): 785-796 (1995)). A retinopatia proliferativa avançada é comumente tratada com fotocoagulação dispersa ou panretinal. O tratamento a laser pode causar manchas de cegueira permanentes correspondendo às áreas tratadas. O tratamento

a laser também pode causar hemorragia persistente ou recorrente, induzir a neovascularização ou fibrose, ou aumentar o risco de separação retinal. Além disso, alguns pacientes não conseguem responder aos tratamentos a laser.

5 Tratamentos para doenças ou condições oculares e outros tipos de doenças ou condições relacionadas com permeabilidade, os quais tenham efeitos colaterais perigosos reduzidos, seriam vantajosos.

10 Outra doença ou distúrbio caracterizado pela permeabilidade vascular aumentada é a hipertensão pulmonar. Hipertensão pulmonar é um distúrbio de vaso sanguíneo raro do pulmão, no qual a pressão na artéria pulmonar (o vaso sanguíneo que sai do coração para os pulmões) se eleva acima dos níveis normais e pode se tornar um risco à vida.

15 Uma causa da hipertensão pulmonar é a hipóxia alveolar, a qual resulta da ventilação inadequada localizada dos alvéolos bem difundidos ou de uma doença generalizada na ventilação alveolar. A hipertensão pulmonar também é uma doença relacionada com a permeabilidade vascular.

20 Hipertensão pulmonar tem sido historicamente crônica e incurável com uma baixa taxa de sobrevivência. O tratamento de hipertensão pulmonar geralmente envolve o uso contínuo de oxigênio. Vasodilatadores pulmonares (por exemplo, hidralazina, bloqueadores de cálcio, óxido nitroso,

prostaciclina) não se mostraram eficazes, e o transplante de pulmão é geralmente requerido para pacientes os quais não respondem à terapia.

5 Enquanto distúrbios oculares e hipertensão pulmonar ilustrativas foram descritos acima, eles são meramente exemplos não-limitativos de alguns dos tipos de problemas os quais podem ser causados pela permeabilidade vascular aumentada. Além de doenças e distúrbios oculares e hipertensão pulmonar, a permeabilidade vascular aumentada
10 foi descoberta desempenhando um papel na fisiopatologia de uma variedade de outras doenças e distúrbios.

Apesar da prevalência de distúrbios relacionados com a permeabilidade vascular, ainda permanece uma necessidade por melhores tratamentos terapêuticos seus.

15 **RESUMO**

São aqui descritos os métodos de tratamento, inibição, prevenção, retardo do início ou regressão de uma doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular, em que o método compreende a administração de uma quantidade
20 eficaz de uma formulação compreendendo um agente terapêutico para um indivíduo necessitado disso, em que o agente terapêutico é um composto limo, ou um promedicamento, análogo, sal, éster ou derivado seu farmacologicamente aceitável.

São aqui descritos os métodos de tratamento, inibição, prevenção, retardo do início ou regressão de uma doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular, em que o método compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação compreendendo um agente terapêutico para um indivíduo necessitado disso, em que o agente terapêutico é um composto de ligação à imunofilina, ou um promedicamento, análogo, sal, éster ou derivado seu farmacologicamente aceitável.

10 Em algumas variações o agente terapêutico é um composto limo ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu.

Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto de ligação à imunofilina ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu.

15 São aqui descritos métodos de tratamento, inibição, prevenção, retardo do início ou regressão de uma doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular, em que o método compreende a administração de uma quantidade eficaz de uma formulação compreendendo um agente terapêutico para um indivíduo necessitado disso, em que o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578, TAFA-93, RAD-001, temsirolimo,

AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometilrapamicina, 7-epitrimetoxifenilrapamicina, 7-epitiometilrapamicina, 7-demetoxirrapamicina, 32-demetoxirrapamicina, 2-desmetilrapamicina, derivados de monoéster da rapamicina, 5 derivados diéster de rapamicina, 27-oxima de rapamicina análogos 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silílicos de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, 10 monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi-rapamicina e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Em algumas variações, o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT- 15 578 e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

Em algumas variações, a quantidade de agente terapêutico na formulação é equivalente a entre 20 µg e 4 mg de rapamicina.

Em algumas variações, a doença ou condição relacionada 20 com a permeabilidade vascular é selecionada do grupo consistindo de edema associado com vazamento capilar, edema associado com a permeabilidade capilar, doenças com edema como complicação, edema associado com a obstrução venosa, edema associado com a obstrução linfática, edema associado

com a doença pulmonar, edema associado com condições infecciosas, edema associado com condições inflamatórias, não-infecciosas ou auto-imunes, edema associado com condições neurológicas, edema associado com neoplasmas ou tumores, doenças associadas com doenças ou condições dermatológicas, edema associado com anormalidades genéticas, congênitas ou císticas, edema devido à exposição ambiental ou outra, edema causado por trauma ou injúria aguda, edema associado com enfarte e reperfusão isquêmica, causas diversas de edema ou edema associado com condições sistêmicas.

Em algumas variações, a doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular é selecionada do grupo consistindo de cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, falência cardíaca congestiva, filariase, falência renal, linfoedema, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, condição da tiróide, varicosite, veias varicosas, estreitamento da aorta, *cor pulmonale*, dermatite exsudativa, doença de Hodgkin, pericardite, edema pulmonar nefrogênico, tromboflebite, trombose, neoplasma, varicosidade, fístula arteriovenosa, massa de nódulo linfático, aneurisma, filariase, celulite, neoplasma, excisão cirúrgica, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, efusão pleural, pneumonite por

aspiração, edema induzido por asma, embolismo de fluido amniótico, furúnculos, carbúnculo, abscesso, erisipelas, osteomielite, gangrena gasosa, erisipelas, antraz, angina de Ludwig, infecções parasíticas, triquinose, encefalite 5 viral, AIDS, infecção por vírus de herpes simplex, infecção por vírus de herpes zoster, tuberculose (disseminada, militar, etc.), neurosífilis, doenças de príon, meningite, meningite pneumocócica, raiva, neurorretinite, exposição ao antraz, edema induzido por endotoxina, granulomatose de 10 Wegeners, síndrome de Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, esclerose múltipla, síndrome de Reiter, granuloma piogênico, vasculite, doenças desmielinizantes, hipertensão intracranial benigna, papiledema, neurite ótica, demência multi-enfarte, doença 15 de Alzheimer, doenças de deposição amilóide, edema cerebral metabólico tóxico, angiopatia amilóide cerebral, estado pós-derrame cerebral, disfunção da barreira hematoencefálica, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uso profilático na endarterectomia da carótida, edema cerebral 20 vasogênico, melanoma coroidal, mancha na pele congênita coroidal, melanoma, neuroma, epitelioma, linfangioma, mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma, condroma, angioma, angiossarcoma, edema cerebral peritumoral, hemangiomas, carcinóide, neoplasia endócrina múltipla, porfiria cutânea

tardia, penfigóide, dermatite herpetiforme, pênfigo, empitigo, eritema multiforme, dermatite exsudativa, epidermólise bolhosa, dermatite de contato, dermatite actínica, eritema tóxico, dermatomiosite, eczema, necrólise epidérmica tóxica, xeroderma pigmentoso, hidrocele, cisto dermóide, cisto ovariano, banda amniótica, fístula arteriovenosa, meningocele, hidrocéfalo, edema angioneurótico hereditário, neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau, esclerose tuberosa, nefrite aguda, edema angioneurótico, escleroderma, reações de hipersensibilidade, reações de transfusão, doença aguda das montanhas, edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema cerebral de alta altitude (HACE), edema tropical, frieiras, toxicidade a fármaco, envenenamentos, anóxia devido à inalação de fumaça, envenenamento por monóxido de carbono ou sufocação, exposição a gases nocivos, envenenamento por hera, envenenamento por carvalho, envenenamento por sumagre ou exposição a dicloroformoxima, intoxicação colinérgica, edema de terapia esteróide sistêmica, injúria cerebral induzida por etanol, edema cerebral hiponatrêmico, trauma agudo do osso, junta, tecido conjuntivo ou injúria de órgão, tratamento profilático para prevenir intumescimento em atividades atléticas ou esportivas, contusão, torcedura de ligamento torcedura de tendão, bursite, injúria das

juntas, fratura, picada de inseto, picada de cobra, mordidas de inseto, intoxicações marinhas ou envenenamento devido a esponjas, corais, anêmonas do mar, ouriço do mar, ferroadas de raia, peixe escorpião ou ferroadas de peixe geléias, exposição a substâncias irritativas ou corrosivas, 5 ulceração produzida pelo frio, queimadura, queimadura de sol, injúria elétrica, injúria cerebral traumática, injúria da medula espinal, neuropatia ótica traumática, hematoma subdural, hematoma subaracnóide, fístula cavernosa da 10 carótida, apoplexia, enfarte do miocárdio, obstrução arterial, laceração arterial, amputação da extremidade requerendo reimplante, oclusão da artéria retinal central, oclusão da artéria retinal ramificada, neuropatia ótica isquêmica anterior ou posterior, edema induzido por 15 isquemia, gota, edema angioneurótico, doença de Milroy, edema de córnea, episclerite, esclerite, efusão coroidal, edema conjuntival, separação retinal exsudativa, mau funcionamento do circuito ventriculoperitoneal, obstrução da drenagem CSF, úlcera aftosa, leucoplaquia, epiglotite, 20 edema citotóxico, edema de laringe, tosse crônica, líquen plano, pancreatite, blefarite, inchaço da pálpebra, polimiosite, choque anafilático, choque, sepsia, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), paciente de cuidado intensivo, edema cerebral induzido por revascularização

cardíaco-pulmonar, edema cerebral induzido pelo frio, edema cerebral induzido por falência hepática, oftalmia simpática, sarcoma, hemorragias retiniais de alta altitude, cegueira e trauma ocular e orbital penetrante, retinopatia hipertensiva, estrela macular, celulite orbital, enfarto coroidal, retinite pelo citomegalovírus, papilomas, queratite, dacrioadenite, canaliculite, dacriocistite, conjuntivite induzida por lente de contato, queratite intestinal, conjuntivite lígnea, pinguécua, pterígio, córnea gutata, adenomas, hemangioma capilar, hemangioma cavernoso, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, sarcoma de kaposi, coristoma, hiperplasia linfóide reativa benigna, neoplasia linfóide, terçol, cisto da glândula tarsiana (**chalazion**), tumores xantomatosos, edema de enxerto da córnea e edema da córnea associado com procedimentos refrativos e ptose.

Em algumas variações, a doença ou condição é um membro do grupo consistindo de celulite, edema da pálpebra, neoplasma, infecção por vírus herpes simplex, infecção por vírus herpes zoster, tuberculose, neurosífilis, granulomatose de Wegeners, síndrome de Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, esclerose múltipla, síndrome de Reiter, granuloma piogênico, vasculite ou doenças desmielinizantes,

papiledema, neurite ótica, doenças de deposição amilóide, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, melanoma coroidal, mancha da pele congênita coroidal, melanoma, neuroma, epitelioma, linfangioma, mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma, 5 condroma, hemangioma, Rosacea, dermatite, penfigóide, eritema multiforme, neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau ou esclerose tuberosa, reações de hipersensibilidade, toxicidade a fármaco, trauma agudo, picada de inseto, queimadura, neuropatia ótica traumática, 10 fístula cavernosa da carótida, oclusão da artéria retinal central, oclusão da artéria retinal ramificada, neuropatia ótica isquêmica anterior ou posterior ou edema induzido por isquemia, edema da córnea, episclerite, esclerite, efusão coroidal, edema conjuntival, separação retinal exsudativa, 15 mau funcionamento do circuito ventriculoperitoneal, obstrução de drenagem CSF, blefartite e inchaço da pálpebra.

São aqui descritos os métodos para tratar as doenças ou condições descritas aqui.

20 São aqui descritos os métodos para prevenir a doença ou condição.

Em algumas variações, a formulação compreendendo o agente terapêutico é colocada retalmente, vaginalmente, por infusão, intramuscularmente, intraperitonealmente, intra-

arterialmente, intratecalmente, intrabronquialmente,
intracisternamente, cutaneamente, subcutaneamente,
intradérmicamente, transdérmicamente, intravenosamente,
intracervicalmente, intra-abdominalmente,
5 intracranialmente, intra-ocularmente, periocularmente,
intrapulmonarmente, intratoracicamente, intratraquealmente,
nasalmente, bucalmente, sublingualmente, oralmente,
parenteralmente, topicamente, por implante, como parte de
um procedimento de embolização, transcutaneamente,
10 diretamente num nervo, diretamente no nervo ótico, injeção
direta na ponta do nervo ótico, transretinalmente,
transescleralmente numa área de efusão ou exsudação, ou
inalada após a nebulização ou aerossolização.

São aqui descritos os métodos de tratamento
15 compreendendo a administração de uma formulação
compreendendo uma quantidade eficaz de um composto limo
para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar
a regressão de qualquer um ou mais dentre cardiomiopatia,
cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica,
20 cardiomiopatia restritiva, falência cardíaca congestiva,
filariase, falência renal, linfedema, pré-eclâmpsia,
eclâmpsia, condição da tiróide, varicosite, veias
varicosas, estreitamento da aorta, cor pulmonale, dermatite
exsudativa, doença de Hodgkin, pericardite, edema pulmonar

nefrogênico, varicosite, fístula arteriovenosa, massa de
nódulo linfático, aneurisma, filariase, neoplasma, excisão
cirúrgica, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva
crônica, efusão pleural, pneumonite por aspiração, edema
5 induzido por asma, embolismo de fluido amniótico,
furúnculos, carbúnculo, abscesso, erisipelas, osteomielite,
gangrena gasosa, erisipelas, antraz, angina de Ludwig,
infecções parasíticas, triquinose, encefalite viral, AIDS,
infecção por vírus de herpes simplex, doenças de prion,
10 raiva, neurorretinite, exposição ao antraz, edema induzido
por endotoxina, granulomatose de Wegeners, síndrome de
Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico,
esclerose múltipla, granuloma piogênico, vasculite, doenças
desmielinizantes, hipertensão intracranial benigna,
15 demência multi-enfarte, doença de Alzheimer, doenças de
deposição amilóide, edema cerebral metabólico tóxico,
angiopatia amilóide cerebral, estado pós-derrame cerebral,
disfunção da barreira hematoencefálica, uso profilático na
endarterectomia da carótida, edema cerebral vasogênico,
20 marca na pele congênita coroidal, neuroma, epitelioma,
linfangioma, mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma,
condroma, angioma, angiossarcoma, edema cerebral
peritumoral, hemangiomas, carcinóide, neoplasia endócrina
múltipla, porfiria cutânea tardia, penfigóide, dermatite

herpetiforme, pênfigo, empitigo, eritema multiforme, dermatite exsudativa, epidermólise bolhosa, dermatite de contato, dermatite actínica, eritema tóxico, dermatomiosite, eczema, necrólise epidérmica tóxica, 5 xeroderma pigmentoso, hidrocele, cisto dermóide, cisto ovariano, banda amniótica, fístula arteriovenosa, meningocele, hidrocéfalo, edema angioneurótico hereditário, neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau, esclerose tuberosa, nefrite aguda, edema angioneurótico, 10 escleroderma, reações de hipersensibilidade, reações de transfusão, doença aguda das montanhas, edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema cerebral de alta altitude (HACE), edema tropical, frieiras, toxicidade a fármaco, envenenamentos, anóxia devido à inalação de fumaça, 15 envenenamento por monóxido de carbono ou sufocação, exposição a gases nocivos, envenenamento por hera, envenenamento por carvalho, envenenamento por sumagre ou exposição a dicloroformoxima, intoxicação colinérgica, edema de terapia esteróide sistêmica, injúria cerebral 20 induzida por etanol, edema cerebral hiponatrêmico, trauma agudo do osso, junta, tecido conjuntivo ou injúria de órgão, tratamento profilático para prevenir intumescimento em atividades atléticas ou esportivas, torcedura de ligamento ou torcedura de tendão, bursite, injúria das

juntas, fratura, picada de inseto, picada de cobra, mordidas de inseto, intoxicações marinhas ou envenenamento devido a esponjas, corais, anêmonas do mar, ouriço do mar, ferroadas de raia, peixe escorpião ou ferroadas de peixe

5 geléia, ulceração produzida pelo frio, injúria elétrica, injúria cerebral traumática, injúria da medula espinal, neuropatia ótica traumática, hematoma subdural, hematoma subaraquinóide, fístula cavernosa da carótida, apoplexia, enfarte do miocárdio, obstrução arterial, laceração

10 arterial, amputação da extremidade requerendo reimplante, gota, edema angioneurótico, doença de Milroy, edema de córnea, efusão coroidal, edema conjuntival, mau funcionamento do circuito ventriculoperitoneal, obstrução da drenagem CSF, úlcera aftosa, leucoplaquia, epiglote, edema citotóxico, edema de laringe, tosse crônica, líquen

15 plano, pancreatite, polimiosite, choque anafilático, choque, sepsia, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), paciente de cuidado intensivo, edema cerebral induzido por revascularização cardíaco-pulmonar, edema

20 cerebral induzido pelo frio, edema cerebral induzido por falência hepática, hemorragias retiniais de alta altitude, estrela macular, enfarte coroidal, retinite pelo citomegalovírus, papilomas, dacrioadenite, canaliculite, córnea gutata, adenomas, hemangioma capilar, hemangioma

cavernoso, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, coristoma, hiperplasia linfóide reativa benigna, neoplasia linfóide, edema de enxerto da córnea e edema da córnea associado com procedimentos refrativos.

5 São aqui descritos os métodos de tratamento compreendendo a administração de uma formulação compreendendo uma quantidade eficaz de um composto de ligação a imunofilina para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer um ou
10 mais de cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, falência cardíaca congestiva, filariase, falência renal, linfoedema, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, condição da tiróide, varicosite, veias varicosas, estreitamento da aorta, cor
15 pulmonale, dermatite exsudativa, doença de Hodgkin, pericardite, edema pulmonar nefrogênico, varicosite, fístula arteriovenosa, massa de nódulo linfático, aneurisma, filariase, neoplasma, excisão cirúrgica, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, efusão
20 pleural, pneumonite por aspiração, edema induzido por asma, embolismo de fluido amniótico, furúnculos, carbúnculo, abscesso, erisipelas, osteomielite, gangrena gasosa, erisipelas, antraz, angina de Ludwig, infecções parasíticas, triquinose, encefalite viral, AIDS, infecção

por vírus de herpes simplex, doenças de príon, raiva, neurorretinite, exposição ao antraz, edema induzido por endotoxina, granulomatose de Wegeners, síndrome de Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose

5 múltipla, granuloma piogênico, vasculite, doenças desmielinizantes, hipertensão intracranial benigna, demência multi-enfarte, doença de Alzheimer, doenças de deposição amilóide, edema cerebral metabólico tóxico, angiopatia amilóide cerebral, estado pós-derrame cerebral,

10 disfunção da barreira hematoencefálica, uso profilático na endarterectomia da carótida, edema cerebral vasogênico, marca na pele congênita coroidal, neuroma, epitelioma, linfangioma, mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma, condroma, angioma, angiossarcoma, edema cerebral

15 peritumoral, hemangiomas, carcinóide, neoplasia endócrina múltipla, porfiria cutânea tardia, penfigóide, dermatite herpetiforme, pênfigo, empitigo, eritema multiforme, dermatite exsudativa, epidermólise bolhosa, dermatite de contato, dermatite actínica, eritema tóxico,

20 dermatomiosite, eczema, necrólise epidérmica tóxica, xeroderma pigmentoso, hidrocele, cisto dermóide, cisto ovariano, banda amniótica, fístula arteriovenosa, meningocele, hidrocéfalo, edema angioneurótico hereditário, neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau, esclerose

tuberosa, nefrite aguda, edema angioneurótico, escleroderma, reações de hipersensibilidade, reações de transfusão, doença aguda das montanhas, edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema cerebral de alta altitude (HACE), edema tropical, frieiras, toxicidade a fármaco, 5 envenenamentos, anóxia devido à inalação de fumaça, envenenamento por monóxido de carbono ou sufocação, exposição a gases nocivos, envenenamento por hera, envenenamento por carvalho, envenenamento por sumagre ou 10 exposição a dicloroformoxima, intoxicação colinérgica, edema de terapia esteróide sistêmica, injúria cerebral induzida por etanol, edema cerebral hiponatrêmico, trauma agudo do osso, junta, tecido conjuntivo ou injúria de órgão, tratamento profilático para prevenir intumescimento 15 em atividades atléticas ou esportivas, torcedura de ligamento ou torcedura de tendão, bursite, injúria das juntas, fratura, picada de inseto, picada de cobra, mordidas de inseto, intoxicações marinhas ou envenenamento devido a esponjas, corais, anêmonas do mar, ouriço do mar, 20 ferroadada de raia, peixe escorpião ou ferroadada de peixe geléia, ulceração produzida pelo frio, injúria elétrica, injúria cerebral traumática, injúria da medula espinal, neuropatia ótica traumática, hematoma subdural, hematoma subaraquinóide, fístula cavernosa da carótida, apoplexia,

enfarte do miocárdio, obstrução arterial, laceração arterial, amputação da extremidade requerendo reimplante, gota, edema angioneurótico, doença de Milroy, edema de córnea, efusão coroidal, edema conjuntival, mau
5 funcionamento do circuito ventriculoperitoneal, obstrução da drenagem CSF, úlcera aftosa, leucoplaquia, epiglotite, edema citotóxico, edema de laringe, tosse crônica, líquen plano, pancreatite, polimiosite, choque anafilático, choque, sepsia, síndrome da aflição respiratória aguda
10 (ARDS), paciente de cuidado intensivo, edema cerebral induzido por revascularização cardíaco-pulmonar, edema cerebral induzido pelo frio, edema cerebral induzido por falência hepática, hemorragias retiniais de alta altitude, estrela macular, enfarte coroidal, retinite pelo
15 citomegalovírus, papilomas, dacrioadenite, canaliculite, córnea gutata, adenomas, hemangioma capilar, hemangioma cavernoso, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, coristoma, hiperplasia linfóide reativa benigna, neoplasia linfóide, edema de enxerto da córnea e edema da córnea
20 associado com procedimentos refrativos.

São aqui descritos os métodos de tratamento compreendendo a administração de uma formulação compreendendo uma quantidade eficaz de um agente terapêutico para tratar, prevenir, inibir, retardar o

início ou causar regressão de qualquer uma ou mais dentre cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, falência cardíaca congestiva, filariase, falência renal, linfoedema, pré-
5 eclâmpsia, eclâmpsia, condição da tiróide, varicosite, veias varicosas, estreitamento da aorta, cor pulmonale, dermatite exsudativa, doença de Hodgkin, pericardite, edema pulmonar nefrogênico, varicosite, fístula arteriovenosa, massa de nódulo linfático, aneurisma, filariase, neoplasma,
10 excisão cirúrgica, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, efusão pleural, pneumonite por aspiração, edema induzido por asma, embolismo de fluido amniótico, furúnculos, carbúnculo, abscesso, erisipelas, osteomielite, gangrena gasosa, erisipelas, antraz, angina
15 de Ludwig, infecções parasíticas, triquinose, encefalite viral, AIDS, infecção por vírus de herpes simplex, doenças de príon, raiva, neuroretinite, exposição ao antraz, edema induzido por endotoxina, granulomatose de Wegeners, síndrome de Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso
20 sistêmico, esclerose múltipla, granuloma piogênico, vasculite, doenças desmielinizantes, hipertensão intracranial benigna, demência multi-enfarte, doença de Alzheimer, doenças de deposição amilóide, edema cerebral metabólico tóxico, angiopatia amilóide cerebral, estado

pós-derrame cerebral, disfunção da barreira hematoencefálica, uso profilático na endarterectomia da carótida, edema cerebral vasogênico, marca na pele congênita coroidal, neuroma, epitelioma, linfangioma, 5 mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma, condroma, angioma, angiossarcoma, edema cerebral peritumoral, hemangiomas, carcinóide, neoplasia endócrina múltipla, porfiria cutânea tardia, penfigóide, dermatite herpetiforme, pênfigo, empitigo, eritema multiforme, dermatite exsudativa, 10 epidermólise bolhosa, dermatite de contato, dermatite actínica, eritema tóxico, dermatomiosite, eczema, necrólise epidérmica tóxica, xeroderma pigmentoso, hidrocele, cisto dermóide, cisto ovariano, banda amniótica, fístula arteriovenosa, meningocele, hidrocéfalo, edema 15 angioneurótico hereditário, neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau, esclerose tuberosa, nefrite aguda, edema angioneurótico, escleroderma, reações de hipersensibilidade, reações de transfusão, doença aguda das montanhas, edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema 20 cerebral de alta altitude (HACE), edema tropical, frieiras, toxicidade a fármaco, envenenamentos, anóxia devido à inalação de fumaça, envenenamento por monóxido de carbono ou sufocação, exposição a gases nocivos, envenenamento por hera, envenenamento por carvalho, envenenamento por

sumagre, intoxicação colinérgica, edema de terapia esteróide sistêmica, injúria cerebral induzida por etanol, edema cerebral hiponatrêmico, trauma agudo do osso, junta, tecido conjuntivo ou injúria de órgão, tratamento 5 profilático para prevenir intumescimento em atividades atléticas ou esportivas, torcedura de ligamento ou torcedura de tendão, bursite, injúria das juntas, fratura, picada de inseto, picada de cobra, mordidas de inseto, intoxicações marinhas ou envenenamento devido a esponjas, 10 corais, anêmonas do mar, ouriço do mar, ferroadas de raia, peixe escorpião ou ferroadas de peixe geléia, ulceração produzida pelo frio, injúria elétrica, injúria cerebral traumática, injúria da medula espinal, neuropatia ótica traumática, hematoma subdural, hematoma subaracnóide, 15 fístula cavernosa da carótida, apoplexia, enfarte do miocárdio, obstrução arterial, laceração arterial, amputação da extremidade requerendo reimplante, gota, edema angioneurótico, doença de Milroy, edema de córnea, efusão coroidal, edema conjuntival, mau funcionamento do circuito 20 ventriculoperitoneal, obstrução da drenagem CSF, úlcera aftosa, leucoplaquia, epiglotite, edema citotóxico, edema de laringe, tosse crônica, líquen plano, pancreatite, polimiosite, choque anafilático, choque, sepsia, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), paciente de cuidado

intensivo, edema cerebral induzido por revascularização cardíaco-pulmonar, edema cerebral induzido pelo frio, edema cerebral induzido por falência hepática, hemorragias retiniais de alta altitude, estrela macular, enfarte
5 coroidal, retinite pelo citomegalovírus, papilomas, dacrioadenite, canaliculite, córnea gutata, adenomas, hemangioma capilar, hemangioma cavernoso, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, coristoma, hiperplasia linfóide reativa benigna, neoplasia linfóide,
10 edema de enxerto da córnea e edema da córnea associado com procedimentos refrativos, em que o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578, TAFA-93, RAD-001, temsirolimo, AP23573, 7-epi-
15 rapamicina, 7-tiometilrapamicina, 7-epitrimetoxifenilrapamicina, 7-epitiometilrapamicina, 7-demetoxirrapamicina, 32-demetoxirrapamicina, 2-desmetilrapamicina, derivados de monoéster da rapamicina, derivados diéster de rapamicina, 27-oxima de rapamicina
20 análogos 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silílicos de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi-rapamicina e seus sais e ésteres

farmaceuticamente aceitáveis.

São aqui descritos os métodos para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma doença ou condição compreendendo a administração a um indivíduo
5 necessitado disso de uma quantidade antipermeabilidade eficaz de um agente terapêutico, em que a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de edema retinal, influenza, encefalite viral, neurorrenite, edema induzido por endotoxina, vasculite, edema cerebral
10 metabólico tóxico, hemangioma, doença de von Hippel Lindau, edema angioneurótico, picada de cobra, edema cerebral por alta altitude (HACE), edema pulmonar por alta altitude (HAPE), edema pulmonar associado com inalação de fumaça, edema pulmonar associado com anóxia, edema cerebral
15 hiponatrêmico, edema associado com trauma por contusão, edema cerebral após apoplexia ou injúria da cabeça com escalpo e membranas mucosas intactos e edema da córnea.

São aqui descritos métodos para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma doença ou
20 condição compreendendo a administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade antipermeabilidade eficaz de um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é administrado ao indivíduo necessitado disso numa dose não maior do que uma quantidade equivalente a 2

mg/Kg de rapamicina, e a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de edema macular diabético, edema macular cistóide, edema macular de oculsão de vaia, falência cardíaca congestiva, edema pulmonar, ARDS, edema pulmonar induzido por asma, hemangioblastoma, pênfigo, esclerose tuberosa, edema secundário a mordidas ou picadas, doença de Vogt-Koyanagi-Harada, esclerite e separação retinal exsudativa.

Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto limo ou um análogo, derivado, sal ou éster seu. Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto de ligação à imunofilina ou um análogo, derivado, sal ou éster seu. Em algumas variações, o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578, TAFA-93, RAD-001, temsirolimo, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometilrapamicina, 7-epitrimetoxifenilrapamicina, 7-epitiometilrapamicina, 7-demetoxirrapamicina, 32-demetoxirrapamicina, 2-desmetilrapamicina, derivados de monoéster da rapamicina, derivados diéster de rapamicina, 27-oxima de rapamicina análogos 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silílicos de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42,

diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi-rapamicina e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Em algumas variações, o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578 e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina ou um sal ou éster seu farmacologicamente aceitável. Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina.

10 São aqui descritos métodos em que a quantidade do agente terapêutico administrada resulta numa concentração do agente terapêutico num tecido associado com a doença ou condição não maior do que uma quantidade equivalente a 41 ng/g, não maior do que uma quantidade equivalente a 11 ng/g de rapamicina, ou não maior do que uma quantidade
15 equivalente a 7 ng/g de rapamicina.

São aqui descritos métodos em que o agente terapêutico é administrado ao indivíduo necessitado disso de uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 2 mg/Kg, 0,5 mg/Kg, 0,27mg/Kg, 0.07 mg/Kg ou 0,014 mg/Kg de rapamicina.
20

São aqui descritos métodos para tratar uma doença ou condição. São aqui descritos métodos para prevenir uma doença ou condição.

São aqui descritos métodos em que o agente terapêutico é a

rapamicina, e a rapamicina é administrada numa formulação contendo cerca de 2% p/p de rapamicina, cerca de 4% p/p de etanol e cerca de 94% p/p de PEG 400.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

5 FIGURA 1 demonstra os efeitos da antipermeabilidade vascular da rapamicina em resposta ao VEGF e vários tratamentos de controle num modelo de bolsa jugal de hêmster.

10 FIGURA 2 demonstra os efeitos da antipermeabilidade vascular da rapamicina em resposta ao PAF e vários tratamentos de controle num modelo de bolsa jugal de hêmster.

15 FIGURA 3 demonstra os efeitos da vasodilatação arterial da rapamicina num modelo de bolsa jugal de hêmster.

 FIGURA 4 demonstra os efeitos da vasodilatação arterial da rapamicina num modelo de bolsa jugal de hêmster.

DESCRIÇÃO DETALHADA

20 São aqui descritas as formulações e métodos relacionados com a distribuição de agentes terapêuticos a um indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano, e incluindo, porém sem se limitar, a um agente terapêutico o qual seja um composto limo, ou um

promedicamento, análogo, sal, éster ou derivado seu farmacologicamente aceitável. As formulações aqui descritas podem ser usadas para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão de doenças ou condições relacionadas com a permeabilidade vascular incluindo, porém sem se limitar, a doenças ou condições relacionadas com edema ou permeabilidade aqui descritas. Em algumas variações, as formulações e métodos são usados para o tratamento das doenças ou condições anteriormente mencionadas.

São aqui descritos (1) os agentes terapêuticos que podem ser distribuídos a um indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano, (2) doenças e condições que podem ser tratadas, inibidas, ter o início retardado ou regredidas causado pela distribuição dos agentes terapêuticos, (3) formulações que podem ser usadas para distribuir os agentes terapêuticos, (4) métodos de tratamento, (5) doses e níveis teciduais, (6) vias de administração, (7) métodos de preparação e (8) distribuição prolongada de agentes terapêuticos incluindo, porém sem se limitar, à rapamicina.

Agentes terapêuticos

Agentes terapêuticos que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, aos compostos que agem pela

ligação a membros da família da imunofilina de proteínas celulares. Tais compostos são conhecidos como "compostos de ligação à imunofilina". Compostos de ligação à imunofilina incluem, porém não estão limitados, à família "limo" dos compostos. Exemplos de compostos limo que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, a sirolimo (rapamicina) e seu análogo solúvel em água SDZ-RAD (Novartis), Tafa-93 (Isotechnika), tacrolimo, everolimo, RAD-001 (Novartis), pimecrolimo, temsirolimo, CCI-779 (Wyeth), AP23841 (Ariad), AP23573 (Ariad) e ABT-578 (Abbott Laboratories). Análogos e derivados do composto limo que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, aos compostos descritos nas Patentes Americanas 5.527.907; 6.376.517; e 6.329.386, e no Pedido de Patente Americana No. 09/950.307, cada uma das quais sendo aqui incorporadas por referência nas suas totalidades. Agentes terapêuticos também incluem análogos, promedicamentos, sais, derivados e ésteres de compostos limo.

Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto limo. Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto de ligação à imunofilina. Em algumas variações, o agente terapêutico é um inibidor mTOR ou um análogo, derivado, sal, éster ou promedicamento seu (por exemplo, Tafa93).

Em algumas variações, o agente terapêutico é uma ciclofilina ou uma proteína de ligação a FK-506 (FKBP).

Os termos rapamicina, rapa e sirolimo são usados aqui intercambiavelmente.

5 Outros derivados da rapamicina que podem ser usados incluem, sem limitação, 7-epi-rapamicina, 7-tiometilrapamicina, 7-epitrimetoxifenilrapamicina, 7-epitiometilrapamicina, 7-demetoxirrapamicina, 32-demetoxirrapamicina, 2-desmetilrapamicina, derivados de
10 mono- e diéster da rapamicina, 27-oxima de rapamicina; análogo 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silílicos de rapamicina; arilsulfonatos e sulfamatos de rapamicina, monoésteres e diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi-rapamicina e
15 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 et al., "Rapamycin (AY-22.989), A New Antifungal
20 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 (1983); e Paiva et al., "Incorporation Of Acetate,

Propionate, And Methionine Into Rapamycin By *Streptomyces hygroscopicus*" J Nat Prod 54: 167-177 (1991), WO 92/05179, EP 467606, Caufield et al., "Hydrogenated Rapamycin Derivatives" Patente Americana No. 5.023.262; Kao et al., 5 "Bicyclic Rapamycins" Patente Americana No. 5.120.725; Kao et al., "Rapamycin Dimers" Patente Americana No. 5.120.727; Failli et al., "Silyl Ethers Of Rapamycin" Patente Americana No. 5.120.842; Failli et al., "Rapamycin 42-Sulfonates And 42-(N-carboalkoxy) Sulfamates Useful As 10 Immunosuppressive Agents" Patente Americana 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); 15 e Hayward et al, "Total Synthesis Of Rapamycin Via A Novel Titanium-Mediated Aldol Macrocyclization Reaction" J. Am. Chem. Soc, 115: 9345-9346 (1993), cada um dos quais aqui incorporado por referência na sua totalidade.

A família limo dos compostos pode ser usada nas 20 formulações e métodos para o tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão das doenças e condições aqui descritas.

Outros agentes terapêuticos que podem ser usados incluem aqueles descritos nas seguintes patentes e

publicações, os conteúdos de cada um dos quais sendo aqui incorporado por referência na sua totalidade: Publicação PCT WO 2004/027027, publicada em 1º de abril de 2004, intitulada Method of inhibiting choroidal
5 neovascularization, assigned to Trustees da Universidade da Pensilvânia; Número de Patente Americana 5.387.589, requerida em 7 e fevereiro de 1995, intitulada Method of Treating Ocular Inflammation, com o inventor Prasad Kulkami, atribuída à Fundação de Pesquisa da Universidade
10 de Louisville; número de Patente Americana 6.376.517, requerida em 23 de abril de 2003, intitulada Pipecolic acid derivatives for vision and memory disorders, atribuída a GPI NIL Holdings, Inc; Patente Americana No. 5.100.899; Patente Americana No. 4.316.885, Patente Americana No.
15 4.650.803; Publicação US 2005/0032826, Patente Americana No. 6.890.546 e publicação PCT WO 99/22722.

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

Os agentes terapêuticos também podem ser usados
20 juntamente com outros agentes e terapias terapêuticas incluindo, porém sem se limitar, a agentes e terapias úteis para o tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão das doenças ou condições aqui descritas.

Doenças ou condições que podem ser tratadas, prevenidas,

inibidas, ter o início retardado ou regredidas

São aqui descritos exemplos não-limitativos de doenças ou condições que podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o início retardado ou regredidas usando as formulações e métodos aqui descritos. Em algumas variações, as doenças ou condições são tratadas usando uma ou mais das formulações ou métodos aqui descritos. Em algumas variações, as doenças ou condições são prevenidas usando uma ou mais das formulações ou métodos aqui descritos. Em algumas variações, as doenças ou condições são inibidas usando uma ou mais das formulações ou métodos aqui descritos. Em algumas variações, o início das doenças ou condições é retardado usando uma ou mais das formulações ou métodos aqui descritos. Em algumas variações, a regressão das doenças ou condições é causada usando uma ou mais das formulações ou métodos aqui descritos. Em algumas variações, uma doença ou condição num indivíduo é tratada, prevenida, inibida, tem o início retardado ou regride devido à administração a um indivíduo necessitado disso de uma formulação compreendendo uma quantidade terapêuticamente eficaz de um ou mais agentes terapêuticos aqui descritos. A não ser que o contexto diga o contrário, os indivíduos nos quais todos os métodos de tratamento podem ser efetuados incluem, porém não estão limitados, a

indivíduos humanos.

Geralmente, quaisquer doenças ou condições relacionadas com a permeabilidade vascular suscetíveis ao tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão usando as formulações e métodos aqui descritos 5 podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o início retardado ou regredidas usando as formulações e métodos aqui descritos. Em algumas variações, a doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular é uma doença ou 10 condição ocular.

Geralmente, quaisquer doenças ou condições relacionadas com a susceptibilidade da vasodilatação ao tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão usando as formulações e métodos aqui descritos 15 podem ser tratadas, prevenidas, inibidas, ter o início retardado ou regredidas usando as formulações e métodos aqui descritos. Em algumas variações, as doenças ou condições relacionadas com a vasodilatação são doenças ou condições relacionadas com a permeabilidade. Em algumas 20 variações, a doença ou condição relacionada com a vasodilatação é uma doença ou condição ocular.

Em algumas variações, as doenças ou condições relacionadas com a permeabilidade são doenças ou condições relacionadas com edema. Em algumas variações, a doença ou

condição relacionada com edema é uma doença ou condição ocular.

Em algumas variações, as formulações aqui descritas são usadas para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou regredir uma ou mais de uma doença ou distúrbio associado com a permeabilidade vascular. Em algumas variações, as formulações aqui descritas são usadas para tratar um ou mais dentre edema associado com vazamento capilar, doenças com edema como complicação, edema associado com disfunção celular endotelial, edema associado com obstrução venosa, edema associado com obstrução linfática, edema associado com doença pulmonar, edema associado com condições infecciosas, edema associado com condições inflamatórias, não-infecciosas ou auto-imunes, edema associado com condições neurológicas, edema associado com neoplasmas ou tumores (benigno ou maligno, sólido ou não-sólido, doenças com associações ou descobertas dermatológicas, edema associado com anormalidades genéticas, congênitas ou císticas, edema devido ao ambiente, edema causado por injúria, edema associado com enfarte e reperfusão isquêmica, causas variadas de edema ou edema associado com condições sistêmicas. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema associado com neoplasmas.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado com vazamento capilar. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema associado com vazamento capilar é qualquer um ou mais dentre cardiomiopatia, cardiomiopatia hipertrófica, cardiomiopatia restritiva, falência cardíaca congestiva, filariase, falência renal, linfoedema, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, condição da tiróide, varicosidade ou veias varicosas. Em algumas variações, os métodos das formulações aqui descritas são usados para tratar a falência cardíaca congestiva.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema como uma complicação. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema como uma complicação é qualquer um ou mais dentre estreitamento da aorta, cor pulmonale, dermatite exsudativa, doença de Hodgkin, pericardite ou edema pulmonar nefrogênico.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir,

retardar o início ou causar regressão de uma ou mais
doenças ou condições associadas com edema correlacionado
com obstrução venosa. Em algumas variações, a doença ou
condição associada com edema correlacionado com obstrução
5 venosa é qualquer uma ou mais dentre tromboflebite,
trombose, neoplasma, varicosidade, veias varicosas, fístula
arteriovenosa, massa de nódulo linfático ou aneurisma.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui
descritos são usados para tratar, prevenir, inibir,
10 retardar o início ou causar regressão de uma ou mais
doenças ou condições associadas com edema correlacionado
com obstrução linfática. Em algumas variações, a doença ou
condição associada com edema correlacionado com obstrução
linfática é filariase, celulite, neoplasma ou excisão
15 cirúrgica. Em algumas variações, os métodos ou formulações
aqui descritos são usados para tratar celulite.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui
descritos são usados para tratar, prevenir, inibir,
retardar o início ou causar regressão de uma ou mais
20 doenças ou condições associadas com edema correlacionado
com doença pulmonar. Em algumas variações, a doença ou
condição associada com edema correlacionado com doença
pulmonar é edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva
crônica, efusão pleural, pneumonite por aspiração, edema

induzido por asma ou embolismo com fluido amniótico. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema pulmonar. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são
5 usados para tratar edema pulmonar induzido por asma.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado
10 com doenças ou condições infecciosas. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com doenças ou condições infecciosas é furúnculos, carbúnculo, abscesso, erisipelas, osteomielite, gangrena gasosa, erisipelas, antraz, angina de Ludwig, infecções
15 parasíticas, triquinose, encefalite viral, AIDS, infecção por vírus de herpes simplex, infecção por vírus de herpes zoster, tuberculose (disseminada, militar, etc.), neurosífilis, doenças de príon, meningite, meningite pneumocócica, raiva, neurorretinite, exposição ao antraz ou
20 edema induzido por endotoxina. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar encefalite viral. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar infecção por vírus de herpes simplex. Em algumas variações,

os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar infecção por vírus de herpes zoster. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar tuberculose. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neurosífilis. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neurorretinite. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema induzido por endotoxina.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado com doenças ou condições inflamatórias, não-infecciosas ou auto-imunes. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com doenças ou condições inflamatórias, não-infecciosas ou auto-imunes é a granulomatose de Wegeners, síndrome de Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, sarcoidose, esclerose múltipla, síndrome de Reiter, granuloma piogênico, vasculite ou doenças desmielinizantes. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar a síndrome de Reiter. Em algumas

variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar granuloma piogênico. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar lúpus eritematoso sistêmico. Em algumas 5 variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar escleroderma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar sarcoidose. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar 10 granulomatose de Wegeners. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar esclerose múltipla. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar vasculite. Em algumas variações, os métodos ou formulações 15 aqui descritos são usados para tratar doença desmielinizante. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema cerebral metabólico tóxico. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para 20 tratar artrite. Em algumas variações, a artrite é artrite reumatóide. Em algumas variações, a artrite é osteoartrite. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar síndrome do túnel de carpo.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado com uma condição ou doença neurológica. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com uma doença ou condição neurológica é hipertensão intracranial benigna, papiledema, neurite ótica, demência multi-enfarte, doença de Alzheimer, doenças de deposição amilóide, edema cerebral metabólico tóxico, angiopatia amilóide cerebral (também conhecida como angiopatia congofílica ou amiloidose cerebrovascular), estado pós-derrame cerebral, disfunção da barreira hematoencefálica, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, uso profilático na endarterectomia da carótida ou edema cerebral vasogênico. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar papiledema. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neurite ótica. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar doenças de deposição amilóide. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui

descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado com neoplasma ou tumor benigno ou maligno, sólido ou não-sólido. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com neoplasma ou tumor benigno ou maligno, sólido ou não-sólido é melanoma coroidal, marca na pele congênita coroidal, melanoma, neuroma, epitelioma, linfangioma, mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma, condroma, angioma, angiossarcoma, edema cerebral peritumoral, hemangiomas, carcinóide, neoplasia endócrina múltipla. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar melanoma coroidal. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar marca na pele congênita coroidal. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar melanoma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neuroma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar epitelioma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar linfangioma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para

tratar mixoma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar fibroma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar fibromioma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar osteoma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar condroma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar hemangioma. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar hemangioblastoma.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com uma doença ou distúrbio dermatológico. Em algumas variações, a doença ou condição associada com o edema correlacionado com uma doença ou distúrbio dermatológico é porfiria cutânea tardia, penfigóide, dermatite herpetiforme, pênfigo, empitigo, eritema multiforme, dermatite exsudativa, epidermólise bolhosa, dermatite de contato, dermatite actínica, eritema tóxico, dermatomiosite, eczema ou necrólise epidérmica tóxica. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar dermatite. Em algumas

variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar pênfigo. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar eritema multiforme.

5 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com uma anormalidade genética, congênita ou cística. Em algumas variações, a
10 doença ou condição associada com edema correlacionado com uma anormalidade genética, congênita ou cística é xeroderma pigmentoso, hidrocele, cisto dermóide, cisto ovariano, banda amniótica, fístula arteriovenosa, meningocele, hidrocéfalo, edema angioneurótico hereditário,
15 neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau ou esclerose tuberosa. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neurofibromatose. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar a doença de Von Hippel Lindau. Em
20 algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar esclerose tuberosa.

 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais

doenças ou condições associadas com a permeabilidade capilar aumentada. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com uma permeabilidade capilar aumentada é nefrite aguda, edema angioneurótico, escleroderma, reações de hipersensibilidade ou reações de transfusão. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar reações de hipersensibilidade. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema angioneurótico.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado com uma exposição ambiental ou outra. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com uma exposição ambiental ou outra é doença aguda das montanhas, edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema cerebral de alta altitude (HACE), edema tropical, frieiras, toxicidade a fármaco, envenenamentos, anóxia (a título de exemplo não-limitativo, inalação de fumaça, envenenamento com monóxido de carbono, sufocação, etc.), exposição a gases nocivos, envenenamento por hera, envenenamento por carvalho, envenenamento por sumagre ou exposição a

dicloroformoxima, intoxicação colinérgica, edema de terapia esteróide sistêmica, injúria cerebral induzida por etanol ou edema cerebral hiponatrêmico. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para 5 tratar toxicidade a fármaco. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema pulmonar de alta altitude (HAPE). Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema cerebral de alta altitude (HACE). 10 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema pulmonar associado com anóxia. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema pulmonar associado com inalação de fumaça. Em algumas variações, os 15 métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema cerebral hiponatrêmico.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais 20 doenças ou condições associadas com edema correlacionado com trauma ou injúria. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com trauma ou injúria é trauma agudo (a título de exemplo não limitativo, do osso, junta, tecido conjuntivo ou injúria de órgão),

tratamento profilático para prevenir intumescimento em atividades atléticas ou esportivas, contusão, pisadura, torcedura de ligamento ou torcedura de tendão, bursite, injúria das juntas, fratura, picada de inseto, picada de cobra, intoxicações marinhas ou envenenamento (a título de exemplo não-limitativo, de esponjas, corais, anêmonas do mar, ouriço do mar, ferroadas de raia, peixe escorpião, ferroadas de peixe geléia, etc.), exposição a substâncias irritativas ou corrosivas, ulceração produzida pelo frio, queimadura, queimadura de sol, injúria elétrica, injúria cerebral traumática, injúria da medula espinal, neuropatia ótica traumática, hematoma subdural, hematoma subaraquinóide ou fístula cavernosa da carótida. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar trauma agudo. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema secundário a mordidas ou picadas. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema associado com trauma por agulha. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar picada de inseto. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos podem ser usados para tratar picadas de cobra. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são

usados para tratar queimadura. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neuropatia ótica traumática. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para

5 tratar fístula cavernosa da carótida.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema correlacionado

10 com enfarte ou reperfusão isquêmica. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema correlacionado com enfarte ou reperfusão isquêmica é apoplexia, enfarte do miocárdio, obstrução arterial, laceração arterial, amputação da extremidade requerendo reimplante, oclusão da

15 artéria retinal central, oclusão da artéria retinal ramificada, neuropatia ótica isquêmica anterior ou posterior ou edema induzido por isquemia. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar oclusão da artéria retinal central. Em

20 algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar oclusão da artéria retinal ramificada. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar neuropatia ótica isquêmica posterior ou anterior. Em algumas variações, os

métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema induzido por isquemia.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, 5 retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema devido a uma ou mais causas variadas. Em algumas variações, a doença ou condição associada com edema devido a uma ou mais causas variadas é gota, edema angioneurótico, doença de Milroy, 10 edema de córnea, episcerite, esclerite, efusão coroidal, edema conjuntival, separação retinal exsudativa, mau funcionamento do circuito ventriculoperitoneal, obstrução da drenagem CSF, úlcera aftosa, leucoplaquia, epiglote, edema citotóxico, edema de laringe, tosse crônica, líquen 15 plano, pancreatite, blefartite, inchaço da pálpebra ou polimiosite. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema de pálpebra. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema de córnea. Em 20 algumas variações, a edema de córnea é edema de córnea crônica. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar episcerite. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar esclerite. Em algumas variações, os

métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar efusão coroidal. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema conjuntival. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar separação 5 retinal exsudativa. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar mau funcionamento do circuito ventriculoperitoneal. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar blefarite. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar inchaço da pálpebra. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar obstrução da drenagem CSF.

10

15 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais doenças ou condições associadas com edema devido a uma ou mais doenças ou condições sistêmicas. Em algumas variações,

20 a doença ou condição associada com edema devido a uma ou mais doenças ou condições sistêmicas é choque anafilático, choque, sepsia, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), paciente de cuidado intensivo, edema cerebral induzido por revascularização cardíaco-pulmonar, edema

cerebral induzido pelo frio ou edema cerebral induzido por falência hepática. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS). Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema cerebral após apoplexia. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar edema cerebral após injúria do crânio (**closed head**). Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de influenza. Em algumas variações, o influenza é influenza de pássaro. Em algumas variações, o influenza é influenza A, influenza B ou influenza C. Em algumas variações, o influenza é influenza A (H3), influenza A (H1), (H1N2), influenza A (H3N2), influenza A/Panamá/2007/99 (H3N2), influenza A/Fujian/411/2002 (H3N2) ou influenza A (H5N1). Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de edema macular. Em algumas variações, o edema macular é edema macular diabético. Em algumas variações, o edema macular é edema macular de oclusão de veia. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui

descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de edema macular cistóide.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui
5 descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão e oclusão arterial da retina. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão da oclusão da veia da
10 retina.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão a oclusão a artéria retinal central. Em algumas variações, os métodos ou
15 formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão da oclusão da veia retinal central.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir,
20 retardar o início ou causar regressão da oclusão da artéria retinal ramificada. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão da oclusão da veia retinal ramificada.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão da separação retinal exsudativa.

5 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de edema retinal associado com a neovascularização coroidal.

10 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão da efusão coroidal.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão da oftalmia simpática, sarcoma, hemorragias retinais de alta altitude, cegueira e trauma ocular e orbital penetrante, retinopatia hipertensiva, estrela macular, celulite orbital, enfarto coroidal, angite de ramificação por congelamento, doença da célula foiciforme, papilomas, queratite, dacrioadenite, 15 canaliculite, dacriocistite, conjuntivite induzida por lente de contato, queratite intersticial, conjuntivite lígnea, pinguécua, pterígio, córnea gutata, adenomas, hemangioma capilar, hemangioma cavernoso, 20 hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, sarcoma de kaposi,

coristoma, hiperplasia linfóide reativa benigna, neoplasia linfóide, terçol, cisto da glândula tarsiana, tumores xantomatosos, edema de enxerto da córnea, edema da córnea associado com procedimentos refrativos e ptose.

5 Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de degeneração macular relacionada com a idade (por exemplo, degeneração macular relacionada com a idade úmida ou degeneração
10 macular relacionada com a idade seca para úmida), retinopatia diabética, retinopatia da prematuridade, oclusão da veia retinal central, oclusão da veia retinal ramificada ou uveíte.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui
15 descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de edema macular (por exemplo, edema macular diabético, edema macular cistóide ou edema macular de oclusão de veia), edema retinal (por exemplo, edema retinal associado com a neovascularização
20 coroidal), influenza incluindo influenza de ave, falência cardíaca congestiva, edema pulmonar, ARDS, edema pulmonar induzido por asma, encefalite viral, neurorretinite, edema induzido por endotoxina, vasculite, edema cerebral metabólico tóxico, doença de Vogt-Koyanagi-Harada,

hemangiomas, hemangioblastoma, pênfigo; doença de von Hippel Lindau, esclerose tuberosa, edema angioneurótico, picada de cobra, edema cerebral de alta altitude (HACE), edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema pulmonar associado com inalação de fumaça, edema pulmonar associado com anóxia, edema cerebral hiponatrêmico, edema associado com trauma por contusão, edema secundário a mordidas ou picadas, edema cerebral após apoplexia ou injúria do crânio, separação retinal exsudativa, edema da córnea (por exemplo, edema da cornea crônico) ou esclerite.

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de edema macular, edema retinal (por exemplo, edema retinal associado com a neovascularização coroidal), influenza incluindo influenza de ave, encefalite viral, neurorretinite, edema induzido por endotoxina, vasculite, edema cerebral metabólico tóxico, hemangioma, edema angioneurótico, picada de cobra, edema cerebral de alta altitude (HACE), edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema cerebral hiponatrêmico, edema associado com trauma por contusão, edema cerebral após apoplexia ou injúria do crânio ou edema da cornea (por exemplo, edema da córnea crônico).

Em algumas variações, os métodos das formulações aqui

descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de edema macular, edema retinal, doença de Vogt-Koyanagi-Harada, doença de von Hippel Lindau, separação retinal (por exemplo, 5 separação retinal exsudativa) ou edema de córnea (por exemplo edema de córnea crônico).

Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de hipertensão devido 10 a vasodilatação periférica. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de estenose aórtica. Em algumas variações, os métodos ou formulações aqui descritos são usados para 15 tratar uma doença ou distúrbio relacionado com a permeabilidade, a qual é prejudicial a um indivíduo com estenose aórtica.

Em algumas variações, qualquer uma ou mais de uma das formulações aqui descritas compreendendo qualquer um ou 20 mais dos agentes terapêuticos aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer doença ou distúrbio relacionado com a permeabilidade vascular incluindo, porém sem se limitar, a doenças ou distúrbios relacionados com a permeabilidade

vascular aqui descritos.

Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas compreendendo qualquer um ou mais dos agentes terapêuticos aqui descritos são usados para tratar, 5 prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer doença ou distúrbio relacionado com vasodilatação incluindo, porém sem se limitar, àquelas doenças ou distúrbios relacionados com a permeabilidade vascular aqui descritos.

10 Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações descritas na US 60/772.018, requerida em 9/2/2006, intitulada STABLE FORMULATIONS AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE, US 11/386.290, requerida em 21/3/2006 com o número do sumário do procurador 57796-20005.00, 15 intitulada DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 11/351.844, requerida em 9/2/2006, intitulada FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT, número do sumário do procurador 57796-20002.00; US 11/351.761, requerido em 9/2/2006, número do sumário do procurador 20 57796-20004.00, intitulada LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 11/386.290, requerida em 21/3/2006, com o número de sumário do procurador 57796-20005.00, intitulada DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS, e US 2005/0064010

são usadas para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer doença ou distúrbio relacionado com permeabilidade vascular incluindo, porém sem se limitar, àquelas doenças ou distúrbios relacionados com a permeabilidade vascular aqui descritos.

Em algumas variações, qualquer um ou mais dos agentes terapêuticos aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer doença ou distúrbio relacionado com permeabilidade vascular, exceto aquelas doenças ou distúrbios relacionados co a permeabilidade vascular descritos na Publicação PCT WO 04/027027, Patente Americana No. 6.376.517, número de publicação americana 2005/0064010 ou Patente Americana No. 5.387.589, os conteúdos de cada uma das quais sendo por meio disto incorporados por referência na sua totalidade.

Em algumas variações, qualquer um ou mais dos agentes terapêuticos aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer doença ou distúrbio relacionado com permeabilidade vascular, exceto aquelas doenças ou distúrbios relacionados com a permeabilidade vascular descritos na Publicação PCT WO 04/027027, Patente Americana No. 6.376.517 ou Patente Americana No. 5.387.589.

Em algumas variações, qualquer um ou mais dos agentes

terapêuticos ou formulações aqui descritos são usados para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de qualquer uma ou mais dentre cardiomiopatia, cardiomiopatia dilatada, cardiomiopatia hipertrófica, 5 cardiomiopatia restritiva, falência cardíaca congestiva, filariase, falência renal, linfoedema, pré-eclâmpsia, eclâmpsia, condição da tiróide, varicosite, veias varicosas, estreitamento da aorta, cor pulmonale, dermatite exsudativa, doença de Hodgkin, pericardite, edema pulmonar 10 nefrogênico, varicosidade, fístula arteriovenosa, massa de nódulo linfático, aneurisma, filariase, neoplasma, excisão cirúrgica, edema pulmonar, doença pulmonar obstrutiva crônica, efusão pleural, pneumonite por aspiração, edema induzido por asma, embolismo de fluido amniótico, 15 furúnculos, carbúnculo, abscesso, erisipelas, osteomielite, gangrena gasosa, erisipelas, antraz, angina de Ludwig, infecções parasíticas, triquinose, encefalite viral, AIDS, infecção por vírus de herpes simplex, doenças de príon, raiva, neurorretinite, exposição ao antraz, edema induzido 20 por endotoxina, granulomatose de Wegeners, síndrome de Sjogren, escleroderma, lúpus eritematoso sistêmico, esclerose múltipla, granuloma piogênico, vasculite, doenças desmielinizantes, hipertensão intracranial benigna, demência multi-enfarte, doença de Alzheimer, doenças de

deposição amilóide, edema cerebral metabólico tóxico, angiopatia amilóide cerebral, estado pós-derrame cerebral, disfunção da barreira hematoencefálica, uso profilático na endarterectomia da carótida, edema cerebral vasogênico, 5 marca na pele congênita coroidal, neuroma, epiteloma, linfangioma, mixoma, fibroma, fibromioma, osteoma, condroma, angioma, angiossarcoma, edema cerebral peritumoral, hemangiomas, carcinóide, neoplasia endócrina múltipla, porfiria cutânea tardia, penfigóide, dermatite 10 herpetiforme, pênfigo, empitigo, eritema multiforme, dermatite exsudativa, epidermólise bolhosa, dermatite de contato, dermatite actínica, eritema tóxico, dermatomiosite, eczema, necrólise epidérmica tóxica, xeroderma pigmentoso, hidrocele, cisto dermóide, cisto 15 ovariano, banda amniótica, fístula arteriovenosa, meningocele, hidrocéfalo, edema angioneurótico hereditário, neurofibromatose, doença de Von Hippel Lindau, esclerose tuberosa, nefrite aguda, edema angioneurótico, escleroderma, reações de hipersensibilidade, reações de 20 transfusão, doença aguda das montanhas, edema pulmonar de alta altitude (HAPE), edema cerebral de alta altitude (HACE), edema tropical, frieiras, toxicidade a fármaco, envenenamentos, anóxia devido à inalação de fumaça, envenenamento por monóxido de carbono ou sufocação,

exposição a gases nocivos, envenenamento por hera, envenenamento por carvalho, envenenamento por sumagre ou exposição a dicloroformoxima, intoxicação colinérgica, edema de terapia esteróide sistêmica, injúria cerebral 5 induzida por etanol, edema cerebral hiponatrêmico, trauma agudo do osso, junta, tecido conjuntivo ou injúria de órgão, tratamento profilático para prevenir intumescimento em atividades atléticas ou esportivas, torcedura de ligamento ou torcedura de tendão, bursite, injúria das 10 juntas, fratura, picada de inseto, picada de cobra, intoxicações marinhas ou envenenamento devido a esponjas, corais, anêmonas do mar, ouriço do mar, ferroadada de raia, peixe escorpião ou ferroadada de peixe geléia, ulceração produzida pelo frio, injúria elétrica, injúria cerebral 15 traumática, injúria da medula espinal, neuropatia ótica traumática, hematoma subdural, hematoma subaraquinóide, fístula cavernosa da carótida, apoplexia, enfarte do miocárdio, obstrução arterial, laceração arterial, amputação da extremidade requerendo reimplante, gota, edema 20 angioneurótico, doença de Milroy, edema de córnea, efusão coroidal, edema conjuntival, mau funcionamento do circuito ventriculoperitoneal, obstrução da drenagem CSF, úlcera aftosa, leucoplaquia, epiglotite, edema citotóxico, edema de laringe, tosse crônica, líquen planus, pancreatite,

polimiosite, choque anafilático, choque, sepsia, síndrome da aflição respiratória aguda (ARDS), paciente de cuidado intensivo, edema cerebral induzido por revascularização cardíaco-pulmonar, edema cerebral induzido pelo frio, edema cerebral induzido por falência hepática, hemorragias 5 retiniais de alta altitude, estrela macular, celulite orbital, enfarto coroidal, angiite de ramificação congelada, papilomas, dacrioadenite, canaliculite, córnea gutata, adenomas, hemangioma capilar, hemangioma cavernoso, 10 hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, coristoma, hiperplasia linfóide reativa benigna, neoplasia linfóide, edema de enxerto da córnea, edema da córnea associado com procedimentos refrativos, artrite (por exemplo, artrite reumatóide ou osteoartrite) e síndrome do túnel de carpo.

15 **Formulações**

De um modo mais geral, as formulações aqui descritas compreendem qualquer um ou mais dos agentes terapêuticos aqui descritos e podem, geralmente, ser de qualquer tipo que seja capaz de distribuir o agente terapêutico para 20 tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas. Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto limo, ou um promedicamento, análogo, sal, éster ou derivado farmacêuticamente aceitável seu.

Em algumas variações, qualquer uma das formulações aqui descritas é administrada em vários locais num período de tempo, incluindo sem limitação dentro de uma hora uma em relação à outra. Sem estar ligado à teoria, acredita-se que tais múltiplas administrações, incluindo porém sem se limitar a múltiplas injeções, permitem que uma dose total maior seja administrada ao tecido ao invés de uma única dose devido a uma capacidade potencialmente limitado do tecido local de absorver um volume ou quantidade maior. Em algumas variações, qualquer uma das formulações aqui descritas é administrada em uma ou mais vezes.

Em algumas variações a formulação é uma formulação sólida, uma formulação líquida, um sistema de distribuição de fármacos ou uma formulação associada, distribuída por ou administrada próxima a um dispositivo.

Em algumas variações, a formulação é uma formulação de nanopartícula. Em algumas variações, a formulação de nanopartícula é feita por moagem.

Em algumas variações, a formulação é uma formulação estável de rapamicina preparada ou preparável por um método descrito na US 60/772.018, requerida em 9/2/2006, intitulada STABLE FORMULATIONS AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE.

Formulações sólidas

Em algumas variações, as formulações aqui descritas são formulações sólidas. AS formulações sólidas podem ser formuladas para várias vias de administração incluindo, porém sem se limitar, à distribuição por qualquer via de administração aqui descrita incluindo, porém sem se limitar, a implante ou distribuição oral. Exemplos não-limitativos de formas de dosagem sólidas incluem formulações de liberação controlada ou sustentada, formulações sólidas revestidas ou não-revestidas, wafers, filmes partículas, micropartículas, nanopartículas, pérolas, formulações baseadas em difusão, formulações baseadas em degradação, formulações com um reservatório, formulações mastigáveis, formulações que se desintegram rapidamente, formulações bucais e formulações baseadas em polímeros.

Em algumas variações, o agente terapêutico é administrado como uma formulação sólida incluindo, porém sem se limitar, a uma formulação sólida consistindo essencialmente do fármaco puro (por exemplo, cerca de 99% p/p).

Exemplos não-limitativos de sistemas de distribuição de fármacos sólidos que podem ser usados nos métodos aqui descritos são encontrados na US 60/664.119, requerida em 21/3/2005, número do resumo do procurador 57796-30005.00, intitulada DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES

OR CONDITIONS e US 11/386.290, requerido em 21/3/2006, com o número de resumo do procurador 57796-20005.00, intitulado DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS, cada um dos quais sendo incorporado aqui por referênci

5 referênci na sua totalidade.

Formulações líquidas

Em algumas variações as formulações aqui descritas são formulações líquidas. As formulações líquidas aqui descritas contêm um agente terapêutico e podem ser

10 geralmente qualquer formulação líquida incluindo, porém sem se limitar a soluções, suspensões e emulsões.

Uma formulação líquida aqui descrita é uma formulação gelificante *in situ*. Formulações gelificantes *in situ*, conforme aqui descritas, compreendem um agente terapêutico

15 e uma pluralidade de polímeros os quais produzem uma formulação que forma um gel ou uma substância tipo gel quando colocada num meio aquoso incluindo, porém sem se limitar, ao meio aquoso do olho.

Em algumas variações das formulações líquidas aqui

20 descritas, o agente terapêutico é uma solução ou suspensão de rapamicina num meio líquido. Meios líquidos incluem, porém não estão limitados, a solventes incluindo, porém sem se limitar àqueles na seção Solubilização de Agentes Terapêuticos.

As formulações líquidas aqui descritas podem compreender um componente de agente solubilizante. Em algumas variações, o componente de agente solubilizante é um surfactante. Note que há alguma sobreposição entre os componentes que podem ser solventes e agentes solubilizantes, e conseqüentemente o mesmo componente pode, em alguns sistemas, ser usado ou como um solvente ou como um agente solubilizante. Uma formulação líquida que compreenda um agente terapêutico e um componente que possa ser considerado ou um solvente ou um agente solubilizante ou um surfactante será considerada um solvente se ela estiver desempenhando o papel de um solvente; se o componente não estiver desempenhando o papel de solvente, o componente pode ser considerado um agente solubilizante ou surfactante.

Formulações líquidas podem ainda compreender opcionalmente estabilizantes, excipientes, agentes gelificantes, adjuvantes, antioxidantes e/ou outros componentes conforme aqui descrito.

Em algumas variações, todos os componentes na formulação líquida diferentes do agente terapêutico são líquidos em temperatura ambiente.

Em algumas variações, a formulação líquida compreende nanopartículas. Em algumas variações, as nanopartículas são

feitas por moagem.

Em algumas variações, a formulação líquida compreende um agente modificador de liberação. Em algumas variações, o agente modificador de liberação é um componente polimérico formador de filme. O componente polimérico formador de filme pode compreender um ou mais polímeros formadores de filme. Qualquer polímero formador de filme pode ser usado no componente excipiente. Em algumas variações, o componente polimérico formador de filme compreende um polímero formador de filme insolúvel em água. Em algumas variações, o componente agente modificador de liberação compreende um polímero acrílico incluindo, porém sem se limitar, a polimetacrilato incluindo, porém sem se limitar, a Eudragit RL.

São aqui descritas composições e formulações líquidas para distribuir os agentes terapêuticos descritos na seção *Agentes Terapêuticos*. A distribuição dos agentes terapêuticos usando as composições e formulações líquidas aqui descritas pode ser usada para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão das doenças ou condições descritas na seção *Doenças e Condições*. As composições e formulações líquidas aqui descritas podem compreender qualquer um dos agentes terapêuticos descritos na seção *Agentes Terapêuticos* incluindo, porém sem se

limitar, à rapamicina. As composições e formulações líquidas aqui descritas podem compreender um ou mais de um agente terapêutico. Outras composições e formulações líquidas, além daquelas explicitamente descritas, podem ser
5 usadas.

Quando o agente terapêutico é rapamicina, as formulações podem ser usadas para manter uma quantidade de um agente terapêutico aqui descrita incluindo, porém sem se limitar, a um composto limo tal como rapamicina, que seja eficaz
10 para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas.

Em algumas variações, o agente terapêutico na formulação compreende entre 0,01 a 80% do peso total da composição; entre 0,05 e 15%, entre 0,1 e 10%; entre 1 e 5%; ou entre 5
15 e 15%; entre 8 e 10%; entre cerca de 0,01 e cerca de 1%; entre 0,05 e 5%; entre 0,1 e 0,2%; entre 0,2 e 0,3%; entre 0,3 e 0,4%; entre 0,4 e 0,5%; entre 0,5 e 0,6%; entre 0,6 e 0,7%; entre 0,7 e 1%; entre 1 e 5%; entre 5 e 10%; entre 5 e 30%; entre 15 e 55%, entre 20 e 30%; entre 25 e 30%,
20 entre 35 e 55%; cerca de 10%; cerca de 20%, cerca de 30%, cerca de 35%, cerca de 40%; cerca de 45%; cerca de 50%; cerca de 55%, cerca de 60%, cerca de 65%; cerca de 70%, cerca de 75%; ou cerca de 80% p/p.

O componente solvente pode compreender, por exemplo, entre

cerca de 0,01 e cerca de 99,9 % do peso total da
composição; entre cerca de 0,1 e cerca de 99%; entre cerca
de 25 e cerca de 55%; entre cerca de 30 e cerca de 50%; ou
entre cerca de 35 e cerca de 45%; entre cerca de 0,1 e
5 cerca de 10%; entre cerca de 10 e cerca de 20%; entre cerca
de 20 e cerca de 30%; entre cerca de 30 e cerca de 40%;
entre cerca de 40 e cerca de 45%; entre cerca de 40 e cerca
de 45%; entre cerca de 45 e cerca de 50%; entre cerca de 50
e cerca de 60%; entre cerca de 50 e cerca de 70%; entre
10 cerca de 70 e cerca de 80%; entre cerca de 80 e cerca de
90%; ou entre cerca de 90 e cerca de 100%.

O componente agente solubilizante pode compreender, por
exemplo, entre cerca de 0,01 e cerca de 30 % do peso total
da composição; entre cerca de 0,1 e cerca de 20%; entre
15 cerca de 2,5 e cerca de 15%; entre cerca de 10 e cerca de
15%; ou entre cerca de 5 e cerca de 10%; entre cerca de 8 e
cerca de 12%; entre cerca de 10 e cerca de 20%; entre cerca
de 20 e cerca de 30%.

Em algumas variações, as formulações líquidas aqui
20 descritas têm uma viscosidade entre 40% e 120% de Pascal-
segundo. Em algumas variações, as formulações líquidas aqui
descritas têm uma viscosidade entre 60% e 80% de Pascal-
segundo.

Em algumas variações, as formulações líquidas aqui

descritas compreendem um agente terapêutico e um componente solvente. O componente solvente pode compreender um único agente terapêutico ou uma combinação de agentes terapêuticos. Em algumas variações, o solvente é glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida, glicerolformal, etoxidiglicol, éter trietilenoglicoldimetílico, triacetina, diacetina, óleo de milho, citrato de acetiltrieta (ATC), lactato de etila, caprilglicerídeo poliglicolado, γ butirrolactona, dimetilisossorbida, álcool benzílico, etanol, álcool isopropílico, polietilenoglicol de vários pesos moleculares incluindo, porém sem se limitar, a PEG 300 e PEG 400, ou propilenoglicol, ou uma mistura de um ou mais desses.

Em algumas variações, as formulações líquidas aqui descritas são soluções e compreendem um agente terapêutico e um componente de solvente. Em algumas variações, o componente solvente compreende etanol. Em algumas variações, o componente solvente compreende etanol e um polietilenoglicol incluindo, porém sem se limitar, a um polietilenoglicol líquido incluindo, porém sem se limitar, a um ou mais de PEG 300 ou PEG 400.

Em algumas variações, as formulações líquidas aqui descritas são suspensões e compreendem um agente terapêutico e um componente diluente. Em algumas variações,

o componente diluente compreende um ou mais componentes aqui listados como solventes ou agentes solubilizantes, em que a mistura resultante é uma suspensão.

Em algumas variações, a formulação líquida é parcialmente uma solução e parcialmente uma suspensão.

Em algumas variações, a formulação líquida é uma formulação gelificante *in situ* e compreende um agente terapêutico e um componente polimérico, em que o componente polimérico pode compreender uma pluralidade de polímeros. Em algumas variações, a formulação líquida compreende um polímero de polimetacrilato. Em algumas variações, a formulação líquida compreende um polímero de polivinilpirrolidona.

Algumas variações das formulações líquidas incluem um ou mais agentes terapêuticos tais como, porém sem se limitar, a rapamicina entre cerca de 0,01% e cerca de 20% em peso do total, um solvente entre cerca de 5% e cerca de 15% em peso do total, um agente solubilizante incluindo, porém sem se limitar, a um surfactante entre cerca de 5% e cerca de 15% em peso do total, com água como o componente remanescente primário. Em algumas variações, as formulações ainda compreendem agentes estabilizantes, excipientes, adjuvantes ou antioxidantes, entre cerca de 0 e cerca de 40% em peso do total.

Em algumas variações, uma formulação líquida compreende até

cerca de 5% de agente terapêutico incluindo, porém sem se limitar, à rapamicina por peso do total; e até cerca de 99,9% de um componente solvente em peso do total. Em algumas variações, a formulação líquida compreende até
5 cerca de 5% do agente terapêutico incluindo, porém sem se limitar, a rapamicina por peso do total; e até cerca de 99,9% de um componente diluente.

Em algumas variações, uma formulação líquida pode compreender até cerca de 5% de agente terapêutico
10 incluindo, porém sem se limitar à rapamicina por peso total; até cerca de 10% de solvente por peso total; e até cerca de 85% de um componente solubilizante por peso total. Em algumas variações, o componente solubilizante é uma solução aquosa de um surfactante.

15 Uma pluralidade de componentes poliméricos pode compreender, por exemplo, entre cerca de 0,01 e cerca de 30 % do peso total da composição; entre cerca de 0,1 e cerca de 20%; entre cerca de 2,5 e cerca de 15%; entre cerca de 10 e cerca de 15%; entre cerca de 3 e cerca de 5%; entre
20 cerca de 5 e cerca de 10%; entre cerca de 8 e cerca de 12%; entre cerca de 10 e cerca de 20%; ou entre cerca de 20 e cerca de 30%.

Algumas variações das formulações líquidas incluem um ou mais de um agente terapêutico tais como, porém sem se

limitar, a rapamicina entre cerca de 0,01% e cerca de 20% em peso do total, um componente solvente entre cerca de 60% e cerca de 98% em peso do total e uma pluralidade de polímeros, cuja porcentagem combinada esteja entre cerca de 5 0,1% e cerca de 15% em peso do total. Em algumas variações, as formulações ainda compreendem agentes estabilizantes, excipientes, adjuvantes ou antioxidantes, entre cerca de 0 e cerca de 40% em peso do total.

Em algumas variações, uma formulação líquida pode 10 compreender cerca de 4% de agente terapêutico incluindo, porém sem se limitar, a rapamicina por peso total; cerca de 91% de solvente por peso total; e cerca de 5% de componente polimérico por peso total.

As seguintes referências, cada uma das quais sendo aqui 15 incorporada por referência na sua totalidade, apresentam uma ou mais formulações incluindo, porém sem se limitar, a formulações de rapamicina, e as quais descrevem o uso de rapamicina em várias doses e outros agentes terapêuticos para tratar várias doenças ou condições: US 60/651.790, 20 requerida em 9/2/2005, intitulada FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT, número de resumo do procurador 57796-30002.00; US 60/664.040, requerida em 9/2/2005, número de resumo do procurador 57796-30004.00, intitulada LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 60/664.119,

requerida em 21/3/2005, número de resumo do procurador 57796-30005.00, intitulada DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 60/664.306, requerida em 21/3/2005, número de resumo do procurador

5 57796-30006.00 intitulada IN SITU GELLING FORMULATIONS AND LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 11/351, 844, requerida em 9/2/2006, intitulada FORMULATIONS FOR OCULAR TREATMENT, número de resumo do procurador 57796-20002.00; US 11/351.761,

10 requerida em 9/2/2006, número de resumo do procurador 57796-20004.00, intitulada LIQUID FORMULATIONS FOR TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 11/386.290, requerida em 21/3/2006, com número de resumo do procurador 57796-20005.00, intitulada DRUG DELIVERY SYSTEMS FOR

15 TREATMENT OF DISEASES OR CONDITIONS; US 60/772.018, requerida em 9/2/2006, intitulada STABLE FORMULATIONS, AND METHODS OF THEIR PREPARATION AND USE; US 2005/0187241, e US 2005/0064010.

Em algumas variações, a formulação líquida compreende um ou

20 mais agentes terapêuticos com uma concentração entre cerca de 0,01% e cerca de 10% em peso do total, e um solvente entre cerca de 10% e cerca de 99% em peso do total. Em algumas variações, a formulação ainda compreende um agente solubilizante incluindo, porém sem se limitar, a um

surfactante. Em algumas variações, a formulação líquida ainda compreende um agente estabilizante, excipiente, adjuvante ou antioxidante, etc. entre cerca de 0 e cerca de 40% em peso do total. Em algumas variações, o agente terapêutico é de cerca de 5% em peso do total, e o componente solvente é de cerca de 95% em peso do total.

Em algumas variações, a rapamicina na formulação líquida contém entre cerca de 0,01 até cerca de 10% do peso total da composição; entre cerca de 0,05 e cerca de 10%; entre cerca de 0,1 até cerca de 5%; entre cerca de 1 até cerca de 5%; ou entre cerca de 5 até cerca de 15%; entre cerca de 8 até cerca de 10%; entre cerca de 0,01 até cerca de 1%; entre cerca de 0,05 e cerca de 5%; entre cerca de 0,1 e cerca de 0,2%; entre cerca de 0,2 e cerca de 0,3%; entre cerca de 0,3 e cerca de 0,4%; entre cerca de 0,4 e cerca de 0,5%; entre cerca de 0,5 e cerca de 0,6%; entre cerca de 0,6 e cerca de 0,7%; entre cerca de 0,7 e cerca de 1%; entre cerca de 1 e cerca de 3%; ou entre cerca de 1,5 e cerca de 2,5%. Em algumas variações, as formulações líquidas aqui descritas contêm entre cerca de 0,1 e cerca de 5% p/p de rapamicina.

Em algumas variações, o componente líquido não aquoso é, a título de exemplo não-limitativo, entre cerca de 0,01 e cerca de 99,9 % do peso total da composição; entre cerca de

0,1 e cerca de 99%; entre cerca de 75 e cerca de 99,99%; entre cerca de 85 e cerca de 99,99%; ou entre cerca de 55 e cerca de 95% p/p. Em algumas variações o componente líquido não-aquoso está entre cerca de 85 e cerca de 99,99% p/p.

5 Em algumas variações existe, opcionalmente, a componente água. Em algumas variações, a componente água é menor do que cerca de 30%, menor do que cerca de 25%, menor do que cerca de 20%, menor do que cerca de 15%, menor do que cerca de 10%, menor do que cerca de 7,5%, menor do que cerca de
10 5%, menor do que cerca de 4%, menor do que cerca de 3%, menor do que cerca de 2%, menor do que cerca de 1% ou menor do que cerca de 0,5%. Em algumas variações a componente água é menor do que cerca de 5% p/p.

Algumas variações das formulações líquidas incluem
15 rapamicina entre cerca de 0,01 e cerca de 5% em peso do total, e um componente líquido não-aquoso entre cerca de 95% e cerca de 99,99% em peso do total. Em algumas variações, as formulações ainda compreendem agentes estabilizantes, excipientes, adjuvantes ou antioxidantes,
20 entre cerca de 0 e cerca de 5% em peso do total.

Em algumas variações, uma formulação líquida contém cerca de 2% p/p de rapamicina e cerca de 98% p/p de um componente líquido não-aquoso. Em algumas variações, o componente líquido não-aquoso compreende etanol. Em algumas variações,

o componente líquido não-aquoso compreende um polietilenoglicol líquido incluindo, porém sem se limitar a PEG 400.

Em algumas variações, a formulação contém 2% p/p de rapamicina, 4% p/p de etanol e 94% p/p de PEG400.

Em algumas variações, a formulação é diluída num meio antes da administração a um indivíduo necessitado disso.

As formulações líquidas podem ser formuladas para várias vias de administração incluindo, porém sem se limitar, à distribuição por qualquer via de administração aqui descrita incluindo, porém sem se limitar, à administração oral de distribuição por injeção.

Formulações de gelificação in situ

Em algumas variações, as formulações aqui descritas são formulações gelificantes *in situ*.

Uma "formulação gelificante *in situ*", conforme aqui utilizado, se refere a uma formulação líquida a qual forma uma massa não-dispersa tipo gel quando a formulação líquida é colocada num meio aquoso incluindo, porém sem se limitar, a meio aquoso que seja água, no vítreo de um olho de um indivíduo, e entre a esclera e a conjuntiva de um olho de um indivíduo. Em algumas variações, uma formulação gelificante *in situ* forma uma massa não-dispersa tipo gel quando colocada em água de torneira.

Em algumas variações, a formulação gelificante *in situ* é uma suspensão antes da colocação num meio aquoso, e forma um gel *in situ* na colocação num meio aquoso. Em algumas variações, a formulação gelificante *in situ* é uma solução
5 antes da colocação em meio aquoso, e forma um gel *in situ* antes da colocação em meio aquoso. Em algumas variações, a formulação gelificante *in situ* é uma emulsão antes da colocação em meio aquoso, e forma um gel *in situ* na colocação num meio aquoso. Em algumas variações, uma massa
10 não-dispersa tipo gel forma, depois da colocação da formulação gelificante *in situ* num meio aquoso incluindo, porém sem se limitar, a qualquer um ou todos de água, um meio aquoso de um indivíduo, o vítreo de um olho ou entre a esclera e a conjuntiva de um olho. Em algumas variações, o
15 gel *in situ* é formado a partir de uma matriz polimérica. Em algumas variações, um agente terapêutico é disperso na matriz polimérica.

São aqui descritas formulações de gelificação *in situ* as quais podem ser usadas para tratar, prevenir, inibir,
20 retardar o início ou causar a regressão das doenças e condições de um indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano. Quando usadas para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão da doença ou condição de um indivíduo, a formulação de gelificação *in*

situ é administrada ao indivíduo.

Em algumas variações, a formulação de gelificação *in situ* compreende um ou mais polímeros. São aqui descritos vários tipos de polímeros, incluindo polímeros os quais sejam solventes, polímeros os quais sejam agentes solubilizantes, 5 polímeros os quais sejam agentes modificadores de liberação, polímeros os quais sejam agentes estabilizantes, etc. Em algumas variações, qualquer combinação de polímeros é usada em que os polímeros, quando combinados com o agente 10 terapêutico, formam qualquer um ou todos de ma massa não-dispersa, um gel, um hidrogel ou matriz polimérica quando colocado num meio aquoso incluindo, porém sem se limitar, a qualquer um ou todos de água, o vítreo ou entre a esclera e a conjuntiva.

15 Em algumas variações, a formulação gelificante *in situ* distribui a liberação prolongada dos agentes terapêuticos a um indivíduo quando administrada a um indivíduo.

Em algumas variações, a formulação gelificante *in situ* compreende nanopartículas. Em algumas variações, as 20 nanopartículas são feitas por moagem.

Em algumas variações, a formulação compreende um agente terapêutico e uma pluralidade de polímeros, em que um dos polímeros é um polimetacrilato. Polimetacrilatos são conhecidos por vários nomes e são disponíveis em várias

preparações incluindo, porém sem se limitar, a metacrilatos poliméricos, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila (1:1), copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etila (1:1) dispersão 30 por cento, copolímero de ácido metacrílico-metacrilato de metila (1:1), copolímero do ácido metacrílico-metacrilato de metila (1:2), copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila 1:1 dispersão 30 por cento, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:1, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de metila 1:2, copolímero de USPNF: metacrilato de amônio, copolímero do ácido metacrílico, dispersão e copolímero do ácido metacrílico.

Em algumas variações, um dos polímeros é polivinilpirrolidona. Polivinilpirrolidona é conhecida por vários nomes e é disponível em várias preparações incluindo, porém sem se limitar, a povidona, povidonum, kollidon; plasdona; poli[1-(2-oxo-1-pirrolidinil)etileno]; polividona; PVP; polímero de 1-vinil-2-pirrolidinona e homopolímero de 1-etenil-2-pirrolidinona.

Uma formulação líquida aqui descrita compreende um agente terapêutico e um componente solvente. O componente solvente pode compreender um único solvente ou uma combinação de solventes.

Em algumas variações, o solvente é glicerina, dimetilsulfóxido, N-metilpirrolidona, etanol, álcool isopropílico, polietilenoglicol de vários pesos moleculares incluindo, porém sem se limitar, a PEG 300 e PEG 400 ou
5 propilenoglicol, ou uma mistura de um ou mais desses.

Em algumas variações, o solvente é polietilenoglicol. Polietilenoglicol é conhecido por vários nomes e é disponível em várias preparações incluindo, porém sem se limitar, a macrogéis, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel
10 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogola, breox PEG; carbowax; carbowax sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; polioxietilenoglicol e α -Hidro- ω -hidroxipoli(óxy-1,2-etanodiil).

Solubilização dos agentes terapêuticos

15 Uma composição da formulação líquida que pode ser usada é uma composição ou formulação líquida na qual o agente terapêutico está dissolvido num componente solvente. Geralmente, qualquer solvente o qual tenha o efeito desejado pode ser usado no qual o agente terapêutico se
20 dissolve. 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 cerca de 50% de água.

Geralmente, qualquer concentração de agente terapêutico

solubilizado que tenha o efeito desejado pode ser usada. O componente solvente pode ser um solvente único ou pode ser uma mistura de solventes. O componente solvente pode ser um solvente único ou pode ser uma mistura de solventes.

5 Solventes e tipos de soluções são bem conhecidos pra as pessoas versadas em tais tecnologias de distribuição de fármacos. Ver, por exemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima Edição, Lippincott Williams & Wilkins; 20^a edição (15 de dezembro de 2000); Ansel's

10 Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Oitava Edição, Lippincott Williams & Wilkins (Agosto de 2004); Handbook Of Pharmaceutical Excipients 2003, American Pharmaceutical Association, Washington, DC, EUA e Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido; e Strickley,

15 solubilizing Excipients in Oral and Injectable Formulations, Pharmaceutical Research, Vol. 21, No. 2, Fevereiro de 2004.

Conforme notado anteriormente, alguns solventes também podem servir como agentes solubilizantes.

20 Solventes que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, a DMSO, etanol, metanol, álcool isopropílico; óleo de castóreo, propilenoglicol, glicerina, polissorbato 80, álcool benzílico, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), triacetina, diacetina, óleo de

milho, citrato de acetiltrieta (ATC), lactato de etila, glicerolformal, etoxidiglicol (Transcutol, Gattefosse), éter trietilenoglicoldimetílico (Triglyme), dimetilisossorbida (DMI), γ -butirolactona, N-metil-2-pirrolidinona (NMP), polietilenoglicol de vários pesos moleculares incluindo, porém sem se limitar, ao PEG 300 e ao PEG 400, e caprilglicerídeo poliglicolado (Labrasol, Gattefosse), combinações de qualquer um ou mais dos precedentes ou análogos ou derivados de qualquer um ou mais dos precedentes.

Em algumas variações, o solvente é um polietilenoglicol. Polietilenoglicol é conhecido por vários nomes e está disponível em várias preparações incluindo, porém sem se limitar, a macrogéis, macrogel 400, macrogel 1500, macrogel 4000, macrogel 6000, macrogel 20000, macrogela, breox PEG; carbowax; carbowax sentry; Hodag PEG; Lipo; Lipoxol; Lutrol E; PEG; Pluriol E; polioxietilenoglicol e α -Hidro- ω -hidroxipoli(óxy-1,2-etanodiil).

Em algumas variações, o polietilenoglicol é um PEG líquido, e é um ou mais dentre PEG 300 ou PEG 400.

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

Solventes de fosfolipídeo também podem ser usados, tais como lecitina, fosfatidilcolina ou uma mistura de vários

diglicerídeos de ácidos esteárico, palmítico e oléico, ligados ao éster colina do ácido fosfórico; fosfatidilcolina de soja hidrogenada (HSPC), diestearoilfosfatidilglicerol (DSPG), L- α -
5 dimiristoilfosfatidilcolina (DMPC), L- α -
dimiristoilfosfatidilglicerol (DMPG).

Outros exemplos de solventes incluem, por exemplo, componentes tais como alcoóis, propilenoglicol, polietilenoglicol de vários pesos moleculares, ésteres de
10 propilenoglicol, propilenoglicol esterificado com ácidos graxos tais como oléico, esteárico, pálmico, cáprico, linoléico, etc; mono-, di- ou triglicerídeos de cadeia média, ácidos graxos de cadeia longa, óleos de ocorrência natural e uma mistura desses. Os componentes oleosos para o
15 sistema solvente incluem óleos comercialmente disponíveis assim como óleos de ocorrência natural. Os óleos podem ser ainda óleos vegetais ou óleos minerais. Os óleos podem ser caracterizados como óleos sem superfície ativa, os quais tipicamente não têm valor de balanço hidrofílico
20 lipofílico. Substâncias comercialmente disponíveis compreendendo triglicerídeos de cadeia média incluem, porém não estão limitados, a Captex 100, Captex 300, Captex 355, Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829 e

Dynacerin 660. Composições de éster de propilenoglicol que são comercialmente disponíveis englobam Captex 200 e Miglyol 840 e semelhantes. O produto comercial, Capmul MCM, compreende uma ou mais misturas de cadeia média possíveis
5 compreendendo monoglicerídeos e diglicerídeos.

Outros solventes incluem óleos de ocorrência natural tais como óleo de hortelã-pimenta e óleos de sementes. Óleos naturais exemplares incluem ácido oléico, óleo de castóreo, óleo de semente e cártamo, óleo de soja, óleo de oliva,
10 óleo de semente de girassol, óleo de sésamo e óleo de amendoim. Ácidos graxos de soja também podem ser usados.

Exemplos de solventes não-aquosos totalmente saturados incluem, porém não estão limitados, a ésteres de ácidos graxos de cadeia de média a longa (tais como triglicerídeos
15 de ácidos graxos com um comprimento de cadeia de cerca de C₆ até cerca de C₂₄). Óleo de soja hidrogenado e outros óleos vegetais também podem ser usados. Misturas de ácidos graxos podem ser separadas do óleo natural (por exemplo, óleo de coco, óleo de semente de palma, óleo de babaçu ou
20 semelhante) e refinadas. Em algumas modalidades, triglicerídeos de cadeia média (cerca de C₈ até cerca de C₁₂), tais como triglicerídeos caprílico/cáprico derivados de óleo de coco ou de óleo de semente de palma podem ser usados. Mono- e diglicerídeos de cadeia média podem também

ser usados. Outros solventes não-aquosos completamente saturados incluem, porém não estão limitados, a óleo de coco saturado (o qual tipicamente inclui uma mistura dos ácidos láurico, mirístico, palmítico, cáprico e caprótico) incluindo aqueles vendidos sob a marca comercial Miglyol™ da Huls e com designações comerciais 810, 812, 829 e 840). São também notados os produtos NeoBee™ vendidos pela Drew Chemicals. Solventes não-aquosos incluem miristato de isopropila. Exemplos de óleos sintéticos incluem triglicerídeos e diésteres de propilenoglicol de ácidos graxos saturados ou insaturados com de 6 a 24 átomos de carbono tais como, por exemplo, ácidos hexanóico, octanóico (caprílico), nonanóico (pelargônico), decanóico (cáprico), undecanóico, láurico, tridecanóico, tetradecanóico (mirístico), pentadecanóico, hexadecanóico (palmítico), heptadecanóico, octadecanóico (esteárico), nonadecanóico, heptadecanóico, eicosanóico, heneicosanóico, docosanóico e lignocérico e semelhantes. Exemplos de ácidos carboxílicos insaturados incluem os ácidos oléico, linoléico e linolênico e semelhantes. O solvente não-aquoso pode compreender os ésteres de mono-, di- e triglicerila dos ácidos graxos ou glicerídeos e/ou mono- ou diésteres de propilenoglicol misturados em que pelo menos uma molécula de glicerol tenha sido esterificada com ácidos graxos de

comprimentos de átomos de carbono variados. Um exemplo não-limitativo de um "não-óleo" útil como solvente é o polietilenoglicol.

Óleos vegetais exemplares incluem óleo de semente de algodão, óleo de milho, óleo de sésamo, óleo de soja, óleo de oliva, óleo de coco fracionado, óleo de amendoim, óleo de girassol, óleo de cártamo, óleo de amendoeira, óleo de abacate, óleo de palma, óleo de semente de palma, óleo de babaçu, óleo do fruto da faia, óleo de linhaça, óleo de colza e semelhantes. Mono-, di- e triglicerídeos de óleos vegetais, incluindo porém sem se limitar a milho, também podem ser usados.

Polivinilpirrolidona (PVP), reticulada ou não, também pode ser usada como um solvente. Outros solventes incluem, porém não estão limitados, a ácidos graxos C₆-C₂₄, ácido oléico, Imwitor 742, Capmul, F68, F68 (Lutrol), PLURONICS incluindo, porém sem se limitar, a PLURONICS F108, F127 e F68, Poloxamers, Jeffamines), Tetronics, F127; ciclodextrinas tais como α -ciclodextrina, β -ciclodextrina, hidroxipropil- β -ciclodextrina, sulfobutiléter- β -ciclodextrina (Captisol); CMC, polissorbitan 20, Cavitron, polietilenoglicol de vários pesos moleculares incluindo, porém sem se limitar, a PEG 300 e PEG 400.

Cera de abelha e d- α -tocoferol (Vitamina E) também podem ser usados como solventes.

Solventes para uso nas formulações líquidas podem ser determinados por uma variedade de métodos conhecidos na técnica incluindo, porém sem se limitar, à (1) estimativa teórica de seus valores de parâmetros de solubilidade e à escolha daqueles que seja equiparados com o agente terapêutico, usando equações padrões no campo; e (2) determinação experimental da solubilidade de saturação do agente terapêutico nos solventes, e na escolha daqueles que exibam a solubilidade desejada.

Solubilização da rapamicina

Onde o agente terapêutico é rapamicina, os solventes que podem ser usados para fazer soluções ou suspensões de rapamicina incluem, porém não estão limitados, a qualquer solvente descrito aqui incluindo, porém sem se limitar, a qualquer um ou mais de DMSO, glicerina, etanol, metanol, álcool isopropílico; óleo de castóreo, propilenoglicol, polivinilpropileno, glicerina, polissorbato 80, álcool benzílico, dimetilacetamida (DMA), dimetilformamida (DMF), glicerolformal, etoxidiglicol (Transcutol, Gattefosse), éter trietilenoglicoldimetílico (Triglyme), dimetilisossorbida (DMI), γ -butirolactona, N-metil-2-

pirrolidinona (NMP), polietilenoglicol de vários pesos moleculares incluindo, porém sem se limitar, ao PEG 300 e ao PEG 400, e caprilglicerídeo poliglicolado (Labrasol, Gattefosse).

5 Outros solventes incluem, porém não estão limitados, a ácidos graxos C₆-C₂₄, ácido oléico, Imwitor 742, Capmul, F68, F68 (Lutrol), PLURONICS incluindo, porém sem se limitar, a PLURONICS F108, F127 e F68, Poloxamers, Jeffamines), Tetronics, F127, beta-ciclodextrina, CMC,
10 polissorbitan 20, Cavitron, softigen 767, captisol e óleo de sésamo.

Outros métodos que podem ser usados para dissolver rapamicina são descritos em Solubilization of Rapamycin, P. Simamora et al. Int'l J. Pharma 213 (2001) 25-29, os
15 conteúdos do qual são aqui incorporados na sua totalidade.

Como um exemplo não-limitativo, rapamicina pode ser dissolvida em DMSO 5% ou metanol numa solução salina balanceada. A solução de rapamicina pode ser uma solução insaturada, saturada ou supersaturada de rapamicina. A
20 solução de rapamicina pode estar em contato com rapamicina sólida. Num exemplo não-limitativo, rapamicina pode ser dissolvida numa concentração de até cerca de 400 mg/mL. Rapamicina também pode, por exemplo, ser dissolvida em propilenoglicol esterificado com ácidos graxos tais como

oléico, esteárico, palmico, cáprico, linoléico, etc.

Muitos outros solventes são possíveis. Aquelas pessoas normalmente versadas na técnica irão considerar rotineiro identificar solventes para rapamicina dados os ensinamentos aqui contidos.

Agentes solubilizantes

Geralmente, qualquer agente solubilizante ou combinação de agentes solubilizantes pode ser usada nas formulações líquidas aqui descritas.

10 Em algumas variações, o agente solubilizante é um surfactante ou combinação de surfactantes. Muitos surfactantes são possíveis. Combinações de surfactantes, incluindo combinações de vários tipos de surfactantes, também podem ser usadas. Por exemplo, surfactantes os quais
15 sejam não-iônicos, aniônicos (isto é, sabões, sulfonatos), catiônicos (isto é, CTAB), zwitteriônicos, poliméricos ou anfotéricos podem ser usados.

Surfactantes que podem ser usados podem ser determinados pela mistura de um agente terapêutico de interesse com um
20 solvente putativo e um surfactante putativo, e pela observação das características da formulação após a exposição a um meio.

Exemplos de surfactantes incluem, porém não estão limitados, a ésteres ou amidas de ácidos graxos ou análogos

de éter, ou seus derivados hidrofílicos; monoésteres ou diésteres, ou derivados hidrofílicos seus; ou misturas suas; monoglicerídeos ou diglicerídeos, ou derivados hidrofílicos seus; ou misturas suas; misturas com mono-
5 e/ou diglicerídeos enriquecidos, ou derivados hidrofílicos seus; surfactantes parcialmente derivatizados com uma porção hidrofílica; monoésteres ou diésteres ou múltiplos ésteres de outros alcoóis, polióis, sacarídeos ou oligossacarídeos ou polissacarídeos, oligômeros de
10 oxialquileno ou polímeros ou polímeros em bloco, ou seus derivados hidrofílicos, ou os seus análogos de amida; derivados de ácido graxo de aminas, poliaminas, poliiminas, aminoalcoóis, aminoaçúcares, hidroxialquilaminas, hidroxipoliiminas, peptídeos, polipeptídios ou os seus
15 análogos de éter.

Balanço hidrofílico lipofílico ("HLB") é uma expressão da atração simultânea relativa de um surfactante por água e óleo (ou pelas duas fases do sistema de emulsão sendo considerado).

20 Surfactantes são caracterizados de acordo com o balanço entre as porções hidrofílica e lipofílica de suas moléculas. O número do balanço hidrofílico-lipofílico (HLB) indica a polaridade da molécula numa faixa arbitrária de 1 a 40, com os emulsificantes mais comumente usados com um

valor entre 1 a 20. O HLB aumenta com o aumento da hidrofiliçidade.

Surfactantes que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, àqueles com um HLB maior do que 10, 11, 12, 13 ou 14. Exemplos de surfactantes incluem produtos de polioxietileno de óleos vegetais hidrogenados, óleos de castóreo polietoxilados ou óleo de castóreo hidrogenado polietoxilado, ésteres de ácido graxo de polioxietileno-sorbitan, derivados de óleo de castóreo - polioxietileno e semelhantes, por exemplo, Nikkol HCO-50, Nikkol HCO-35, Nikkol HCO-40, Nikkol HCO-60 (da Nikko Chemicals Co. Ltd.); Cremofor (da BASF) tal como Cremofor RH40, Cremofor RH60, Cremofor EL, TWEENS (da ICI Chemicals) por exemplo, TWEEN 20, TWEEN 21, TWEEN 40, TWEEN 60, TWEEN 80, TWEEN 81, Cremofor RH 410, Cremofor RH 455 e semelhantes.

O componente surfactante pode ser selecionado dos compostos com pelo menos um éter formado de pelo menos cerca de 1 a 100 unidades de óxido de etileno e pelo menos uma cadeia de álcool graxo com pelo menos cerca de 12 a 22 átomos de carbono; compostos com pelo menos um éster formado a partir de pelo menos cerca de 1 a 100 unidades de óxido de etileno e pelo menos uma cadeia de ácido graxo de pelo menos cerca de 12 a 22 átomos de carbono; compostos com pelo menos um éter, éster ou amida formada de pelo menos cerca de 1 a 100

unidades de óxido de etileno e pelo menos uma vitamina ou derivado de vitamina; e suas combinações consistindo de não mais do que dois surfactantes.

Outros exemplos de surfactantes incluem Lumulse GRH-40, TGPS, polissorbato-80 (TWEEN-80), polissorbato-20 (TWEEN-20), monoleato de sorbitano - polioxietileno (20)), ésteres glicerilglicólicos, ésteres de polietilenoglicol, glicerídeos poliglicolizados e semelhantes, ou suas misturas; ésteres de ácido graxo de polietilenossorbitan, ésteres de polioxietilenoglicerol, tais como Tagat TO, Tagat L, Tagat I, tagat I2 e Tagat O (comercialmente disponíveis da Goldschmidt Chemical Co., Essen, Alemanha); ésteres de etilenoglicol, tais como estearato e diestearato glicólico); ésteres de propilenoglicol, tais como miristato de propilenoglicol; gliceril ésteres de ácidos graxos, tais como glicerilestearatos e monoestearatos; ésteres de sorbitan, tais como spans e TWEENS; poliglicerilésteres, tais como 4-oleato de poliglicerila; etoxilatos de álcool graxo, tais como emulsificantes tipo Brij; copolímeros em bloco etoxilados propoxilados, tais como poloxâmeros; ésteres de polietilenoglicol de ácidos graxos, tais como glicerídeos linoléicos de PEG 300 ou Labrafil 2125 CS, glicerídeos oléicos de PEG 300 ou Labrafil M 1944 CS, glicerídeos caprílico/cáprico PEG 400 ou Labrasol e

glicerídeos caprílico/cáprico PEG 300 ou Softigen 767;
cremofors, tais como Cremofor E, óleo de castóreo de
polioxil 35 ou Cremofor EL, Cremofor EL-P, Cremofor RH 40P,
óleo de castóreo hidrogenado polioxil 40, Cremofor RH40;
5 óleo de castóreo hidrogenado polioxil 60 ou Cremofor RH 60,
monocaprilato/caprato de glicerol, tal como Campmul CM 10;
ácidos graxos polioxietilados (PEG-estearatos, PED-
lauratos, Brij®), glicerídeos polioxilados de ácido graxo,
ésteres de ácido graxo de glicerol polioxilados, isto é,
10 Solutol HS-15; PEG-ésteres (Mirj®), derivados de sorbitan
(TWEENS), monoleato de sorbitan ou Span 20, compostos
aromáticos (Tritons®), PEG-glicerídeos (PECEOL™),
copolímeros de PEG-PPG (polipropilenoglicol) (PLURONICS
incluindo, porém sem se limitar, a PLURONICS F108, F127 e
15 F68, Poloxamers, Jeffamines), Tetronics, poliglicerinas,
PEG-tocoferóis, 6-oleato de PEG-LICOL; derivados de
propilenoglicol, derivados de alquil e acil açúcares e
polissacarídeos (octilsacarose, estearato de sacarose,
lauroildextrana, etc.) e/ou uma mistura desses;
20 surfactantes baseados num éster de oleato ou laurato de um
poliálcool copolimerizado com óxido de etileno; Labrasol
Gelucire 44/14; estearatos de polioxietileno; glicerídeos
poliglicolizados saturados; ou poloxâmeros; todos os quais
sendo comercialmente disponíveis. Ésteres de ácido graxo de

polioxietilenossorbitan podem incluir polissorbatos, por exemplo, polissorbato 20, polissorbato 40, polissorbato 60 e polissorbato 80. Estearatos de polioxietileno podem incluir estearato de polioxil 6, estearato de polioxil 8, 5 estearato de polioxil 12 e estearato de polioxil 20. Glicerídeos poliglicolisados saturados são, por exemplo, GELUCIRE 44/14 ou GELUCIRE™ 50/13 (Gattefosse, Westwood, N.J., EUA). Poloxâmeros aqui usados incluem poloxâmero 124 e poloxâmero 188.

10 Surfactantes incluem succinato de d- α -tocoferolpolietilenoglicol 1000 (TPGS), estearato de polioxila 8 (monoesterato PEG 400), estearato de polioxila 40 (monoestearato de PEG 1750) e óleo de hortelã-pimenta.

Em algumas variações, surfactantes com um HLB menor do que 15 10 são usados. Tais surfactantes podem ser opcionalmente usados em combinação com outros surfactantes e co-surfactantes. Exemplos de alguns surfactantes, misturas e outras composições equivalentes com um HLB menor do que ou igual a 10 são propilenoglicóis, ácidos gliceril graxos, 20 ésteres de ácido gliceril graxos, ésteres de polietilenoglicol, ésteres glicerilglicólicos, glicerídeos poliglicolizados e éteres de polioxietilesterila. Ésteres de propilenoglicol ou ésteres parciais da composição de produtos comerciais, tal como Lauroglicol FCC, o qual

contém laureato de propilenoglicol. O excipiente comercialmente disponível Maisine 35-1 compreende ácidos graxos de cadeia longa, por exemplo, linoleato de glicerila. Produtos, tais como Acconon E, os quais
5 compreendem esteariléteres de polioxietileno, também podem ser usados. Labrafil M 1944 CS é um exemplo de um surfactante em que a composição contém uma mistura de ésteres de glicerilglicol e ésteres de polietilenoglicol.

Agentes solubilizantes para rapamicina

10 Muitos agentes solubilizantes podem ser usados para rapamicina incluindo, porém sem se limitar, àqueles na seção de agentes solubilizantes acima.

Em algumas variações, o agente solubilizante é um surfactante. Exemplos não-limitativos de surfactantes que
15 podem ser usados para rapamicina incluem, porém não estão limitados, surfactantes com um HLB maior do que 10, 11, 12, 13 ou 14. Um exemplo não-limitativo é Cremofor EL. Em algumas variações, o surfactante pode ser um surfactante polimérico incluindo, porém sem se limitar, a PLURONICS
20 F108, F127 e F68, e Tetronics. Conforme aqui notado, alguns solventes também podem servir como surfactantes. As pessoas normalmente versadas na técnica considerarão rotineiro identificar quais agentes solubilizantes e surfactantes podem ser usados para rapamicina, dados os ensinamentos

aqui presentes.

Agentes modificadores de viscosidade

As formulações líquidas aqui descritas podem ser administradas com ou ainda compreender um agente
5 modificador de viscosidade.

Um agente modificador de viscosidade exemplar que pode ser usado é o ácido hialurônico. Ácido hialurônico é um glicosaminoglicano. Ele é feito de uma seqüência repetitiva de ácido glucurônico e glicosamina. Ácido hialurônico está
10 presente em muitos tecidos e órgãos do corpo e contribui para a viscosidade e consistência de tais tecidos e órgãos. Ácido hialurônico está presente no olho, incluindo no vítreo do olho, e juntamente com o colágeno, contribui para a sua viscosidade. As formulações líquidas aqui descritas
15 podem ainda compreender ou ser administradas com ácido hialurônico.

Outros exemplos não-limitativos de agentes modificadores de viscosidade incluem óxidos de polialquileno, glicerol, carboximetilcelulose, alginato de sódio, quitosana,
20 dextrana, sulfato de dextrana e colágeno. Esses agentes modificadores de viscosidade podem ser quimicamente modificados.

Outros agentes modificadores de viscosidade que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, a carragena, gel

celulose, dióxido de silício coloidal, gelatina, propilenocarbonato, ácido carbônico, ácido algínico, agar, polímeros de carboxivinila ou carbômeros e poliacrilamidas, acácia, goma de éster, goma guar, goma arábica, goma ghatti
5 goma karaya, tragacanto, terra, pectina, semente de tamarindo, arabinogalactano de lariço, alginatos, alfarroba, goma xantana, amido, veegum, tragacanto, álcool polivinílico, goma gelana, misturas de hidrocolóides e povidona. Outros agentes modificadores de viscosidade
10 conhecidos na técnica também podem ser usados incluindo, porém sem se limitar, a carboximetilcelulose sódica, algina, carragenas, galactomananos, hidropropilmetilcelulose, hidroxipropilcelulose, polietilenoglicol, polivinilpirrolidona,
15 carboximetilquitina sódica, carboximetildextrana sódica, carboximetilamido sódico, goma xantana e zeína.

Outros componentes das formulações

As formulações aqui descritas podem ainda compreender vários outros componentes tais como estabilizantes, por
20 exemplo. Estabilizantes que podem ser usados nas formulações aqui descritas incluem, porém não estão limitados, a agentes que irão (1) melhorar a compatibilidade de excipientes com os materiais encapsulantes tais como gelatina, (2) melhorar a

estabilidade (por exemplo, prevenir o crescimento de cristais 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.

5 Note que há uma sobreposição entre os componentes que são estabilizantes e aqueles que são solventes, agentes solubilizantes ou surfactantes, e o mesmo componente pode executar mais de um papel.

Estabilizantes podem ser selecionados de ácidos graxos, 10 alcoóis graxos, alcoóis, ésteres de ácidos graxos de cadeia longa, éteres de cadeia longa, derivados hidrofílicos de ácidos graxos, polivinilpirrolidonas, poliviniléteres, alcoóis polivinílicos, hidrocarbonetos, polímeros hidrofóbicos, polímeros absorvedores de umidade e suas 15 combinações. Análogos de amida dos estabilizantes acima também podem ser usados. O estabilizante escolhido pode alterar a hidrofobicidade da formulação (por exemplo, ácido oléico, ceras) ou melhorar a mistura dos vários componentes na formulação (por exemplo, etanol), controlar o nível de 20 umidade na fórmula (por exemplo, PVP), controlar a mobilidade da fase (substâncias com pontos de fusão superiores ao da temperatura ambiente, tais como ácidos graxos de cadeia longa, alcoóis, ésteres, éteres, amidas, etc. ou misturas suas; ceras), e/ou melhorar a

compatibilidade da fórmula com materiais encapsuladores (por exemplo, ácido oléico e cera). Alguns desses estabilizantes podem ser usados como solventes/co-solventes (por exemplo, etanol). Estabilizantes podem estar presentes em quantidade suficiente para inibir a cristalização dos agentes terapêuticos (tais como rapamicina).

Exemplos de estabilizantes incluem, porém não estão limitados, a ácidos graxos contendo grupos acetilênicos, dicarboxílicos, funcionais, contendo anéis, ramificados, polienólicos, monoenólicos e saturados, tais como ácido oléico, ácido caprílico, ácido cáprico, ácido capróico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido beênico, ácido linoléico, ácido linolênico, ácido eicosapentaenólico (EPA), DHA; alcoóis graxos tais como álcool estearílico, álcool cetílico, álcool ceterílico; outros alcoóis tais como etanol, álcool isopropílico, butanol; ésteres, éteres ou amidas de ácido graxo de cadeia longa tais como estearato de glicerila, estearato de cetila, éteres oleílicos, éteres estearílicos, éteres cetílicos, oleilamidas, estearilamidas; derivados hidrofílicos de ácidos graxos tais como ácidos poligliceril graxos, ésteres de ácido polietilenoglicol graxos; polivinilpirrolidonas, alcoóis polivinílicos (PVAs), ceras, ácido docosaexaenólico e ácido desidroabiético, etc.

As formulações descritas podem ainda conter um agente gelificante que altere a textura da formulação final através da formação de um gel.

Os agentes terapêuticos para uso conforme aqui descrito, tal como rapamicina, podem ser submetidos às operações farmacêuticas convencionais, tais como esterilização e composições contendo o agente terapêutico também podem conter adjuvantes convencionais, tais como conservantes, estabilizantes, agentes umidificantes, emulsificantes, tampões, etc. Os agentes terapêuticos também podem ser formulados com excipientes farmacologicamente aceitáveis para o uso clínico para produzir uma composição farmacêutica. Formulações podem ser apresentadas como uma solução, suspensão, partículas de material sólido, uma massa discreta de material sólido, nanopartículas, incorporadas numa matriz polimérica, formulações líquidas ou em qualquer outra forma apropriada para a via selecionada de administração. Os agentes terapêuticos podem ser usados para preparar um medicamento para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou regredir qualquer uma das condições aqui descritas. Em algumas variações, os agentes terapêuticos podem ser usados para preparar um medicamento para tratar qualquer uma das condições aqui descritas.

Uma composição contendo um agente terapêutico, tal como rapamicina, pode conter um ou mais adjuvantes apropriados para a via indicada de administração. Adjuvantes com os quais o agente terapêutico pode ser misturado incluem, porém não estão limitados, a lactose, sacarose, amido em pó, ésteres de celulose dos ácidos alcanóicos, ácido esteárico, talco, estearato de magnésio, óxido de magnésio, sais de sódio e cálcio dos ácidos fosfórico e sulfúrico, acácia, gelatina, alginato de sódio, polivinilpirrolidina e/ou álcool polivinílico. Quando uma formulação solubilizada é requerida, o agente terapêutico pode estar num solvente incluindo, porém sem se limitar, a polietilenoglicol de vários pesos moleculares, propilenoglicol, soluções coloidais de carboximetilcelulose, metanol, etanol, DMSO, óleo de milho, óleo de amendoim, óleo de semente de algodão, óleo de sésamo, goma tragacanto e/ou vários tampões. Outros adjuvantes e formas de administração são em conhecidos na técnica farmacêutica e podem ser usados na prática dos métodos, composições e formulações líquidas aqui descritas. O carreador ou diluente pode incluir material de retardo de tempo, tal como monoestearato de glicerila ou diestearato de glicerila ou com uma cera, ou outros materiais bem conhecidos na técnica. As formulações para uso conforme

aqui descritas também podem incluir formulações em gel, polímeros passíveis ou não de sofrer corrosão, microesferas e lipossomas.

Outros adjuvantes e excipientes que podem ser usados incluem, porém não estão limitados, a ésteres de ácido graxo C₈-C₁₀ tal como softigen 767, polissorbatato 80, PLURONICS, Tetronics, Miglyol e Transcutol.

Aditivos e diluentes normalmente utilizados nas técnicas farmacêuticas podem ser opcionalmente adicionados à composição farmacêutica e à formulação líquida. Esses incluem espessantes, granulantes, dispersantes, flavorizantes, adoçantes, corantes e agentes estabilizantes, incluindo estabilizantes de pH, outros excipientes, antioxidantes (por exemplo, tocoferol, BHA, BHT, TBHQ, acetato de tocoferol, palmitato de ascorbila, propilgalato de ácido ascórbico e semelhantes), conservantes (por exemplo, parabenos) e semelhantes. Conservantes exemplares incluem, porém não estão limitados, a álcool benzílico, álcool etílico, cloreto de benzalcônio, fenol, clorobutanol e semelhantes. Alguns antioxidantes úteis proporcionam agentes inibidores de oxigênio ou peróxido para a formulação e incluem, porém não estão limitados, a hidroxitolueno butilado, butilidroxianisol, galato de propila, palmitato de ácido ascórbico, α -

tocoferol e semelhantes. Agentes espessantes, tais como lecitina, hidroxipropilcelulose, estearato de alumínio e semelhantes, podem melhorar a textura da formulação.

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

Além disso, um polímero viscoso pode ser adicionado à suspensão, auxiliando a localização e facilitando a colocação e manuseio. Em alguns usos da formulação líquida, um bolso na esclera pode ser cirurgicamente formado para receber uma injeção das formulações líquidas. A estrutura hidrogel da esclera pode agir como uma membrana de controle de razão. Partículas da substância do agente terapêutico para formar uma suspensão podem ser produzidas por métodos conhecidos incluindo, porém sem se limitar, a um moinho de bolas, por exemplo, pelo uso de pérolas de cerâmica. Por exemplo, um moinho de bolas Cole Parmer, tal como Labmill 8000, pode ser usado com pérolas de cerâmica YTZ 0,8 mm disponíveis da Tosoh ou Norstone Inc.

As formulações podem ser convenientemente apresentadas na forma de unidade de dosagem e podem ser preparadas por técnicas farmacêuticas convencionais. Tais técnicas incluem o passo de colocar em associação o agente terapêutico e

o(s) veículo(s) farmacêutico(s) ou excipiente(s). As formulações podem ser preparadas colocando em associação uniformemente e intimamente o ingrediente ativo com carreadores líquidos ou carreadores sólidos finamente divididos ou ambos e, a seguir, caso necessário, moldando o produto.

Em algumas variações, as formulações aqui descritas são fornecidas em uma ou mais formas de dosagem unitária, em que a forma de dosagem unitária contém uma quantidade de uma formulação líquida aqui descrita que seja eficaz para tratar ou prevenir a doença ou condição para a qual ela está sendo administrada. Em algumas variações, as formulações aqui descritas são fornecidas em uma ou mais formas de unidade de dosagem, em que a forma de unidade de dosagem contém uma quantidade de uma formulação de rapamicina líquida aqui descrita que é eficaz para tratar ou prevenir a doença ou condição para a qual ela está sendo administrada.

Em algumas modalidades, a forma de dose unitária é preparada na concentração na qual ela será administrada. Em algumas variações, a forma de dose unitária é diluída antes da administração a um indivíduo. Em algumas variações, uma formulação líquida aqui descrita é diluída num meio aquoso antes da administração a um indivíduo. Em algumas

variações, o meio aquoso é um meio isotônico. Em algumas variações, uma formulação líquida aqui descrita é diluída num meio não-aquoso antes da administração um indivíduo.

Num outro aspecto, são aqui fornecidos kits compreendendo
5 uma ou mais formas de dosagem unitárias conforme aqui descrito. Em algumas modalidades, o kit compreende uma ou mais das embalagens e instruções para uso para tratar uma ou mais doenças ou condições. Em algumas modalidades, o kit compreende um diluente o qual não esteja em contato físico
10 com a formulação ou formulação farmacêutica. Em algumas modalidades, o kit compreende qualquer uma ou mais formas de dosagem unitárias aqui descritas em um ou mais recipientes fechados. Em algumas modalidades, o kit compreende qualquer uma ou mais formas de dosagem unitárias
15 estéreis.

Em algumas variações, a forma de dosagem unitária está num recipiente incluindo, porém sem se limitar, a um recipiente fechado estéril. Em algumas variações, o recipiente é um frasco, ampola ou aplicador de pequeno volume incluindo,
20 porém sem se limitar, a uma seringa. Em algumas variações, um aplicador de pequeno volume é pré-enchido com rapamicina para o tratamento de uma doença ou condição oftálmica incluindo, porém sem se limitar, a um composto limo para tratamento de degeneração macular relacionada com o

envelhecimento. É aqui descrito um aplicador de pequeno volume de pré-enchimento pré-enchido com uma formulação compreendendo um agente terapêutico incluindo, porém sem se limitar, a rapamicina. Em algumas variações, um aplicador de pequeno volume é pré-enchido com uma solução compreendendo um agente terapêutico incluindo, porém sem se limitar, a rapamicina e um polietilenoglicol, e opcionalmente ainda compreende um ou mais componentes adicionais incluindo, porém sem se limitar, a etanol. Em algumas variações, um aplicador de pequeno volume de pré-enchimento é pré-enchido com uma solução compreendendo cerca de 2% de rapamicina, cerca de 94% de PEG-400, cerca de 4% de etanol.

São aqui descritos kits compreendendo um ou mais recipientes. Em algumas variações, o kit compreende um ou mais aplicadores de pequeno volume sendo pré-enchido com uma formulação aqui descrita compreendendo um agente terapêutico incluindo, porém sem se limitar, às formulações compreendendo rapamicina, formulações compreendendo rapamicina e um polietilenoglicol e opcionalmente adicionalmente compreendendo um ou mais componentes adicionais incluindo, porém sem se limitar, a etanol, e formulações na forma líquida compreendendo cerca de 2% de rapamicina, cerca de 94% de PEG-400 e cerca de 4% de

etanol. Em algumas variações, o kit compreende um ou mais recipientes incluindo, porém sem se limitar, a aplicadores de pequenos volumes de pré-enchimento, com instruções para uso. Numa outra variação, um kit compreende um ou mais aplicadores de pequeno volume pré-enchidos com rapamicina, com instruções para seu uso no tratamento de uma doença ou condição aqui descrita. Em algumas variações, os recipientes aqui descritos estão numa embalagem secundária.

Métodos de tratamento

10 A não ser que o contexto indique claramente outra coisa, qualquer um dos agentes terapêuticos aqui descritos pode ser usado num método aqui descrito para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão de qualquer uma das doenças e condições aqui descritas.

15 Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas são usadas para distribuir um ou mais agentes terapêuticos aqui descritos através de um método aqui descrito. Geralmente, o agente terapêutico pode ser formulado em qualquer formulação capaz de distribuir uma
20 quantidade terapeuticamente eficaz do agente terapêutico a um indivíduo ou ao indivíduo pelo período de tratamento requerido. Em algumas variações, o período de tratamento requerido é atingido por uma única administração de uma formulação de liberação prolongada que seja previsto que

distribua uma quantidade eficaz do agente terapêutico pelo período de duração previsto da doença ou condição. Em algumas variações, o período de tratamento requerido é atingido por um cronograma de múltiplas administrações.

5 Em algumas variações, o período de tratamento requerido é atingido por múltiplas administrações de uma formulação incluindo, porém sem se limitar, a uma formulação de liberação sustentada.

Conforme aqui utilizado, "inibir" uma doença ou condição
10 pela administração de um agente terapêutico significa que o progresso de pelo menos uma característica ou sintoma físico detectável da doença ou condição é reduzido ou interrompido após a administração do agente terapêutico em comparação com o progresso da doença ou condição sem a
15 administração do agente terapêutico.

Conforme aqui utilizado, "prevenir" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico significa que as características físicas detectáveis ou sintoma da doença ou condição não se desenvolvem após a administração do
20 agente terapêutico.

Conforme aqui utilizado, "retardar o início de" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico significa que pelo menos uma característica ou sintoma físico detectável da doença ou condição se desenvolve num

tempo posterior após a administração do agente terapêutico em comparação com o progresso da doença ou condição sem a administração do agente terapêutico.

Conforme aqui utilizado, "tratar" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico significa que o progresso de pelo menos uma característica ou sintoma físico detectável da doença ou condição é reduzido, interrompido ou revertido após a administração do agente terapêutico em comparação com o progresso da doença ou condição sem a administração do agente terapêutico.

Conforme aqui utilizado, "causar a regressão de" uma doença ou condição pela administração de um agente terapêutico significa que o progresso de pelo menos uma característica ou sintoma físico detectável da doença ou condição é revertido até alguma extensão após a administração do agente terapêutico.

Um indivíduo, incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano, com uma predisposição a ou necessidade de prevenção, pode ser identificado pelo médico versado pelo estabelecimento de métodos e critérios no campo dados os ensinamentos daqui. O médico versado pode também prontamente diagnosticar indivíduos como necessitados de inibição ou tratamento baseando-se nos critérios estabelecidos no campo da identificação de angiogênese e/ou

neovascularização, dados os ensinamentos daqui.

Conforme aqui utilizado, um "indivíduo" é geralmente qualquer animal que possa se beneficiar da administração das formulações aqui descritas. Em algumas variações, os
5 agentes terapêuticos são administrados a um indivíduo mamífero. Em algumas variações, as formulações são administradas a um indivíduo humano. Em algumas variações, as formulações são administradas a um indivíduo animal veterinário. Em algumas variações, as formulações são
10 administradas a um indivíduo de animal experimental de modelo. Em algumas variações, as formulações são administradas a um animal veterinário que é um animal de estimação. Em algumas variações, as formulações são administradas a um animal veterinário que é de relevância
15 agronômica.

Uma "quantidade eficaz", a qual também é aqui referida como "quantidade terapeuticamente eficaz" de um agente terapêutico para administração, conforme aqui descrito, é aquela quantidade do agente terapêutico que proporciona o
20 efeito terapêutico procurado quando administrada ao indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano. A realização de diferentes efeitos terapêuticos pode requerer diferentes quantidades eficazes de agente terapêutico. Por exemplo, a quantidade terapeuticamente

eficaz de um agente terapêutico usada para prevenir uma
doença ou condição pode ser diferente da quantidade
terapeuticamente eficaz usada para tratar, prevenir,
inibir, retardar o início ou causar a regressão da doença
5 ou condição. Além disso, a quantidade terapeuticamente
eficaz pode depender da idade, peso e outras condições de
saúde de um indivíduo, conforme é bem conhecido para as
pessoas versadas na doença ou condição sendo endereçada.
Deste modo, a quantidade terapeuticamente eficaz pode não
10 ser a mesma em todo indivíduo ao qual o agente terapêutico
é administrado.

Uma quantidade eficaz de um agente terapêutico para tratar,
prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão
de uma doença ou condição específica também é aqui referida
15 como a quantidade do agente terapêutico eficaz para tratar,
prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão
da doença ou condição.

As pessoas versadas na técnica saberão como determinar o
nível apropriado de um agente terapêutico aqui descrito
20 para tratar uma doença ou condição aqui descrita, baseando-
se nos ensinamentos fornecidos nessa especificação e nos
desenhos. Como um exemplo, para determinar se um nível de
um agente terapêutico é "uma quantidade terapeuticamente
eficaz" para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou

causar a regressão das doenças e condições descritas na seção *Doenças e Condições*, uma formulação pode ser administrada *in vitro* ou em modelos animais para as doenças ou condições de interesse, e os efeitos podem ser observados. Um exemplo não-limitativo de referências científicas relacionado com o acúmulo tecidual e com a farmacocinética da rapamicina é Napoli & Taylor, *From Beach to Bedside: History of the Development of Sirolimus*, 23: 559-586 (2001). Além disso, doses na faixa dos testes clínicos humanos podem ser efetuadas para determinar a quantidade terapêuticamente eficaz de um agente terapêutico.

Uma "quantidade anti-permeabilizante eficaz", a qual é também aqui referida como uma "quantidade anti-permeabilidade terapêuticamente eficaz" de um agente terapêutico conforme aqui descrito é aquela quantidade do agente terapêutico que proporciona um efeito anti-permeabilidade quando administrada a um indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano. A realização de efeitos anti-permeabilidade pode requerer diferentes quantidades eficazes de agente terapêutico dependendo da doença a ser tratada, prevenida, inibida, a ter o início retardado ou regredida. O alcance de efeitos anti-permeabilidade pode requerer diferentes quantidades

eficazes de agente terapêutico dependendo do tecido a ser tratado. Além disso, a quantidade anti-permeabilidade eficaz pode depender da idade, peso e outras condições de saúde do indivíduo, conforme é bem conhecido para as 5 pessoas versadas na doença ou condição sendo endereçada. Deste modo, a quantidade anti-permeabilidade eficaz pode não ser a mesma em cada indivíduo ao qual o agente terapêutico é administrado. As pessoas versadas na técnica são versadas na determinação da quantidade eficaz para um 10 dado indivíduo, dados esses parâmetros e os ensinamentos daqui.

Doses e níveis teciduais

A não ser que o contexto indique claramente outra coisa, qualquer uma das formulações aqui descritas pode ser usada 15 para administrar as doses ou distribuir os níveis teciduais de qualquer um dos agentes terapêuticos aqui descritos para um indivíduo necessitado disso. A não ser que o contexto claramente indique outra coisa, o indivíduo pode ser um indivíduo veterinário, mamífero ou humano. Em algumas 20 variações, o indivíduo é um indivíduo humano.

Em algumas variações, uma quantidade ou concentração de um agente terapêutico é administrada que seja equivalente a uma quantidade ou concentração de rapamicina. As pessoas versadas na técnica, baseando-se nos ensinamentos daqui,

podem determinar que quantidade ou concentração de um dado agente terapêutico é equivalente a uma quantidade ou concentração de rapamicina, por exemplo, pela administração do agente terapêutico em várias quantidades ou concentrações para um sistema de modelo de doença, tal como um sistema de modelo *in vivo* ou *in vivo*, e pela comparação dos resultados no sistema do modelo em relação aos resultados de várias quantidades ou concentrações de rapamicina. As pessoas versadas na técnica, baseando-se nos ensinamentos daqui, também 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 os experimentos efetuados pela comparação da rapamicina com outros agentes terapêuticos. Entende-se que mesmo o mesmo agente terapêutico pode ter um nível equivalente diferente de rapamicina quando, por exemplo, uma doença ou distúrbio diferente está sendo avaliado, ou um tipo diferente de formulação é usada. Exemplos não-limitativos de referências científicas com estudos comparativos de 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. 10(1):
329-34 (1994); Hafizi et al., Differential effects of
rapamycin, cyclosporine A, and FK506 on human coronary
artery smooth muscle cell proliferation and signaling,
5 Vascul Pharmacol. 41(4-5): 167-76 (2004); e US
2005/0187241.

Como um exemplo não-limitativo, num modelo para edema
retinal, se um agente terapêutico for descoberto como tendo
uma potência ou eficácia aproximadamente 10 vezes menor do
10 que a rapamicina no tratamento de edema retinal, uma dose
de 10X o agente terapêutico poderia ser equivalente a uma
dose de 1X de rapamicina. Ou se um agente terapêutico for
considerado como sendo aproximadamente 10X mais potente ou
eficaz do que a rapamicina no tratamento de edema retinal,
15 uma dose 0,1X do agente terapêutico poderia ser
administrada em relação a uma dose 1X de rapamicina. Outros
modelos para as doenças ou condições aqui descritas podem
ser usados para determinar a quantidade apropriada de um
agente terapêutico que seja equivalente a uma dada
20 quantidade de rapamicina para o efeito terapêutico
procurado, tal como tratamento ou prevenção da doença ou
distúrbio.

A não ser que o contexto claramente indique outra coisa,
qualquer um dos agentes terapêuticos aqui descritos pode

ser distribuído numa quantidade equivalente a uma
quantidade de rapamicina. A não ser que o contexto
claramente indique outra coisa, quaisquer análogos,
derivados, promedicamentos, sais ou ésteres dos agentes
5 terapêuticos aqui descritos podem ser distribuídos numa
quantidade equivalente a uma quantidade de rapamicina. A
não ser que o contexto claramente indique outra coisa,
quaisquer análogos, derivados, promedicamentos, sais ou
ésteres da rapamicina aqui descrita podem ser distribuídos
10 numa quantidade equivalente a uma quantidade de rapamicina.
Em algumas variações, o agente terapêutico é um composto de
ligação à imunofilina ou um análogo, derivado,
promedicamento, sal ou éster seu. Em algumas variações, o
agente terapêutico é um composto limo ou um análogo,
15 derivado, promedicamento, sal ou éster seu. Em algumas
variações, o agente terapêutico é rapamicina ou um análogo,
derivado, promedicamento, sal ou éster seu. Em algumas
variações, o agente terapêutico é SDZ-RAD, tacrolimo,
everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578, TAFA-93,
20 RAD-001, temsirolimo, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-
tiometilrapamicina, 7-epitrimetoxifenilrapamicina, 7-
epitiometilrapamicina, 7-demetoxirrapamicina, 32-
demetoxirrapamicina, 2-desmetilrapamicina, derivados de
monoéster da rapamicina, derivados diéster de rapamicina,

27-oximas de rapamicina; análogos 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silílicos de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, 5 diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi-rapamicina e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis. Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578 e sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis seus.

10 Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina. Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regredidas pela administração de uma quantidade de agente terapêutico dado

15 numa concentração de nível tecidual no tecido associado com a doença ou condição a qual seja equivalente a uma concentração de rapamicina entre cerca de 0,001 pg/mg e cerca de 20 µg/mg. Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas,

20 prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regredidas pela administração de uma quantidade de agente terapêutico dado numa concentração de nível tecidual no tecido associado com a doença ou condição a qual seja equivalente a uma concentração de rapamicina entre cerca de 0,001 ng/mL

e 10 mg/mL.

Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regredidas pelo fornecimento de uma quantidade de agente terapêutico dado numa concentração de nível tecidual no tecido associado com a doença ou condição a qual seja equivalente a uma concentração de rapamicina entre 0,001 pg/mg e 20 µg/mg, entre 0,001 pg/mg e 1 ng/mg, entre 0,001 pg/mg e 10 ng/mg, entre 0,01 pg/mg e 100 ng/mg, entre 0,01 pg/mg e 10 ng/mg, entre 0,1 pg/mg e 100 ng/mg, entre 1 ng/mg e 1 µg/mg, entre 1 ng/mg e 500 ng/mg, entre 10 ng/mg e 400 µg/mg, entre 1 ng/mg e 300 ng/mg, entre 200 ng/mg e 700 ng/mg, entre 500 ng/mg e 1 µg/mg, entre 800 ng/mg e 1,2 µg/mg ou entre 1 µg/mg e 5 µg/mg. Em algumas variações, o agente terapêutico é rapamicina.

Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regredidas pelo fornecimento de uma quantidade de agente terapêutico dado numa concentração de nível tecidual no tecido associado com a doença ou condição a qual seja equivalente à concentração de rapamicina entre cerca de 0,001 ng/mL e cerca de 10 mg/mL, entre 0,01 ng/mL e 1 µg/mL, entre 1 ng/mL e 1 µg/mL,

entre 0,01 ng/mL e 100 µg/mL, entre 0,01 ng/mL e 10 ng/mL,
entre 0,1 ng/mL e 100 µg/mL, entre 100 ng/mL e 1 µg/mL,
entre 1 µg/mL e 500 µg/mL, entre 10 mg/mL e 400 mg/mL,
entre 1 µg/mL e 300 µg/mL, entre 200 ng/mg e 700 µg/mL,
5 entre 500 ng/mg e 5 mg/mL, entre 500 µg/mL e 1 mg/mL ou
entre 1 mg/mL e 5 mg/mL. Em algumas variações, o agente
terapêutico é rapamicina.

As pessoas versadas na técnica perceberão que a dose e a
via de administração dependem da doença ou distúrbio sendo
10 tratado, prevenido, inibido, regredido ou tendo o início
retardado.

Em algumas variações, uma quantidade eficaz de rapamicina é
distribuída a um indivíduo. Em algumas variações, uma
quantidade antipermeabilidade eficaz de rapamicina é
15 distribuída a um indivíduo. Em algumas variações, uma
quantidade de rapamicina é administrada numa formulação a
qual resulte numa concentração entre 0,001 pg/mg e 20 µg/mg
de rapamicina num tecido associado com a doença ou
distúrbio sendo tratado, prevenido, inibido, regredido ou
20 tendo o início retardado. Em algumas variações, uma
quantidade de rapamicina é administrada numa formulação a
qual resulte numa concentração entre 0,001 ng/mL e cerca de
10 mg/mL num tecido associado com a doença ou distúrbio
sendo tratado, prevenido, inibido, regredido ou tendo o

início retardado.

As pessoas versadas na técnica, baseando-se nos ensinamentos daqui e na literatura científica de revisão, podem determinar a dosagem equivalente humana de um dado agente terapêutico baseando-se na quantidade ou concentração e rapamicina dada a um animal (isto é, um hamster). Um método como esse de cálculo de doses equivalentes humanas é fornecido no FDA Guidance for Industry and Reviewers, Estimating the Safe Start Dose of Clinical Trial for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers, disponível em <http://www.fda.gov/cber/gdlns/dose.htm>. Por exemplo, para converter as doses de hamster em mg/Kg para doses equivalentes humanas em mg/Kg, a dosagem do hamster em mg/Kg pode ser dividida por 7,4 para igualar uma dosagem equivalente humana em mg/Kg. As pessoas versadas na técnica, em vista dos ensinamentos aqui descritos e no seu conhecimento acerca das dosagens relativas de certos indivíduos animais e, por exemplo, indivíduos humanos, serão capazes de determinar a quantidade apropriada do agente terapêutico.

Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela

administração de uma dose de um agente terapêutico a um indivíduo a qual seja equivalente a uma dose de rapamicina não maior do que cerca de 2 mg/Kg, ou não maior do que cerca de 0,5 mg/Kg, ou não maior do que cerca de 0,1 mg/Kg.

5 Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração de uma dose de um agente terapêutico a um indivíduo a qual seja equivalente a uma dose de rapamicina igual a qualquer uma dentre cerca de
10 0,1 mg/Kg até 0,5 mg/Kg ou entre 0,1 mg/Kg a 2,0 mg/Kg. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração de uma dose de um agente terapêutico a um indivíduo a qual seja equivalente a uma
15 dose de rapamicina igual a qualquer uma dentre cerca de 0,1 mg/Kg, 0,5 mg/Kg ou 2,0 mg/Kg.

Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela
20 administração de uma dose de um agente terapêutico a um indivíduo a qual seja equivalente a uma dose de rapamicina não maior do que cerca de 0,27 mg/Kg, ou não maior do que cerca de 0,067 mg/Kg, ou não maior do que cerca de 0,0135 mg/Kg. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui

descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração de uma dose de um agente terapêutico a um indivíduo a qual seja equivalente a uma dose de rapamicina ou entre 0,0135 mg/Kg a 0,067 mg/Kg ou entre 0,0135 mg/Kg a 0,27 mg/Kg. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração de uma dose de um agente terapêutico a um indivíduo a qual seja equivalente a uma dose de rapamicina de qualquer um entre 0,0135 mg/Kg, 0,067 mg/Kg ou 0,27 mg/Kg.

Em algumas variações não-limitativas, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que, quando injetada intraperitonealmente num hamster, distribua uma quantidade do agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração média de agente terapêutico no tecido jugal do hamster equivalente a uma concentração de rapamicina de qualquer um entre não mais do que 7 ng/g, não mais do que cerca de 11 ng/g ou não mais do que cerca de 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas

são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que, quando
5 injetada intraperitonealmente num hamster, distribua uma quantidade do agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração média de agente terapêutico no tecido jugal do hamster equivalente a uma concentração de rapamicina de qualquer um entre cerca de 7 ng/g, 11 ng/g ou
10 entre 11 ng/g a 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade
15 eficaz de uma formulação que, quando injetada intraperitonealmente num hamster, distribua uma quantidade do agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração média de agente terapêutico no tecido jugal do hamster equivalente a uma concentração de rapamicina de
20 qualquer um entre cerca de 7 ng/g, 11 ng/g ou 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade

antipermeabilidade eficaz de uma formulação que, quando injetada intraperitonealmente num hámster, distribua uma quantidade do agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração média de agente terapêutico no tecido jugal do hámster equivalente a uma rapamicina de qualquer um entre 0,01 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 7 ng/g, entre 0,01 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 1 ng/g, entre 0,01 ng/g e 1 ng/g, entre 0,1 pg/g e 5 ng/g, entre 5 ng/g e 15 ng/g, entre 1 ng/g e 11 ng/g, entre 1 ng/g e 20 ng/g, entre 10 ng/g e 40 ng/g, entre 20 ng/g e 45 ng/g.

Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade do agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração equivalente a uma quantidade de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer um entre 0,01 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 1 ng/g, entre 0,01 ng/g e 1 ng/g, entre 0,1 pg/g e 5 ng/g, entre 5 ng/g e 15 ng/g, entre 1 ng/g e 11 ng/g, entre 1 ng/g e 20 ng/g, entre 10 ng/g e 40 ng/g e entre 20 ng/g e 45 ng/g.

Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de um agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração equivalente a uma quantidade de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer um dentre não mais do que cerca de 7 ng/g, não mais do que cerca de 11 ng/g ou não mais do que cerca de 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de um agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração equivalente a uma quantidade de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer uma dentre 7 ng/g a 11 ng/g ou entre 11 ng/g a 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade

antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de um agente terapêutico suficiente para alcançar uma concentração equivalente a uma quantidade de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer uma de cerca de 7 ng/g, 11,01 ng/g ou 40 ng/g.

Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de rapamicina suficiente para alcançar uma concentração de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer um entre 0,01 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 7 ng/g, entre 0,1 pg/g e 1 ng/g, entre 0,01 ng/g e 1 ng/g, entre 0,1 pg/g e 5 ng/g, entre 5 ng/g e 15 ng/g, entre 1 ng/g e 11 ng/g, entre 1 ng/g e 20 ng/g, entre 10 ng/g e 40 ng/g e entre 20 ng/g e 45 ng/g.

Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de rapamicina suficiente para

alcançar uma concentração de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer um dentre não maior do que cerca de 7 ng/g, não maior do que cerca de 11 ng/g ou não maior do que cerca de 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de rapamicina suficiente para alcançar uma concentração de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer um dentre cerca de entre 7 ng/g a 11 ng/g ou entre 11 ng/g a 40 ng/g. Em algumas variações, as doenças ou condições aqui descritas são tratadas, prevenidas, inibidas, têm o início retardado ou regridem pela administração a um indivíduo necessitado disso de uma quantidade eficaz ou uma quantidade antipermeabilidade eficaz de uma formulação que distribua uma quantidade de rapamicina suficiente para alcançar uma concentração de rapamicina num tecido associado com a doença ou condição de qualquer um de cerca de 7 ng/g, 11 ng/g ou 40 ng/g.

Vias de administração

Os métodos e formulações aqui descritos distribuem um ou

mais agentes terapêuticos num indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano.

Em algumas variações, os métodos e formulações aqui descritos distribuem um ou mais agentes terapêuticos num meio aquoso de um indivíduo humano.

Em algumas variações, os métodos e formulações aqui descritos distribuem um ou mais agentes terapêuticos num meio aquoso dentro ou próximo de uma área onde uma doença ou condição deve ser tratada, prevenida, inibida, ter o início retardado ou regredida. Em algumas variações, os métodos e formulações aqui descritos distribuem sistemicamente um ou mais agentes terapêuticos a um indivíduo humano para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão de uma doença ou condições aqui descritas.

Em algumas variações, os métodos e formulações aqui descritos distribuem um ou mais agentes terapêuticos a um olho do indivíduo, incluindo a mácula e os tecidos coroidais da retina, numa quantidade e por uma duração eficaz para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar a regressão das doenças e condições descritas na seção *Doenças e Condições*.

"Coróide da retina" e "tecidos coroidais da retina", conforme aqui utilizados, são sinônimos e se referem aos

tecidos combinados da retina e coróide do olho.

Colocação ou injeção "subconjuntival", conforme aqui utilizado, se refere à colocação ou injeção entre a esclera e a conjuntiva. Subconjuntival é, algumas vezes, referido aqui como administração "sub-conj".

As vias de administração que podem ser usadas nos métodos aqui descritos para administrar uma formulação incluem, porém não estão limitados, à colocação da formulação, por exemplo, por injeção, num indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um meio aquoso no indivíduo. Em algumas variações, uma formulação é administrada sistemicamente incluindo, porém sem se limitar, às seguintes vias de administração: retalmente, vaginalmente, por infusão, intramuscularmente, intraperitonealmente, intra-arterialmente, intratecalmente, intrabronquialmente, intracisternamente, cutaneamente, subcutaneamente, intradermicamente, transdermicamente, intravenosamente, intracervicalmente, intra-abdominalmente, intracranialmente, intra-ocularmente, periocularmente, intrapulmonarmente, intratoracicamente, intratraquealmente, nasalmente, bucalmente, sublingüalmente, oralmente, parenteralmente, topicamente, por implante, como parte de um procedimento de embolização, transcutaneamente, diretamente num nervo, diretamente no nervo ótico, injeção direta na

cabeça do nervo ótico, transretinalmente, transescleralmente numa área de efusão ou exsudação ou inalado após a nebulização ou aerossolização.

Em algumas variações, as formulações compreendendo o agente terapêutico são administradas diretamente no olho usando um ou mais dentre uma variedade de procedimentos incluindo, porém sem se limitar, a procedimentos nos quais (1) o agente terapêutico é administrado por injeção usando uma seringa e agulha hipodérmica, (2) um dispositivo especialmente projetado é usado para injetar o agente terapêutico, (3) antes da injeção do agente terapêutico, um bolso sendo cirurgicamente formado na esclera para servir como receptáculo para o agente terapêutico ou composição de agente terapêutico. Por exemplo, num procedimento de administração, um cirurgião forma um bolso na esclera do olho seguido por injeção de uma solução ou formulação compreendendo o agente terapêutico no bolso.

Outros procedimentos de administração incluem, porém não estão limitados, aos procedimentos nos quais (1) uma formulação do agente terapêutico é injetada através de uma cânula curva especialmente projetada para colocar o agente terapêutico diretamente contra uma porção do olho, (2) uma forma comprimida do agente terapêutico é colocada diretamente contra uma porção do olho, (3) o agente

terapêutico é inserido na esclera por um injetor especialmente projetado ou equipamento para inserção, (4) a formulação compreendendo o agente terapêutico é aqui incorporada num polímero, (5) um cirurgião faz uma pequena incisão conjuntival através da qual se passa uma sutura e qualquer estrutura de distribuição de agente terapêutico de modo a segurar a estrutura adjacente à esclera, (6) uma agulha é usada para injeção diretamente no vítreo de um olho, ou em qualquer outro sítio descrito.

10 Em algumas variações, rapamicina é incorporada numa ou reveste uma sutura.

AS formulações aqui descritas podem ser usadas diretamente, por exemplo, por injeção, como um elixir, para administração tópica incluindo, porém sem se limitar, 15 através de gotas oftálmicas, ou em gelatina dura ou mole ou em cápsulas de amido. As cápsulas podem ser enfaixadas para evitar vazamento.

Quando a via de administração é oral, exemplos não-limitativos da formulação incluem formulações sólidas, 20 líquidas, de liberação controlada, pérolas-revestidas, baseadas em difusão, contendo reservatório, comprimidos, comprimidos mastigáveis, de desintegração rápida, bucais, efervescentes e baseadas em polímeros.

Em algumas variações, a via de administração é por infusão.

Em algumas variações, exemplos não-limitativos dos métodos que podem ser usados para distribuir as formulações aqui descritas incluem dispositivos de infusão, conjuntos de administração IV, bombas e/ou controladores IV, cateteres IV, soluções IV pré-misturadas, produtos hipodérmicos, seringas pré-enchidas, seringas hipodérmicas, agulhas hipodérmicas, alvejamento de gene/proteína ou sistemas de distribuição, hemodiálise, diálise peritoneal e produtos de alimentação enteral.

Em algumas variações, a via de administração é por inalação. Em algumas variações, exemplos não-limitativos dos métodos que podem ser usados para distribuir as formulações aqui descritas incluem inaladores de dose medida, inaladores de pó seco, dispensadores de borrifo nasal, ventiladores e nebulizadores.

Em algumas variações, a via de administração é por sistemas transdérmicos ou implantáveis. Exemplos não-limitativos dos métodos que podem ser usados para distribuir as formulações aqui descritas incluem sistemas de distribuição de fármacos transdérmicos, sistemas de distribuição de fármacos implantáveis, geradores de pulso, inserções de fármacos, dispositivos contendo fármacos, dispositivos revestidos com fármacos, dispositivos de eluição de fármacos e *stents* de eluição de fármacos.

Um método que pode ser usado para distribuir as formulações aqui descritas é a distribuição por injeção num indivíduo incluindo, porém sem se limitar, a um indivíduo humano.

Em alguma variação, as formulações aqui descritas são colocados próximo ao olho de um indivíduo incluindo, porém sem se limitar, à colocação ou injeção intra-ocular e periocular. Exemplos não-limitativos das posições que estão no ou próximo de um olho de um indivíduo incluem distribuição intra-câmara, câmara anterior, periocular, subconjuntival, subtenoniana, retrobulbar, peribulbar e justascleral posterior. Uma via "periocular" de administração significa a colocação próximo ou ao redor do olho. Para uma descrição das vias periorculares exemplares para distribuição de fármaco retinal ver Periocular routes for retinal drug delivery, Raghava et al. (2004), Expert Opin. Drug Deliv. 1(1): 99-114, a qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade.

Em algumas variações, as formulações aqui descritas são administradas intra-ocularmente. A administração intra-ocular inclui a colocação ou injeção no olho, incluindo no vítreo.

Sítios oculares aos quais as formulações podem ser administradas incluem, porém não estão limitados, ao vítreo, humor aquoso, esclera, conjuntiva, entre a esclera

e a conjuntiva, os tecidos coróides da retina, mácula ou outras áreas dentro ou próximas do olho de um indivíduo. Métodos que podem ser usados para a colocação das formulações incluem, porém não estão limitados, à injeção.

5 **Método de preparo de formulações**

Um método não-limitativo que pode ser usado para o preparo das formulações aqui descritos incluindo, porém sem se limitar, às formulações líquidas compreendendo rapamicina, é pela mistura de um solvente e um agente terapêutico
10 juntamente em temperatura ambiente ou numa temperatura levemente elevada até ser obtida uma solução ou suspensão, com o uso opcional de um ultra-som, e a seguir o esfriamento da formulação. Outros componentes incluindo, porém sem se limitar àqueles descritos acima podem, a
15 seguir, ser misturados com a formulação. Outros métodos de preparação que podem ser usados são aqui descritos incluindo nos exemplos, e aquelas pessoas versadas na técnica serão capazes de selecionar outros métodos de preparação baseados nos ensinamentos daqui e pela consulta
20 de referências relevantes tal como Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vigésima Edição, Lippincott Williams & Wilkins; 20^a edição (15 de dezembro de 2000).
Em algumas variações, as formulações aqui descritas compreendem rapamicina. Em algumas variações, uma

formulação contendo rapamicina aqui descrita é estável por um período de tempo. Em algumas variações, uma formulação contendo rapamicina aqui descrita é estável por um período de tempo e é preparada por um método descrito no Pedido de Patente Provisório Americano Co-pendente número 60/772.018, requerido em 9/2/2006. Em algumas variações, uma formulação contendo rapamicina aqui descrita é estável por um período de tempo e é preparada por um método descrito no Pedido de Patente Provisório Americano Co-pendente número 60/772.018, requerido em 9/2/2006.

Distribuição prolongada dos agentes terapêuticos

Para o tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão de certas doenças ou condições, pode ser desejável manter a distribuição de uma quantidade terapêuticamente eficaz do agente terapêutico por um período prolongado de tempo. Dependendo da doença ou condição sendo tratada, prevenida, inibida, tendo o início retardado ou regredida, esse período prolongado de tempo pode ser de pelo menos cerca de 1 semana, de pelo menos cerca de 2 semanas, de pelo menos cerca de 3 semanas, de pelo menos cerca de 1 mês, de pelo menos cerca de 3 meses, de pelo menos cerca de 6 meses, de pelo menos cerca de 9 meses ou de pelo menos cerca de 1 ano. Geralmente, entretanto, qualquer período prolongado de distribuição é

possível. Uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente pode ser distribuída por um período prolongado por uma formulação que mantenha pelo período prolongado uma concentração de agente num indivíduo ou num tecido de um indivíduo suficiente para distribuir uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente pelo período prolongado.

Em algumas variações, uma formulação aqui descrita distribui um nível aproximadamente constante de agente terapêutico por um o mais dos períodos prolongados de tempo aqui descrito. "Aproximadamente constante", conforme aqui utilizado, significa que o nível médio não varia em mais de uma ordem de magnitude pelo período prolongado de tempo, isto é, a diferença entre o máximo e o mínimo é menor do que uma diferença de 10 vezes para as medições da concentração média em tempos no período relevante de tempo. A distribuição de uma quantidade terapeuticamente eficaz do agente terapêutico por um período prolongado pode ser alcançada por uma colocação individual de uma formulação ou pode ser alcançada por duas ou mais colocações de uma formulação. O regime de dose ótima irá depender da quantidade terapêutica do agente terapêutico necessária para ser distribuída, e do período no qual ela precisa ser distribuída. As pessoas versadas em tal dosagem de

distribuição de agente terapêutico prolongada irão entender como identificar regimes de dosagem que possam ser usados baseando-se nos ensinamentos aqui fornecidos.

Ao usar certos agentes terapêuticos seja para o tratamento, 5 prevenção, inibição, retardo do início ou regressão de certas doenças, pode ser desejável distribuir o agente terapêutico pra não começar imediatamente na colocação da formulação no indivíduo, porém para a distribuição começar depois de algum atraso. Por exemplo, porém não de modo 10 limitativo, tal liberação retardada pode ser útil onde o agente terapêutico inibe ou retarda a cicatrização de feridas e a liberação retardada é desejável para permitir a cicatrização de quaisquer feridas na colocação da formulação. Dependendo do agente terapêutico sendo 15 distribuído e/ou das doenças e condições sendo tratadas, prevenidas, inibidas, tendo o início retardado e regredidas, esse período de atraso antes da distribuição do agente terapêutico começar pode ser de cerca de 1 hora, de cerca de 6 horas, de cerca de 12 horas, de cerca de 18 20 horas, de cerca de 1 dia, de cerca de 2 dias, de cerca de 3 dias, de cerca de 4 dias, de cerca de 5 dias, de cerca de 6 dias, de cerca de 7 dias, de cerca de 8 dias, de cerca de 9 dias, de cerca de 10 dias, de cerca de 11 dias, de cerca de 12 dias, de cerca de 13 dias, de cerca de 14 dias, de cerca

de 21 dias, de cerca de 28 dias, de cerca de 35 dias ou de cerca de 42 dias. Outros períodos de atraso podem ser possíveis. Formulações de liberação retardada que podem ser usadas são conhecidas pelas pessoas versadas na tecnologia.

5 Em algumas variações, uma formulação conforme aqui descrita contém uma quantidade de um agente terapêutico equivalente a uma quantidade de rapamicina.

Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas São administradas sistemicamente a cada 3 ou
10 mais meses, a cada 6 ou mais meses, a cada 9 ou mais meses ou a cada 12 ou mais meses ou mais, para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas. Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas São administradas parenteralmente a cada 3 ou
15 mais meses, a cada 6 ou mais meses, a cada 9 ou mais meses ou a cada 12 ou mais meses ou mais, para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas.

Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas São administradas localmente a cada 3 ou
20 mais meses, a cada 6 ou mais meses, a cada 9 ou mais meses ou a cada 12 ou mais meses ou mais, para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas. Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas São administradas por implante a cada 3 ou mais

meses, a cada 6 ou mais meses, a cada 9 ou mais meses ou a cada 12 ou mais meses ou mais, para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas.

Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas São administradas intravitalmente a cada 3 ou mais meses, a cada 6 ou mais meses, a cada 9 ou mais meses ou a cada 12 ou mais meses ou mais, para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas. Em algumas variações, qualquer uma ou mais das formulações aqui descritas são administradas subconjuntivamente a cada 3 ou mais meses, a cada 6 ou mais meses, a cada 9 ou mais meses ou a cada 12 ou mais meses ou mais, para tratar uma ou mais das doenças ou condições aqui descritas.

Dosagens de vários agentes terapêuticos para o tratamento, prevenção, inibição, retardo do início ou regressão de várias doenças ou condições aqui descritas podem ser refinadas pelo uso de testes clínicos.

EXEMPLOS

Exemplo 1 - Efeito da antipermeabilidade da rapamicina no modelo de bolsa jugal de hãster usando VEGF

Um modelo de bolsa jugal de hãster foi usado para estudar o efeito da antipermeabilidade da rapamicina. Nesse modelo, uma molécula radioativa foi injetada intravenosamente num hãster, e várias combinações de VEGF

(um intensificador da permeabilidade na microcirculação da bolsa jugal do hêmster), rapamicina (o composto de teste) e vários controles foram administrados ao hêmster para determinar seus efeitos na permeabilidade induzida por VEGF. O nível da substância radioativa foi medido pela visualização com análise de imagem digital auxiliada por computador. Uma intensidade ótica integrada superior indicou um grau mais elevado de permeabilidade.

Esse protocolo foi modelado diretamente na seção Materiais e Métodos de Aramoto et al., *Vascular endothelial growth factor stimulates differential signaling pathways in the in vivo microcirculation*, *Am J Physiol: Heart & Circ Physiol.* 287: H1590-H1598, (2004) ("Aramoto 2004."), com as seguintes características.

Um total de 42 hêmsters sírios dourados machos, pesando de 80 a 120 g, foram usados. Os hêmsters foram anestesiados com pentobarbital sódico (50 mg/Kg, ip). A traqueotomia foi efetuada para facilitar a respiração; a canulação da veia jugular esquerda foi usada para a administração de fluorocromo e anestésico adicional. A carótida esquerda foi canulada para a coleta de sangue e monitoramento da pressão sanguínea. A bolsa jugal do hêmster direita foi preparada para a intervenção e visualização direta usando os métodos de Mayhan e Joyner,

The Effect Of Altering The External Calcium Concentration And A Calcium Channel Blocker, Verapamil, On Microvascular Leaky Sites And Dextran Clearance In The Hamster Cheek Pouch, *Microvasc. Res.* 28(2): 159-79 (1984); ver também

5 Aramoto 2004. Uma câmara Lucite de duas peças plástica removível com capacidade de reservatório de 1 mL foi colocada na bolsa jugal para observar e coletar o espalhado da microvasculatura.

O reservatório da câmara foi preenchido com tampão de 10 bicarbonato (em milimolar: NaCl 131,9, KCl 4,7, CaCl₂ 2,0, MgSO₄ 1,2 NaHCO₃ 18,0; pH 7,35; o tampão foi borbulhado com uma mistura de gás de 95% de N₂ e 5% de CO₂ para manter a tensão do oxigênio em aproximadamente 10 mm de Hg e pH em 7,4) e testado para vazamentos.

15 O vazamento vascular nos hâmssters foi observado num microscópio Optiphot da Nikon ou BH da Olympus por uma hora com espalhamento de 1 mL/min antes da aplicação tópica de VEGF.

Em quarenta e cinco minutos no período de 20 estabilização, o elemento radioativo foi administrado. Isotiocianato de fluoresceína-dextrana 150 (FITC-Dx 150; PM = 150 KDa; Sigma Chemicals Co., St. Louis, MO) foi usada como um elemento radioativo para a permeabilidade vascular para as macromoléculas. Ela foi administrada

intravenosamente como uma massa de 100 mg/Kg e seguido por
infusão contínua (0,15 mg/Kg/min) para manter uma
concentração plasmática constante por toda a duração do
estudo. O transporte microvascular foi avaliado pela
5 medição da intensidade ótica integrada (IOI) por análise de
imagem digital auxiliada por computador. Dois ou três
campos foram aleatoriamente selecionados na bolsa jugal e
registrados num sistema computadorizado de imagem Image-1
(Universal Imaging Corporation) antes e depois da aplicação
10 de VEGF. Cada campo incluiu de 4 a 6 vênulas pós-capilares
variando de 15 a 30 μm de diâmetro; o campo foi
relativamente livre de capilares. A IOI máxima foi medida a
10, 20, 30, 33, 35, 40, 50, 60, 70, 80 e 90 minutos depois
da aplicação tópica de VEGF. Quanto mais alta a IOI, mais
15 alta a permeabilidade.

RAPAMUNE (suspensão de rapamicina oral) foi usada para
dosagem intraperitoneal como se segue. A suspensão oral
RAPAMUNE foi formulada como uma solução 1 mg/mL, e é feita
por Wyeth e foi obtida de uma farmácia. Garrafas de solução
20 Oral RAPAMUNE foram armazenadas sob proteção da luz e
refrigeradas de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F). Uma vez aberta
a garrafa, os conteúdos foram usados dentro de um mês.
Depois de qualquer diluição necessária, a preparação foi
imediatamente usada.

Houve quatro grupos de tratamento RAPAMUNE correspondendo às quatro doses de RAPAMUNE administrada: 10 mg/Kg (6 animais), 2 mg/Kg (5 animais), 0,5 mg/Kg (5 animais) e 0,1 mg/Kg (5 animais). Os hâmsers foram pesados e dosados concordantemente. Por exemplo, um hâmsers de 100 g no grupo de dose de 2 mg/Kg foi dosado intraperitonealmente com 0,2 cc de suspensão RAPAMUNE. Cada grupo de tratamento foi intraperitonealmente administrado com a quantidade apropriada de RAPAMUNE no dia -1, e novamente 1 hora antes do início da aplicação de VEGF tópico.

0,5 mL de veículo RAPAMUNE foi administrado intraperitonealmente em cada um dos 3 animais. O veículo RAPAMUNE é Phosal 50 PG 99% obtido da American Lechitin Co. (Oxford CT) 9fosfatidilcolina, propilenoglicol, mono- e diglicerídeos, etanol, ácidos graxos de soja e palmitato de ascorbila) e Tween 80 1% obtido da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

Como um grupo de controle positivo, quatro hâmsers foram intraperitonealmente administrados com 1 mg/Kg de estrutura de caveolina-1 ("Cav-1") 1 dia antes do estudo da permeabilidade da bolsa jugal. Cav-1 é um potente inibidor da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS). Bucci et al. Demonstraram que a injeção IP do peptídeo do domínio de

sustentação Cav-1 atenuou o vazamento vascular e o edema intersticial. *Nature Medicine* 6: 1362-1367 (2000). Bucci et al. também demonstraram que o peptídeo do domínio de sustentação Cav-1 suprimiu a formação de edema induzido por carragena e que suas propriedades antiinflamatórias tinham um efeito similar à aplicação de dexametasona. Mais recentemente, também foi demonstrado que a caveolina-1 prejudica a permeabilidade microvascular e a angiogênese através da via Akt-eNOS. *PNAS* 102: 204-209 (2005).

10 O VEGF foi um VEGF165 humano recombinante, obtido da R&D Systems (Minneapolis, MN). VEGF foi aplicado topicamente através de uma porta lateral para alcançar uma concentração de 10^{-8} M na câmara da bolsa jugal de hamster, conforme descrito adicionalmente em Aramoto 2004. Uma dose
15 de VEGF foi aplicada por cada animal em cada grupo de tratamento, exceto que o grupo do veículo RAPAMUNE não recebeu VEGF. O espalhamento foi restabelecido e o efluente foi coletado por 90 minutos. As imagens foram adquiridas em 10, 20, 30, 33, 35, 40, 50, 60, 70, 80 e 90 minutos depois
20 da administração de VEGF. As imagens foram adquiridas diretamente para um computador através de um programa Image-1 de Visualização Universal ou do programa MEtaMorph de Visualização Universal.

Os dados de permeabilidade estão apresentados na Fig.

1 e na Tabela 1. "R" se refere ao tratamento com rapamicina na legenda da figura. Aos 90 minutos, o tratamento com 0,1 mg/Kg foi correlacionado com uma redução maior do que 85% na permeabilidade média em relação ao veículo e tratamento 5 com VEGF. Aos 90 minutos, o tratamento com 0,5 mg/Kg foi correlacionado com uma redução maior do que 90% na permeabilidade média em relação ao veículo e tratamento com VEGF. Aos 90 minutos, o tratamento com 2 mg/Kg de RAPAMUNE e VEGF foi correlacionado com uma redução maior do que 30% 10 na permeabilidade média em relação ao veículo e tratamento com VEGF. Aos 90 minutos, o tratamento com 10 mg/Kg de RAPAMUNE e VEGF foi correlacionado com uma permeabilidade maior do que o tratamento com somente VEGF.

Deste modo, os dados mostram que o VEGF aumentou a 15 permeabilidade da microvasculatura na bolsa jugal do hamster. Rapamicina antagoniza a permeabilidade em doses muito baixas. Na dose de 2 mg/Kg, a rapamicina continuou a antagonizar a permeabilidade induzida por VEGF, porém num grau menor do que as doses de 0,1 e 0,5 mg/Kg. Em 10 mg/Kg 20 de rapamicina, o efeito da antipermeabilidade da rapamicina foi inibido.

Análise estatística. Devido ao fato da linha de base permanecer constante por todo o experimento, todos os valores variando de 3 a 5 unidades IOI, a linha de base foi

subtraída e os dados de transporte foram apresentados como os valores de IOI líquidos. Todos os dados estão apresentados como a média \pm o desvio padrão. A análise estatística foi efetuada usando uma análise de variância univariada. Quando foram obtidos valores significativos, o teste de Student-Newman-Keuls foi aplicado para determinar quais medições diferiram significativamente uma da outra. As diferenças foram consideradas significativas para valores de $P < 0,05$.

10 O começo do efeito de antipermeabilidade de rapamicina foi retardado comparando com aquele da Cav-1, e o período de atraso foi dependente da quantidade de RAPAMUNE administrada.

15 Em pontos de tempo posteriores no ensaio, rapamicina foi um agente de antipermeabilidade mais potente do que Cav-1. Acredita-se que os pontos de tempo posteriores sejam particularmente relevantes no ajuste clínico.

Tabela 1 - Dados de estudo da permeabilidade

Tempo (min)	A		B		C		D		E		F		G	
	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM
	Veículo + VEGF (N = 5)		R 2 mg/Kg + VEGF (N = 5)		R 10 mg/Kg + VEGF (N = 6)		1 mg/Kg de caveolina + VEGF (N = 4)		R 500 µg/Kg + VEGF (N = 5)		Somente veículo (N = 3)		R 100 µg/Kg + VEGF (N = 5)	
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	5,2	3,3	2	1	11	4,5	0,9	0,5	0,5	0,4	0,5	0,5	2,8	2,2
35	6,7	3,7	1,8	1,1	11,8	3,7	2,5	1,1	1,8	1,8	0,9	0,9	4,1	2,7
40	9,4	5,6	5,2	3	21,6	5,5	3,4	1,8	6	3,5	2,3	2,3	8,4	3,4
45	14,8	7,2	14,5	6,3	37,1	10	3,6	1,8	14,9	9,1	3	3	15,1	5,6

Tempo (min)	A		B		C		D		E		F		G	
	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM	Média	SEM
	Veículo + VEGF (N = 5)		R 2 mg/Kg R + VEGF (N = 5)		R 10 mg/Kg R + VEGF (N = 6)		1 mg/Kg de caveolina + VEGF (N = 4)		R 500 µg/Kg + VEGF (N = 5)		Somente veículo (N = 3)		R 100 µg/Kg + VEGF (N = 5)	
50	24,7	6,8	24	8,8	43,1	11,8	5,3	2,9	15,6	9,2	3,2	3,2	17,2	7,4
60	37,5	5,7	34,6	7,7	62,1	15,3	6,8	3,5	9,9	6,3	3	3,5	19,3	8,4
70	54,6	5,2	34,6	5,1	77,2	8,4	10,9	4,4	6,1	5,4	3,4	3,4	17,9	7,8
80	63	4,2	40,2	7,7	84,4	7,8	16,4	9	3,6	2,7	3,4	3,4	9,7	5
90	71,3	7,7	43,5	12,4	78,6	9,1	13,3	7	4	1,1	3,3	3,3	8,7	4,3

No sacrifício dos animais, as amostras de amos as faces dos hâmsers foram obtidas e congeladas a -80 graus Celsius. As amostras foram marcadas como a quantidade de dose intraperitoneal recebida, e se elas foram da direita 5 (estudadas com a câmara) ou da esquerda. A amostra tecidual total foi homogeneizada e analisada quanto aos níveis de rapamicina por LC/MS. Os resultados são fornecidos na **Tabela 2.**

Tabela 2 - Concentração Ensaída de Rapamicina na Bolsa jugal do Hâmsster

Dosagem	ID da amostra	Conc. Do homogenato (ng/mL)	Conc. Do homogenato (ng/g)	Média (ng/g ou pg/mg)	SEM (ng/g ou pg/mg)
0,1 mg/Kg	37 L	0,510	5,10	7,37	3,09
	37 R	1,18	11,8		
	38 L	0,248	2,48		
	38 R	0,714	7,14		
	39 L	0,741	7,41		
	39 R	1,15	11,5		
	40 L	0,418	4,18		

	40 R	0,919	9,19		
	41 L	0,561	5,61		
	41 R	0,926	9,26		
0,5 mg/Kg	1 L	1,07	10,7	11,01	10,72
	1 R	1,31	13,1		
	2 L	1,45	14,5		
	2 R	3,46	34,6		
	3 L	0,0784	0,784		
	3 R	0,0805	0,805		
	4 L	0,0743	0,743		
	4 R	0,272	2,72		
	5 L	1,24	12,4		
	5 R	1,97	19,7		
2 mg/Kg	18 R	4,34	43,4	40,83	23,85
	19 L	2,00	20,0		
	19 R	5,69	56,9		
	21 L	4,65	46,5		
	21 R	6,91	69,1		
	23 L	3,09	30,9		
	23 R	7,65	76,5		
	24 L	1,25	12,5		
	24 R	1,17	11,7		

10 mg/Kg	13 L	4,33	43,3	55,15	12,86
	13 R	5,76	57,6		
	14 L	3,95	39,5		
	14 R	4,79	47,9		
	15 L	3,93	39,3		
	15 R	5,86	58,6		
	25 L	8,12	81,2		
	25 R	7,27	72,7		
	26 L	5,00	50,0		
	26 R	5,11	51,1		
	27 L	5,64	56,4		
	27 R	6,42	64,2		
Veículo	6 L	BQL	BQL	1,28	0,74
	6 R	BQL	BQL		
	35 L	0,203	2,03		
	35 R	0,0559	0,559		
	36 L	BQL	BQL		
	36 R	0,124	1,24		

BQL = abaixo do limite de quantificação (0,03 ng/mL).
Um fator de diluição de 10 foi aplicado para reportar esses dados em unidades ng/g.

O grupo de tratamento de 0,1 mg/Kg foi correlacionado
5 com um nível tecidual médio de 7,37 ng/g de rapamicina na

bolsa jugal do h mster. O grupo de tratamento de 0,5 mg/Kg foi correlacionado com um nível tecidual médio de 11,01 ng/g de rapamicina na bolsa jugal do h mster. O grupo de tratamento de 2,0 mg/Kg foi correlacionado com um nível
5 tecidual médio de 40,83 ng/g de rapamicina na bolsa jugal do h mster. O grupo de tratamento de 10 mg/Kg foi correlacionado com um nível tecidual médio de 55,15 ng/g de rapamicina na bolsa jugal do h mster. O grupo de tratamento controle de veículo foi correlacionado com um nível
10 tecidual médio de 1,28 ng/g de rapamicina na bolsa jugal do h mster. Deste modo, a dosagem aumentada foi correlacionada com níveis teciduais superiores de rapamicina na bolsa jugal do h mster. Adicionalmente, o controle de veículo revelou algum fundo no ensaio de concentra o da
15 rapamicina.

Exemplo 2 - Efeito antipermeabilidade da rapamicina no modelo de bolsa jugal de h mster usando PAF

O efeito antipermeabilidade da rapamicina em resposta ao fator ativador de plaquetas (PAF) foi analisado. O
20 protocolo do Exemplo 1, usando PAF (1-o-alkil-2-acetil-sn-3-glicerofosforilcolina; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO) no lugar de VEGF foi efetuado, exceto que PAF foi aplicado topicamente através de uma porta lateral para alcançar uma concentra o de 10^{-7} M na câmara da bolsa jugal de h mster.

Uma dose de 0,5 mg/Kg de RAPAMUNE foi intraperitonealmente administrada no dia -1, e novamente e novamente 1 hora antes do início da aplicação de PAF tópico. Um controle negativo somente com veículo e um controle positivo veículo + PAF foram também usados. Houve 3 animais por grupo de tratamento.

Os dados de permeabilidade estão mostrados na Fig. 2. "R" se refere a um tratamento com rapamicina na legenda da Figura. O tratamento PAF foi correlacionado com um nível significativamente elevado de permeabilidade em relação ao controle de veículo. O tratamento com rapamicina 0,5 mg/Kg mais PAF foi correlacionado com a permeabilidade reduzida em relação ao tratamento somente com PAF. Aos 20 minutos, por exemplo, o tratamento com 0,5 mg/Kg foi correlacionado com uma redução de 65% na permeabilidade média em relação ao veículo mais tratamento com PAF. O tratamento com rapamicina mais PAF resultou na permeabilidade reduzida em relação aos animais tratados com PAF em todo o experimento.

VEGF é um agente alterador de permeabilidade associado com a vasodilatação, enquanto que PAF é um agente alterador de permeabilidade associado com a vasoconstrição. Os resultados com PAF confirmam os resultados anti-permeabilidade da rapamicina, os quais foram observados com VEGF.

Exemplo 3 - Efeito do diâmetro arteriolar da rapamicina

O diâmetro arteriolar foi medido como a largura da coluna sanguínea epi-iluminada usando um sistema de imagem
5 MetaMorph. Duas ou três arteríolas com diâmetro de 20 a 30 μm foram estudadas por animal. As medições do diâmetro da linha de base foram normalizados até um valor de um. Para cada frasco, o diâmetro experimental foi expresso como uma proporção do diâmetro da linha de base (diâmetro luminal
10 relativo). Para comparar o diâmetro antes e depois da aplicação de um agonista, os diâmetros foram medidos no mesmo local nas arteríolas de interesse.

Os dados de vasodilatação arterial estão apresentados na Fig. 3 e na Fig. 4. Na Fig. 3, houve 3 animais por grupo
15 de tratamento. "Veículo R" se refere ao veículo rapamicina, conforme indicado na legenda da figura. Tratamento com VEGF resultou num diâmetro luminal relativo significativamente aumentado em comparação com o tratamento com veículo. O pré-tratamento com o veículo rapamicina não causou qualquer
20 alteração significativa do diâmetro arteriolar. A aplicação tópica de VEGF 10^{-8} M por 3 minutos produziu uma forte vasodilatação. A proporção de diâmetro arteriolar experimental em relação à linha de base aumentou gradualmente e alcançou o seu pico em 30 min depois da

aplicação de VEGF; a proporção do diâmetro arteriolar aumentou de 1,0 para $1,46 \pm 0,09$ ($P < 0,05$). Depois do pico, a proporção de diâmetro arteriolar diminuiu gradualmente e alcançou ~ 80% do valor da linha de base aos 5 50 min depois da aplicação de VEGF. Aos 30 min depois da aplicação de VEGF, rapamicina 500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ atenuou o aumento no diâmetro luminal relativo induzido por VEGF 10^{-8} M de $1,46 \pm 0,09$ para $1,09 \pm 0,04$ ($P = 0,02$; Fig. 3).

Figura 4 mostra o efeito de rapamicina 500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ na 10 vasoconstrição estimulada por PAF. Na Fig. 4, houve 3 animais por grupo de tratamento. Os valores de linha de base do diâmetro arteriolar não foram alterados significativamente num período de 30 min. PAF aplicado 15 topicamente por 3 min a 10^{-7} M produziu uma forte vasoconstrição. A proporção de diâmetro arteriolar experimental em relação à linha de base caiu de 1,0 para $0,32 \pm 0,02$ em 5 min depois da aplicação tópica de PAF. Na remoção de PAF e reinstituição do fluxo espalhado, a 20 proporção do diâmetro arteriolar aumentou e alcançou ~ 90% do valor da linha de base em 15 min. O pré-tratamento com rapamicina 500 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ não atenuou a ação da vasoconstrição de PAF.

Todas as referências aqui citadas, incluindo patentes,

pedidos de patentes e publicações, são por meio deste incorporadas por referência nas suas totalidades, seja anteriormente especificamente incorporados ou não.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para tratar, prevenir, inibir, retardar o início de ou causar regressão de uma doença ou condição **caracterizado pelo** fato de compreender a administração a um indivíduo necessitado de uma
5 quantidade impermeabilizante eficaz de um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é um composto limo ou um análogo, derivado, sal ou éster seu, e a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de
10 edema de retina, influenza, encefalite viral, neurorretinite, edema induzido por endotoxina, vasculite, edema cerebral metabólico tóxico, hemangioma, doença de von Hippel Lindau, edema angioneurótico, mordida de cobra, edema cerebral por alta altitude
15 (HACE), edema pulmonar por alta altitude (HAPE), edema pulmonar associado com inalação de fumaça, edema pulmonar associado com anóxia, edema cerebral hiponatrêmico, edema associado com trauma por contusão, edema cerebral após apoplexia ou injúria da cabeça com
20 escalpo e membranas mucosas intactos e edema da córnea.

2. Método para tratar, prevenir, inibir, retardar o início de ou causar regressão de uma doença ou condição **caracterizado pelo** fato de compreender a administração a um indivíduo necessitado de uma

quantidade impermeabilizante eficaz de um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é um composto de ligação de imunofilina ou um análogo, derivado, sal ou éster seu, e a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de edema de retina, influenza, encefalite viral, neurorretinite, edema induzido por endotoxina, vasculite, edema cerebral metabólico tóxico, hemangioma, doença de von Hippel Lindau, edema angioneurótico, mordida de cobra, edema cerebral por alta altitude (HACE), edema pulmonar por alta altitude (HAPE), edema pulmonar associado com inalação de fumaça, edema pulmonar associado com anóxia, edema cerebral hiponatrêmico, edema associado com trauma por contusão, edema cerebral após apoplexia ou injúria da cabeça com escalpo e membranas mucosas intactos e edema da córnea.

3. Método para tratar, prevenir, inibir, retardar o início de ou causar regressão de uma doença ou condição **caracterizado pelo** fato de compreender a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade impermeabilizante eficaz de um agente terapêutico, em que a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de edema de retina, influenza, encefalite viral, neurorretinite, edema induzido por endotoxina, vasculite, edema cerebral metabólico tóxico,

hemangioma, doença de von Hippel Lindau, edema angioneurótico, mordida de cobra, edema cerebral por alta altitude (HACE), edema pulmonar por alta altitude (HAPE), edema pulmonar associado com inalação de fumaça, edema pulmonar associado com anóxia, edema cerebral hiponatrêmico, edema associado com trauma por contusão, edema cerebral após apoplexia ou injúria da cabeça com escalpo e membranas mucosas intactos e edema da córnea, e o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578, TAFA-93, RAD-001, temsirolimo, AP23573, 7-epi-rapamicina, 7-tiometilrapamicina, 7-epitrimetoxifenilrapamicina, 7-epitiometilrapamicina, 7-demetoxirrapamicina, 32-demetoxirrapamicina, 2-desmetilrapamicina, derivados de monoéster da rapamicina, derivados de diéster de rapamicina, 27-oximas de rapamicina; análogos 42-oxo de rapamicina; rapamicinas bicíclicas; dímeros de rapamicina; éteres silílicos de rapamicina; arilsulfonatos de rapamicina, sulfamatos de rapamicina, monoésteres nas posições 31 e 42, diésteres nas posições 31 e 42, 30-demetóxi-rapamicina e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

4. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade do agente terapêutico administrada resulta numa concentração do agente terapêutico num tecido associado com a doença ou condição de não mais do que uma quantidade equivalente a 41 ng/g de rapamicina.

5. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é administrado a um indivíduo necessitado em uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 2 mg/Kg de rapamicina.

6. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o indivíduo é um indivíduo humano.

7. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que a doença ou condição é qualquer uma ou mais dentre edema de retina, doença de von Hippel Lindau e edema de córnea.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é um composto limo ou um sal farmacologicamente aceitável ou éster seu.

9. Método, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é um

composto de ligação de imunofilina ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu.

10. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina ou um sal ou éster farmacologicamente aceitável seu.

11. Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de edema macular, edema de retina, doença de von Hippel Lindau, edema de córnea, doença de Vogt-Koyanagi-Harada e retinopatia exudativa.

12. Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade administrada do agente terapêutico resulta numa concentração do agente terapêutico num tecido associado com a doença ou condição não maior do que uma quantidade equivalente a 11 ng/g de rapamicina.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo** fato de que a quantidade administrada do agente terapêutico resulta numa concentração do agente terapêutico num tecido associado com a doença ou condição não é maior do que uma quantidade equivalente a 7 ng/g de rapamicina.

14. Método, de acordo com a Reivindicação 10, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina.

5 15. Método, de acordo com a reivindicação 3, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é selecionado do grupo consistindo de rapamicina, SDZ-RAD, tacrolimo, everolimo, pimecrolimo, CCI-779, AP23841, ABT-578 e seus sais e ésteres farmacologicamente aceitáveis.

10 16. Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que o indivíduo é um indivíduo humano.

15 17. Método, de acordo com a Reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é administrado ao indivíduo necessitado em uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 0,5 mg/Kg de rapamicina.

20 18. Método, de acordo com a reivindicação 17, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é administrado ao indivíduo necessitado em uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 0,27 mg/Kg de rapamicina.

19. Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é

administrado ao indivíduo necessitado em uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 0,07 mg/Kg de rapamicina.

5 20.Método, de acordo com a reivindicação 19, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é administrado ao indivíduo necessitado em uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 0,014 mg/Kg de rapamicina.

10 21.Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que o método é um método para tratar a doença ou condição.

22.Método, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo** fato de que o método é um método para tratar a doença ou condição.

15 23.Método, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizado pelo** fato de que o método é um método para prevenir a doença ou condição.

20 24.Método, de acordo com a reivindicação 14, **caracterizado pelo** fato de que o método é um método para prevenir a doença ou condição.

25.Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina, e a rapamicina é administrada numa formulação contendo cerca de 2% p/p de

rapamicina, cerca de 4% p/p de etanol e cerca de 94% p/p de PEG400.

26. Método para tratar, prevenir, inibir, retardar o início ou causar regressão de uma doença ou condição

5 **caracterizado pelo** fato de compreender a administração a um indivíduo necessitado de uma quantidade impermeabilizante eficaz de um agente terapêutico, em que o agente terapêutico é um composto limo ou um análogo, derivado, sal ou éster seu, o agente

10 terapêutico é administrado a um indivíduo necessitado em uma dose não maior do que uma quantidade equivalente a 2 mg/Kg de rapamicina, e a doença ou condição é selecionada do grupo consistindo de edema macular diabético, edema macular cistóide, edema macular da

15 oclusão da veia, falência cardíaca congestiva, edema pulmonar, ARDS (síndrome da angústia respiratória aguda), edema pulmonar induzido por asma, hemangioblastoma, pênfigo, esclerose tuberosa, edema secundário a mordidas ou picadas, doença de Vogt-

20 Koyanagi-Harada, esclerite e retinopatia exudativa.

27. Método, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 3 ou 26, **caracterizado pelo** fato de que o indivíduo é um indivíduo humano.

28.Método, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina e o indivíduo é um indivíduo humano.

5 29.Método, de acordo com a reivindicação 5, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina e o indivíduo é um indivíduo humano.

30.Método, de acordo com a reivindicação 18, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina e o indivíduo é um indivíduo humano.

10 31.Método, de acordo com a reivindicação 25, **caracterizado pelo** fato de que o agente terapêutico é rapamicina e o indivíduo é um indivíduo humano.

Permeabilidade vascular

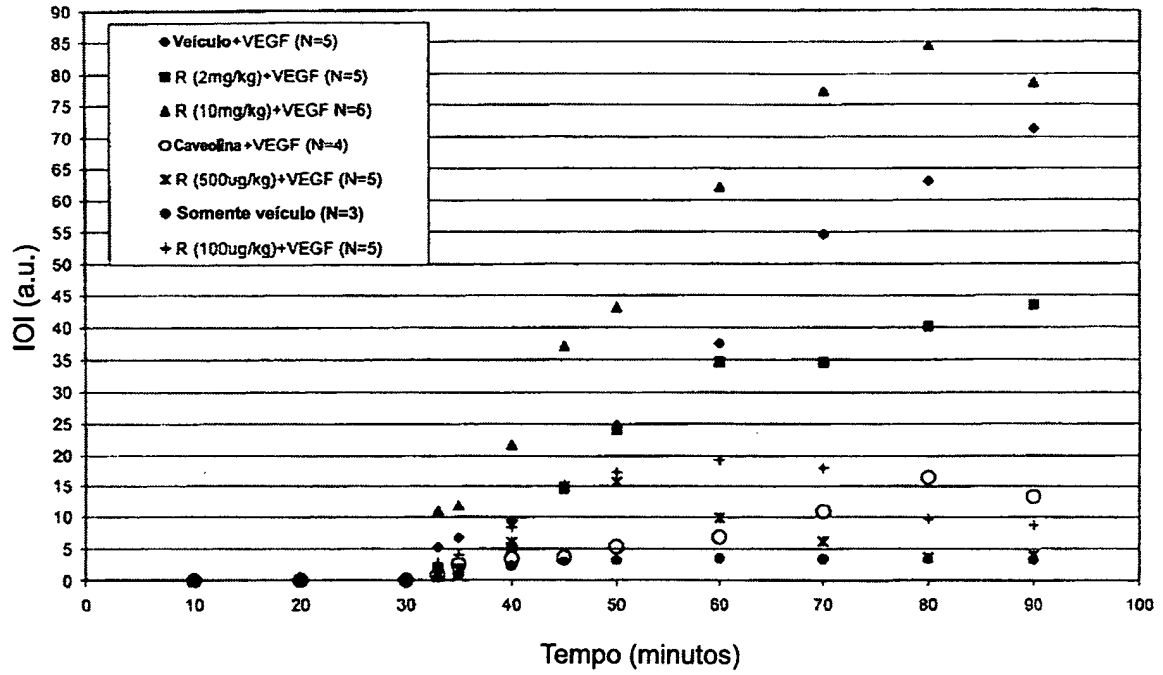


FIGURA 1

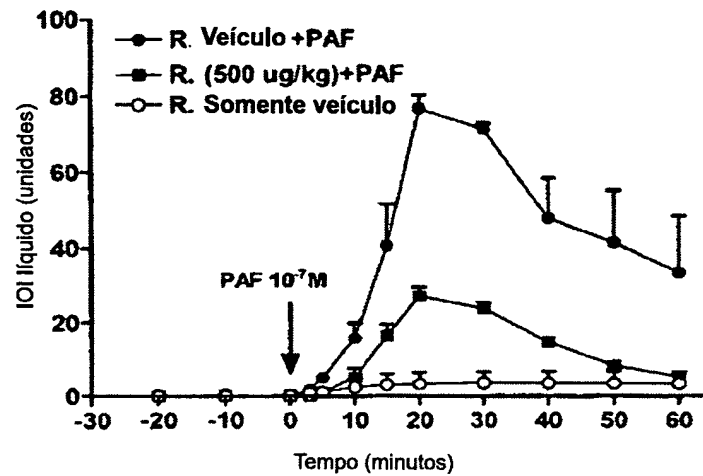


Figura 2. Curso do tempo da intensidade ótica integrada (IOI) de isotiocianato de fluoresceína 70 (FITC-Dx 70). Depois das medições da linha de base, PAF 10^{-7} foram aplicados no tempo indicado pela seta. Rapamicina ou veículo de rapamicina foi aplicado intraperitonealmente em 24 horas e novamente 1 hora antes da aplicação do VEGF. Os dados são a média \pm SEM. R: rapamicina

FIGURA 2

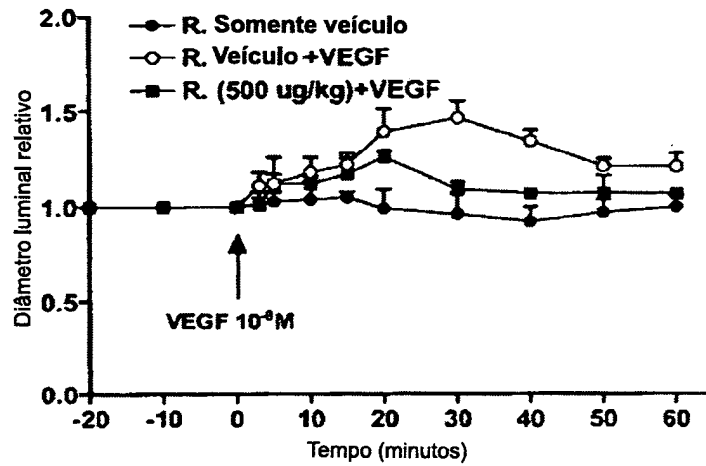


Figura 3. Curso do tempo do diâmetro luminal relativo. Depois das medições da linha de base, VEGF 10^{-9} M foram aplicados no tempo indicado pela seta. Rapamicina ou veículo de rapamicina foi aplicado intraperitonealmente em 24 horas e novamente 1 hora antes da aplicação do VEGF. Os dados são a média \pm SEM. R: rapamicina

FIGURA 3

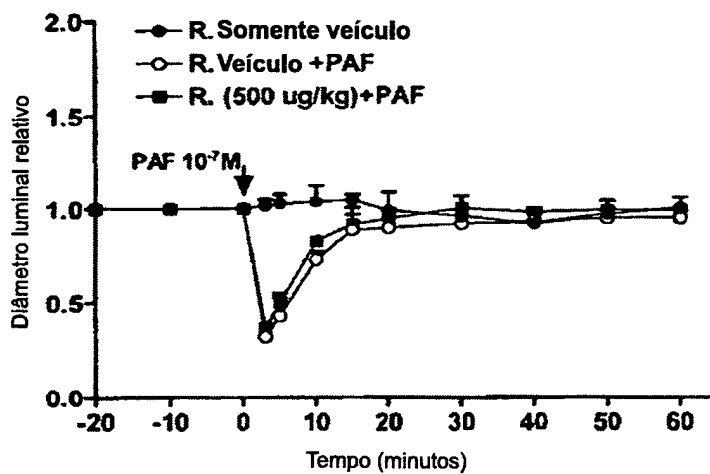


Figura 4. Curso do tempo do diâmetro luminal relativo. Depois das medições da linha de base, PAF $10^{-7} M$ foram aplicados no tempo indicado pela seta. Rapamicina ou veículo de rapamicina foi aplicado intraperitonealmente em 24 horas e novamente 1 hora antes da aplicação do PAF. Os dados são a média \pm SEM. R: rapamicina

FIGURA 4

710709016-1

Resumo de patente de invenção para: "FORMULAÇÕES E MÉTODOS PARA DOENÇAS OU CONDIÇÕES RELACIONADAS COM A PERMEABILIDADE VASCULAR".

São aqui descritas formulações e métodos para
5 tratar, inibir, prevenir, retardar o início ou causar a regressão de uma doença ou condição relacionada com a permeabilidade vascular.