

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

(21) **PI0620268-3 A2**

(22) Data de Depósito: 22/12/2006
(43) Data da Publicação: 08/11/2011
(RPI 2131)



(51) *Int.Cl.:*
A01N 25/00
A61K 9/50
A61M 31/00
A23J 7/00

(54) **Título:** SISTEMA DE FORNECIMENTO COM LIBERAÇÃO CONTROLADA SUBLIMÁVEL E MÉTODO DE FABRICAR O MESMO

(30) **Prioridade Unionista:** 22/12/2005 US 60/753.114

(73) **Titular(es):** Oakwood Laboratories, LLC

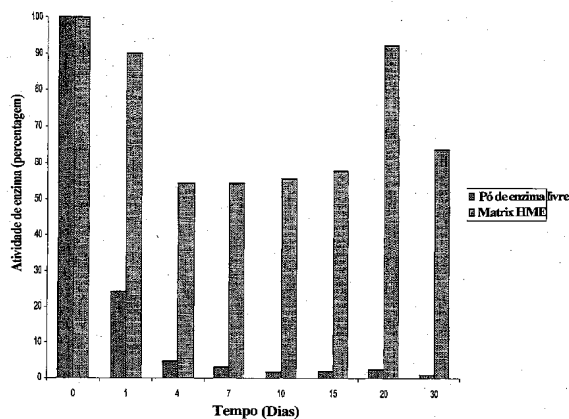
(72) **Inventor(es):** Richard Maskiewicz

(74) **Procurador(es):** NELLIE ANNE DANIEL SHORES

(86) **Pedido Internacional:** PCT US2006062529 de 22/12/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2007/076462 de 05/07/2007

(57) **Resumo:** SISTEMA DE FORNECIMENTO COM LIBERAÇÃO CONTROLADA SUBLIMÁVEL E MÉTODO DE FABRICAR O MESMO. A invenção refere-se a composições apropriadas para o fornecimento e/ou estabilização de substâncias biologicamente ativas. As composições compreendem um material de matriz sublimável e o agente biologicamente ativo a ser fornecido. As composições podem ser utilizadas como sistemas de fornecimento de droga para tratar uma ampla variedade de doenças ou como sistemas para a proteção e estabilização de tais substâncias. São também revelados métodos para preparar composições da presente invenção.



"SISTEMA DE FORNECIMENTO COM LIBERAÇÃO CONTROLADA
SUBLIMÁVEL E MÉTODO DE FABRICAR O MESMO"

REFERÊNCIA REMISSIVA A PEDIDO RELACIONADO

Esse pedido reivindica o benefício do pedido de
5 patente provisional US número 60/752.114, depositado em 22
de dezembro de 2006, que é incorporado a título de referên-
cia aqui na íntegra.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Nas últimas décadas, tem havido extensa pesquisa
10 na área de matrizes biodesgastáveis para a liberação contro-
lada de compostos bioativos. Esses sistemas são de interesse
não somente porque fornecem a liberação controlada de com-
postos terapêuticos, desse modo aumentando a aderência pelo
paciente, como também porque evitam a necessidade de recupe-
15 rar o sistema portador após depleção da droga.

Os materiais mais comuns utilizados para essas ma-
trizes são polímeros biodegradáveis, que são fabricados como
dispositivos implantáveis ou como suspensões de micropartí-
culas poliméricas contendo droga. Polímeros sintéticos con-
20 siderados para uso como matrizes incluem aqueles compreendi-
dos de ácido poliláctico ou copolímeros de ácidos láctico e
glicólico, polianidridos, poliamidas, poliortoésteres e po-
lifosfazenos (vide, por exemplo, a patente US no. 4.389.330,
patente US no. 4.093.709; patente US no. 4.138.344; e Smith
25 e outros, Adv. Drug Del. Ver., 1990). Polímeros biodegradá-
veis de origem biológica são também bem conhecidos, por e-
xemplo, Yamahira na patente US número 4.855.134 revela a li-
beração controlada de α -interferon a partir de matrizes de

gelatina, colágeno e albumina. Woiszwilllo na patente US no. 5.578.709 ensina o uso de matrizes compreendidas de proteínas ou polissacarídeos reticulados, desidratados para a liberação de muitos tipos de drogas, incluindo macromoléculas.

- 5 Ácido hialurônico foi também reticulado e utilizado como um polímero de intumescimento degradável para aplicações de fornecimento de droga (patente US no. 4.957.744 para Della Valle e outros).

- Sistemas de implante de formação no local não poliméricos foram também revelados (patente US no. 5.736.152 de Dunn e US 5.747.058 de Tipton e Holl). Nesses sistemas, um material portador biodegradável não polimérico é dissolvido em um solvente orgânico no qual a droga foi dispersa ou dissolvida para formar um líquido. Após injeção no corpo o
- 10 solvente orgânico dissipa, desse modo produzindo um implante sólido do qual a droga é liberada. Veículos não poliméricos exemplares revelados são colesterol e seus derivados, vários ácidos graxos e álcoois de ácido graxo, fosfolipídeos e derivados dos mesmos, isobutirato de acetato de sacarose, e
- 15 amidas de ácido graxo de cadeia longa. Outros implantes não poliméricos utilizando matrizes à base de triglicerídeo, ésteres de oligoglicerol de ácidos graxos, e vários óleos vegetais (gergelim, soja, óleos de amendoim, etc.) ou sintéticos (migliol) gelificados com ésteres de ácido mono-graxo de
- 20 alumínio (patente US no. 5.411.951, patente US no. 5.628.993 e patente US no. 5.352.662) foram também descritos.

 Proteínas, peptídeos, polipeptídeos e outras substâncias proteináceas (por exemplo, vírus, anticorpos), cole-

tivamente mencionados aqui como proteínas, têm grande utilidade como agentes terapêuticos na prevenção, tratamento e diagnóstico de doenças. Infelizmente, essas moléculas possuem estabilidade limitada, e são suscetíveis tanto à degradação química (por exemplo, via desamidação, oxidação, hidrólise, permuta de dissulfeto, e racemização de resíduos de aminoácido quiral) como degradação física (por exemplo, via desnaturação, agregação e precipitação), freqüentemente resultando em uma perda de atividade biológica. Não é surpresa, portanto, que o fornecimento dessas moléculas a partir de sistemas da técnica anterior encontraram sucesso limitado. Por exemplo, o fornecimento de proteínas a partir de implantes à base de poliéster e microesferas leve freqüentemente a sua inativação química devido ao ambiente ácido que se desenvolve durante erosão de matriz, e/ou sua degradação física devido à absorção na superfície de matriz de poliéster. Em outros casos, a presença de água ou a hidrofili-
15
20
25
dade parcial da matriz torna difícil assegurar que os processos de degradação e/ou desnaturação mediados por água não ocorreriam no local ou em ambientes, como o espaço subcutâneo, onde o contato com e absorção de água é possível. E, embora veículos de fornecimento oleaginosos poderiam proteger teoricamente as drogas de proteína contra vias de degradação aquosa (hidrólise, desamidação, racemização, etc.), muitos dos próprios veículos são, até graus limitados, hidrofílicos e instáveis em temperatura corpórea. Por exemplo, a armazenagem de óleos vegetais líquidos em temperaturas fisiológicas pode resultar na formação de espécies anfifílicas

e reativas como ácidos graxos livres e peróxidos (um processo acelerado pela presença de resíduos de vários íons de metal como cobre ou ferro) que, por sua vez, catalisarão a degradação oxidativa ou degradação estrutural de muitas proteínas.

Além disso, certas drogas, por exemplo, agentes citotóxicos, não podem ser atualmente desenvolvidos como produtos farmacêuticos orais de liberação controlada devido a sua elevada reatividade (baixa estabilidade) em excipientes tipicamente empregados para obter liberação controlada a partir de tabletes ou cápsulas. O fornecimento parenteral alternativo (frequentemente após reconstituição de material liofilizado), ou uma formulação oral de liberação imediata, pode apresentar questões de toxicidade ou eficácia devido a rápidas flutuações em níveis de plasma. Questões de conveniência e aderência podem se originar se múltiplas injeções ou tabletes/cápsulas forem necessárias diariamente.

Conseqüentemente, há necessidade de se desenvolver composições, dispositivos ou sistemas que possam superar essas limitações da técnica anterior. Tais composições devem manter a estabilidade do composto ativo em ambas temperaturas ambiente e do corpo (isto é, em 25 e 37°C) por períodos prolongados, e fornecer a liberação controlada de agentes ativos, como agentes terapêuticos bioativos reativos ou instáveis.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

Um sistema de fornecimento de droga quimicamente inerte, novo foi descoberto o qual provê a liberação contro-

lada de agentes biologicamente ativos in vivo pela sublimação do material de matriz circundante, em vez de por dissolução, hidrólise ou erosão quimicamente acionada da matriz. O material de matriz é normalmente substancialmente insolúvel em água e quimicamente inerte, tendo pouca ou nenhuma reatividade oxidativa ou hidrolítica. Desse modo, embora haverá possivelmente pelo menos um pouco de liberação de droga por difusão inicial, e liberação de droga parcial subsequentemente por erosão de matriz resultando de mecanismos de degradação química ou dissolução convencionais, a liberação de uma quantidade significativa, e normalmente substancialmente todo agente terapêutico é obtida a partir da composição da presente invenção sem ser dependente desses mecanismos bem conhecidos. Em vez disso, a taxa e duração de liberação de um agente terapêutico a partir de uma composição da presente invenção baseia-se na entalpia de sublimação (ΔH_{sub}) das substâncias utilizadas para preparação de matriz. A entalpia de sublimação do material de matriz resulta em uma pressão específica de vapor em temperatura do corpo. A erosão de matriz por sublimação com exposição concomitante de droga dispersa na matriz seria então uma função de convecção ambiental (por exemplo, injeção/sítio de implantação) e pressão de vapor obtida.

Uma vantagem da presente invenção é que o material de matriz sublimável provê um ambiente hidrofóbico de baixa reatividade mediada por água e intrínseca, desse modo protegendo o agente terapêutico contra degradação tanto química como física. Isso permite a liberação controlada dos agentes

ativos, e especialmente dos agentes instáveis ou biologicamente ativos em plantas e animais, incluindo seres humanos, que de outro modo não seriam exequíveis. Foi também descoberto vantajosamente que por seleção criteriosa de materiais de matriz sublimável uma ampla variedade de taxas de sublimação e, como consequência taxas de liberação do agente biologicamente ativo podem ser obtidas. Por conseguinte, em uma modalidade, a composição compreende um material de matriz sublimável e um agente biologicamente ativo.

10 Foi também descoberto vantajosamente que a taxa de liberação de um agente biologicamente ativo pode ser modulada pela mistura de materiais de matriz sublimáveis que possuem diferentes entalpias de sublimação. Conseqüentemente, em uma modalidade alternativa, a composição compreende uma
15 mistura de materiais de matriz sublimáveis e um agente biologicamente ativo.

Ainda em outra modalidade, a composição compreenderá ainda um excipiente, que modificará a liberação do agente biologicamente ativo a partir da matriz sublimável -
20 um "modificador de taxa de sublimação". O modificador de taxa de sublimação pode agir para modificar a taxa de liberação do agente biologicamente ativo, por exemplo, por afetar a pressão de vapor líquido do material de matriz sublimável, ou por alterar a área superficial, como por formar poros no
25 material de matriz sublimável. Isso permite manipulação não somente da taxa de liberação do agente biologicamente ativo a partir da matriz, como também do perfil de liberação. Por exemplo, pelo uso de um modificador de taxa de sublimação de

formação de poro um perfil de liberação pode ser obtido no qual uma rajada de agente biologicamente ativo é liberada, que é seguido por um perfil de liberação substancialmente linear. Conseqüentemente, ainda em outra modalidade a composição compreende um material de matriz sublimável, ou misturas do mesmo, um modificador de taxa de sublimação, e um agente biologicamente ativo.

Desse modo, outra vantagem da presente invenção é que tanto a taxa de liberação como o perfil de liberação de agentes biologicamente ativos a partir da matriz é facilmente manipulada tanto pela mistura de materiais de matriz sublimáveis com diferentes taxas de sublimação, ou pela adição de modificadores de taxa de sublimação facilmente manipulados. Evidentemente, em algumas modalidades, a composição da invenção pode ser combinada ou empregada com outros materiais, como revestimentos, que afetarão a liberação por outros mecanismos convencionais.

Ainda em outro aspecto, a invenção provê métodos para preparar composições que compreendem um material de matriz sublimável ou misturas dos mesmos, um agente biologicamente ativo e opcionalmente um modificador de taxa de sublimação. Em uma modalidade, um material de matriz sublimável e um agente biologicamente ativo são intimamente misturados, então comprimidos em um implante do formato desejado, como haste, cilindro ou disco.

Ainda em outro aspecto, a invenção provê um método de fornecer a um animal um agente biologicamente ativo, o método compreendendo administrar ao animal uma quantidade

eficaz de uma composição que compreende um material de matriz sublimável e um agente biologicamente ativo.

DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

A Figura 1 mostra graficamente as taxas de sublimação de várias matrizes sublimáveis, determinadas gravimetricamente sob condições convectivas definidas em temperatura ambiente. Taxas de sublimação, expressas como a percentagem de massa de pelota que resta versus tempo, são mostradas para matrizes de perfluoroneopentano (PFNP), norbornano (NOR), hexametil etano (HME), hexametil ciclotrissiloxano (HCMS), perfluoroadamantano (PFA) e adamantano (ADM).

A Figura 2 mostra graficamente as taxas de sublimação, determinadas gravimetricamente sob condições livremente convectivas, de matrizes sublimáveis puras, e várias misturas das mesmas. As taxas de sublimação, expressas como a percentagem de massa de pelota que resta versus tempo, são mostrados matrizes compreendidas de HME, PFA e ADM puro, bem como para matrizes compreendendo várias misturas de HME, PFA e ADM.

A Figura 3 mostra graficamente o efeito do modificador de taxa de liberação perfluorodecalina (PFD) sobre a taxa de sublimação de matrizes de PFNP.

A Figura 4 mostra graficamente a equivalência da taxa de sublimação de matrizes do tipo pelota de HME (traçadas como a percentagem de perda de peso de matriz de HME versus tempo), com a taxa de liberação de BPB a partir de matrizes do tipo de pelota HME em água destilada parcialmente abertas para a atmosfera (traçado como a percentagem de

liberação de BPB versus tempo).

A Figura 5 mostra graficamente a equivalência de azul de bromofenol (BPB) facilmente dissolvível a partir de matrizes do tipo disco de HME (traçadas como a percentagem de liberação de BPB versus tempo) com a taxa de sublimação de matrizes do tipo disco de HME em ar sob boas condições de convecção (traçadas como a percentagem de perda de peso de matriz de HME versus tempo).

A Figura 6 mostra graficamente a equivalência da taxa de liberação de BPB facilmente dissolvível em água destilada a partir de matrizes do tipo disco ADM (traçadas como a percentagem de liberação de BPB versus tempo) com a taxa de sublimação de matrizes do tipo disco ADM em ar sob boas condições de convecção (traçadas como a percentagem de perda de peso de matriz HME versus tempo).

A Figura 7 mostra graficamente a equivalência da taxa de sublimação de matrizes do tipo pelota de HME ("perda de peso HME"), com as taxas de liberação de betametasona (BMS) a partir de matrizes do tipo pelota de HME em água destilada parcialmente aberta para a atmosfera ("liberação de sublimação de BMS"). Ao contrário, a figura ilustra graficamente a grande diferença na taxa de liberação de BMS sob condições onde a sublimação pode ocorrer ("liberação de sublimação de BMS") versus aquela que ocorre sob condições onde a sublimação da pelota não pode ocorrer, isto é, recipientes fechados cheios de água, limitando então a liberação de BME a partir de pelotas de HME para aquela que pode difundir através da matriz de pelota ("liberação limitada por

difusão de BMS").

A Figura 8 mostra graficamente a equivalência da taxa de sublimação de matrizes do tipo pelota ADM ("perda de peso de ADM"), com as taxas de liberação de BMS a partir de matrizes do tipo pelota de ADM em água destilada parcialmente abertas para a atmosfera ("liberação de sublimação de BMS"). Ao contrário, a figura ilustra graficamente a grande diferença na taxa de liberação de BMS sob condições onde a sublimação pode ocorrer ("liberação de sublimação de BMS") versus aquela que ocorre sob condições onde a sublimação da pelota não pode ocorrer, isto é, recipientes fechados cheios de água, desse modo limitando a liberação de BMS a partir de pelotas de ADM com aquela que pode difundir através da matriz de pelota ("liberação limitada por difusão de BMS").

A Figura 9 mostra graficamente a equivalência da taxa de sublimação de 50/50 matrizes do tipo de pelota ADM/HME ("perda de peso de mistura 50/50"), com as taxas de liberação de BMS a partir de matrizes do tipo pelota HME/ADM 50/50 em água destilada parcialmente aberta para a atmosfera ("liberação de sublimação BMS"). Ao contrário, a figura ilustra graficamente a grande diferença na taxa de liberação de BMS sob condições onde a sublimação pode ocorrer ("liberação de sublimação de BMS") versus aquela que ocorre sob condições onde a sublimação da pelota não pode ocorrer, isto é, recipientes fechados cheios de água, desse modo limitando a liberação de BMS a partir de pelotas de 50/50 HME/ADM para aquela que pode difundir através da matriz de pelota ("liberação limitada por difusão de BMS").

A Figura 10 mostra graficamente a modulação de liberação de BMS pela mistura de diferentes materiais de matriz sublimáveis.

5 A Figura 11 ilustra a taxa de sublimação in vivo de pelotas HME e ADM, como medido pela percentagem da massa de pelota restante explantada versus tempo.

A figura 12 é um gráfico da concentração de soro (pg/mL) do interferon humano recombinante alfa-2b (α -IFN) em ratos, após administração subcutânea de pelotas contendo α -
10 IFN compreendidas respectivamente de HME, ADM e matrizes de mistura de HME/ADM.

A Figura 13 mostra graficamente a comparação de atividade de enzima perdida por fosfatase alcalina quando armazenada: (a) como o pó liofilizado formulado em 37°C e
15 100% de umidade, ou (b) como o pó liofilizado incorporado em matrizes de HME e armazenado em solução aquosa a 37°C.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Como utilizado aqui, o termo "material de matriz sublimável" se refere a qualquer composto que transforma a
20 partir de um sólido ou semi-sólido em um gás no ambiente de uso, como o corpo humano. Será normalmente essencialmente insolúvel em água e mais volátil do que o agente ativo. Materiais de matriz sublimáveis úteis na invenção incluem materiais que são sólidos ou semi-sólidos em temperatura cor-
25 pórea e têm uma entalpia de sublimação (ΔH_{sub}) de aproximadamente 20 kJ/mol a aproximadamente 100 kJ/mol. Em certas modalidades, tais materiais terão um ponto de fusão acima de aproximadamente 37°C. Materiais de matriz sublimáveis prefe-

ridos compreendem tipicamente alcanos ou perfluoroalcanos multi-ramificados ou multicíclicos, que são essencialmente esféricos, globulares ou ovais em formato e possuem entalpias de sublimação que permitem taxas desejáveis e controladas de erosão de matriz. O material de matriz sublimável é preferivelmente biocompatível, por exemplo, não deve ser tóxico ou de outro modo causar reações adversas ao tecido.

Os exemplos de materiais de matriz sublimáveis incluem, porém não são limitados a, alcanos globulares (isto é, moléculas de alcano que possuem um formato esférico, elipsóide ou semelhante à bola), alcanos perfluorados, alcanos perfluorados globulares, adamantano, perfluoroadamantano, 1-metiladamantano, perflúor-1-metiladamantano, tetraisopropilmetano, perfluorotetraisopropil metano, 2,2,3,3-tetrametil butano (hexametil etano), perfluoro-2,2,3,3-tetrametil butano, perfluoroneopentano, perfluoro-C60 fluoreno, cubano, perfluorocubano, octametil cubano, perfluoro-octametil cubano, perfluorometil adamantanos, perfluorotert-butil metano, perfluorodimetil adamantano, perfluoroexametil etano, perfluoro-1,3-dimetil adamantano, isocamfano, tricicleno, 1-etil adamantano, 1-metil dimantano, perfluorodimetil biciclo[3.3.1] nonano, diadamantano, perfluorodiadamantano, tri-terc-butil metano, norbornano, perfluoronorbornano, ciclododecano, perfluorociclododecano, hexametil ciclo trisiloxano, perfluoroudecano, perfluorododecano, biciclo[3.3.1]nonano, tetra cicloeptano, tricicloexano, dimetil-isopropil- peridrofenantreno, hexametil prismano, prismano, tetraciclododecano, biciclo[3.3.3]undecano, 2-metil adaman-

tano, 1-metil adamantano, pentacicloundecano, triciclododecano, biciclododecano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.1]heptano, perfluorotri-terc-butilmetano, perfluoro-1,3,5-trimetil adamantano, perfluoro
 5 2,2-dimetil adamantano, perfluorotetraciclo heptano, perfluorotriciclo hexano, perfluoroexametil prismano, perfluoroprismo, perfluorotetraciclo dodecano, perfluorobiciclo[3.3.3]undecano, perfluoro-2-metil adamantano, perfluoropentaciclo undecano, perfluorotriciclo decano, perfluorobiciclo
 10 ciclo decano, perfluorobiciclo[3.3.1]nonano, perfluorobiciclo[2.2.2] octano, perfluorobiciclo[2.2.1] heptano, e quaisquer misturas dos acima. Outros materiais apropriados serão evidentes para aqueles com conhecimentos comuns na técnica em vista da presente revelação.

15 Em um aspecto específico da invenção, adamantano é utilizado como o material de matriz sublimável. Adamantano é um alcano globular com um ponto de fusão de 270°C e uma entalpia de sublimação de 59 kJ/mol. Outras representações usam matrizes que compreendem hexametil etano (ponto de fusão
 20 100°C, ΔH_{sub} 43 kJ/mol), perfluoroneopentano (ponto de fusão 72°C, ΔH_{sub} <25 kJ/mol), norbornano (ponto de fusão 88°C, ΔH_{sub} 40 kJ/mol), hexametil ciclotrissiloxano (ponto de fusão 60°C, ΔH_{sub} 54 kJ/mol), ciclododecano (ponto de fusão 61°C, ΔH_{sub} 76 kJ/mol) ou misturas dos mesmos.

25 Como definido aqui, o termo "modificador de taxa de sublimação" se refere a uma molécula ou moléculas adicionadas ao material de matriz sublimável para alterar a taxa de liberação de um agente terapêutico, como por alterar a

taxa de sublimação ou por alterar a estrutura física da matriz. Um modificador de taxa de sublimação pode ou não ser sublimável, e pode ser um sólido ou líquido em temperaturas fisiológicas. A adição de modificadores de taxa de sublimação à matriz fornece uma gama de características de liberação in vivo do agente biologicamente ativo. O modificador de taxa de sublimação pode ser homogeneamente disperso por toda a composição para afetar a taxa de sublimação por alterar a pressão de vapor líquido da matriz, ou pode ser heterogeneamente dispersa na matriz para induzir a formação de poros, que aumentaria a área superficial da matriz e sua taxa de erosão concomitante, desse modo facilitando a liberação de droga.

O modificador de taxa de sublimação está presente na composição em qualquer quantidade que obtenha o efeito desejado. Tipicamente, o modificador de taxa de sublimação está presente na composição na faixa de aproximadamente 0,1 por cento a aproximadamente 30 por cento em peso em relação ao peso total da composição, e mais tipicamente, entre aproximadamente 0,5 por cento a aproximadamente 10 por cento em peso. Quantidades mais elevadas podem estar presentes quando o modificador de taxa de sublimação é ele próprio sublimável.

Os exemplos de modificadores de taxa de sublimação apropriados incluem, porém não são limitados a, trimetil acetamida, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, neopentil pivalato, perfluorodecalina, perfluoralcanos, tri-terc-butilmetanol, perfluorcicloalcanos, cânfora, canfeno, neopentil álcool,

hexacloroetano, clorobutanol, mentol, hidrato de terpina, vanilina, vanilina de etila, 1,3,5-trioxano, naftaleno, fenol, tristearina, dextrano, glicogênio, terc-butanol, polímeros biodegradáveis como, porém não limitados a, aqueles
5 compreendidos de ácido polilático ou copolímeros de ácidos láctico e glicólico, poliortoésteres ou polianidridos, micropartículas compreendidas de polímeros biodesgastáveis (como, por exemplo, compreendidos de ácido polilático ou copolímeros de ácidos láctico e glicólico, poliortoésteres,
10 polianidridos), ácidos graxos, polivinil pirrolidona, polietileno glicol, álcool de polivinil, ácido poliacrílico, colesterol e micropartículas do mesmo, caproetano, triglicerídeos tendo um ponto de fusão acima de 37°C, colágeno e micropartículas do mesmo, gelatina e micropartículas da mesma,
15 etanol, propileno glicol, PEG 400, glicerol, poliglicerol, polisorbatos, sucralose, e/ou pentaidrato de sucralose, e misturas de quaisquer dos acima. Outros materiais apropriados serão evidentes para aqueles com conhecimentos comuns na técnica em vista da presente revelação.

20 Como utilizado aqui, o termo "matriz" indica um veículo de fase sólida no qual o agente ativo pode ser disperso. A matriz pode ser qualquer formato desejado, como esfera, esferóide, discóide, cilindro, haste, folha e similar, ou consistência, como sólido, maleável, deformável, fluível
25 e similar. A matriz pode compreender um material de matriz sublimável ou uma mistura de materiais de matriz sublimáveis, e pode incluir opcionalmente um modificador de taxa de sublimação.

Qualquer substância que apresente uma propriedade desejável pode ser fornecida utilizando a composição da presente invenção; preferivelmente, a substância é uma que é biologicamente ativa. Os termos "substância biologicamente
5 ativa", "droga", e "agente terapêutico" são utilizados intercambiavelmente aqui e se referem a qualquer molécula natural ou sintética, orgânica ou inorgânica ou misturas das mesmas, incluindo uma droga, peptídeo, polipeptídeo, proteína, carboidrato incluindo monossacarídeos, oligossacarídeos
10 e polissacarídeos), nucleoproteína, muco proteína, lipoproteína, ou uma molécula pequena complexada ou ligada com uma proteína, glicoproteína, esteróide, ácido nucléico (qualquer forma de DNA, incluindo cDNA, ou RNA, ou um fragmento do mesmo), nucleotídeo, nucleosídeo, oligonucleotídeos, construção de gene, lipídeo, hormônio, vitamina, agente citotóxico,
15 nutriente ou combinação dos mesmos, que causa um efeito biológico quando administrado in vivo a uma planta ou animal, incluindo porém não limitado a pássaros e mamíferos, incluindo seres humanos. Esses termos também se referem a
20 qualquer substância utilizada internamente ou externamente como um remédio para o tratamento, cura ou prevenção de uma doença ou distúrbio, e inclui porém não é limitado a agentes anti-hipertensão, agentes antiinfeciosos (incluindo antibióticos, antivirais, e antifúngicos), anti-helmínticos, anti-convulsivantes,
25 agentes antidiabéticos, antimaláricos, agentes antimuscarínicos, agentes antineoplásicos, imunomoduladores, antioxidantes, anestésicos, analgésicos, inibidores de protease, agentes quimioterapêuticos, esteróides, hormô-

nios, agentes cardíacos (incluindo agentes inotrópicos), agonistas e antagonistas alfa e beta adrenérgicos, antagonistas narcóticos, agentes quelantes, descongestionantes, agentes radiofarmacêuticos, vacinas e anti-soro, antiprolifera-
 5 tivos, anti-histaminas, anticoagulantes, agentes anti-fotocura, peptídeos melanotrópicos, compostos antiinflamatórios não esteroidais e esteroidais, antipsicóticos, ansiolíticos, vitaminas, agentes parassimpatoimétricos, fatores de crescimento, enzimas, pró-medicamentos, pró-hormônios, su-
 10 pressores/estimuladores de apetite e combinações dos mesmos, agentes contraceptivos, antiespasmódicos anti-Parkinson, vasodilatadores, agentes trombolíticos, agentes de tiróide, simpatomiméticos, relaxantes musculares esqueléticos, agen-
 tes anti-asma, agentes anti-angina, hormônios hipotalâmico e
 15 pituitário, agentes gastrointestinais, diuréticos, agentes reguladores de cálcio, agentes antitiróide, agentes anti-protozoários, agentes anti-enxaqueca, agentes anti-gota, agentes dermatológicos, corticosteróides, agentes de diagnós-
 tico, e absorvedores de radiação incluindo absorvedores de
 20 UV.

Exemplos de drogas, agentes biologicamente ativos ou agentes terapêuticos incluem, porém não são limitados a: risperidone, olanzapina, clozapina, quetiapina, e ziprasidona, nitrofurazona, propionato de sódio, penicilina, tetraci-
 25 clina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, bacitracina, nistatina, estreptomicina, neomicina, polimixin, gramicidin, cloranfenicol, eritromicina, e azitromicina; sulfonamidas, idoxuridina; antazolina, metapiritenol, clorfeniramina, pro-

fenpiridamina pirilamina, hidrocortisona, cortisona, acetato de hidrocortisona, betametasona, dexametasona, dexametasona 21-fosfato, fluocinolona, triamcinolona, medrisona, prednisolona, prednisolona 21-succinato de sódio, e acetato de prednisolona; agentes de dessensibilização como antígenos de pólen de erva-de-santiago, antígenos de pólen de febre de feno, antígeno de pó e antígeno de leite; vacinas como de varíola, febre amarela, indisposição, cólera dos porcos, catapora, antiveneno, febre escarlatina, toxóide de difteria, toxóide de tétano, pigeon pox, coqueluche, influenza rabies, caxumba, sarampo, poliomielite, e doença de Newcastle; descongestionantes como fenilefrina, nafazolina, e tetraidrazolina; miotics e anticolinesterases como pilocarpina, salicilato de esperina, carbacol, diisopropil fluorofosfato, iodo-

to de fosfolina, e brometo de demecario; parassimpatolíticos como sulfato de atropina, ciclopentolato, homatropina, scopolarmina, tropicamida, eucatropina e hidroxim amfetamina; simpatomiméticos como epinefrina; sódio pentobarbital, fenobarbital, sódio secobarbital, codeína, (a-bromoisovaleril) uréia, carbromal; energizadores psíquicos como 3-(2-aminopropil) acetato de indol e 3-(2-aminobutil) acetato de indol; reserpina, clorpromailina, tiopropazato; metiltestosterona e fluorimesterona; estrogênios como estrona, 17-beta-estradiol, etinil estradiol, e dietil stilbestrol; agentes progestacionais como progesterona, megestrol, melen-

gestrol, clormadinona, etisterona, noretinodrel, 19-norprogesterona, noretindrona, medroxi progesterona e 17-beta.-hidróxi-progesterona; analgésicos como fentanil, su-

fentanil, meperidina; anestésicos locais como bupivacaína, lidocaína; antipiréticos como aspirina, salicilato de sódio, e salicilamida; antiespasmódicos como atropina, metantelina, papaverina, e brometo de metoscopolamina; antimaláricos como
5 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, cloroquina, e pirimetamina, anti-histaminas como difenil dramina, dimenidrinato, tripelemamina, perfenazina, e clorfenazina; agentes cardioativos como tiazida de dibenzil hidroflume, flumetiazida, clorotiazida e aminotrato; agentes nutricionais como vitami-
10 nas.

Os exemplos de proteína, peptídeo e drogas proteínáceas que podem ser formulados utilizando a presente invenção incluem essas proteínas/peptídeos/compostos proteínáceos que têm atividade biológica ou que podem ser utilizados para
15 tratar uma doença ou outra condição patológica. Incluem, porém não são limitados a hormônio de crescimento, Fator VIII, Fator IX e outros fatores de coagulação, quimotripsina, tripsinogênio, interferon, beta-galactosidase, desidrogenase de lactato, fatores de crescimento, fatores de coagulação,
20 enzimas, estimuladores de resposta imune, citocinas, linfoquinas, interferons, imunoglobulinas, interleucinas, peptídeos, somatostatina, análogos de somatotropina, somatomedina C, hormônio de liberação gonadotrópica, hormônio estimulador de folículo, hormônio de luteinização, LHRH, análogos de
25 LHRH como leuprolide, nafarelin e goserelin, agonistas e antagonistas de LHRH, fator de liberação de hormônio de crescimento, calcitonina, colchicine, gonadotropinas como gonadotropina coriônica, oxitocina, octreotide, somatotropina

mais um aminoácido, vasopressina, hormônio adrenocorticotrófico, fator de crescimento epidérmico, prolactina, somatotropina mais uma proteína, cosintropina, lipressin, polipeptídeos como hormônio de liberação de tirotropina, hormônio de estimulação de tireóide, secretina, pancreozimina, encefalina, glucagon, agentes endócrinos secretados internamente e distribuídos por meio da corrente sanguínea, e similares. Agentes adicionais que podem ser fornecidos incluem anti-tripsina, insulina e outros hormônios de peptídeo, hormônio estimulante adrenal cortical, hormônio estimulante da tireóide, e outros hormônios pituitários, interferon -alfa, -beta, e -gama, interferon de consenso, eritropoietina, fatores de crescimento como GCSF, GM-CSF, fator de crescimento semelhante à insulina 1, ativador de plasminogênio de tecido, CF4, dDAVP, receptor de fator de necrose de tumor, enzimas pancreáticas, lactase, antagonista de receptor de interleucina-1, interleucina-2, proteínas supressoras de tumor, proteínas citotóxicas, retrovírus e outros vírus, proteínas virais, anticorpos, anticorpos recombinantes, fragmentos de anticorpo e similares.

Os compostos de proteína, peptídeo e ácido nucléico, úteis nas formulações e métodos da presente invenção podem ser utilizados na forma de um sal, preferivelmente um sal farmaceuticamente aceitável. Alternativamente, esses agentes podem ser submetidos a PEG ou conjugados com adutos como carboidratos.

Os exemplos de compostos de ácido nucléico que podem ser formulados utilizando a presente invenção incluem

aqueles ácidos nucléicos que codificam para proteínas que têm atividade biológica ou que podem ser utilizados para tratar uma doença ou outra condição patológica, como os compostos de proteína listados acima. Ácidos nucléicos, incluindo oligonucleotídeos de sentido ou anti-sentido, que bloqueiam ou reduzem a produção de proteínas indesejáveis são também úteis na presente invenção. Também incluídos em ácidos nucléicos que podem ser utilizados na presente invenção são aqueles que, diretamente ou por codificação para uma proteína, estimulam um animal a produzir imunidade contra uma condição de doença (por exemplo, câncer) ou infecção por um organismo patogênico como bactéria, vírus ou protozoário.

Os agentes acima são úteis para o tratamento ou prevenção de uma variedade de condições incluindo porém não limitadas à hemofilia e outros distúrbios do sangue, distúrbios de crescimento, diabetes, leucemia, hepatite, insuficiência renal, infecção por HIV, doenças hereditárias como deficiência cerebrosidase e deficiência de adenosina desaminase, hipertensão, choque séptico, doenças auto-imunes como esclerose múltipla, doença de Graves, lupus sistêmico eritematoso e artrite reumatóide, distúrbios de emaciação e choque, fibrose cística, intolerância a lactose, doença de Crohn, doença inflamatória de intestino, câncer gastrointestinal e outros. Análogos, derivados, antagonistas, agonistas e sais farmacologicamente aceitáveis dos acima também podem ser utilizados.

Em uma modalidade o agente terapêutico a ser fornecido é um antígeno, de tal modo que a composição atua como

uma vacina. O antígeno pode ser derivado de uma célula, bactéria ou partícula de vírus, ou porção da mesma. Como definido aqui, antígeno pode ser uma proteína, peptídeo, polissacarídeo, glicoproteína, glicolipídeo, ácido nucléico, ou
5 combinação dos mesmos, que elicia uma resposta imunogênica em um animal, por exemplo, um mamífero, pássaro ou peixe. Os exemplos de antígenos preferidos incluem proteínas virais como proteínas de influenza, proteínas de vírus de imunodeficiência humana (HIV), e proteínas de hepatite A, B ou C, e
10 proteínas bacterianas, lipopolissacarídeos como paredes de célula bacteriana gram negativa e proteínas de gonorréia *Neisseria*, e parvovírus. A resposta imunogênica eliciada pode ser humoral ou mediada por célula. No evento do material ao qual a resposta imunogênica deve ser dirigida ser insuficientemente antigênico, pode ser conjugado com um veículo ou
15 um hapteno, utilizando técnicas de ligação covalente padrão, por exemplo, com um dos vários kits de reagente comercialmente disponíveis.

O agente terapêutico é incluído na composição em
20 uma quantidade suficiente para fornecer à planta ou animal hospedeiro uma quantidade para obter um efeito desejado. A quantidade de droga ou agente biologicamente ativo incorporado na composição depende do perfil de liberação desejado, concentração de droga necessária para um efeito biológico, e
25 o período de tempo desejado para liberação da droga. Adicionalmente, a quantidade do agente terapêutico na composição também dependerá da farmacocinética e farmacodinâmica do agente terapêutico, bem como outros fatores conhecidos por

aqueles técnicos no assunto. Deve ser notado que os valores de dosagem irão variar também com a gravidade da condição a ser aliviada. Deve ser adicionalmente entendido que para qualquer sujeito específico, regimes de dosagem específicos
5 devem ser ajustados com o passar do tempo de acordo com a necessidade individual e a decisão profissional da pessoa que administra ou supervisiona a administração das composições, e que as faixas de concentração expostas aqui são somente exemplares e não pretendem limitar o escopo ou prática
10 da reivindicação reivindicada. A composição pode ser administrada em uma dosagem, ou pode ser dividida em um número de doses pequenas a serem administradas em intervalos variáveis de tempo.

O agente biologicamente ativo está tipicamente
15 presente na composição na faixa de aproximadamente 0,05 por cento a aproximadamente 90 por cento em peso em relação ao peso total da composição. Em algumas modalidades o agente biologicamente ativo está presente na faixa de aproximadamente 0,1 por cento a aproximadamente 40 por cento em peso
20 em relação ao peso total da composição, e ainda em modalidades adicionais, entre aproximadamente 0,5 por cento e aproximadamente 20 por cento em peso. Quantidades maiores, por exemplo, em excesso de 90%, do agente biologicamente ativo podem estar presentes em peso quando a composição é empregada
25 da como uma barreira semelhante à membrana ou um invólucro de encapsulação.

Na prática da presente invenção, a composição da invenção é colocada em ou sobre o ambiente de uso, como uma

planta ou animal. Em muitas modalidades, o ambiente de uso é o corpo de um animal. Incluído no termo "animal" estão os seres humanos, primatas, mamíferos, animais domesticados ou semidomesticados (como animais domésticos, de estimação e de
5 fazenda), animais de laboratório (como camundongos, ratos e porquinhos-da-índia), pássaros, répteis, peixe, animais de zoológico e similares. Ambientes típicos de uso no corpo incluem tecido mole como músculo ou gordura; tecido duro como osso; um espaço, incluindo porém não limitado a subcutâneo,
10 peritoneal, periodontal, oral, pulmonar, vaginal, retal, ou espaço nasal; ou uma cavidade, como a cavidade periodontal ou cul-de-sac do olho. Alternativamente, as composições da presente invenção podem ser colocadas no corpo para cura de ferimento, ou o fornecimento transdérmico ou intradérmico de
15 agentes e similares.

As composições da presente invenção podem ser feitas em vários formatos como plano, quadrado, redondo, esfera, hemiesfera, tubular, cilindro, disco, haste, anel e similares que podem ser dimensionados, formados, e adaptados
20 para implantação ou inserção no corpo, ou em cavidades e passagens do corpo, de um animal. Embora em muitas modalidades a composição esteja na forma de hastes, discos ou pelotas implantáveis, suas aplicações não são limitadas a implantes e podem incluir micropartículas injetáveis menores
25 que são termodinamicamente instáveis porém cineticamente estáveis.

As composições da presente invenção também podem estar em forma de partículas, que podem ser fornecidas dire-

tamente nos pulmões através de inalação. Alternativamente, os materiais em partículas podem ser suspensos em um veículo de suspensão apropriado. Os exemplos de veículos de suspensão apropriados são hidrocarbonetos perfluorados, fosfolípidos, ésteres de ácido graxo, mono-, di- ou tri- glicéridos, glicerol, poligliceróis ou polietileno glicóis. A suspensão resultante pode ser dada por vias oral, nasal, parenteral ou inalação, ou pode ser aplicada topicamente.

Alternativamente, as composições da presente invenção podem estar na forma de tabletes, supositórios, pastas, cremes, filmes e similares.

As composições da presente invenção podem estar na forma de uma única matriz, um número de camadas de matriz, ou uma "membrana" de matriz encerrando um reservatório na mesma.

As composições da presente invenção podem ser preparadas por técnicas padrão. Por exemplo, o material de matriz sublimável, o agente terapêutico, e opcionalmente um agente de modificação da taxa de sublimação pode ser misturado e subsequentemente extrudado em hastes, prensado em artigos moldados, fundidos por fusão em artigos moldados, fundidos em filme de solvente, fundidos em filme de fusão, moldados por compressão ou formados em micropartículas por coacervação ou criodesgase ou evaporação de solvente por exemplo, e métodos de fabricação similares.

Um método de preparar composições envolve a dispersão ou dissolução de um agente terapêutico e opcionalmente um modificador de taxa de sublimação, em um material de

matriz sublimável fundido (ou uma mistura de materiais de matriz sublimáveis) para formar uma mistura fundida. A mistura fundida é então derramada em um molde apropriado e resfriada para uso como implantes injetáveis, supositórios, filmes ou tabletes, ou extrusada em hastes ou folhas para dispositivos implantáveis ou transdérmicos.

Composições de micropartícula da presente invenção podem ser preparadas em uma variedade de modos. Um tal método compreenderia dispersar ou dissolver o agente terapêutico em um material de matriz sublimável fundido para formar uma mistura fundida, a seguir combinar rapidamente a mistura fundida com um não solvente para o material de matriz sublimável que é combinado em uma temperatura abaixo do ponto de fusão da mistura fundida enquanto aplica cisalhamento suficiente na mistura não solvente/mistura fundida para formar micropartículas. Alternativamente, a mistura fundida poderia ser deixada resfriar em uma massa sólida, que é então reduzida à forma de partículas através de moagem por bola, moagem a jato, ou outros métodos conhecidos na técnica. Ainda outro método para formar micropartículas abrangeria dissolver ou dispersar uma droga em um solvente orgânico contendo um material de matriz sublimável dissolvido, formar gotículas pequenas dessa fase orgânica (contendo material de matriz sublimável e droga) em uma fase não miscível através de mistura de energia elevada, extrair o solvente orgânico a partir das gotículas e fase não miscível por uma variedade de métodos conhecidos na técnica como evaporação ou diluição, e coletar as micropartículas.

Um método particular para preparar composições envolve misturar um material de matriz sublimável, um agente terapêutico e opcionalmente um modificador de taxa de sublimação em um moinho de bola oscilatório e subsequente-
5 comprimir a mistura em um formato apropriado (pelotas, discos, hastes, etc.) para uso como implantes injetáveis, supositórios para uso retal ou vaginal ou tabletes para uso oral.

Deve ser entendido em todas as modalidades acima
10 que os sólidos sublimáveis podem ser utilizados individualmente ou como misturas de sólidos sublimáveis, e que modificadores de taxa de sublimação podem ser opcionalmente incluídos. Se um modificador de taxa de sublimação for incluído, pode ser disperso homogeneamente por toda a matriz, disperso
15 heterogeneamente para formar poros ou uma combinação dos mesmos, o que pode facilitar a liberação do agente terapêutico.

EXEMPLOS

Os exemplos a seguir ilustram adicionalmente a
20 presente invenção, porém não devem ser interpretados como limitando de modo algum seu escopo. Os exemplos abaixo foram realizados utilizando técnicas convencionais que são bem conhecidas e de rotina para aqueles versados na técnica, exceto onde descrito de outro modo em detalhe.

25 1. Preparação de misturas de sólidos de sublimação

Os materiais de matriz sublimáveis 2,2,3,3-tetrametil butano (hexametil etano), norbornano, hexametil ciclotrissiloxano, e adamantano (99%) foram adquiridos da

Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA). Perfluoroneopentano e perfluoroadamano foram adquiridos da ExFluor Research (Round Rock, TX, EUA). Hexametil etano foi purificado para remover ácido piválico residual por sublimação de pressão reduzida a
5 partir de uma mistura finamente em pó do carbonato de potássio e sólido de sublimação. Para obter uma mistura íntima dos componentes, um moinho de bolas oscilatório (moinho do misturador Retsch MM301 e jarro de esmerilhamento de aço inoxidável de 10 mL contendo mancais esféricos de aço inoxidável de 12 mm) foi empregado para todas as preparações moídas.
10 Misturas de sólidos de sublimação foram preparadas em temperatura ambiente por adição de um total de dois ou três gramas de sólidos a um jarro, e moagem em 30 Hz por 10 minutos. Pós finos ou massas vítreas foram obtidos após término
15 de moagem. Massas vítreas foram picadas manualmente em pequenos pedaços antes de processamento adicional.

2. Preparação de matrizes de sólidos de sublimação

Pelotas foram preparadas por moldagem por compressão utilizando uma prensa hidráulica Carver Modelo C utilizando uma matriz com superfície côncava cilíndrica com 5 mm
20 de diâmetro para pelotas, uma matriz com superfície côncava de 9 mm para discos, e uma matriz com 2 mm de diâmetro para hastes. Tipicamente, amostras de 100-250 mg de pedaços sólidos de sublimação moídos ou formulados foram convertidos em
25 pelotas por compressão em temperatura ambiente em 453 kg por 60 segundos. As pelotas resultantes e hastes tinha 8 - 10 mm de comprimento. Os discos tinham aproximadamente 9 mm de diâmetro e aproximadamente 2 - 4 mm de espessura. Todas as ma-

trizes eram de aparência translúcida a opaca.

3. Taxas de sublimação de matrizes sob temperatura controlada e convecção

As taxas de perda de massa de pelota foram determinadas gravimetricamente pela colocação de uma pelota de matriz de sólidos de sublimação ou disco em um recipiente aberto sob condições livremente convectivas em temperatura ambiente controlada. Recipientes foram colocados diretamente sobre uma balança analítica permitindo medição essencialmente contínua de alterações de peso de pelota. Perfis de sublimação para pelotas cilíndricas de 150 mg de hexametil etano (HME), adamantano (ADM), perfluoroneopentano (PFNP), norbornano (NOR), hexametil ciclo trissiloxano (HMC) e perfluoroadamantano (PFA) são mostrados na figura 1.

4. Taxas de sublimação de misturas de matrizes

Matrizes compreendendo misturas íntimas ou "ligas" de vários sólidos de sublimação foram preparadas por mistura de moinho de bola de componentes a 30 Hz por 10 minutos, seguido por compressão em pelotas. A mistura A consistiu em 0,6 g de hexametil etano, 0,6 g de adamantano, e 0,6 g de perfluoroadamano. A mistura B consistiu em 0,5 g de hexametil etano, 0,5 g de adamantano e 2,1 g de perfluoroadamano. A mistura C consistiu em 1 g de hexametil etano, 0,5 g de adamantano e 0,5 g de perfluoroadamano. Pelotas de cada mistura foram preparadas por moldagem por compressão de alíquotas de 110-115 mg de Mistura A, alíquotas de 150-165 mg de Mistura B e alíquotas de 120-150 mg de Mistura C em 453 kg por 60 segundos. Sublimações foram realizadas em temperatura

ambiente em recipientes abertos como no Exemplo 3. As taxas de sublimação das matrizes são mostradas na figura 2.

5. Modificadores de taxa de sublimação em taxas de erosão de matrizes de sólidos de sublimação

5 Matrizes de perfluoroneopentano (PFNP) contendo 25% de perfluorodecalina (PFD) em peso foram preparadas por mistura de 1,5 grama de perfluoroneopentano sólido com 500 mg de perfluorodecalina líquido. A moagem por bola oscilatória em 30 Hz por 10 minutos forneceu um sólido plástico ma-
10 cio. Pelotas cilíndricas de ~150 mg foram preparadas por compressão em 453 kg por 60 segundos. A sublimação foi medida como no exemplo 3, com a taxa reduzida de erosão de matriz sendo mostrada na figura 3.

6. Taxa de liberação in vivo de azul de bromofenol
15 a partir de pelotas cilíndricas de matriz de hexametil etano de sublimação

Sal de sódio de azul de bromofenol (BPB) foi adquirido da Sigma-Aldrich (St. Louis, MO, EUA), e disperso em hexametil etano por moagem por lâmina de aproximadamente 30
20 mg de corante pesado com precisão em aproximadamente 3,0 g de sólido sublimável pesado com precisão, em temperatura ambiente. A carga alvo de azul de bromofenol foi de 1% em peso (0,98 - 1,22% efetivo). Pelotas cilíndricas da matriz de hexametil etano formulada foram preparadas por moldagem de 150
25 mg de pó coeso em cilindros de 5 mm x 9 mm por compressão em temperatura ambiente a 453 kg por 60 segundos.

A quantidade de azul de bromofenol (BPB) liberada de pelotas em 10 mL de água desionizada sob condições de

convecção/sublimação limitada, a saber em tubos de teste abertos (150 x 15 mm) incubados a 37°C em um banho de água de oscilação (86 rpm), foi determinada por medições de absorvência cumulativa a 497 nm (o ponto isosbéstico de BPB) em uma série de intervalos de tempo, sob condições de redução para o soluto. Volumes de água evaporada foram substituídos antes das retiradas de alíquota para medições de absorvência. As percentagens de BPB liberado em pontos de tempo dados foram calculadas em relação à absorvência final medida após desaparecimento total da pelota. As taxas de sublimação de pelota foram determinadas por recuperação, secagem por batida leve, e pesagem em cada ponto de tempo. Absorvências e mudanças de peso foram medidas para amostras de pelota em duplicata ou triplicata, com as percentagens médias liberadas e peso pedido em pontos de tempo definidos sendo relatados. Os dados, que demonstram a equivalência de taxa de liberação de BPB à taxa de sublimação de matriz, são mostrados na figura 4.

7. Taxas de liberação in vitro de azul de bromofenol a partir de matrizes de adamantano e hexametil etano de disco fino

Formulações de azul de bromofenol a 5% em hexametil etano e adamantano foram preparadas por moagem por bola oscilatória 1,9 gramas de cada sólido de sublimação com 100 mg de corante por 20 minutos em 30 Hz. As misturas resultantes foram ambas mais aderentes e coesas do que os materiais obtidos por moagem dos sólidos de sublimação puros. Discos de cada formulação foram preparados pela compressão de 200

mg de material em um molde cilíndrico de 9 mm de diâmetro com 1000 uma pressão de 100 lbs por 10 minutos em temperatura ambiente. A taxa de sublimação de disco foi determinada de forma gravimétrica utilizando recipientes abertos em temperatura ambiente (exemplo 3), e a taxa na qual azul de bromofenol foi liberado a partir da matriz à medida que sublimou foi determinada após cada pesagem por imersão de cada disco em 10 mL de água desionizada por 5 segundos, a seguir seca por batida leve e reiniciando sublimação em ar. Absorvências de soluções de corante obtidas em cada ponto de tempo foram medidas em 497 nm, diluindo onde necessário para manter absorvências medidas abaixo de 1,5. Taxas equivalentes de liberação de corante cumulativa e perda de peso de matriz são mostradas na figura 5 para hexametil etano e figura 6 para adamantano. Nos dois casos, a taxa de sublimação de disco e taxas de liberação de corante eram essencialmente idênticas.

8. Taxas de liberação in vitro de betametasona a partir de matrizes de sólidos de sublimação

Betametasona (Sigma Aldrich, St. Louis, MO EUA) foi incorporada em hexametil etano (HME), adamantano (ADM), e uma percentagem em peso de 50/50 de matrizes de HME/ADM por moagem por bola oscilatória aproximadamente 2 g de sólido de sublimação pesado precisamente (ou misturas de sólido de sublimação) com aproximadamente 44 mg de esteróide pesado precisamente em 10 ml de jarros de esmerilhamento. Moagem foi realizada em temperatura ambiente por 3 minutos em uma velocidade de oscilação de 30 Hz. A carga alvo de betameta-

sona foi de 2,2% em peso (2,1 - 2,7% efetivo). Pelotas de cada mistura contendo droga foram preparadas por moldagem por compressão utilizando uma prensa hidráulica Carver modelo C e matrizes de superfície côncava, cilíndricas, com 5 mm de diâmetro. Tipicamente alíquotas de 80 mg de cada mistura foram convertidas em pelotas por compressão em temperatura ambiente em 453 kg por 60 segundos. Pelotas resultantes tinham 5 mm de diâmetro, 7 - 9 mm de comprimento e aparência de translúcida a opaca.

A liberação da betametasona através das pelotas foi medida: (1) sob condições confinadas de sublimação/convecção, em que as pelotas foram imersas em 10 mL de água deionizada em tubos de teste de 150 x 15 mm abertos; (2) sob condições onde a sublimação em ar não poderia ocorrer, em que as pelotas eram imersas em 15 mL de água deionizada em tubos de teste de 125 x 10 mm totalmente cheios e vedados; ou (3) onde as pelotas foram incubadas em tubos de teste de 150 x 15 mm vazios, abertos. Amostras duplicatas ou triplicatas para cada condição de armazenagem foram incubadas a 37°C em um banho de água de oscilação (86 rpm). Em pontos de tempo definidos alíquotas de 1 mL da solução de liberação foram removidos para quantificação de betametasona, com o volume inteiro de meio de liberação (água) sendo substituído em cada ponto de tempo de medição. Condições de redução (<25% de saturação) foram mantidos para todos os intervalos de liberação de droga. Nos mesmos pontos de tempo definidos, a taxa de sublimação de pelota a partir de tubos de teste vazios foi determinada de forma gravimétrica.

Quantidades de betametasona liberada em meio de liberação aquosa foram medidas por ensaio de conjuntos de amostras de solução utilizando HPLC de fase inversa. Resumidamente, injeções de 10 uL de meio de liberação foram feitas
5 sobre uma coluna YMC-Pack ODS-A (5 micron, 6,0 x 150 mm) e eluídas em 1,2 mL/minuto com uma fase móvel de 50 mM diidrogênio de potássio fosfato/metanol (45/55 v/v), em uma temperatura de 40°C por 20 minutos. Betametasona foi detectada em 240 nm.

10 A percentagem média de droga liberada e o peso médio de pelota perdido em pontos de tempo definidos para hexametil etano, adamantano, e pelotas de mistura de 50/50 HME/ADM são mostradas nas figuras 7, 8 e 9 respectivamente, e demonstram que as taxas de liberação de betametasona a
15 partir de pelotas em água desionizada eram muito similares às taxas de sublimação em ar de todas as três matrizes de pelota. As taxas de betametasona liberadas a partir de pelota armazenada sob condições onde a sublimação não ocorreu, isto é, em tubos vedados cheios de água, onde a liberação de
20 droga pode ocorrer somente através da dissolução da droga seguida por sua difusão através da matriz da pelota, foram em todos os casos muito mais lentas do que de pelotas de sublimação.

O efeito de misturar matrizes sólidas de sublimação para modular a liberação é mostrado na figura 10, que
25 demonstra que a mistura de duas matrizes de sublimação pode fornecer perfis de liberação intermediários àqueles dos sólidos de sublimação puros.

9. Taxas de sublimação in vivo de matrizes de sólidos de sublimação

As taxas de desaparecimento in vivo de pelotas de hexametil etano e adamantano a partir de sítios de implante subcutâneos em ratos foram avaliadas durante um período de 16 semanas. Quarenta e seis ratos machos Sprague-Dawley de idade e peso similares foram atribuídos a cinco grupos de tratamento: implantação de pelota de hexametil etano (Grupo H), implantação de pelota de adamantano (Grupo A), implantação de pelota PLGA (Boehringer Ingelheim Resomer RG 504H) (Grupo P), um grupo de simulação para o qual cirurgia foi realizada sem implantação de pelota, e um grupo de controle (sem cirurgia). As pelotas foram individualmente pesadas, e implantadas na marca do pescoço de ratos. Explantação e nova pesagem de pelotas de adamantano foram realizadas em 4 e 8 dias, e 2, 4, 8 e 10 semanas; pelotas de hexametil etano foram explantadas e pesadas em 4 e 24 horas, e 2, 4, 8 e 14 dias. A figura 11 demonstra que sublimação in vivo de pelotas de matriz de hexametil etano pode ocorrer durante um período tão curto quanto uma semana, com desaparecimento de pelotas de adamantano ocorrendo durante um período de pelo menos dois meses.

10. Taxas de liberação in vivo de bioativo Interferon alfa a partir de matrizes de sólidos de sublimação

Interferon alfa-2 humano recombinante (α -IFN) foi incorporado em matrizes compreendidas de hexametil etano, adamantano ou uma mistura de 50/50 de hexametileno e adamantano por moagem de bola oscilatória. Uma dispersão fina, u-

niforme de partículas de α -IFN liofilizado em cada matriz foi preparada pela combinação de aproximadamente 23 mg de pó de α -IFN liofilizado (contendo 50 MIL de α -IFN) com 2,1 - 2,2 gramas do sólido de sublimação, e moagem em 30 Hz por 45 segundos. A matriz de mistura de sólidos de sublimação foi preparada por moagem de 1,59 grama de hexametil etano com 1,50 gramas de adamantano, em 30 Hz por dez minutos.

Uniformidade da dispersão da proteína por toda a matriz foi demonstrada por avaliação microscópica de uma proteína modelo, albumina de soro bovino rotulada com rhodamina, que foi dispersa em matrizes de hexametileno ou adamantano pelas técnicas descritas acima. Nenhuma partícula distinta de proteína rotulada com rhodamina foi detectada em 200X de ampliação, após iluminação incidente com luz azul. A ausência de materiais em partículas de proteína visível também foi observada em matrizes de adamantano.

Cada miligrama de matriz pós-moagem continha tipicamente 22.700 IU de interferon e 0,011 mg de espécie solúvel em água (glicina, fosfatos e albumina de soro humano) correspondendo a cargas de percentagem em peso de 0,01% interferon e 1,1% de sólidos solúveis em água. Pelotas cilíndricas das três matrizes contendo interferon foram preparadas por compressão de amostras ~150 mg de mistura de sólidos de sublimação precisamente pesadas com 453 kg de pressão por 60 segundos.

Implantação subcutânea de pelotas (tipicamente contendo 3,2 MIL de interferon alfa) em ratos foi realizada como descrito no Exemplo 9. Dez animais foram atribuídos a

cada grupo de matriz de sólidos de sublimação, com cada pelota sendo atribuída a um rato específico tendo um peso inicial (e final) conhecido. Subseqüente a implantação, amostras de sangue de 1 mL foram tiradas em pontos de tempo específicos, reduzidos a soro, e armazenadas congeladas em -70 graus antes da análise. Pontos de tempo de amostragem para ratos dosados com pelotas de hexametil etano foram 1, 2, 6 e 24 horas, 2, 3, 4, 7, 10, 14, e 21 dias. Os ratos implantados com adamantano e 50% das pelotas misturadas tinham amostras de sangue adicionais tiradas em 4, 5, 6, 8 e 10 semanas.

Concentrações de interferon-alfa humanas solúveis em amostras de soro de cada um dez ratos foram determinadas utilizando uma ELISA colorimétrica com anticorpo anti-secundário conjugado com peroxidase da raiz forte e tetrametil benzidina como substrato. Os ensaios foram realizados por PBL Biomedical Laboratories (Piscataway NJ). A atividade biológica de interferon presente em cada amostra foi determinada utilizando um ensaio de inibição de vírus VSV baseado em célula MDBK, com análise sendo novamente realizadas por PBL Biomedical Laboratories.

Os resultados do estudo acima, demonstrando liberação in vivo controlada de interferon alfa solúvel e biologicamente ativo a partir de matrizes de hexametil etano, adamantano e mistura de 50/50, são mostrados na figura 12. O cálculo de constantes de taxa de primeira ordem a partir desses dados demonstram liberação mais lenta a partir da matriz de ADM, $k=0,017 \text{ h}^{-1}$ do que a partir da matriz de HME,

$k=0,064 \text{ h}^{-1}$.

A descrição anterior das modalidades preferidas é fornecida para permitir que qualquer pessoa versada na técnica faça e utilize a presente invenção. As várias modificações nessas modalidades serão prontamente evidentes para aqueles versados na técnica, e os princípios genéricos definidos aqui podem ser aplicados em outras modalidades sem o uso da faculdade inventiva. Desse modo, a presente invenção não pretende ser limitada às modalidades mostradas aqui porém deve ser acordada o escopo mais amplo compatível com os princípios e aspectos novos aqui revelados.

11. Intensificação de estabilidade de fosfatase alcalina sob condições fisiológicas por incorporação da proteína em matrizes de hexametil etano

15 A fosfatase alcalina (ALP) foi obtida com uma formulação de pó liofilizado contendo 24 U/mg de atividade de enzima (Sigma-Aldrich Corp., cat. No. P-5931). ALP foi incorporado em matrizes de HME misturando primeiramente 10,5 mg do pó de enzima com 3,0 gramas de HME em um moinho de bola oscilatório em 30 Hz por 45 segundo, e formando matrizes do tipo de haste pela compressão de amostras de 60 - 70 mg da mistura em 453 kg por 60 segundos. As matrizes foram então armazenadas em frascos de polietileno de 2 mL vedados e cheios de água, e incubados a 37°C. Concomitantemente, amostras de pó liofilizadas de ALP foram incubadas a 37°C e 100% de umidade relativa em frascos de polietileno abertos. As amostras armazenadas sob cada condição foram extraídas em intervalos de tempo definidos, com hastes sendo removidas

dos frascos cheios de água, secas, e a seguir armazenadas em temperatura ambiente em frascos abertos novos por 24 horas, para sublimar todo material de matriz. Os frascos foram então vedados e armazenados a -20°C até serem ensaiados em relação à atividade (vide abaixo). Os frascos contendo o pó de enzima liofilizado foram diretamente vedados após remoção do banho de água e armazenados a -20°C até ensaio.

A atividade específica e total em frascos foi medida utilizando um ensaio de hidrólise de fosfato de p-nitrofenil cinético (QuantiChrom Alkaline Phosphatase Assay kit, BioAssay Systems, Hayward CA). A análise de cada amostra de fosfatase foi executada em triplicata. Os resultados, mostrados na figura 13 como percentagens de atividade inicial restante com o passar do tempo, demonstram que a taxa de perda de atividade de enzima sob condições fisiológicas podem ser significativamente reduzida quando o pó de enzima é disperso em uma matriz de sólidos de sublimação.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição apropriada para o fornecimento de substâncias biologicamente ativas, **CARACTERIZADA** por compreender:

5 (a) pelo menos um material de matriz sublimável;
e

(b) um agente biologicamente ativo.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de matriz sublimável tem uma entalpia de sublimação de aproximadamente 20
10 kJ/mol até aproximadamente 100 kJ/mol.

3. Composição, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de matriz sublimável tem um ponto de fusão de aproximadamente 37°C ou mais
15 elevado.

4. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de matriz sublimável é selecionado do grupo que consiste em alcanos globulares, alcanos perfluorados, alcanos perfluorados globulares,
20 adamantano, perfluoradamantano, 1-metiladamantano, perflúor-1-metiladamantano, tetraisopropilmetano, perfluortetraisopropilmetano, 2,2,3,3-tetrametilbutano (hexametiletano), perflúor-2,2,3,3-tetrametilbutano, perfluorneopentano, perflúor-C60 fulereno, cubano, perfluorcubano, octametilcubano,
25 perfluoroctametilcubano, perfluormetiladamantanos, perfluor-tri-terc-butilmetano, perfluordimetiladamantano, perfluorexametiletano, perfluor-1,3-dimetiladamatano, isocamfano, tricicleno, 1-etiladamatano, 1-metildimatano, perfluordime-

tilbiciclo[3.3.1]nonano, diadamantano, perfluordiadamantano, tri-terc-butilmetano, norbornano, perfluornorbornano, ciclo-dodecano, perfluorciclododecano, hexametilciclotrisiloxano, perfluorundecano, perfluordodecano, biciclo[3.3.1]nonano, 5 tetracicloeptano, tricicloexano, dimetil-isopropil-peridrofenantreno, hexametilprismano, prismano, tetraciclo-dodecano, biciclo[3.3.3]undecano, 2-metiladamantano, 1-metiladamantano, pentacicloudodecano, triciclododecano, biciclododecano, biciclo[3.3.1]nonano, biciclo[2.2.2]octano, biciclo[2.2.1]heptano, perfluortri-terc-butilmetano, perfluor-10 1,3,5-trimetiladamantano, perfluor-2,2-dimetiladamantano, perfluortetracicloheptano, perfluortriciclohexano, perfluorexametilprismano, perfluorprismano, perfluortetraciclododecano, perfluorbiciclo[3.3.3]undecano, perfluor-2-metiladamantano, perfluorpentacicloudodecano, perfluortriciclododecano, perfluorbiciclododecano, perfluorbiciclo[3.3.1]nonano, perfluorbiciclo[2.2.2]octano, perfluorbiciclo[2.2.1]heptano e misturas dos mesmos.

5. Composição, de acordo com a reivindicação 1, 20 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de matriz sublimável é selecionado do grupo que consiste em adamantino, hexametiletano, perfluorneopentano, norborano, hexametilciclotrissiloxano, ciclododecano ou misturas dos mesmos.

6. Composição, de acordo com a reivindicação 1, 25 **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de matriz sublimável está presente em uma quantidade de pelo menos aproximadamente 10% em peso com base no peso da composição.

7. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o material de matriz sublimável está presente em uma quantidade de pelo menos aproximadamente 60% em peso com base no peso da composição.

5 8. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA**, pelo fato de que o material de matriz sublimável está presente em uma quantidade de pelo menos aproximadamente 80% em peso com base no peso da composição.

9. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **10 CARACTERIZADA** por adicionalmente conter um modificador de taxa de sublimação.

10. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **15 CARACTERIZADA** pelo fato de que o modificador de taxa de sublimação é eficaz para alterar uma taxa de sublimação da dita composição.

11. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o modificador de taxa de sublimação é eficaz para alterar uma área superficial da dita composição com o passar do tempo.

20 12. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o modificador de taxa de sublimação é selecionado do grupo que consiste em trimetilacetamida, 2,2-dimetil-1,3-propanodiol, neopentilpivalato, perfluorodecalina, álcool, hexacloroetano, clorobutanol, mentol, hidrato de terpina, vanilina, vanilina de etila, 1,3,5-trioxano, naftaleno, fenol, tristearina, dextrano, glicogênio, terc-butanol, polímeros biodegradáveis compreendidos de ácido poliláctico ou copolímeros de ácidos

lático e glicólico, poliortoésteres ou polianidridos, micropartículas compreendidas de polímeros biodesgastáveis, ácidos graxos, polivinilpirrolidona, polietilenoglicol, álcool polivinílico, ácido poliacrílico, colesterol e micropartículas do mesmo, caprostano, triglicerídeos tendo um ponto de fusão acima de 37°C, colágeno e micropartículas do mesmo, gelatina e micropartículas da mesma, etanol, propilenoglicol, PEG 400, glicerol, poliglicerol, polisorbatos, sucralose, e/ou pentaidrato de sucralose e misturas dos mesmos.

13. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o modificador de taxa de sublimação está presente em uma quantidade de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 30% em peso com base no peso da composição.

14. Composição, de acordo com a reivindicação 9, **CARACTERIZADA** pelo fato de que o modificador de taxa de sublimação está presente em uma quantidade de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10% em peso com base no peso da composição.

15. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** pelo fato de que a composição tem a forma de um disco, cilindro ou pelota implantável.

16. Método de fornecer um agente biologicamente ativo a um organismo hospedeiro através de sublimação **CARACTERIZADO** por compreender administrar ao organismo hospedeiro uma composição conforme definido na reivindicação 1.

17. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o dito organismo hospedeiro é um mamífero.

18. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição adicionalmente compreende um modificador de taxa de sublimação.

19. Método, de acordo com a reivindicação 17, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição adicionalmente compreende um modificador de taxa de sublimação.

20. Método de proteger um agente biologicamente ativo de uma degradação física ou química ou de perda de atividade, **CARACTERIZADO** pelo fato de compreender dispor o agente ativo em uma matriz sólida ou semi-sólida de material de matriz sublimável.

21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o material de matriz sublimável tem uma entalpia de sublimação de aproximadamente 20 kJ/mol a aproximadamente 100 kJ/mol e um ponto de fusão de aproximadamente 37°C ou mais elevado.

22. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz adicionalmente compreende um modificador de taxa de sublimação.

23. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz é disposta em um organismo hospedeiro.

24. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a matriz é disposta em um mamífero.

25. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por ser adaptada para liberar o agente ativo por um período de pelo menos aproximadamente 7 dias.

5 26. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por ser adaptada para liberar o agente ativo por um período de pelo menos aproximadamente 30 dias.

27. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por ser adaptada para liberar o agente ativo por um período de pelo menos aproximadamente 3 meses.

10 28. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição é adaptada para liberar o agente ativo por um período de pelo menos aproximadamente 7 dias.

15 29. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição é adaptada para liberar o agente ativo por um período de pelo menos aproximadamente 30 dias.

20 30. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a composição é adaptada para liberar o agente ativo por um período de pelo menos aproximadamente 3 meses.

31. Método para fabricar uma composição apropriada para o fornecimento de substâncias biologicamente ativas, **CARACTERIZADO** por compreender:

25 a. combinar pelo menos um material de matriz sublimável e um agente biologicamente ativo para formar uma mistura;

b. misturar a mistura; e

c. comprimir a mistura para formar uma massa sólida ou semi-sólida de peso e formato definidos.

32. Método, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** por adicionalmente compreender combinar pelo menos um modificador de taxa de sublimação com o material de matriz sublimável e agente biologicamente ativo.

33. Método, de acordo com a reivindicação 31, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a mistura é comprimida para formar um disco, cilindro ou pelota substancialmente esférica.

34. Uso de uma composição, conforme definida na reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de ser na preparação de um medicamento para tratamento de uma doença ou enfermidade.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADA** por compreender pelo menos dois materiais de matriz sublimáveis diferentes.

36. Composição, de acordo com a reivindicação 35, **CARACTERIZADO** por adicionalmente compreender um modificador de taxa de sublimação.

37. Método, de acordo com a reivindicação 16, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a dita administração é selecionada do grupo consistindo em oral, parenteral, periodontal, peritoneal, subcutânea, ocular, implantação, vaginal, retal, em uma ferida ou intradermal.

38. Forma de dosagem, **CARACTERIZADA** pelo fato de que compreende a composição conforme definida na reivindicação 1, em que a forma de dosagem é selecionada a partir do

grupo que consiste em: implantes, comprimidos, injetáveis, suspensões orais, bastão, micropartículas e supositórios.

39. Composição, de acordo com a reivindicação 1, CARACTERIZADO pelo fato de que o dito agente biologicamente
5 ativo é um fármaco.

FIGURA 1

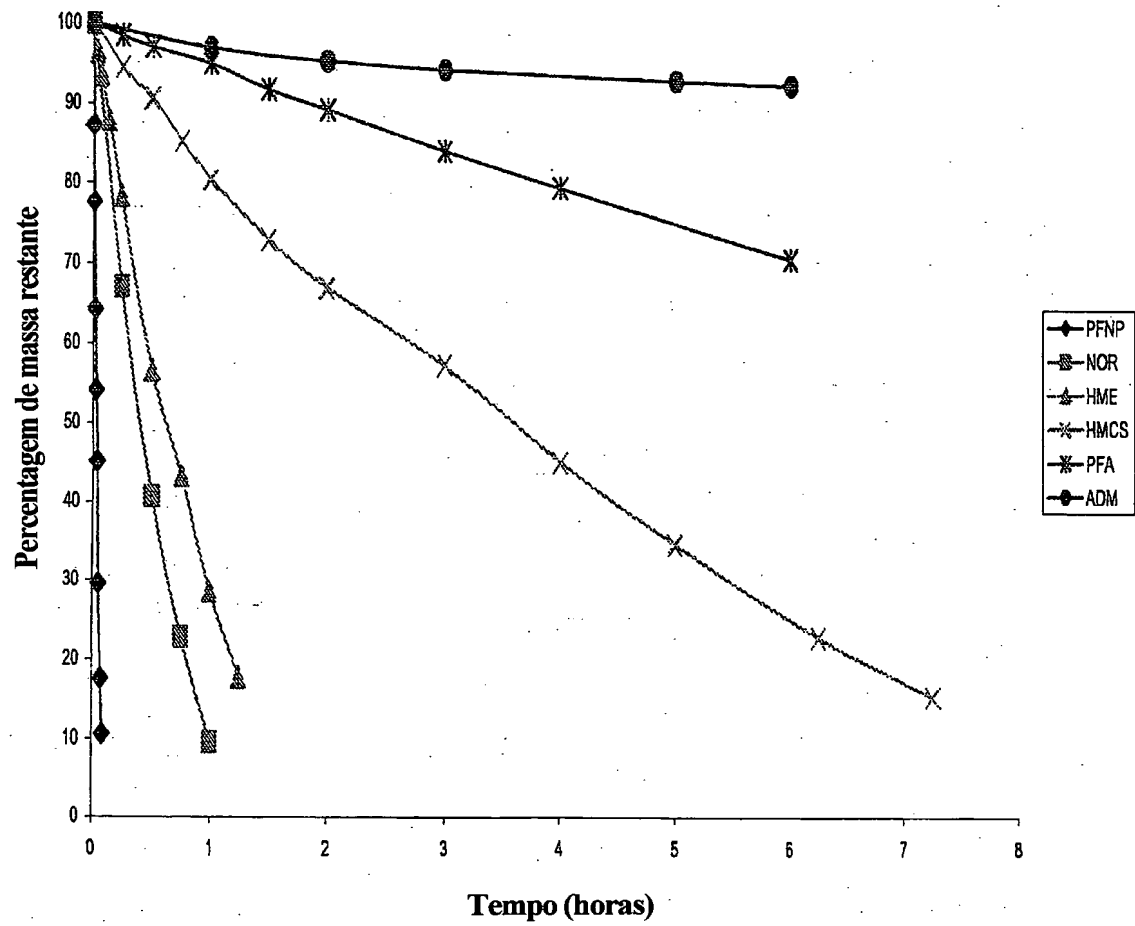


FIGURA 2

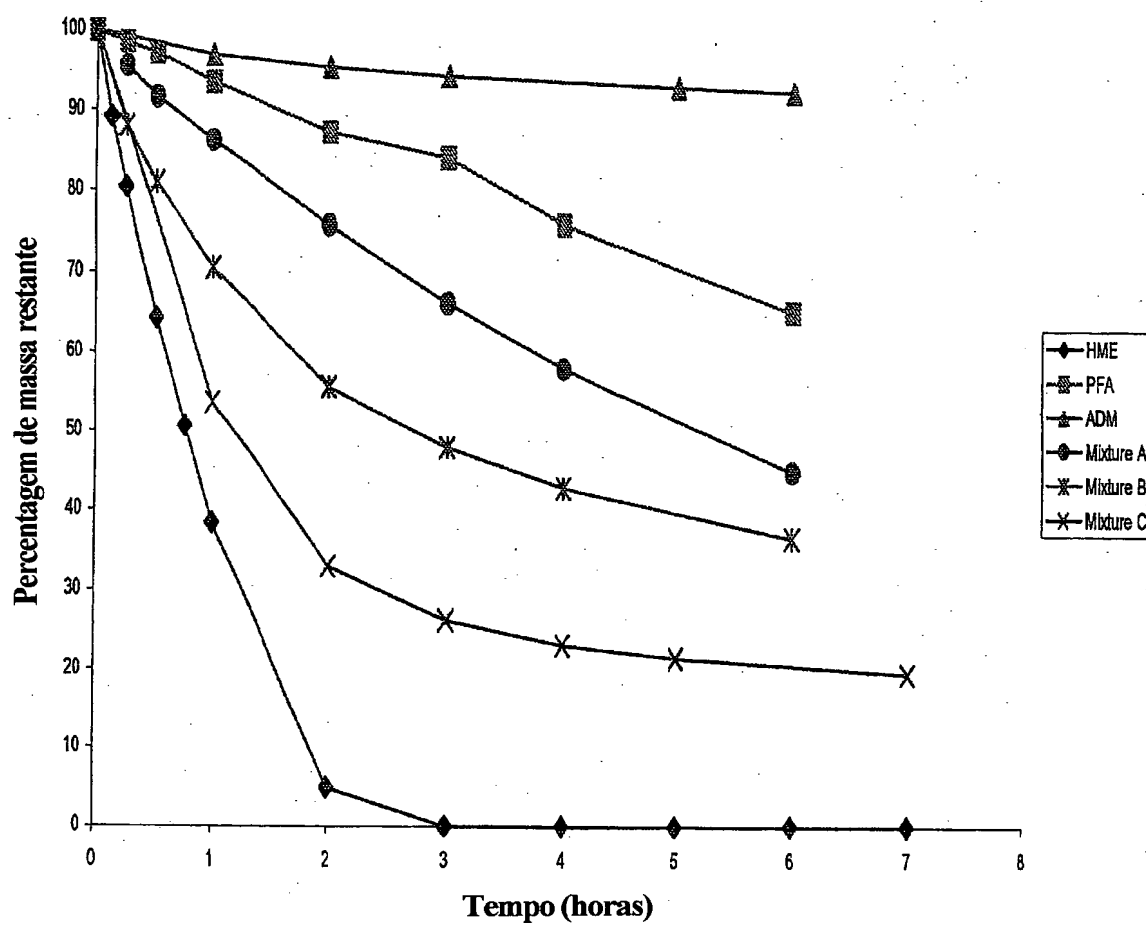


FIGURA 3

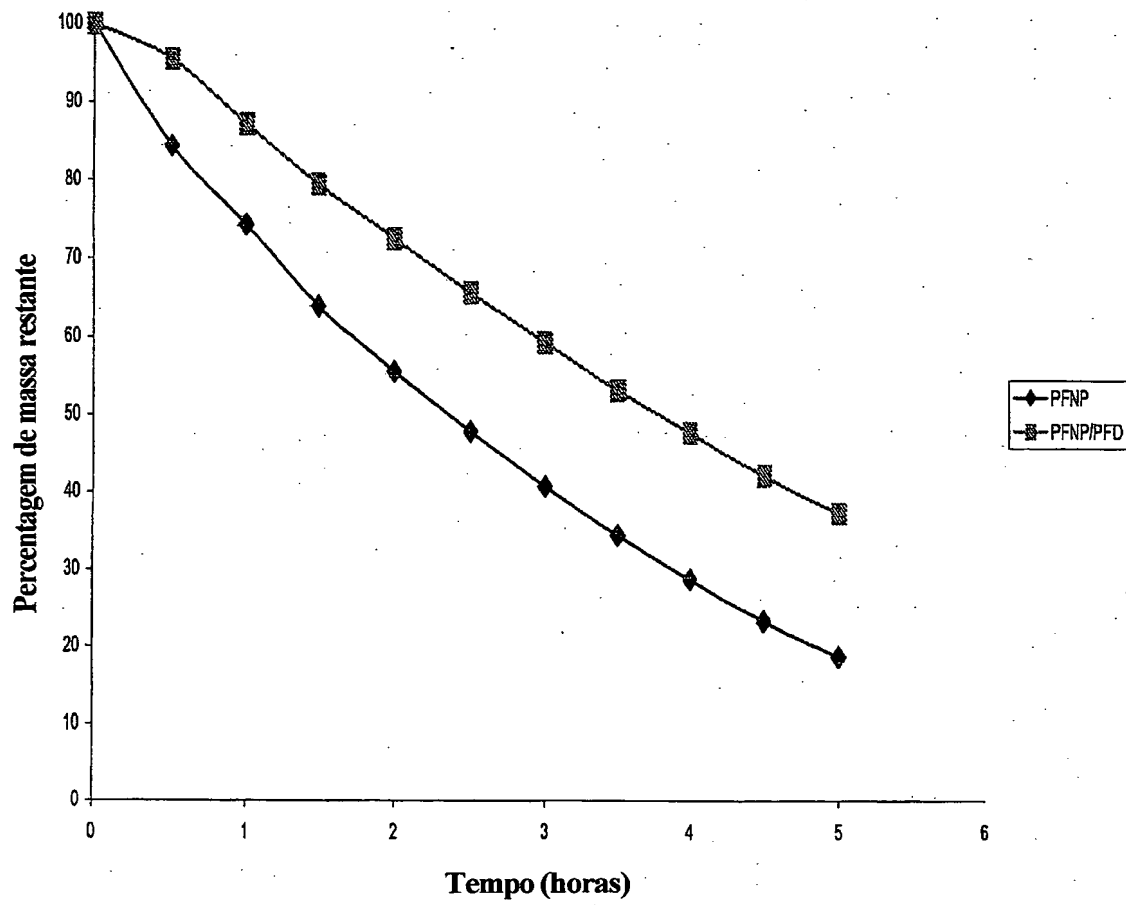


FIGURA 4

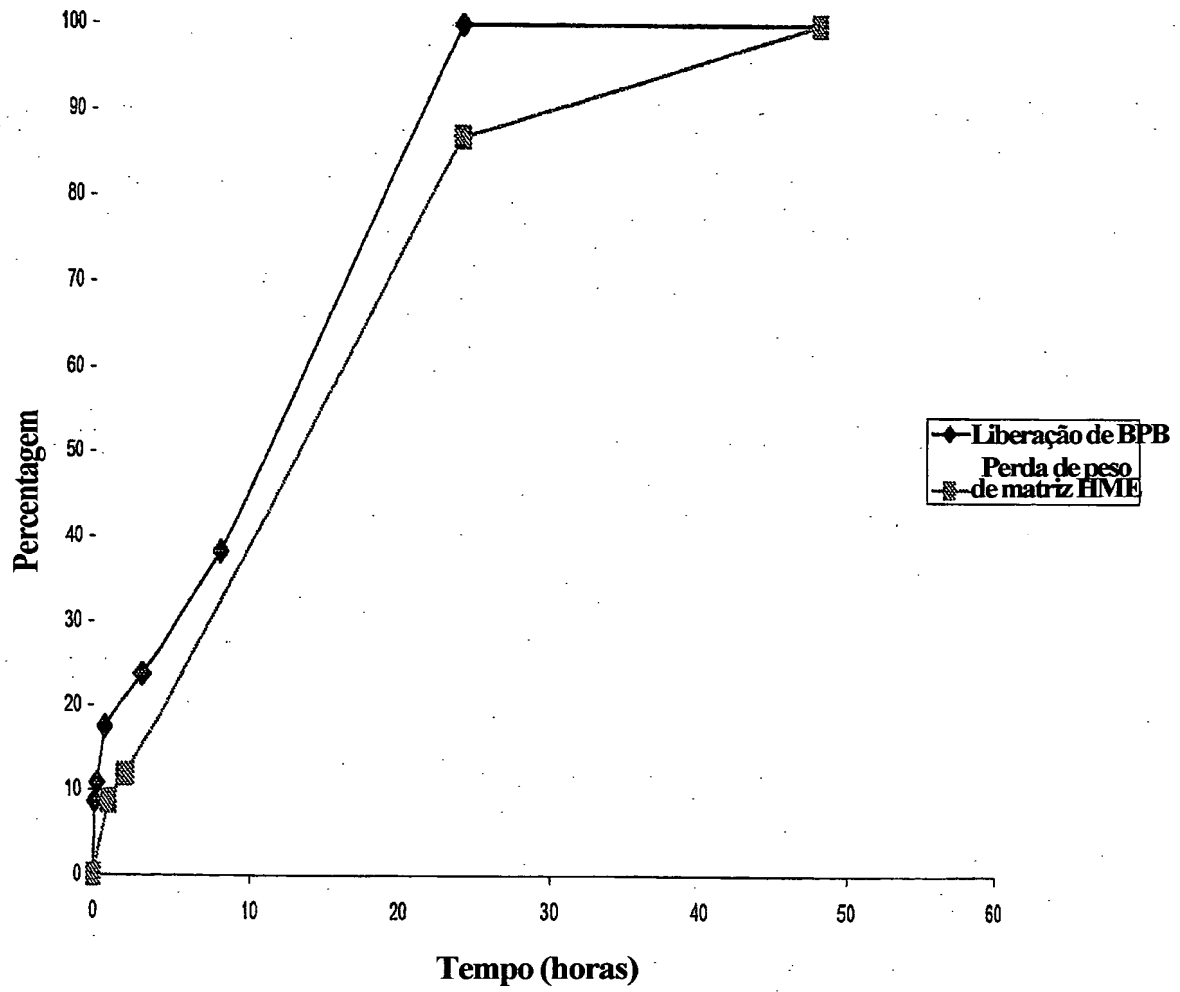


FIGURA 5

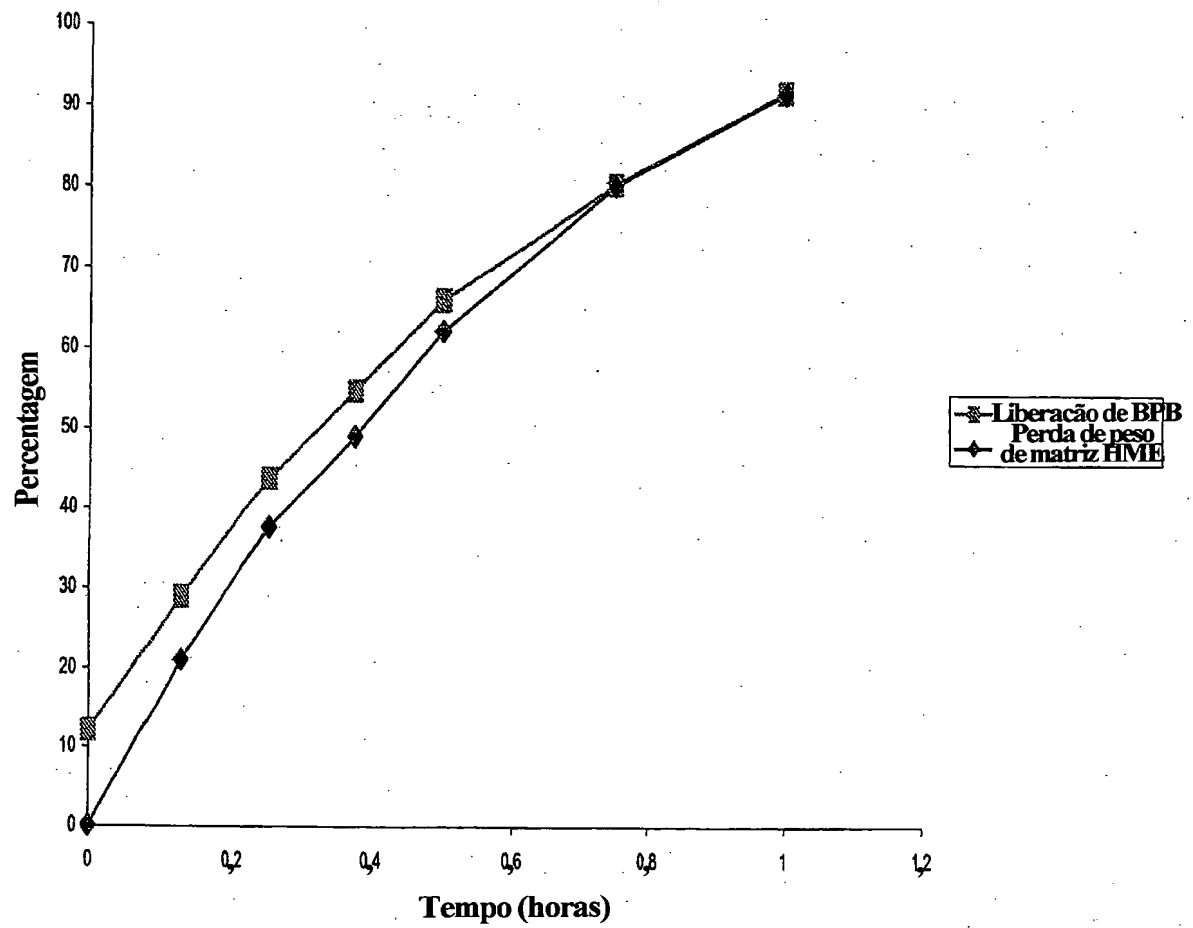


FIGURA 6

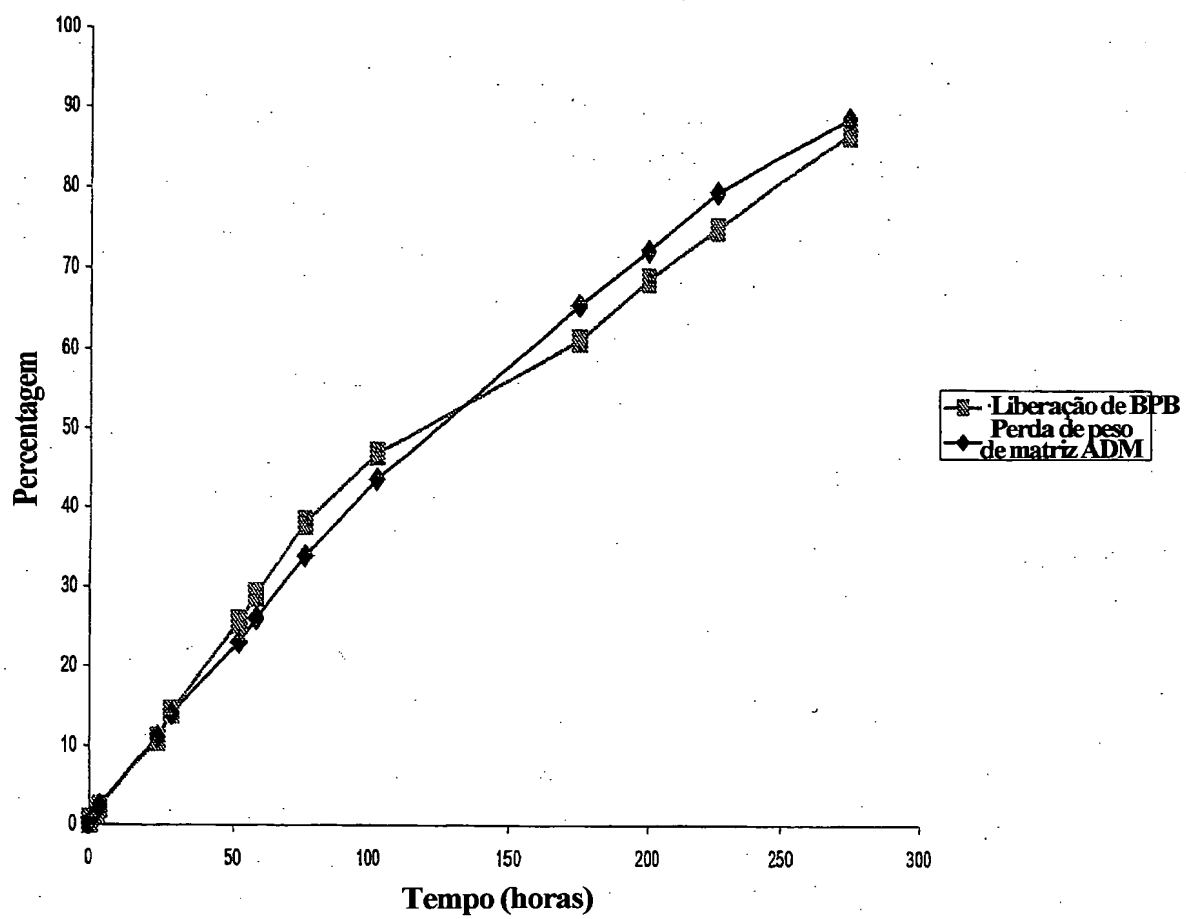


FIGURA 7

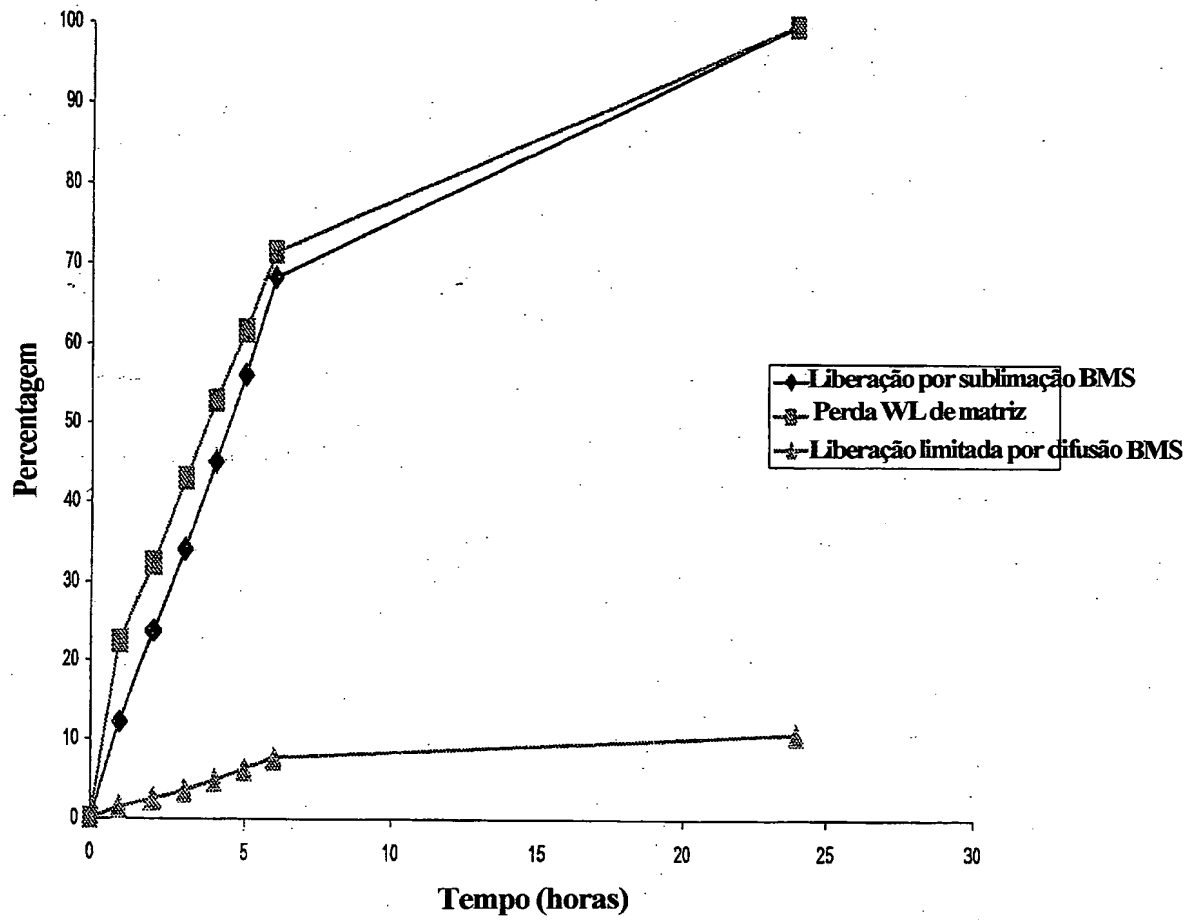


FIGURA 8

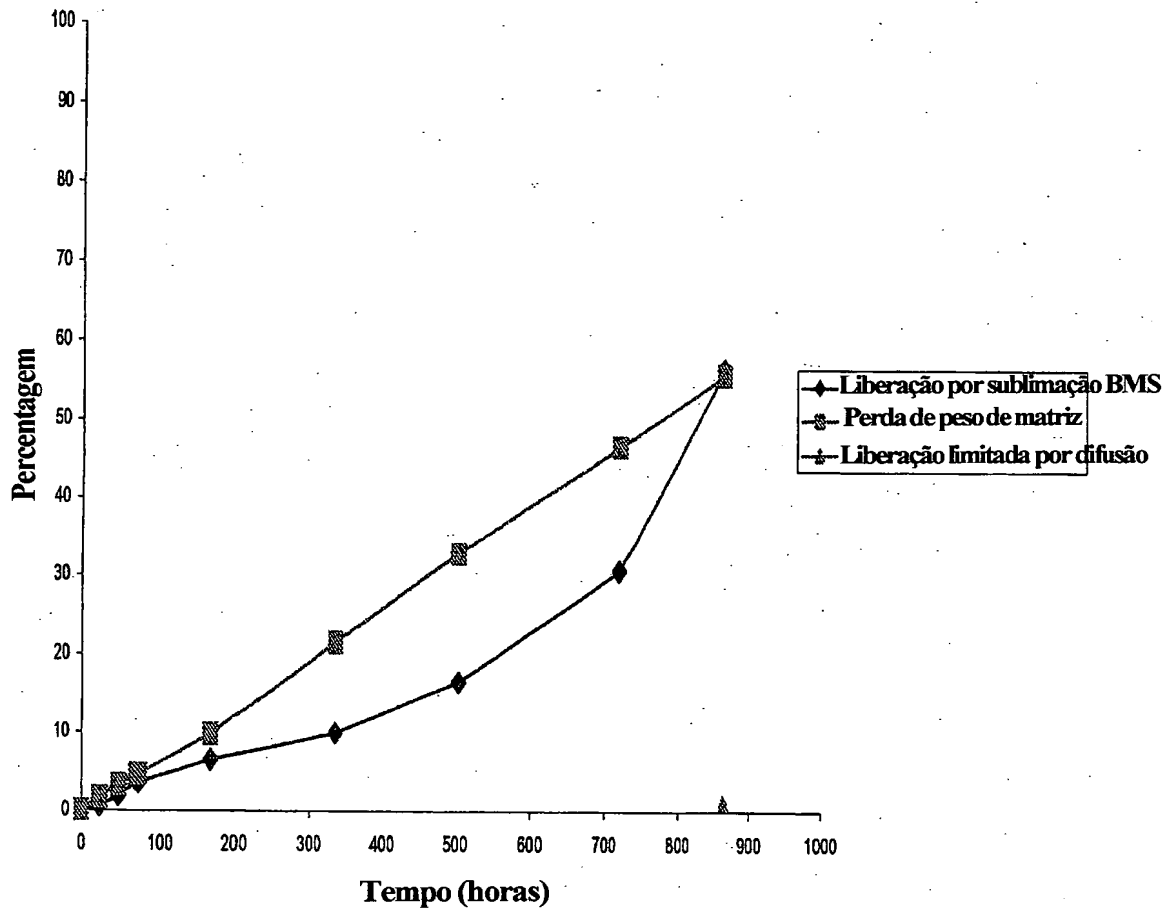


FIGURA 9

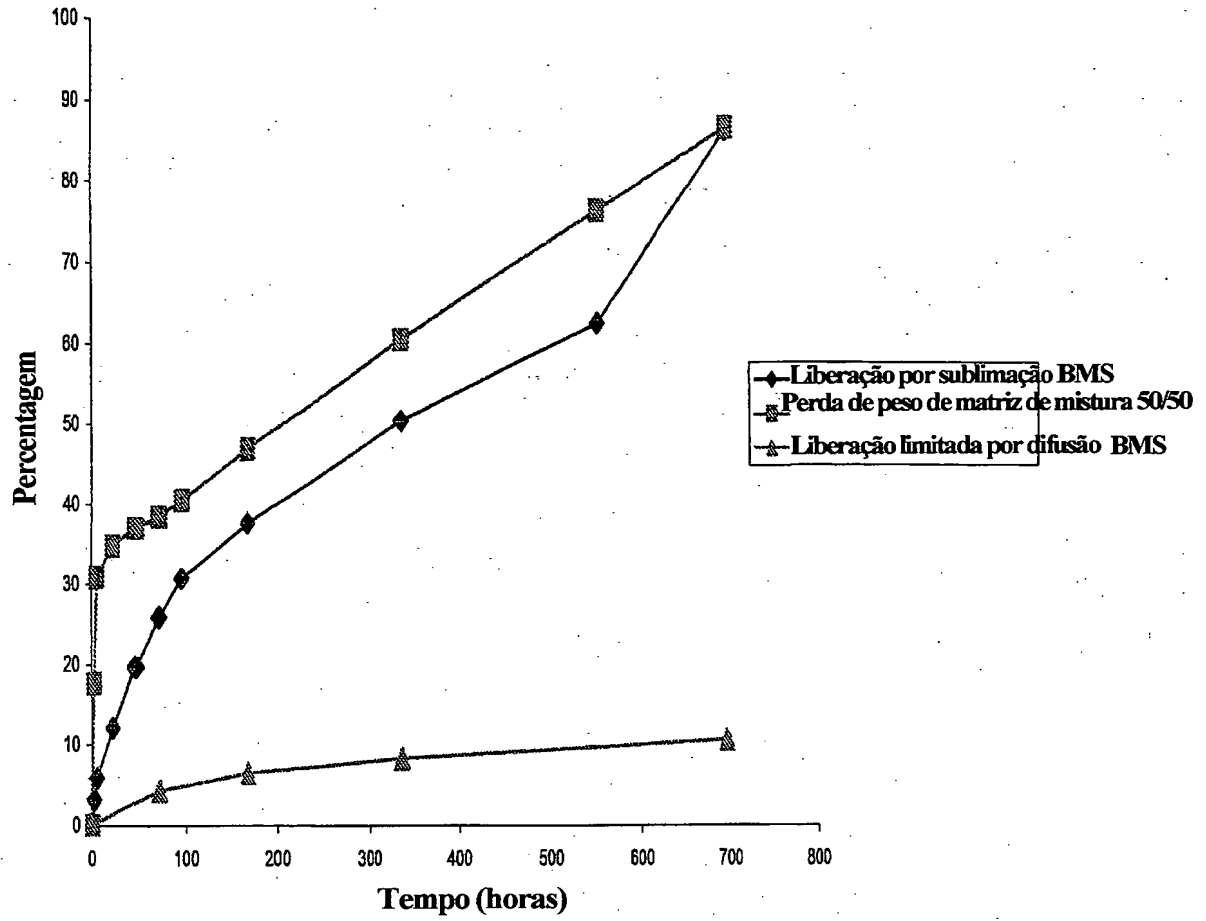


FIGURA 10

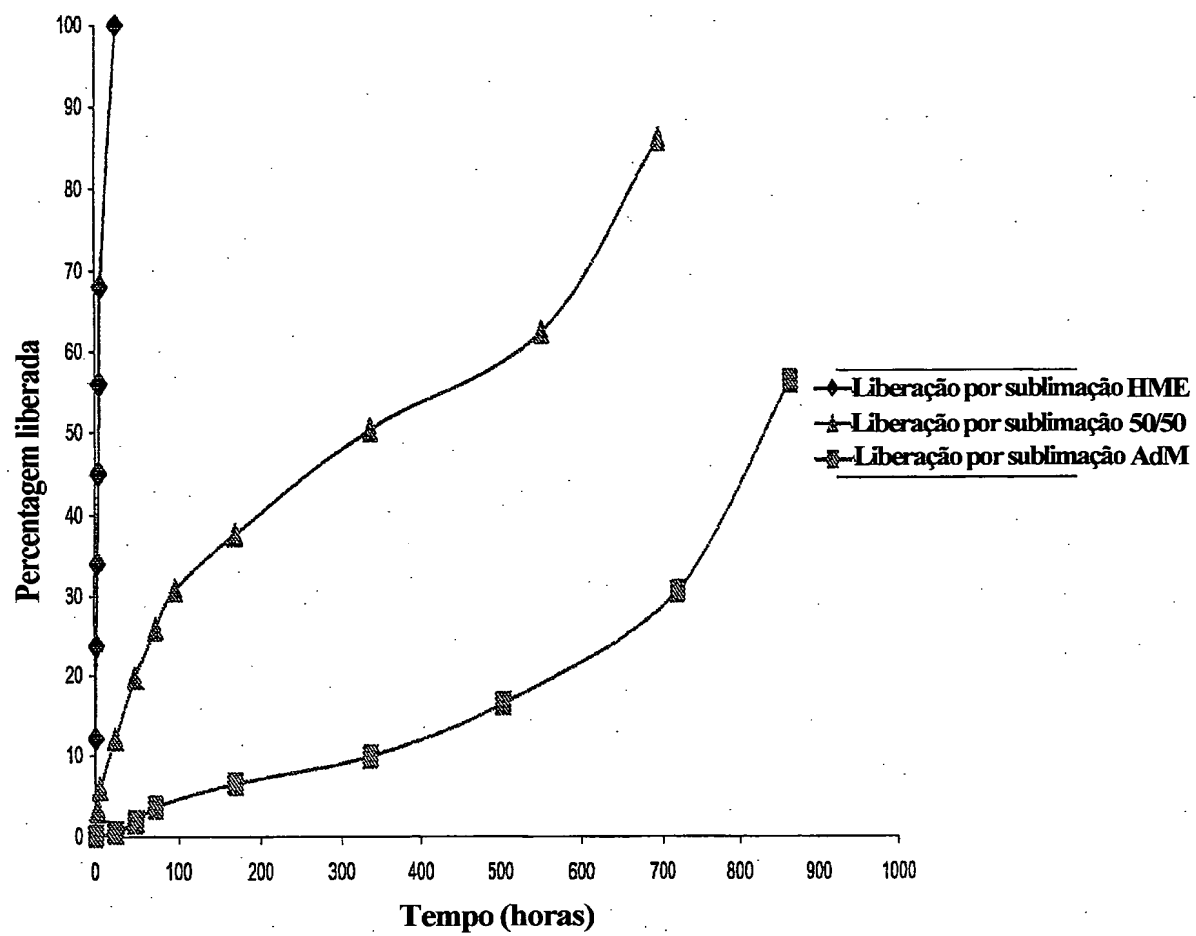


FIGURA 11

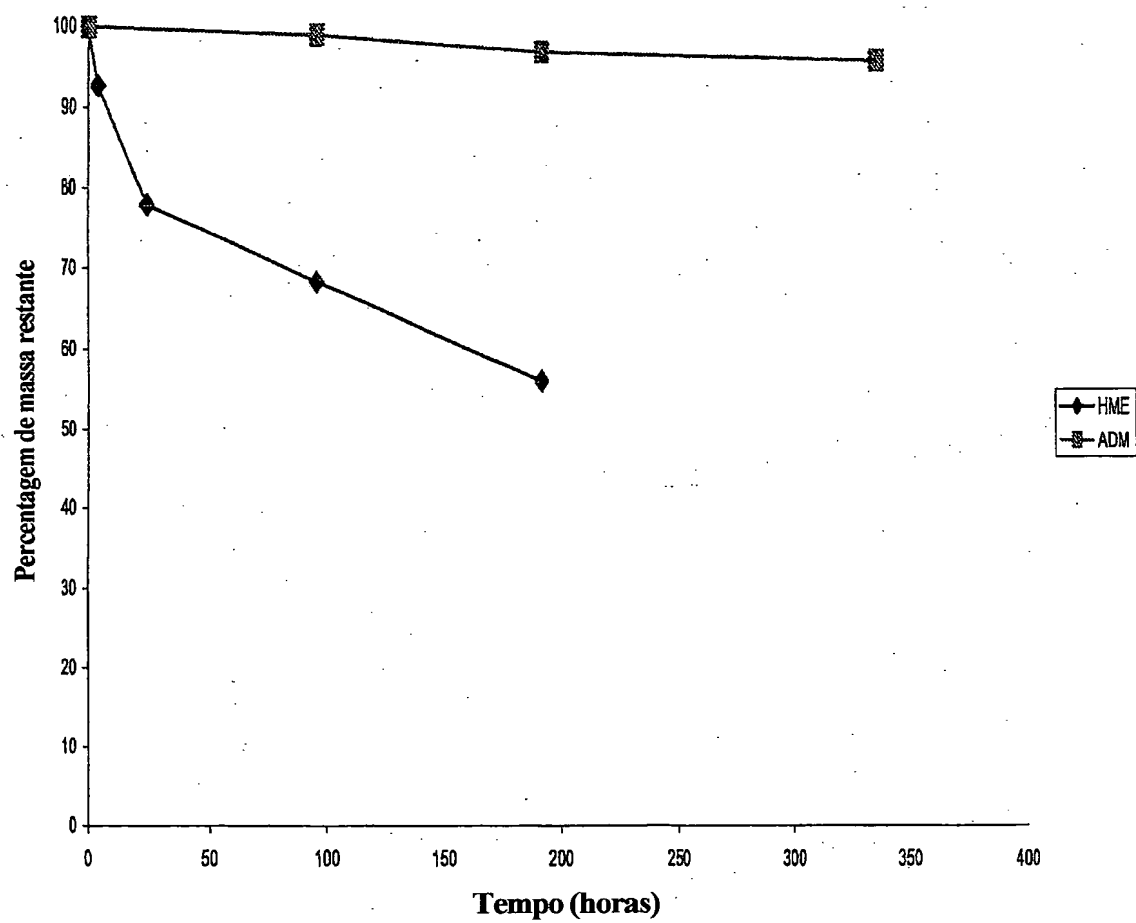


FIGURA 12

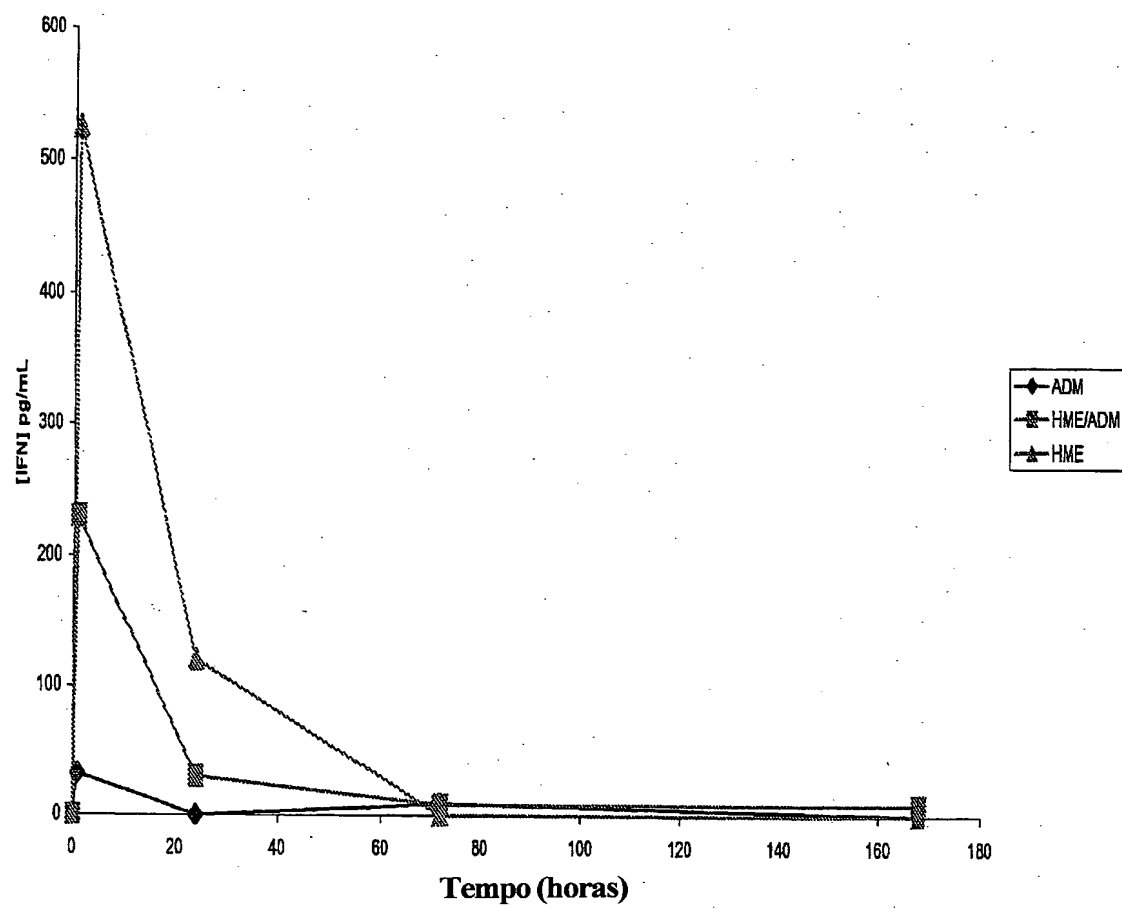
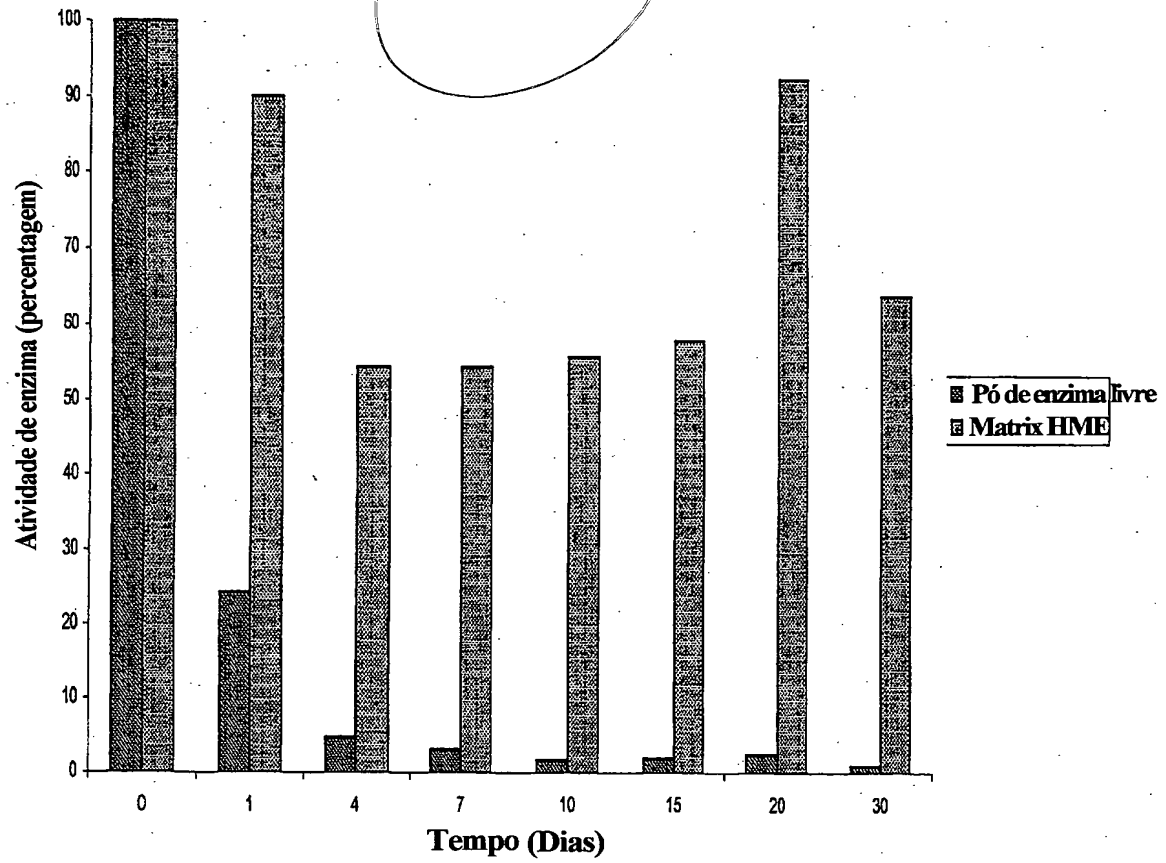


FIGURA 13



RESUMO

"SISTEMA DE FORNECIMENTO COM LIBERAÇÃO CONTROLADA
SUBLIMÁVEL E MÉTODO DE FABRICAR O MESMO"

A invenção refere-se a composições apropriadas para o fornecimento e/ou estabilização de substâncias biologicamente ativas. As composições compreendem um material de matriz sublimável e o agente biologicamente ativo a ser fornecido. As composições podem ser utilizadas como sistemas de fornecimento de droga para tratar uma ampla variedade de doenças ou como sistemas para a proteção e estabilização de tais substâncias. São também revelados métodos para preparar composições da presente invenção.