

(11) Número de Publicação: **PT 1257259 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/22 (2007.10) **A61K 9/16** (2007.10)
A61K 9/51 (2007.10)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2001.02.21**

(30) Prioridade(s): **2000.02.21 AU PQ573300**

(43) Data de publicação do pedido: **2002.11.20**

(45) Data e BPI da concessão: **2010.07.14**
150/2010

(73) Titular(es):

**AUSTRALIAN NUCLEAR SCIENCE & TEC.
ORGANISATION
NEW ILLAWARRA ROAD LUCAS HEIGHTS,
NSW 2234** AU

(72) Inventor(es):

**CHRISTOPHE JEAN ALEXANDRE BARBE
JOHN BARTLETT** AU AU

(74) Mandatário:

**ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS
RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA** PT

(54) Epígrafe: **PARTÍCULAS CERÂMICAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA, COMPOSIÇÕES
DESTAS, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E MÉTODOS DE USO**

(57) Resumo:

RESUMO**"PARTÍCULAS CERÂMICAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA, COMPOSIÇÕES DESTAS, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E MÉTODOS DE USO"**

São descritas partículas cerâmicas de libertação controlada, processos para a sua preparação, partículas cerâmicas de libertação controlada preparadas através de tais processos, composições compreendendo as tais partículas cerâmicas de libertação controlada e métodos para utilizar as partículas cerâmicas de libertação controlada. Numa forma cada uma das partículas cerâmicas de libertação controlada tem um material(is) activo(s) disperso(s) substancialmente homogeneamente nas partículas, em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) a partir das referidas partículas, e o(s) material(is) activo(s) nas referidas partículas é(são) substancialmente protegido(s) da degradação até libertação do(s) material(is) activo(s) das partículas.

DESCRIÇÃO

**"PARTÍCULAS CERÂMICAS DE LIBERTAÇÃO CONTROLADA, COMPOSIÇÕES
DESTAS, PROCESSOS DE PREPARAÇÃO E MÉTODOS DE USO"**

DOMÍNIO TÉCNICO

Este invento refere-se a partículas cerâmicas de libertação controlada, partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, processos para preparar as partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas preparadas através de tais processos, composições compreendendo partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com o invento e utilizações de partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com o invento.

TÉCNICA ANTERIOR

As estratégias correntes para o encapsulamento de fármacos e libertação controlada utiliza tipicamente veículos orgânicos, tais como polímeros, loposomas e micelas.

(a) Os sistemas poliméricos podem ser genericamente classificados como:

* Sistemas de Matriz Inerte em que o fármaco está retido dentro de uma matriz polimérica não degradável inerte e a sua libertação é controlada por difusão através da rede porosa. A administração *in vivo* de tais partículas poliméricas não biodegradáveis está limitada pelo facto de os polímeros se virem a concentrar em "bolsas" intracelulares (*e.g.* lisosomas) ou tecidos, induzindo uma grave sobrecarga de material não metabolizado. Isto limita a sua utilização a emplastros transdérmicos, etc. Outra limitação significativa é a de que a libertação é não específica, uma vez que não é activada por locais específicos dentro do corpo. Finalmente, as moléculas de fármaco apresentam coeficientes de difusão intrinsecamente pequenos dentro de tais matrizes, limitando a sua ampla aplicação a fármacos potentes.

* Sistemas de Reservatório em que a libertação dos ingredientes activos é controlada por difusão através de uma membrana de encapsulamento, fibra oca, etc. As limitações chave destes sistemas são a sua baixa resistência mecânica e resistência química, uma vez que a membrana de controlo é relativamente frágil e facilmente obstruída.

* Sistemas Químicos em que as moléculas activas são dispersas dentro da matriz biodegradável (*e.g.* polímeros tais como poliortoésteres e polianidridos). A velocidade de libertação é preferencialmente controlada pela dissolução/degradação heterogénea (superfície) da

matriz. Isto restringe a gama de polímeros que podem ser empregues como matrizes de polímeros biodegradáveis tais como poli(ácido glicólico), poli(DL ácido láctico), poli(ácido glicólico-co-láctico), policaprolactona, poli(hidroxibutirato) e polidioxianona.

* Sistemas Activados por Solvente (Hidrogeles) em que a matriz incha na presença de sistemas específicos soluto/solvente, com a libertação subsequente das espécies encapsuladas. Contudo, tais polímeros incham frequentemente muito rapidamente para proporcionar velocidades de libertação terapeuticamente úteis e o desenvolvimento destes sistemas está ainda na sua infância.

Em tais sistemas de administração controlada, a administração é controlada quer através de estrutura de matriz (e.g. tortuosidade da rede de poros), dimensão das partículas, carga global de fármaco ou solubilidade da matriz. Uma limitação de sistemas poliméricos é a de que estes podem tipicamente explorar uma ou, no máximo duas destas características e quaisquer mudanças no fármaco necessitam usualmente de reformulação do sistema de matriz. Em contraste, qualquer característica importante do presente invento é a de todas estas características poderem ser manipuladas utilizando a mesma química subjacente, o que proporciona uma aproximação mais genérica ao desenho de matrizes de libertação controlada para aplicações específicas.

Além disso, embora existam muitos materiais poliméricos que foram identificados como tendo potencial para a libertação controlada de fármacos, relativamente poucos foram aprovados para utilização em produtos farmacêuticos quer humanos quer veterinários.

(b) Os liposomas são o sistema portador mais desenvolvido, mas sofrem de problemas de estabilidade *in vivo*, envelhecimento e limitada duração no armazenamento.

(c) A instabilidade termodinâmica das micelas (que depende da temperatura, concentração, especiação da solução, etc) limita a sua aplicabilidade na libertação controlada. Estas também apresentam intrinsecamente uma baixa carga de fármaco

(d) As biocerâmicas são utilizadas em procedimentos de reparação óssea (biocerâmicas inertes, cerâmicas activas porosas que promovem a osteo-reconstrução. As biocerâmicas inertes têm aplicações puramente mecânicas, e.g. articulações da anca (por causa do seu baixo coeficiente de fricção) – tipicamente Al_2O_3 ou Y-TZP. As cerâmicas porosas (tipicamente hidroxiapatites) servem como pontes estruturais e "andaimes" para a formação dos ossos. O vidro bioactivo proporciona uma camada interfacial para o crescimento de tecidos que resistam a forças mecânicas substanciais. Os vidros bioactivos foram também propostos como matrizes para a administração controlada de substâncias bioactivas.

Várias patentes foram concedidas para matrizes preparadas através de processos baseados em sol-gel, por exemplo:

A patente US 5.591.453 (concedida em 7/1/97) descreve a utilização de matrizes de sílica sol-gel para a libertação controlada de moléculas biologicamente activas. A aplicação citada foi para a osteo-reconstrução e estava restringida a grandes monolitos de gel ou grânulos (tipicamente 0,5 a 5 mm). A libertação é controlada quer pela carga de fármaco quer variando a razão da superfície em relação ao volume. Interacções possíveis entre a matriz e o fármaco foram ignoradas.

A patente britânica 1 590 574 (concedida em 3/6/81) descreve o conceito de incorporação de componentes biologicamente activos numa matriz sol-gel. A forma de concretização como partículas substancialmente esféricas na gama de dimensões de vários microns até vários milímetros foi prevista. Note-se que a velocidade de libertação do componente biologicamente activo da matriz dependerá um certo número de factores, incluindo o pH do meio, dimensão das partículas e a composição/porosidade/estrutura/teor de água/hidrofilicidade do gel. O único exemplo dado foi de partículas secas por pulverização produzidas a partir de uma solução coloidal de partículas de bohemite, a partir das quais toda a imipramina inicialmente encapsulada foi libertada no espaço de cinco minutos.

A patente WO 9745367 (concedida em 4/12/97) descreve xerogeles de sílica controlavelmente dissolvíveis preparados através de um processo sol-gel, nos quais é incorporado um agente biologicamente activo por impregnação em partículas pré-sinterizadas (1 a 500 µm) ou discos. A libertação foi controlada através da variação das dimensões e da composição química dos xerogeles.

A patente WO 0050349 (concedida em 31 de Agosto de 2000)descreve fibras de sílica controlavelmente biodegradáveis através de um processo sol-gel, nas quais um agente biologicamente activo é incorporado durante a síntese da fibra. A libertação é preferencialmente controlada pela variação da velocidade de dissolução das fibras.

OBJECTIVOS DO INVENTO

Os objectivos do invento são o de proporcionar partículas cerâmicas de libertação controlada, substancialmente partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, processos para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas preparadas através de tais processos, composições compreendendo tais partículas cerâmicas de libertação controlada e utilizações de tais partículas cerâmicas de libertação controlada.

DESCRIÇÃO DO INVENTO

De acordo com uma forma de concretização deste invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem material(is) activo(s) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo das partículas e em que o(s) material(is) activo(s) é capaz de ser(em) libertado(s) das referidas partículas.

As partículas cerâmicas de libertação controlada podem ser funcionalizadas ou derivatizadas.

De acordo com outra forma de concretização deste invento dão proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas possui material(is) activo(s) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo de partículas, em que:

(a) o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de serem libertados a partir das referidas partículas; e

(b) o(s) material(is) activo(s) nas referidas partículas é(são) substancialmente protegido(s) da degradação até libertação do(s) material(is) activo(s) a partir das partículas.

Por outras palavras, na forma de concretização anterior, cada uma das partículas possui um material activo

substancialmente disperso ao longo da partícula em que o material activo é capaz de ser libertado da partícula e o material activo nas partículas é incorporado dentro das partículas de forma a estar substancialmente protegido da degradação até libertação do material activo das partículas.

Durante o fabrico das partículas o tensioactivo é tipicamente removido das partículas de forma a que estas contenham menos do que cerca de 2% em peso de tensioactivo, tipicamente entre 0,1 - 2% em peso, mais tipicamente 0,5 - 2 % em peso e ainda mais tipicamente entre 0,1 - 2% em peso.

As partículas cerâmicas compreendem tipicamente um óxido seleccionado do grupo constituído por sílica, zircónia, alumina e titânia.

As partículas de libertação controlada do invento podem, com vantagem, ser preparadas através de um processo sol-gel.

As partículas cerâmicas podem estar em forma de partículas secas congeladas ou, alternativamente, estas podem ser dispersas em solução. Tipicamente quando as partículas estão sob a forma de partículas secas congeladas estas são misturadas com ou estão numa matriz com um sal iónico.

De acordo com uma forma de concretização deste invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, em que cada uma das referidas partículas tem material(is) substancialmente homogeneousmente disperso(s) ao longo das partículas e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capazes de ser(em) libertado(s) das referidas partículas.

As partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas podem ser funcionalizadas.

As partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas do invento podem ser, com vantagem, preparadas através de um processo sol-gel.

De acordo com outra forma de concretização deste invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, em que cada uma das referidas partículas tem material(is) activo(s) substancialmente homogeneousmente disperso(s) ao longo das partículas, em que:

(c) o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) das referidas partículas; e

(d) o(s) material(is) activo(s) nas referidas partículas é(são) protegido(s) da degradação até libertação do(s) material(is) activo(s) a partir das partículas.

As partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas podem ser funcionalizadas ou derivatizadas.

A velocidade de libertação do(s) material(is) activo(s) a partir das referidas partículas é controlada através de um ou mais de: natureza do(s) material(is) activo(s), propriedades das partículas e ambiente externo.

Quando o(s) material(is) activo(s) é(são) libertado(s) a partir das partículas para um ambiente que não afecta substancialmente a actividade do(s) material(is) activo(s), a actividade do(s) material(is) activo(s), a actividade do(s) material(is) activo(s) libertado(s) a partir das partículas é substancialmente retida.

Sob condições usuais escolhidas para armazenamento, transporte, manuseamento e no ambiente de utilização o(s) material(is) activo(s) nas referidas partículas está(ão) substancialmente protegido(s) da degradação até à libertação do(s) material(is) activo(s) a partir das partículas. Um exemplo das condições usuais de armazenamento, transporte ou manuseamento inclui o armazenamento, transporte ou manuseamento das partículas num ambiente que é não corrosivo para as próprias partículas. Também as condições usuais de armazenamento, transporte ou manuseamento não incluem normalmente a exposição das partículas a um ambiente em que os materiais que se degradam no ambiente (tais como gás ou líquido de degradação)

podem entrar nas partículas e degradar o(s) material(is) activo(s) nas partículas.

O invento proporciona também processos para produzir partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas e as partículas produzidas através de tais processos.

Processo 1

De acordo com uma forma de concretização do invento é proporcionado um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a) preparação de uma solução de micelas inversa por mistura de um tensioactivo com um solvente apolar;

(b) preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e um (ou vários) material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar;

(c) preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução precursora; e

(d) formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o(s) material(is) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula e em que

o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser libertado(s) da referida partícula, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

Processo 2

De acordo com outra forma de concretização do invento é proporcionado um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a') preparação de uma solução de micelas inversa misturando um tensioactivo com um solvente apolar e um primeiro (ou vários) material(is) activo(s) hidrofílico(s);

(b') preparação de uma solução precursora dissolvendo um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um segundo (ou vários) material(is) activo(s) num solvente polar, que é imiscível com o solvente apolar utilizado em (a');

(c') preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução precursora; e

(d') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das partículas tem o(s) material(is) activo(s) substancialmente

homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

Processo 3

De acordo com outra forma de concretização do invento, é proporcionado um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a'') preparação de uma solução precursora por mistura de um gel precursor, um (ou vários) material(is) activo(s) e, opcionalmente, um solvente;

(b'') preparação de uma solução de condensação por mistura de um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um solvente, sendo a referida solução de condensação substancialmente imiscível com a referida solução precursora;

(c'') combinação da solução precursora e da solução de condensação para formar uma mistura e preparação de uma emulsão por emulsificação espontânea da mistura na ausência de tensioactivo; e

(d'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o(s) material(is) activo(s) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas. Nesta forma de concretização o material activo é um que possa ser dissolvido no gel precursor ou no gel precursor em conjunto com o solvente. Adicionalmente, o catalisador é um que possa ser dissolvido no agente de condensação em conjunto com o solvente. O solvente referido no passo (a'') pode ser o mesmo ou diferente do solvente referido no passo (b'').

Processo 4

De acordo com ainda outra forma de concretização do invento é proporcionado um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a''') preparação de um solução de micelas inversa misturando um tensioactivo com um solvente polar;

(b''') preparação de uma solução hidrofílica por dissolução de um catalisador, um agente de condensação e um (ou vários) material(is) solúvel(is) no solvente polar;

(c'') preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução hidrofílica;

(d'') adição do gel precursor à emulsão; e

(e'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas possui o(s) material(is) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo das partículas e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

Produto do Processo 1

De acordo com outra forma de concretização do invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada por:

(a) preparação de uma solução de micelas misturando um tensioactivo com um solvente apolar;

(b) preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e um (ou vários) material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar;

(c) preparação de uma emulsão por combinação da solução de micela inversa e da solução precursora; e

(d) formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) a partir de cada uma das partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

Produto do Processo 2

De acordo com ainda outra forma de concretização do invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada através de:

(a') preparação de uma solução de micela inversa por mistura de um tensioactivo com um solvente apolar e um (ou vários) primeiro(s) material(is) activo(s) hidrofílico(s);

(b') preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um (ou vários) primeiro(s)

material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar, que é imiscível com o solvente apolar utilizado em (a');

(c') preparação de uma emulsão por combinação da solução de micelas inversa e da solução precursora; e

(d') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das partículas tem o(s) material(is) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) a partir de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

Produto do Processo 3

De acordo com ainda uma outra forma de concretização do invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada por:

(a'') preparação de uma solução precursora por mistura de um gel precursor, um (ou vários) material(is) activo(s) e, opcionalmente, um solvente;

(b'') preparação de uma solução de condensação por mistura de um catalisador, um agente de condensação e,

opcionalmente, um solvente, sendo a referida solução de condensação substancialmente imiscível com a referida solução precursora;

(c'') combinação da solução precursora e da solução de condensação para formar uma mistura e preparação de uma emulsão por emulsificação espontânea da mistura na ausência de um tensioactivo; e

(d'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o(s) material(is) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) a partir de cada uma das partículas por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

Produto do Processo 4

De acordo com ainda uma outra forma de concretização do invento são proporcionadas partículas cerâmicas de libertação controlada por:

(a'') preparação de uma solução de micelas inversa por mistura de um tensioactivo com um solvente apolar;

(b'') preparação de uma solução hidrofílica por dissolução de um catalisador, um agente de condensação e um (ou vários) material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar;

(c'') preparação de uma emulsão por combinação da solução de micelas inversa e da solução hidrofílica;

(d'') adição do gel precursor à emulsão; e

(e'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o(s) material(is) activo(s) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) a partir de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Usualmente as partículas estão substancialmente monodispersas.

As partículas cerâmicas de libertação controlada ou de libertação controlada substancialmente monodispersas preparadas através dos processos do invento podem ser funcionalizadas ou derivatizadas.

Usualmente nas partículas cerâmicas de libertação

controlada ou de libertação controlada substancialmente monodispersas preparadas através dos processos do invento o(s) material(is) activo(s) nas referidas partículas é(são) substancialmente protegido(s) de degradação até libertação do(s) material(is) activo(s) a partir das partículas.

Os processos do invento podem incluir os passos de separação das partículas cerâmicas e da remoção da solução que compreende tipicamente solvente e outro material (tal como tensioactivo) das partículas. O passo da separação pode ser conseguido através de técnicas conhecidas tais como filtração, lavagem, evaporação ou decantação do solvente e tensioactivo, por exemplo.

A remoção do solvente (e tensioactivo) pode ser realizada enxaguando e/ou lavando as partículas cerâmicas com um solvente adequado ou uma combinação de solventes, seguido de remoção do solvente remanescente das partículas. Isto pode ser conseguido através de técnicas conhecidas tais como por absorção do solvente remanescente das partículas ou através de evaporação e/ou secagem das partículas cerâmicas, por exemplo.

Alternativamente, a remoção do solvente (e o tensioactivo) pode ser realizada após a separação por absorção do solvente (e o tensioactivo) das partículas ou por evaporação e/ou secagem das partículas cerâmicas, por exemplo.

Quando o solvente (e o tensioactivo) foi(ram) removido(s) das partículas cerâmicas estas são correntemente conhecidas como partículas de xerogel cerâmicas de libertação controlada. As partículas de xerogel de sílica de libertação controlada são particularmente preferidas.

Tipicamente, o NaCl ou outros sais iónicos adequados (dependendo da utilização final e.g. KI, KBr, KCl, NaBr, NaI, LiCl, LiBr, LiI, CaCl₂, MgCl₂, NH₄NO₃, NaNO₃, KNO₃, LiNO₃, etc.) é adicionado para desestabilizar uma emulsão após as partículas cerâmicas terem sido formadas. Os inventores verificaram que sem a adição de um sal iónico tal como o NaCl a % de tensioactivo residual nas partículas cerâmicas resultantes é muito maior do que quando o NaCl é utilizado para desfazer a emulsão. A utilização de (NaCl + CHCl₃) para lavar/desfazer a emulsão conduziu a <1,5% em peso de tensioactivo residual nas partículas cerâmicas resultantes.

O fim da remoção de tensioactivo é o de evitar a opsonização (opsonização: ligação de proteínas e/ou anticorpos nas partículas cerâmicas) uma vez que isto determina se as partículas irão ou não ser rejeitadas por um sujeito. Os testes preliminares das partículas cerâmicas do invento utilizando um Ensaio de Proteínas indica: (a) partículas com elevado teor de tensioactivo (11,4% peso): 40,5 µg de proteína adsorvida; e (b) partículas com baixo teor de tensioactivo (2,4% em peso): 27 µg de proteína adsorvida. Além disto é preferido lavar por decantação para

evitar agregação durante a filtração (o que é crítico é a dimensão média em solução).

Uma via para secar as partículas, enquanto se evita a agregação, é a de secar por congelação as partículas. Os presentes inventores verificaram que isto pode ser conseguido adicionando NaCl ou outro sal iónico adequado (e.g. NaBr, NaI, KBr, KCl, LiI, LiCl, LiBr, etc.) para proteger as partículas durante a secagem por congelação e encapsular as partículas numa ganga de NaCl (Figura 17). Deste modo os processos do invento podem ainda compreender os passos de separar as partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas da emulsão através da adição de um sal iónico à emulsão com o que as partículas são dispersas numa solução resultante e faz-se a secagem por congelação das solução, para formar um sólido em que as partículas cerâmicas não agregadas são isoladas dentro de uma matriz do sal iónico. Este processo pode também incluir um passo de lavagem da solução resultante. Tipicamente o passo de lavagem é realizado para reduzir substancialmente a quantidade de tensioactivo e outros materiais (tipicamente o tensioactivo é reduzido a menos do que 2% em peso, tipicamente 0,5-2% em peso). Por "solução resultante" pretende significar-se uma solução que se forma quando a emulsão é rompida por adição do sal iónico. Deste modo, tipicamente a solução resultante é uma solução aquosa e o sal iónico é NaCl. Num tal caso a solução aquosa é tipicamente lavada com um solvente orgânico. Exemplos de solventes orgânicos adequados incluem clorofórmio,

bromofórmio e iodofórmio, outros solventes orgânicos adequados são conhecidos na técnica.

Exemplos de processos de secagem são descritos no ACS Symposium 520, Polymeric delivery systems, properties and applications, I.C. Jacobs e N.S.Mason, Capítulo 1, Polymer Delivery Systems Concepts, p. 1-17, 1993.

Outra forma de concretização do invento proporciona uma composição que compreende partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com o invento em conjunto com um portador, diluente, excipiente e /ou auxiliar farmaceuticamente aceitável.

Uma outra forma de concretização do invento proporciona um método para tratar um locus compreendendo a aplicação das partículas cerâmicas de libertação controlada do invento ou uma composição de acordo com o invento ao locus numa quantidade eficaz para tratar o locus.

Outra forma de concretização do invento proporciona um método para tratar um sujeito compreendendo a administração ao sujeito das partículas cerâmicas de libertação controlada do invento ou uma composição de acordo com o invento ao sujeito numa quantidade eficaz para tratar o sujeito.

Ainda numa outra forma de concretização o invento proporciona a utilização das partículas cerâmicas de

libertação controlada do invento ou uma composição de acordo com o invento para preparar um medicamento para o tratamento de um sujeito numa quantidade eficaz para tratar o sujeito.

As micropartículas cerâmicas do invento são preparadas através de um processo com base em sol-gel em que óxidos parcialmente hidrolisados de metais adequados (incluindo metais de transição, silício, etc.) são preparados na presença de um material activo por hidrólise do gel precursor seguido de condensação (alternativamente referido como policondensação). O gel precursor pode ser um gel precursor de óxido metálico incluindo um gel precursor de óxido de silício, um precursor de óxido de metal de transição, etc. A identidade do gel precursor escolhido que é, quer um gel precursor de óxido de silício quer um gel precursor de óxido metálico particular escolhido para utilização num processo do invento, dependerá da utilização pretendida das partículas cerâmicas e, em particular, da adequabilidade do produto final que resulta da condensação do gel precursor para a utilização pretendida das partículas cerâmicas. O gel precursor é tipicamente um gel precursor com base em sílica, um gel precursor com base em alumina, um gel precursor com base em dióxido de titânio, um gel precursor com base em óxido de ferro, um gel precursor com base em dióxido de zircónio, ou qualquer combinação destes. Pode ser utilizado um gel precursor funcionalizado, derivatizado ou parcialmente hidrolisado.

Para a sílica existe uma longa lista de potenciais precursores de silício que, por conveniência, podem ser divididos em 4 categorias, os silicatos (acetato de silício, ácido silícico ou sais deste), os silsequioxanos e polisilsequixanos, os alcóxidos de silício (de metóxido de silício (C_1) a octadecilóxido de silício (C_{18})) e alcóxidos funcionalizados da produção ORMOCER (tais como etiltrimetoxissilano, aminopropiltrietoxissilano, viniltrimetoxissilano, dietildietoxissilano, difenildietoxissilano, etc.). Outros exemplos específicos de geles precursores com base em sílica incluem tetrametoxissilano (TMOS), tetraetoxissilano (TEOS), tetrabutoxissilano (TBOS), tetrapropoxissilano (TPOS), polidietoxissilano, metiltrimetoxissilano, metiltrietoxissilano, etiltrietoxissilano, octilpolisilsesquioxano e hexilpolisilsesquioxano.

Exemplos de geles precursores com base em alumina incluem etóxido de alumínio, n-, ou sec- ou terc-butóxido de alumínio. O alcóxido pode ser também modificado utilizando ácidos carboxílicos (acético, metacrílico, 2-etil-hexanóico, etc.) ou beta-dicetonas, tais como acetil-acetona, etilacetilacetona, benzoilacetona ou outro agente de complexação. Por hidrólise, formam-se tipicamente partículas ORMOCER (Cerâmicas Modificadas Organicamente). Tal como para a sílica estas podem ser úteis na prevenção da interacção do fármaco com a matriz cerâmica.

Exemplos de geles precursores de titânio ou zircónio incluem alcóxidos (etóxido, propóxido, butóxido)

os sais metálicos (cloreto, oxicloreto, sulfato, nitrato) e o ácido e complexos de beta-dicetona.

O gel precursor de sílica ou o gel precursor de óxido metálico pode incluir de um a quatro grupos alcóxido possuindo cada um 1 ou mais átomos de oxigénio, e de 1 a 18 átomos de carbono, mais tipicamente de 1 a 5 átomos de carbono. Os grupos alcóxido podem ser substituídos com um ou mais grupos de modificação adequados ou funcionalizados ou derivatizados com um ou mais grupos de derivatização adequados (ver Tsuru et al., J. Material Sci. Mater, Medicine, 1997, 8).

Tipicamente o gel precursor de sílica é um alcóxido de silício ou um alquilalcóxido de silício.

Exemplos particulares de precursores de alcóxido de silício adequados incluem precursores tais como metóxido, etóxido, isopropóxido, butóxido e pentilóxido. Exemplos particulares de precursores de alquil(ou fenil)-alcóxido de silício ou metal, incluem metiltrimetoxissilano, dimetildimetoxissilano, etiltrietoxissilano, di-etildietoxissilano, trietilmethoxissilano, feniltrietoxissilano, difenildietoxissilano, viniltrietoxissilano, etc. Alternativamente, o gel precursor de sílica pode ser um carboxilato de silício. Por exemplo, um acetato, tartarato, oxalato, lactato, propilato, formato ou citrato. Exemplos de outros grupos funcionais ligados aos geles precursores de sílica incluem ésteres, alquilaminas e amidas.

Tipicamente, o gel precursor de óxido metálico é um alcóxido metálico que pode ser derivatizado ou funcionalizado. Tipicamente o gel precursor de óxido metálico de transição é um alcóxido de metal de transição e o gel precursor de óxido de metal lantanídeo é um alcóxido de metal lantanídeo. Exemplos de precursores de óxido metálico adequados incluem alcóxidos, tais como metóxido, etóxido, iso-propóxido, butilóxido e pentilóxido. Alternativamente, o gel precursor de óxido metálico pode ser um carboxilato metálico ou um beta-diacetonato metálico, por exemplo, um acetato, tartarato, oxalato, lactato, propionato, formato, citrato ou acetilacetonato. Exemplos de outros grupos funcionais ligados aos precursores de óxido metálico incluem ésteres, alquilaminas e amidas. Mais do que um tipo de ião metálico ou de ião de lantanídeo pode estar presente (e.g. óxido de titânio silício, ver exemplo 23).

O processamento sol-gel baseia-se na hidrólise e condensação dos precursores apropriados que, na maior parte técnica dos casos, envolve a reacção de um alcóxido (quer modificado quer não modificado) com água (*i.e.* o passo de hidrólise). A água é, assim, tipicamente utilizada como agente de condensação. Deste modo um esquema reacional típico pode ser representado tal como mostrado na Figura 16.

Agentes de condensação adequados que não água

podem ser utilizados quando é utilizada uma via sol-gel não aquosa através do Processo 3. Exemplos de vários métodos não aquosos que são previstos através do processo 3, são como se segue:

- Hidroxilação em sistemas não aquosos.
- Reacções de condensação aprótica.
- Reacção de eliminação de éster por condensação de alcóxidos com grupos funcionais carboxilato.
- Eliminação do éter por condensação de alcóxido com alcóxido, libertando assim éter dialquilaico.
- Oxolação não envolvendo hidrólise, através da reacção de alcóxido com halogeneto de hidrogénio ou cetona (no caso de um alcóxido básico, tal como alcóxido de Zn).
- Reacções de dadores de oxigénio orgânicos, tais como éter dialquilaico ou dialquicetona, com halogenetos metálicos.

Estas últimas duas reacções podem ser inadequadas para muitas aplicações uma vez que estas envolvem a utilização de halogenetos metálicos que, por seu lado, geram compostos clorados que são altamente tóxicos e podem ser difíceis de ser removidos por lavagem.

Um tensioactivo adequado é um hidrocarboneto de cadeia linear que possui um grupo à cabeça hidrofílico, tal

como, por exemplo, um sorbitano, poliéter, polioxietileno, sulfossuccinato, fosfato, carboxilato, sulfato, amino ou acetilacetonato e um grupo na cauda hidrofóbico. O grupo na cauda pode ser, por exemplo, um hidrocarboneto de cadeia linear ou ramificada que pode ter de cerca de 8 até 24 átomos de carbono, preferencialmente de cerca de 12 até 18 átomos de carbono. Este pode conter porções aromáticas, tais como por exemplo iso-oactilfenilo.

(A) a primeira via para classificar tensioactivos é de acordo com o seu HLB (Equilíbrio Hidrófilo-Lipófilo, ver página 48 do artigo de M. F. Cox em "Detergents and Cleaners: A Handbook for Cleaners", Hanser/Gardner Publications, Inc., Ohio, USA. 1994, p. 43-90.

a) tensioactivos com $HLB > 10$ são tipicamente utilizados em emulsões de óleo em água.

b) tensioactivos com $HLB < 10$ são tipicamente utilizados em emulsões de água em óleo. Uma mistura de tensioactivos forma usualmente uma emulsão mais estável do que qualquer tensioactivo só.

(B) Os tensioactivos podem ser também classificados de acordo com a sua carga, i.e. catiónica, aniónica ou não iónica, embora uma tal classificação não seja relevante para o presente invento. Em geral os tensioactivos não iónicos são tipicamente preferidos, uma vez que estes podem ser mais facilmente removidos por lavagem. O

tipo iónico tende a complexar-se com as superfícies das partículas de óxido mas pode ser frequentemente removido por alteração do pH da superfície (*i.e.* lavagem com ácido ou base).

Mais relevante é a classificação empírica por dimensão. Uma revisão extensiva da literatura acerca da síntese de partículas cerâmicas em emulsão sugere que:

1) os ésteres de sorbitano (e.g. monooleato, monopalmitato, monoestearato de sorbitano), vendidos sob a marca comercial de Span, podem ser utilizados para proporcionar partículas $> 1 \mu\text{m}$.

2) Os poliéteres alquílicos e arílicos também designados como alquilfenol etoxilatos, que são vendidos sob o nome comercial de Triton, podem ser utilizados para proporcionar partículas inferiores a $0,5 \mu\text{m}$.

3) Os álcool etoxilatos são também utilizados para sintetizar nanopartículas em emulsões de água em óleo. Estas são vendidas sob os nomes comerciais de Brij (poli(éter oxietilenoalquílico)) e Tween (poli(alquilato de oxietileno-sorbitano)). Tipicamente tais tensioactivos podem ser utilizados para sintetizar partículas inferiores a $1 \mu\text{m}$.

4) Os AOT ou aerosol OT ou bis(2-etilhexil)sulfossuccinato de sódio é um tensioactivo aniónico utilizado para sintetizar partículas de 5 nm a $1 \mu\text{m}$.

Existem também outros tensioactivos que podem ser utilizados tais como os copolímeros em bloco.

A escolha da natureza do tensioactivo/solvente determina a gama da dimensão das partículas.

A dimensão das partículas aumenta com H (água/metal) e diminui com S (tensioactivo/metal):

- A dimensão das partículas aumenta com R (água/tensioactivo)
- As dimensões das gotículas aumentam com R
- Mais água = maiores gotículas = maior micro-reactor

O controlo da dimensão das partículas é conseguido através da escolha do tensioactivo e do ajuste do R (a dimensão da partícula pode ser feita à medida na gama de 50-500 nm mudando o R (água/tensioactivo) e/ou tensioactivo/solvente. O catalisador pode ser um catalisador acídico ou básico e é geralmente escolhido de forma a ser compatível com o material activo *i.e.* é escolhido de modo a não desactivar o material activo. Exemplos de catalisadores acídicos incluem ácidos minerais, tais como o ácido sulfúrico, ácido fosfórico, HCl e HNO₃. Ácidos orgânicos tais como o ácido acético, ácido tartárico, ácido succínico

e ácido salicílico podem ser utilizados. Exemplos de catalisadores básicos incluem NaOH, KOH, hidróxido de amónio, Ca(OH)₂, etc. Essencialmente o catalisador catalisa a reacção entre o gel precursor e o agente de condensação.

O pH e a força iónica da solução em que a hidrólise, a formação de micelas e o envelhecimento ocorrem pode variar numa larga gama dependendo da natureza do material activo. Contudo, a velocidade de hidrólise, a velocidade de envelhecimento e a velocidade de policondensação (também aqui referida como condensação) é afectada por estes parâmetros e pode variar de acordo com o precursor de óxido metálico. Geralmente, o pH utilizado no processo de envelhecimento pode variar de cerca de 0-14 e está tipicamente entre cerca de 1-11. Quando um catalisador acídico é utilizado a gama de pH é tipicamente de 1-6,5 e, ainda mais tipicamente, de 1-4,5. Quando um catalisador básico é utilizado a gama de pH é tipicamente de 7-14, mais tipicamente de 7-11. O pH ao qual se realiza a policondensação (ou condensação) é normalmente escolhido para estar num valor ou numa certa gama de pH que não afecte substancialmente a actividade dos materiais activos (que dependerão da natureza dos materiais activos ou da estabilidade do tensioactivo). Um especialista na matéria pode determinar os pHs e as forças iónicas óptimos para combinações particulares de gel precursor/material activo utilizando os métodos aqui descritos, por exemplo. Outras gamas de pH em que a hidrólise, a formação das micelas e o envelhecimento podem ocorrer quando é utilizado um

catalisador acídico são 1-7, 1-6, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, 2-7-2-6, 2-5, 2-4, 2-3, 3-7, 3-6, 3-5, 3-4, 4-7-4-6, 4-5, 5-7-5-6 ou 6-7. Os pHs específicos em que a hidrólise, a formação das micelas e o envelhecimento podem ocorrer quando um catalisador acídico é utilizado incluem 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5 e 7. Os pHs específicos em que a hidrólise, a formação das micelas e o envelhecimento podem ocorrer quando um catalisador básico é utilizado são 7-14, 7-13, 7-12, 7-11, 7-10, 7-9, 7-8, 8-14, 8-13, 8-12, 8-11, 8-10, 8-9, 9-14, 9-13, 9-12, 9-11, 9-10, 10-14, 11-13 ou 11-12. Os pHs específicos em que a hidrólise, a formação das micelas e o envelhecimento podem ocorrer quando um catalisador básico é utilizado incluem 7,5, 8, 8,5, 9, 9,5, 10, 10,5, 11, 11,5, 12, 12,5, 13 e 13,5.

As temperaturas máximas de processamento e de envelhecimento estão tipicamente na gama de 0-100°C mas mais tipicamente à volta da temperatura ambiente, 20-30°C. As temperaturas máximas de processamento e envelhecimento dependem da volatilidade do solvente utilizado. Tipicamente o processamento do invento é realizado a uma temperatura na gama de 1°C-100°C, 0°C-75°C, 0°C-50°C, 1°C-50°C, 10°C-100°C, 1°C-75°C, mais tipicamente 0°C-40°C, 1°C-40°C, 5°C-40°C, 10°C-40°C, 15°C-40°C, 20°C-40°C, 25°C-40°C, 30°C-40°C ou 35°C-40°C. Tipicamente o envelhecimento é realizado a uma temperatura na gama de 0°C-100°C, mais tipicamente na gama de 0°C-75°C, 0°C-50°C, 0°C-40°C, 5°C-40°C, 10°C-40°C, 15°C-40°C, 20°C-40°C, 25°C-40°C, 30°C-40°C ou 35°C-40°C.

O tempo de envelhecimento está tipicamente entre 0-30 dias , mais tipicamente é de 30 min a 12 horas e ainda mais tipicamente é de 1 hora. Tipicamente o envelhecimento é realizado durante um período na gama de 30 minutos a 5 semanas, mais tipicamente 0,5 horas - 4 semanas , 0,75 horas - 4 semanas, 1 hora - 4 semanas, 0,5 horas - 3 semanas, 0,75 horas - 3 semanas, 1 hora - 3 semanas, 0,5 horas - 2 semanas, 0,75 horas - 2 semanas, 1 hora - 2 semanas, 0,5 horas - 1 semana, 0,75 horas - 1 semana, 1 hora - 1 semana, 0,5 horas - 5 dias, 0,75 horas - 5 dias, 1 horas - 5 dias, 0,5 horas - 3 dias, 0,75 horas -3 dias, 1 hora -3 dias, 0,5 horas -2 dias, 0,75 horas - 2 dias, 1 hora - 2 dias, 0,5 horas -1 dia, 0,75 horas - 1 dia, 1 hora - 1 dia, 0,5 horas - 20 horas, 0,75 horas - 20 horas, 1 hora - 20 horas, 1 hora - 15 horas, 2 horas - 15 horas, 3 horas -15 horas, 1 horas - 10 horas, 2 horas - 10 horas, 3 horas - 10 horas, 1 hora - 5 horas, 2 horas - 5 horas ou 3 horas - 5 horas.

O tempo de secagem está tipicamente entre 30 minutos - 30 dias, mas mais tipicamente de 1 dia a 1 semana e ainda mais tipicamente 0,25, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5 ou 6 dias.

A dimensão das partículas pode ser feita tipicamente entre 1 nm e 100 μm , mas mais tipicamente entre 10 nm e 50 μm . A dimensão da partícula das partículas cerâmicas de libertação controlada pode estar nas gamas de

1 nm-100 µm, 1 nm-90 µm, 1 nm-80 µm, 1 nm-70 µm, 1 nm-60 µm, 1 nm-50 µm, 1 nm-40 µm, 1 nm-30 µm, 1 nm-20 µm, 1 nm-10 µm, 1 nm-7,5 µm, 1 nm-5 µm, 1 nm-2,5 µm, 1 nm-1,5 µm, 1 nm-1 µm, 1 nm-0,5 µm, 1 nm-0,1 µm, 10 nm-100 nm, 10 nm-50 µm, 10 nm-20 µm, 100 nm-100 µm, 100 nm-50 µm, 100 nm-10 µm, 500 nm-100 µm, 500 nm-50 µm, 500 nm-10 µm, 500 nm-1 µm, 750 nm-100 µm, 750 nm-50 µm, 750 nm-10 µm, 750 nm-1 µm, 1-100 µm, 1-50 µm, 1-10 µm, 10-100 µm, 10-75 µm, 10-65 µm, 10-55 µm, 10-45 µm, 10-35 µm, 10-25 µm, 10-15 µm, 1-10 µm, 1-7,5 µm, 1-6,5 µm, 1-5,5 µm, 1-4,5 µm, 1-3,5 µm, 1-2,5 µm, 1-1,5 µm.

A composição elementar das micropartículas pode afectar as suas propriedades de libertação controlada. Deste modo, podem ser incluídos aditivos que resultem em elementos tais como C, Fe, Ti, N, Cl, Mg, P, Ca, K e/ou Na, ou outros elementos adequados, nas partículas cerâmicas e podem ser adicionados antes de ocorrer qualquer reacção de policondensação substancial no processo do invento para alterar a composição das partículas tal como desejado. Outros exemplos de aditivos podem ser encontrado em D. Avnir et al., *Chemistry of Materials*, 6, 1605-1614, 1994, cujo conteúdo é aqui incorporado como referência.

Outros parâmetros que podem ser utilizados para controlar as partículas cerâmicas incluem uma razão de gel precursor:água, razão de gel precursor:solvente miscível, razão de água:solvente miscível, dimensão das partículas cerâmicas, composição química das partículas cerâmicas, condições de envelhecimento e velocidade de condensação.

A velocidade da libertação controlada do material activo a partir das partículas cerâmicas pode ser ajustada no valor desejado ajustando adequadamente os vários parâmetros e aditivos mencionados ao longo desta descrição.

A natureza dos materiais activos nas composições e métodos do invento dependerão da utilização pretendida. Uma quantidade eficaz de materiais activos é adicionada à mistura adequada antes da policondensação ocorrer numa exensão significativa.

Mais do que um material activo pode ser incorporado nas partículas cerâmicas do invento (e.g. 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ou mais materiais activos).

Os materiais activos podem ser qualquer material activo biológico, tais como compostos orgânicos, inorgânicos ou organo-metálicos farmaceuticamente activos, aminoácidos, poliaminoácidos, ácidos nucleicos, polipeptídos, proteínas, por exemplo, hormonas, enzimas e globulinas e vitaminas ou misturas destes. Os materiais activos que foram incorporados em liposomas e que foram descritos em G. Gregoriadis editor, "Liposomas", Drug Carriers in Biology and Medicine, p. 287-341, Academic Press, New York, 1979, podem ser incorporados nas partículas cerâmicas do invento. Exemplos de classes de produtos farmacêuticos dos quais um composto farmaceuticamente activo pode ser seleccionado e incorporado numa partícula cerâmica do invento através de

um processo do invento incluem antibióticos, agentes antibacterianos, analgésicos, anestésicos, relaxantes musculares, anti-inflamatórios, antidepressivos, anticoagulantes, antipsicóticos, anti-hipertensivos, antiasmáticos, anticonvulsivos, antivirais e antidiabéticos. Exemplos de materiais farmaceuticamente activos são descritos nas patentes US Nos. 4,952.402, 4.474.752 e 5 952.004. O material activo pode ser um produto farmacêutico radiomarcado (ver, por exemplo, as patentes US n°s. 5.762.907, 5.550.160 e 5.496.533 para uma lista não extensiva de produtos farmacêuticos radiomarcados) incluindo uma proteína radiomarcada (ver por exemplo a patente U.S. N°. 5,736.120 para uma lista não extensiva de proteínas radiomarcadas) e um hidrato de carbono radiomarcado ou o material activo pode ser um radiomarcador. Tipicamente o material biologicamente activo é adequado para uso humano ou uso veterinário. Outras classes de materiais activos incluem insecticidas, fungicidas, herbicidas, miticidas, nematicidas, pesticidas, antimicrobianos, perfumes, fragâncias, corantes ou misturas destes.

O solvente polar utilizado no processo do invento pode ser água ou um solvente orgânico polar. Um solvente orgânico é tipicamente utilizado em alguns processos do invento em adição à água utilizada na hidrólise. Solventes orgânicos que são miscíveis com a água são polares ou solventes que podem ser parcialmente dissolvidos em água podem ser utilizados, tais como n-, sec- ou terc-alcanóis C₁-C₆, tais como, por exemplo, metanol, etanol, propanol,

isopropanol, n-butanol, sec-butanol ou terc-butanol assim como cetonas tais como a acetona, a cetona etílica e metílica, aminas tais como a dipropilamina, ésteres tais como o acetato de metilo, éteres solúveis em água, álcoois poli-hídricos, tais como etilenoglicol ou di ou trietilenoglicol. Exemplos de solventes não polares que podem ser utilizados no processo do invento incluem alcanos (desde o hexano (C₆) até ao dodecano (C₁₂) e cicloalcanos, tais como ciclo-hexano), compostos aromáticos (e.g. tolueno, benzeno) e misturas comerciais, tais como querosene. Num processo do invento, por exemplo, um gel precursor metálico, tal como um alcóxido metálico é dissolvido num solvente orgânico miscível com água tal como, por exemplo, etanol. É adicionada água à solução de alcóxido metálico (ou a água pode estar incluída no solvente orgânico numa primeira instância). O material activo é adicionado para se obter uma solução ou dispersão. O material activo pode ser adicionado como uma solução ao solvente orgânico ou água ou mistura de solvente orgânico e água. Uma base (e.g. NaOH, KOH, NH₃, etc.) ou um ácido (HCl, HNO₃, ácido acético, ácido fórmico, etc.) é adicionado como catalisador (dependendo da natureza do material activo) de modo a não afectar substancialmente negativamente a actividade do material de partida. A mistura é misturada à temperatura ambiente. A mistura é então adicionada à solução de micelas inversa com agitação para formar uma emulsão e deixada a envelhecer (sob agitação) de forma a formar partículas cerâmicas substancialmente monodispersas. As partículas substancialmente monodispersas são então tipicamente separadas da

mistura combinada através de técnicas correntes tais como filtração e lavagem. Tipicamente o tensioactivo é removido por lavagem com um solvente em que o material activo é substancialmente insolúvel ou muito lentamente solúvel. As partículas cerâmicas são então tipicamente secas e durante o processo de secagem qualquer solvente em excesso é removido das partículas cerâmicas.

Outras moléculas podem ser ligadas ou acopladas ou revestidas nas partículas cerâmicas do invento se desejado. Por exemplo, uma molécula alvo tal como um anticorpo ou uma molécula receptora pode ser ligada ou acoplada ou revestida nas partículas cerâmicas do invento se desejado. Por exemplo uma molécula alvo tal como um anticorpo ou uma molécula receptora pode ser ligada ou acoplada ou revestida nas partículas cerâmicas do invento. Exemplos de moléculas alvo activas são descritas em F. Carli, La Chimica & L'Industria, 404-498, 1993, L.. Brannon-Peppas et al., Polymer News, 22, 316-318 e A. V. Kabanov e V. Y. Lalkhov, J. Controlled Release, 28, 15-35 (1994).

As aplicações do invento incluem a administração e a libertação controlada de produtos farmacêuticos, hormonas, proteínas, etc. A libertação controlada de fertilizantes, pesticidas, herbicidas, insecticidas, biocidas, perfumes, etc. está também dentro do domínio do invento.

Quando as partículas cerâmicas de libertação

controlada são utilizadas sob a forma de uma composição compreendendo partículas cerâmicas de libertação controlada, é utilizado um portador, diluente, excipiente e/ou auxiliar adequado ao uso. Deste modo, quando um material activo é (a) um fertilizante - é utilizado um portador, diluente, excipiente e/ou auxiliar agriculturalmente aceitável; (b) um pesticida - é utilizado um portador, diluente, excipiente e/ou auxiliar pesticidamente aceitável; (c) um herbicida - é utilizado um portador, diluente, excipiente e/ou auxiliar herbicidamente aceitável; (d) um insecticida - é utilizado um portador, diluente, excipiente e/ou auxiliar insecticidamente aceitável; (e) um biocida - é utilizado um portador, diluente, excipiente e/ou auxiliar biocidamente aceitável; (f) um perfume - é utilizado um portador ou diluente, aceitável para um perfume; (g) um produto farmacêutico - um portador ou diluente ou auxiliar aceitável para uso farmacêutico; (h) um produto veterinário - um portador ou diluente ou auxiliar aceitável para uso veterinário, etc.

Com vantagem no método do invento que se refere ao tratamento de um sujeito, o sujeito é um mamífero ou vertebrado. O mamífero ou vertebrado é tipicamente selecionado de um vertebrado humano, bovino, canino, caprino, ovino, leporino, equíneo ou felino. Com vantagem o vertebrado é um vertebrado humano, ave doméstica, pássaro, bovino, canino, ovino, leporino, equino, caprino, ou felino. Alternativamente o sujeito pode ser um peixe, insecto ou outro sujeito adequado.

A composição pode ser uma composição veterinariamente aceitável ou uma composição farmaceuticamente aceitável.

Tipicamente, o mamífero é um humano e a composição é uma composição farmaceuticamente aceitável que compreende partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com o invento e, pelo menos, um portador, auxiliar e/ou excipiente farmaceuticamente aceitável. Quando o animal é um mamífero, a composição é geralmente uma composição veterinariamente aceitável que inclui, pelo menos, um portador, auxiliar e/ou excipiente veterinariamente aceitável em conjunto com partículas cerâmicas de libertação controlada do invento.

Para administração parentérica, as partículas cerâmicas de libertação controlada do invento de dimensão adequada para o uso pretendido podem ser preparadas numa solução ou suspensão estéril aquosa ou oleosa. Diluentes ou solventes parentericamente aceitáveis não tóxicos adequados incluem uma solução de sal isotônico, água, etanol, solução de Ringer, 1,3-butanodiol, propilenoglicol ou polietilenoglicóis em misturas com água. Soluções ou suspensões aquosas podem incluir ainda um ou mais agentes tampão. Exemplos de agentes tampão incluem citrato de sódio, acetato de sódio, borato de sódio ou tartarato de sódio.

Dependendo do fim pretendido, a forma de dosagem

da composição compreenderá de 0,01% a 99% em peso de partículas cerâmicas do invento. Usualmente, as formas de dosagem de acordo com o invento compreenderão de 0,01% até cerca de 20%, mais tipicamente 0,05% a 15% e ainda mais tipicamente 0,1% a 5% em peso das partículas cerâmicas do invento.

As composições do invento podem ser preparadas através de métodos conhecidos na técnica para a preparação de composições (tais como na técnica da preparação veterinária e das composições farmacêuticas) incluindo a mistura, homogeneização, suspensão, emulsificação, dispersão e quando apropriado, mistura das partículas cerâmicas em conjunto com o(s) seleccionado(s) excipiente(s), portador(es), auxiliar(es) e/ou diluente(s). Contudo, o processo de combinação das partículas do invento com excipiente(s), portador(es), auxiliar(es) e/ou diluente(s) não deve ser tal que destrua ou danifique substancialmente as partículas cerâmicas.

Nos métodos de administração do invento, as partículas cerâmicas ou as composições podem ser administradas oralmente, topicalmente, parentericamente, e.g. por injecção e através de infusão intra-técnicarial, rectalmente ou pulverização para inalação ou através de emplastro dérmico.

Um tratamento adequado pode compreender a aplicação ou administração de uma dose única ou doses

múltiplas. Se mais de um tipo de partícula cerâmica estiver envolvido no tratamento cada tipo de partícula cerâmica pode ser administrado ao mesmo tempo ou a tempos diferentes (incluindo sequencialmente).

Tal como indicado a dosagem administrada das partículas cerâmicas variará e depende de vários factores, tais como a condição, idade e dimensão do doente assim como da natureza da condição e dos materiais activos e da eficácia dos materiais activos. Uma gama de dosagem típica pode ser de 0,0001 mg a 200 mg de materiais activos por kg no caso em que o agente antimicrobiano é o material activo. Usualmente, a dose de um agente antimicrobiano está na gama de 0,001 mg até 10 mg por kg de peso corporal. Para detalhes mais específicos que se referem a vários tipos de agentes antimicrobianos incluindo sulfonamidas, antibióticos, antifúngicos, agentes antiprotozoários assim como regimes de dosagem, ver por exemplo "Pharmacology and Drug Information for Nurses", Society of Hospital Pharmacists of Australia, W.B. Saunders, Hartcourt Brace Jovanovich, Publishers, 3^a edição, V.E. Richardson (edit.) Sydney, 1989, "Antibiotics: The Comprehensive Guide", I. K. M. Morton, J. Halliday, J. M. Hall e A. Fox, Consultants, Bloomsbury Publishing limited, Londres, 1990, Remington's Pharmaceutical Sciences", A. R. Gennaro (edit.) Mack Publishing Company, Pensilvânia, 1990, Kirk-Othmer "Concise Encyclopedia of Chemical Technology", John Wiley & Sons, Inc., New York, New York, USA 1985, e "The Australian guide to prescription Drugs", M. Goyen, The Watermark Press, Sydney (1991).

Suspensões para administração oral podem ainda compreender aditivos tal como requerido, tais como agentes de dispersão, agentes de suspensão e outros do género.

Formas sólidas para administração oral podem conter adoçantes, ligantes, agentes de desintegração, agentes de sabor, diluentes, agentes de revestimento, conservantes, lubrificantes e/ou agentes de retardamento (escolhidos como não afectando substancialmente o mecanismo de libertação controlada) farmaceuticamente ou veterinariamente aceitáveis. As formas líquidas para administração oral podem conter, adicionalmente aos agentes anteriores, um portador líquido.

Emulsões para administração oral podem ainda compreender um ou mais agentes de emulsificação. Para administração oral, a composição farmacêutica ou veterinária pode estar sob a forma de comprimidos, lozangos, pílulas, trociscos, cápsulas, elixires, pós, incluindo grânulos, suspensões, emulsões, xaropes e tinturas. Podem também ser preparadas formas de libertação lenta ou de libertação atrasada, por exemplo, sob a forma de partículas revestidas ou comprimidos multi-camadas ou cápsulas de libertação lenta de partículas cerâmicas.

Exemplos de formas de dosagem são como se segue:

1. **Comprimido:** Partículas Cerâmicas Possuindo Agente(s) Antimicrobiano(s) - 0,01 a 25 mg, geralmente 0,1 a 15 mg; Amido - 5 a 25 mg; Lactose - 80 a 280 mg; Gelatina - 0 a 10 mg; e Estearato de Magnésio - 0 a 10 mg.

2. **Creme Tópico:** Partículas Cerâmicas Possuindo Agente(s) Antimicrobiano(s) - 0,1-15% (p/p), água desmineralizada ou destilada - 0,1-12% (p/p), tensioactivos 1-12% (p/p), agentes de espessamento - 0,1-3% (p/p), parabenos 0,1-2% (p/p), óleo vegetal (5-22% (p/p), óleo mineral 0-12% (p/p), ácido esteárico 0-12% (p/p) e lanolina 0-12% (p/p).

O invento inclui em particular composições que são úteis para aplicação tópica que podem ser um creme, unguento, pasta, solução, emulsão, loção, leite, geleia, gel, "stick roll-on" ou "smooth-on", em que as partículas cerâmicas compreendem até cerca de 90%, mais tipicamente 10% em peso da composição, mesmo ainda mais tipicamente de cerca de 0,1% até cerca de 4% em peso, por exemplo, 3,5% em peso e as composições incluem topicalmente portadores, diluentes, excipientes, auxiliares e outros aditivos adequados.

Para administração tópica a composição farmacêutica ou veterinária pode estar sob a forma de um creme, unguento, gel, geleia, tintura, suspensão ou emulsão. A composição farmacêutica pode conter ligantes, diluentes, agentes de desintegração, conservantes, lubrificantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, e/ou agentes de

emulsificação farmaceuticamente aceitáveis, tal como exemplificado atrás. A composição veterinária pode conter, diluentes, agentes de desintegração, conservantes, lubrificantes, agentes de dispersão, agentes de suspensão, e/ou agentes de emulsificação veterinariamente aceitáveis, tal como exemplificado atrás. Outros aditivos incluem tipicamente bacteriocidas, agentes tampão, agentes de espessamento e emolientes.

Adicionalmente, deve ser entendido que as composições tópicas do invento podem incluir agentes de cor e/ou perfumes bem conhecidos na técnica. Exemplos típicos de agentes de perfume adequados são proporcionados em S. Arctander, "Perfume and Flavor Chemicals", Monclair, New Jersey, 1969.

Será apreciado que os exemplos referidos atrás são apenas ilustrativos e outros portadores, diluentes, excipientes e auxiliares adequados conhecidos na técnica podem ser empregues sem sair do domínio do invento.

Este invento envolve uma aproximação genérica à síntese sol-gel de matrizes (e alumina, zircónia ou titânia) para controlar a libertação de materiais bioactivos ao longo de períodos que variam de horas a meses. Materiais biológicos ou outros materiais activos são incorporados na matriz durante a gelificação e, ou próximo da, temperatura ambiente. Interacções entre a matriz e a espécie encapsuladas podem ser minimizadas por funcionali-

zação da superfície utilizando precursores sol-gel organicamente modificados, tais como metiltrimetoxissilano, viniltrimetoxissilano, (3-glicidiloxipropil)trimetoxissilano, etc.

As partículas são produzidas sob a forma de partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, que são tipicamente esféricas, com uma dimensão média que pode variar tipicamente na gama de 10 nm a 50 μm .

* A velocidade de difusão da espécie encapsulada pode variar através do controlo da estrutura da matriz (porosidade, dimensão do poro e tortuosidade) e dimensão da partícula. Geralmente, a difusão segue a lei: $[C_t]/[C_0] = Dt^{1/\alpha}$ em que C_0 é a concentração do material activo que se difundiu das partículas cerâmicas após o tempo $t = 0$ seg, C_t é a concentração de material activo que se difundiu das partículas cerâmicas após o tempo t , D é o coeficiente de difusão experimental do material activo e α é o parâmetro dependente das propriedades das partículas que afectam a difusão do material activo (e.g. dimensão de poro ou diâmetro ϕ_p , tortuosidade e dimensão ou diâmetro efectivo, ϕ_m , do material activo). Tipicamente, quando $\phi_p/\phi_m > 10$ então $\alpha \sim 2$ (i.e. 1^a lei de Fick), quando $10 > \phi_p/\phi_m > 2$ então $\alpha \sim d_s$ (quando a d_s é a dimensão fractal da superfície), e quando $2 > \phi_p/\phi_m$ o valor de α tem que ser determinado experimentalmente.

* A velocidade de libertação é uma função da difusão da espécie encapsulada na matriz e da dissolução da matriz.

* A superfície externa das partículas de óxido de sol-gel pode ser facilmente funcionalizada para promover a bioadesão, ou para modificar a biodistribuição in vivo das partículas.

* O invento proporciona uma aproximação genérica à administração controlada de uma pluralidade de fármacos e outros materiais activos. A mesma matriz e dimensões de partículas podem ser utilizadas com uma larga gama de fármacos diferentes e materiais activos.

* O invento proporciona a possibilidade de produzir dimensões de partículas diferentes para aplicações diferentes com a mesma química sol-gel genérica.

* A escolha da dimensão da partícula é determinada pela aplicação específica em vez do fármaco ou material activo.

* Fácil funcionalização da superfície das microesferas, para proporcionar uma procura activa de alvo pela molécula do fármaco ou outra molécula activa.

* A sílica é biodegradável e biocompatível.

* Estabilidade mecânica relativa da matriz. Não se observam efeitos de explosões ou rebentamentos tal como pode ocorrer com liposomas ou sistemas de reservatório.

Exemplos de Potenciais Aplicações-

*** Administração controlada de:**

* *Produtos farmacêuticos para aplicação em cuidados de saúde humanos*

* administração subcutânea (micropartículas)
* administração intramuscular (micropartículas)

* sistema de administração intranasal e inalação (micropartículas)

* aplicações vaginais (micropartículas)
* aplicações rectais (micropartículas)
* administração intravenosa (nanopartículas)
* administração ocular (nanopartículas)
* procura de alvo de órgão passiva por dimensão (fígado, pulmões)

* emplastro transdérmico (revestimento e micropartículas) em que: micropartículas: 1 a 50 μm , nanopartículas: 10 a 500 nm.

* *Fármacos para aplicações veterinárias (ver atrás);*

* Libertação controlada de:

- *Fertilizantes;*
- *Pesticidas;*
- *Herbicidas;*
- *Insecticidas;*
- *Biocidas;*
- *Perfumes.*

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

Figura 1.1: Influência de D ($D = \text{razão molar de álcool em relação ao alcóxido de silício}$) na libertação a partir dos geles sintetizados com $W = 8$ ($W = \text{razão molar de água em relação ao alcóxido de silício}$).

Figura 1.2: Influência de W na libertação dos geles sintetizados sem metanol ($D=0$)

Figura 2.1: Influência do pH na libertação dos geles sintetizados com $W=4$ e $D=4$. Região ácida.

Figura 2.2: Influência do pH na libertação dos geles sintetizados com $W=4$ e $D=4$. Região básica.

Figura 3: Influência da substituição do MTMS (MTMS = metiltrimetoxissilano) na velocidade de libertação.

Figura 4: Influência do tempo de sinerese na

libertação de Orange II (Orange II = ácido (4-(2-hidroxinaftailazo)benzenossulfónico, sal de sódio).

Figura 5: Influência da secagem na libertação de um gel sintetizado com W=4 e D=0.

Figura 6: Diagrama de blocos que mostra um processo 1 preferido do invento.

Figura 7: Influência da temperatura do meio de libertação na velocidade de libertação.

Figura 8: Comparação da libertação dos geles contendo Orange II e violeta de metilo.

Figura 9: Microesferas sintetizadas utilizando a) heptano, b) octano, c) dodecano e d) ciclo-hexano.

Figura 10: Influência do comprimento da cadeia do tensioactivo na dimensão das microesferas sintetizadas em dodecano. A) monoleato de sorbitano e b) monolaurato de sorbitano.

Figura 11: Micrografia SEM de nanoesferas sintetizadas utilizando uma emulsão AOT/ciclo-hexano (AOT=Aerosol OT ou bis(2-etil-hexil)sulfossuccinato de sódio).

Figura 12.1: Influência da química sol-gel na velocidade de libertação das microesferas.

Figura 12-2: Micrografias SEM da superfície das microesferas sintetizadas a partir de soluções sol-gel a pH=2 e pH=2.

Figura 13: Influência da temperatura de secagem de microesferas na sua cinética de libertação.

Figura 14: Micrografia TEM que mostra a precipitação de colóides de platina de gel derivado de TMOS envelhecido contendo cisplatina.

Figura 15-1: Influência da incorporação de MTMS na velocidade de libertação da ciclo-heximida.

Figura 15-2: Influência da incorporação de MTMS na velocidade de libertação da cisplatina.

Figura 16: equações da hidrólise e da condensação.

Figura 17-1: Nanopartículas secas por congelação encapsuladas numa ganga de cloreto de sódio.

Figura 17-2: Nanopartículas redispersas em água – partículas com uma dimensão de partícula média à volta de 20 nm.

Figura 17-3: Nanopartículas redispersas em água – gráfico que mostra uma estreita distribuição da dimensão.

Figura 18-1: Micrografia TEM de partículas dopadas de Cu secas indicando que o seu diâmetro é de cerca de 50 nm.

Figura 18-2: Espectroscopia de correlação de fotões de uma suspensão de partículas da Fig. 18-1 confirmando que a dimensão de partícula média na solução era de 51 nm.

Figura 19: SEM de partículas cerâmicas que indica que um aumento em S conduz a uma diminuição correspondente na dimensão da partícula.

Figura 20: Gráfico que demonstra distribuições de dimensão de partículas de nanopartículas.

Figura 21: Fotografia SEM de partículas de óxido misto de TiO_2/SiO_2 dopadas com Orange II preparadas através do processo 1.

Figura 23: Diagramas de blocos que mostra um processo preferido 4 do invento.

Figura 24: Diagramas de blocos que mostra um processo preferido de lavagem em relação ao processo 4 do invento.

MELHOR MODO E OUTROS MODOS DE CONCRETIZAR O INVENTO

A Figura 6 ilustra em forma de diagrama de blocos um processo preferido para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada monodispersas, tipicamente microesferas. O processo preferido é descrito em detalhe abaixo.

Preparação de microesferas em gel (principalmente aplicável ao processo 1)

Uma solução gel-sol (solução A) é sintetizada por adição de uma solução de alcóxido de silício (ou alcóxido de silício organicamente modificado) em álcool a uma solução de água em álcool em que as moléculas bioactivas foram dissolvidas. A mistura resultante é colocada de lado para se iniciar a condensação dos alcóxidos no óxido metálico correspondente (*i.e.* sílica).

Uma solução (solução B) é preparada por mistura de um tensioactivo (eg. monooleato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, AOT) com um solvente não polar. A solução B pode ser considerada como uma suspensão de micelas inversa feita pelo tensioactivo.

Após adição de A a B, a solução A hidrofílica migra para o interior das micelas formando uma emulsão. As reacções de condensação que se iniciaram após adição da água são aceleradas após tal encerramento. Isto conduz a uma gelificação em massa das gotículas líquidas e à

produção das microesferas de sílica porosas de libertação controlada substancialmente monodispersas contendo as moléculas bioactivas presas dentro dos poros. As partículas são então filtradas, lavadas para remover o tensioactivo e secas.

Libertação controlada (aplicável a todos os processos)

A estrutura em matriz interna (especialmente dimensão dos poros e turtuosidade), dimensão das partículas, carga global de ingrediente activo e/ou solubilidade de matriz determina as velocidades de administração do ingrediente activo em sistemas de libertação controlada. Uma limitação significativa das matrizes poliméricas de libertação controlada é a de que estas podem apenas explorar uma, ou no máximo duas, destas características e quaisquer alterações no(s) ingrediente(s) activo(s) necessita(m) de uma reformulação significativa do sistema da matriz. Em contraste, o presente invento permite que todas estas características sejam exploradas utilizando a mesma química subjacente:

* A microestrutura interna das esferas pode ser feita à medida com precisão (tal como em geles em bruto) variando parâmetros de processamento sol-gel tais como a razão água:alcóxido (W), o pH, a razão álcool:alcóxido, a concentração de alcóxido, o envelhecimento (*i.e.* a sинтезе), o tempo de secagem e a temperatura. Assim, a velo-

cidade de libertação do(s) ingrediente(s) activo(s) é controlada adaptando a estrutura da rede de poros interna (*i.e.* volume, diâmetro e turtuosidade) às propriedades físico-químicas da molécula do ingrediente activo.

* O diâmetro da partícula cerâmica é controlada pela dimensão das gotículas da emulsão, que é determinada pelo equilíbrio hidrófilo-lipófilo entre o tensioactivo, a fase aquosa e o solvente não polar. A constante (ordem zero) da velocidade de libertação pode ser obtida encerrando completamente o(s) ingrediente(s) activo(s) dentro da matriz de sílica. As partículas são produzidas na forma de partículas esféricas substancialmente monodispersas com uma dimensão que pode variar facilmente. A velocidade de libertação do material activo é dependente da dimensão da partícula cerâmica.

* A carga global do(s) ingrediente(s) activo(s) dentro das microesferas é facilmente controlada durante a síntese da matriz.

* As microesferas de sílica sofrem uma baixa dissolução (erosão) *in vivo*. Assim, a velocidade de libertação do ingrediente activo é uma função da velocidade de difusão do(s) ingrediente(s) activo(s) dentro das microesferas porosas, a carga do ingrediente activo e a dimensão das microesferas.

Prevenção da interacção (e desnaturação) da superfície entre a matriz e o ingrediente activo (aplicável a todos os processos)

A substituição dos alcóxidos metálicos por alcóxidos de silício organicamente modificados conduz à substituição dos grupos hidroxilo na superfície dos poros por porções orgânicas (e.g. grupos, metilvinílicos, glicidiloxipropílicos). Isto evita a interacção entre as biomoléculas encerradas e a superfície, e a degradação potencial do ingrediente activo. Isto é ilustrado pelo encapsulamento da cisplatina em sílica geles. A cisplatina reagie com a superfície da matriz de sílica o que resulta na precipitação de nanopartículas de platina metálicas (ver Figura 14). A substituição de 50% do tetrametoxusilano (TMOS) pelo metiltrimetoxissilano (MTMS) evita qualquer dessa precipitação.

Processo 1

Um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas comprehende tipicamente:

- a) preparação de uma solução de micelas inversa por mistura de um tensioactivo com um solvente apolar em que tipicamente a quantidade de tensioactivo está entre 5-30% em peso do solvente;

b) preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e um (ou vários) material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar compreendendo água e álcool em que tipicamente a razão molar de água em relação ao precursor está entre 2 e 8, a razão molar de álcool em relação ao precursor está entre 0 e 16, o pH está entre 1 e 11, e a proporção do material activo está entre 0,1-10 mg/g de óxido metálico final;

c) preparação de uma emulsão por combinação da solução de micelas inversa e da solução precursora em que tipicamente a proporção de solução de micelas inversa em relação à solução precursora é ajustada de forma a que a razão molar do tensioactio em relação ao precursor de gel de óxido está entre 0,1-10, mais tipicamente uma razão de 0,5-2; e

d) formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersa, em que cada uma das referidas partículas possui o(s) material(is) activo(s) substancialmente homogeneousamente disperso(s) ao longo da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

Tipicamente o gel precursor é seleccionado do grupo constituído por um precursor de sílica, um precursor de alumina e um precursor de titânia e, mais tipicamente, o gel precursor é um gel precursor de sílica.

Tpicamente o passo (d) comprehende:

(d) formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas em que cada uma das referidas partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente monodisperso ao longo da partícula, o material da partícula é capaz de ser libertado da referida partícula e o material activo nas referidas partículas é incorporado de modo a ser substancialmente protegido da degradação até libertação do material activo a partir das partículas, por condensação do precursor na emulsão.

O processo pode compreender ainda:

(e) separação das referidas partículas de libertação controlada formadas e envelhecidas a partir da referida emulsão.

O processo pode compreender ainda:

(e) remoção do tensioactivo a partir das referidas partículas de libertação controlada formadas e envelhecidas.

Processo 2

Um processo alternativo para preparar as

partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas compreende:

(a') preparação de uma solução de micelas inversa misturando um tensioactivo com um solvente apolar e um primeiro (ou vários) material(is) activo(s) hidrofílico(s) em que tipicamente a quantidade de tensioactivo está entre 5-30% em peso do solvente e a proporção do(s) material(is) activo(s) está entre 0,1-1% em peso do óxido metálico final;

(b') preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um (ou vários) segundo(s) material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar (que é imiscível com o solvente apolar em (a')) compreendendo água e álcool em que tipicamente a razão molar de água em relação ao precursor está entre 2 e 8, a razão molar de álcool em relação ao precursor está entre 0 e 16, o pH está entre 1 e 11 e a proporção do segundo material activo está entre 0,1-10 mg/g de óxido metálico final;

(c') preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução de precursor; a proporção da solução de micelas inversa em relação à solução precursora é ajustada de forma a que a razão molar de tensioactivo em relação ao precursor em gel de óxido está entre 0,1-10 em que tipicamente esta razão molar está entre 0,5-2; e

(d') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente mono-dispersas, em que cada uma das referidas partículas possui(s) material(is) substancialmente homogeneousemente disperso(s) ao longo da partícula, condensando o precursor na emulsão.

Tipicamente o gel precursor é um gel precursor de sílica.

Tipicamente o passo (d') compreende:

(d') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas possui o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo das partículas, sendo o material activo capaz de ser libertado a partir da referida partícula e o material activo em cada uma das referidas partículas é incorporado de forma a ser substancialmente protegido da degradação até à libertação do material activo a partir da referida partícula, por condensação do precursor na emulsão.

O processo pode ainda compreender:

(e') separação das partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas a partir da emulsão.

O processo pode compreender ainda:

(e') remoção do tensioactivo das partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas.

Processo 3

Outro processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas:

(a'') preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor (TEOS), um (ou vários) material(is) activo(s) (material(is) activo(s) é(são) solúvel(is) em TEOS só ou numa mistura TEOS/solvente) e, opcionalmente, uma pequena quantidade de solvente (etanol);

(b'') preparação de uma solução de condensação compreendendo um catalisador (ácido ou base ou ambos sequencialmente), um agente de condensação (H_2O) e, opcionalmente, uma pequena quantidade de solvente (etanol), sendo a referida solução de condensação substancialmente imiscível com a referida solução precursora;

(c'') combinação da solução precursora e da solução de condensação para formar uma mistura e preparar uma emulsão por emulsificação espontânea da mistura na ausência de um tensioactivo;

(d'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, em que cada uma das referidas partículas tem o(s) material(is) activo(s) substancialmente homogeneousemente monodisperso(s) ao longo da partícula e em que o(s) material(is) activo(s) é(são) capaz(es) de ser(em) libertado(s) a referir das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

Tipicamente o gel precursor é um gel precursor de sílica.

Tipicamente o passo (d'') compreende:

(d'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, em que cada uma das referidas partículas tem o(s) material(is) activo(s) substancialmente homogeneousemente monodisperso(s) ao longo da partícula, sendo o material activo capaz de ser libertado das referidas partículas e o material activo em cada uma das referidas partículas é incorporado de forma ser substancialmente protegido da degradação até libertação do material activo da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

O processo pode compreender ainda:

(e'') separação das referidas partículas cerâmicas de libertação controladas formadas e envelhecidas da referida emulsão.

O processo pode compreender ainda:

(e'') remoção do tensioactivo das referidas partículas cerâmicas de libertação controladas formadas e envelhecidas.

Processo 4

Outro processo para preparar as partículas cerâmicas de libertação controladas substancialmente monodispersas compreende:

a'') preparação de uma solução de micelas inversa por mistura de um tensioactivo com um solvente apolar em que tipicamente a quantidade de tensioactivo está entre 1-30% em peso do solvente;

b'') preparação de uma solução hidrofílica por dissolução de um catalisador, um agente de condensação e um (ou vários) material(is) activo(s) solúvel(is) num solvente polar compreendendo água;

c'') preparação de uma emulsão por combinação de uma solução de micelas inversa e a solução hidrofílica;

d'') adição de um gel precursor a esta emulsão em que tipicamente a proporção da solução de micelas inversa em relação ao precursor é ajustada de forma a que a

razão molar de tensioactivo em relação ao gel precursor de óxido está entre 0,1-10, mais tipicamente uma razão de 0,5-1; e

e'')) formação e envelhecimento de partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente mono-dispersas, em que cada uma das referidas partículas possui(s) material(is) activo(s) substancialmente homogeneamente disperso(s) ao longo da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

O passo (d'') compreende:

(d'') adição de um gel precursor de sílica à emulsão.

Tipicamente o passo (e'') compreende:

(e'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas possui o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula, sendo o material activo capaz de ser libertado de cada uma das referidas partículas e o material activo em cada uma das referidas partículas é incorporado dentro da referida partícula de forma a ser substancialmente protegido de degradação até à libertação do material activo a partir da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

O processo pode ainda compreender:

(e'') separação das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas.

Este processo pode compreender ainda:

(e'') remoção do tensioactivo das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas.

A Figura 23 ilustra numa forma de diagrama de blocos um processo preferido para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, tipicamente nanoesferas. O processo preferido é descrito em detalha abaixo.

Preparação de nanoesferas de gel (aplicável principalmente ao processo 4)

Uma solução de micelas inversa é preparada por mistura de um tensioactivo (tipicamente um tensioactivo que não interage substancialmente com o agente activo a ser utilizado - e.g. $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4$ + tensioactivo iónico conduz a uma perda de $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4$ no passo de lavagem enquanto que com $\text{Cu}(\text{NH}_3)_4$ + tensioactivo não iónico cargas de 1-35% em peso foram conseguidas) com um solvente apolar em que tipicamente a quantidade de tensioactivo está entre 5-30% em peso do solvente (solução A). Uma solução hidrofílica é preparada por dissolução de um catalisador, um agente de

condensação e um (ou vários) materiais activos solúveis (tais como um produto farmacêutico ou um marcador radiofarmacêutico e.g. Cu, Pt,...) num solvente polar compreendendo água (solução B). Uma emulsão é preparada combinando a solução de micelas inversa (solução A) e a solução hidrofílica (solução B). Um gel precursor é adicionado a esta emulsão em que tipicamente a proporção da solução de micelas inversa em relação ao precursor é ajustada de modo a que a razão molar do tensioactivo em relação ao gel precursor de óxido está entre 0,1-10, mais tipicamente uma razão de 0,5-2 em que o precursor se condensa na emulsão assim formando e envelhecendo as nanopartículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas possui o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula, sendo o material activo capaz de ser libertado a partir de cada uma das partículas e o material activo em cada uma das partículas está incorporado dentro da referida partícula de forma a estar substancialmente protegido da degradação até libertação do material activo a partir da partícula.

A Figura 24 apresenta um diagrama de blocos que mostra um procedimento de lavagem preferido. Essencialmente, um sal iônico tal como a uma solução de NaCl (e.g. 0,1-10 M, tipicamente 0,5-5 M, mais tipicamente 1 M) é adicionada numa quantidade suficiente para desestabilizar a emulsão. Esta emulsão desestabilizada é então lavada um certo número de vezes com um solvente orgânico (eg. NaCl + CHCl₃ e/ou bromofórmio e/ou iodofórmio) que é removido por decantação. A suspensão aquosa lavada é então seca por

congelação para formar um sólido em que as nanoesferas cerâmicas não agregadas estão isoladas dentro de uma matriz de NaCl.

Foi verificado pelos inventores que a presença de NaCl protege as partículas cerâmicas durante o processo de secagem por congelação. Tal como indicado atrás como resultado deste processo as partículas secas por congelação não agregadas estão isoladas numa matriz protectora de NaCl (podem ser usados outros sais iónicos particularmente para utilizações não biológicas mas o NaCl é particularmente adequado para aplicações biológicas, especialmente aplicações biológicas *in vivo* (relacionadas com mamíferos incluindo humanos). As nanopartículas cerâmicas secas por congelação isoladas podem ser irradiadas, e então redispersas numa quantidade adequada de água para proporcionar uma solução isotónica e, se requerido, a solução pode ser injectada para tratamento, diagnóstico ou estudos *in vivo*.

EXEMPLOS

A) Influência dos parâmetros de processamento sol-gel na libertação de Orange II

Exemplo 1: Influência das razões molares de metanol/TMOS e H₂O/TMOS na velocidade de libertação de Orange II

Uma solução de corante foi produzida dissolvendo 0,25 g de ácido 4-(2-hidroxi-1-naftilazo)benzenossulfónico,

sal de sódio (*i.e.* Orange II, Aldrich) em 25 ml de uma solução de ácido nítrico 0,1M e diluição até 250 ml com água desmineralizada. O pH final da solução de corante era de 2.

Foram sintetizados geles combinando ortosilicato de tetrametilo (TMOS), metanol (MeOH) e a solução de corante. A influência da razão H₂O/TMOS (W) e da razão MeOH/TMOS (D) na velocidade de libertação do corante foi estudada utilizando as composições listadas na Tabela 1.

Tabela 1: Composições de geles sintetizadas com diferentes W e D.

	D=0	D=4	D=8
W=2	TMOS (8,10 ml, 54,4 mmol) H ₂ O ¹ (1,96 ml, 109 mmol)	TMOS (5,00 ml, 33,6 mmol) H ₂ O (1,21 ml, 67,2 mmol) MeOH (5,44 ml, 134 mmol)	TMOS (3,00 ml, 20,2 mmol) H ₂ O (0,73 ml, 40,3 mmol) MeOH (6,54 ml, 161 mmol)
W=4	TMOS (8,10 ml, 54,4 mmol) H ₂ O (3,92 ml, 218 mmol)	TMOS (4,00 ml, 26,9 mmol) H ₂ O (1,94 ml, 108 mmol) MeOH (4,36 ml, 108 mmol)	TMOS (3,00 ml, 20,2 mmol) H ₂ O (1,45 ml, 80,6 mmol) MeOH (6,54 ml, 161 mmol)
W=8	TMOS (7,00 ml, 47,0 mmol) H ₂ O (6,78 ml, 376 mmol)	TMOS (4,00 ml, 26,9 mmol) H ₂ O (3,88 ml, 215 mmol) MeOH (4,36 ml, 108 mmol)	TMOS (3,00 ml, 20,2 mmol) H ₂ O (2,91 ml, 161 mmol) MeOH (6,54 ml, 161 mmol)

¹ A água é adicionada sob a forma de solução de corante Orange II.

As misturas resultantes foram agitadas durante 1 h. Aliquotas de 4 ml das soluções foram transferidas para balões de propileno com tampa de rosca de 5 ml e colocados a 60°C numa estufa para gelificar. Uma vez que a gelificação tenha ocorrido, as amostras foram envelhecidas

a 60°C durante mais dois dias. Para cada composição foi retirada uma vareta de gel para estudar a libertação no estado húmido e as varetas de gel remanescentes foram secas a 60°C durante 3 dias. A seguir, as varetas de gel remanescentes no estado húmido são marcadas como "geles húmidos" enquanto que as secas a 60°C são referidas como "geles secos".

A libertação da molécula de corante dos geles foi realizada em 3 ml de água desmineralizada e a evolução da absorvância com o tempo foi monitorizada com um comprimento de onda fixo de λ_{max} 485 nm utilizando um espectrofotómetro (Lambda 40, Perkin elmer, EUA). O comprimento de onda de 485 nm corresponde à absorvância máxima de Orange II no espetro visível.

Os registos da fracção de corante libertado versus tempo (Figura 1) foram obtidos dividindo a quantidade real de corante libertado pela massa total do corante encapsulado no gel. Para o gel seco esta quantidade é calculada dividindo a quantidade total do corante na vareta de gel pela massa de gel e multiplicando-a pela massa da amostra de gel utilizada nas experiências de libertação. Para o gel húmido, a fracção libertada foi obtida experimentalmente a partir da absorvância final.

Verificou-se que a velocidade de libertação do corante aumentava com o aumento de W e a diminuição de D. Note-se que foram obtidas velocidades de libertação constantes para as composições 1/8/4 e 1/4/0.

Exemplo 2: Influência do pH na velocidade de libertação de Orange II

Para estudar a influência do pH, foram preparados geles ajustando o pH das soluções de corante a 1, 2, 4, 7, 9 ou 11.

As diferentes soluções de corante foram produzidas dissolvendo 0,10 g do corante Orange II em 100 ml de ácido nítrico (0,1 M) ou amoníaco (0,1M) e ajustando ainda, por titulação, o pH até ao valor desejado.

Os geles foram sintetizados misturando 5,51 ml de TMOS (37 mmol), 2,67 ml de solução de corante ao pH adequado (148 mmol de água) e 6 ml de metanol (148 mmol). As amostras foram então envelhecidas e secas de acordo com o procedimento descrito no exemplo 1. As curvas de libertação correspondentes são apresentadas na Figura 2.

Para o gel sintetizado utilizando ácido como catalisador (Figura 2.1), verificou-se que a velocidade de libertação aumentava com o aumento de pH. Em contraste, para o gel sintetizado utilizando uma base como catalisador, verificou-se que a libertação diminuía com o aumento de pH. Verificou-se que a velocidade de libertação máxima era a pH=7.

Exemplo 3: Influência da razão MTMS/TMOS

Os geles foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito no exemplo 1 mas substituindo 0-50% de TMOS com quantidades equimolares de metiltrimetoxisilano (MTMS, Fluka). W e D foram ambos fixados em 4, correspondendo a 2,67 ml de solução corante a pH=2 ($H_2O = 148\text{ mmol}$) e 6,00 ml de metanol (148 mmol).

Tabela 2: Composição dos geles sintetizados com várias razões molares de MTMS/TMOS.

MTMS (%mol)	
0%	TMOS (5,51 ml, 37,0 mmol)
10%	TMOS (4,96 ml, 33,3 mmol), MTMS (0,53 ml, 3,70 mmol)
20%	TMOS (4,41 ml, 29,6 mmol), MTMS (1,06 ml, 7,41 mmol)
30%	TMOS (3,86 ml, 25,9 mmol), MTMS (1,59 ml, 11,1 mmol)
40%	TMOS (3,31 ml, 22,2 mmol), MTMS (2,11 ml, 14,8 mmol)
50%	TMOS (2,78 ml, 18,5 mmol), MTMS (2,64 ml, 18,5 mmol)

As cinéticas de libertação correspondentes são mostradas na Figura 3. Verificou-se que a velocidade de libertação diminuía com o aumento do teor de MTMS.

Exemplo 4: Influência do tempo de sinerese na velocidade de libertação do Orange II.

Uma série de geles foi sintetizada variando o tempo de sinerese de 0 a 30 dias.

Uma solução contendo 30,3 ml de TMOS (204 mmol), 14,7 ml de solução corante de Orange II a pH 2 (815 mmol) e 33,30 ml de metanol (815 mmol) foi agitada durante 1 h. Aliquotas de 4 ml desta solução foram transferidas para balões de polipropileno com tampa de rosca de 5 ml e colocados numa estufa a 60°C para gelificar. Os geles resultantes são ainda envelhecidos a 60°C durante 0, 2, 3, 7, 15 e 30 dias. Os balões foram subsequentemente destapados e os geles envelhecidos foram secos numa estufa a 60°C durante 3 dias. As experiências de libertação foram realizadas seguindo o procedimento descrito no exemplo 1. As curvas de libertação correspondentes são apresentadas na Figura 4.

Verificou-se que a velocidade de libertação aumentava com o tempo de sinerese.

Exemplo 5: Influência da temperatura e do tempo de secagem na velocidade de libertação do Orange II.

Uma solução contendo 78,6 g de TMOS (516 mmol) e 37,3 g de uma solução de corante Orange II a pH 2 (2,07 mol de H₂O) foi agitada durante 1 h. Aliquotas de 4 ml desta

solução foram transferidas para balões de polipropileno com tampa de rosca de 5 ml e colocados a 60°C numa estufa para gelificar. Os geles resultantes foram ainda envelhecidos durante 1, 3 ou 7 dias à temperatura ambiente (i.e. 22-23°C), 60°C ou 104°C. As experiências de libertação foram realizadas seguindo o procedimento descrito no exemplo 1. As cinéticas de libertação correspondentes são apresentadas na Figura 5.

Verificou-se que a velocidade de libertação diminuía com o aumento do tempo e da temperatura.

B) Influência de outros parâmetros na velocidade de libertação do Orange II

Exemplo 6: Influência do ambiente na velocidade de libertação do Orange II

Foram sintetizados geles de acordo com o procedimento descrito no exemplo 1. A razão molar de água/alcóxido e de metanol/alcóxido foram ambas fixadas em 4, correspondendo a 2,67 ml de solução de corante a pH=2 (148 mmol de H₂O) e 6,00 ml de metanol (148 mmol) para 5,51 ml de TMOS (37 mmol). Os geles foram então secos à temperatura ambiente, durante 1 dia.

Para estudar a influência da temperatura na velocidade de libertação, uma quantidade conhecida de gel foi imersa em 3 ml de água desmineralizada e a absorvância

foi monitorizada a um comprimento de onda fixado de 485 nm. Uma amostra foi mantida à temperatura ambiente (*i.e.* 22°C) e duas outras foram mantidas a 37°C e 60°C em banhos de água termostatizados. As cinéticas de libertação correspondentes são apresentadas na Figura 7. Verificou-se que a velocidade de libertação aumentava com o aumento da temperatura.

Exemplo 7: Comparação entre as cinéticas de libertação do Orange II e do violeta de metilo

Uma solução de violeta de metilo foi preparada dissolvendo 0,112 g de corante em pó (Aldrich) em 5 ml de metanol e dilui-se a solução resultante com 100 ml de ácido nítrico 0,1 M. O pH final da solução foi ajustado a 2. Uma solução do corante Orange II foi preparada tal como descrito no exemplo 1.

Dois conjuntos de geles foram preparados por combinação de tetrametilortosilicato (TMOS), metanol (MeOH) e cada uma das soluções de corante. W e D foram ambas fixados em 4, correspondendo a 2,67 ml de solução corante (148 mmol de H₂O), 6 ml de metanol (148 mmol) e 5,51 ml de TMOS (37 mmol). Aliquotas de 4 ml destas soluções foram transferidas para balões de polipropileno com tampa de rosca de 5 ml e colocados numa estufa a 60°C para gelificar. Os geles resultantes foram ainda envelhecidos a 60°C, durante 15 a 30 dias, antes de serem secos durante 2 dias a 60°C.

As velocidades de libertação das amostras de Orange II foram monitorizadas a um comprimento de onda fixo de 485 nm com as velocidades de libertação das amostras de violeta de metilo a serem monitorizadas a 584 nm (correspondendo ao pico de absorção do violeta de metilo no espectro da luz visível). As cinéticas de libertação correspondentes são apresentadas na Figura 8.

Verificou-se que a velocidade de libertação era significativamente menor para a molécula de corante maior (*i.e.* violeta de metilo).

C) Parâmetros de controlo da dimensão das microesferas.

Exemplo 8: Síntese das microesferas com diferentes dimensões alterando o solvente da emulsão

Uma solução sol-gel (solução A) foi preparada combinando 5,21 ml de TMOS (35 mmol), 2,52 ml de solução corante Orange II a pH=2 (tal como no exemplo 1) (140 mmol de H₂O) e 6,19 ml de metanol (153 mmol). A solução resultante foi agitada durante 30 min a 300 rpm e deixada a envelhecer durante 1 dia à temperatura ambiente.

15,08 g de monooleato de sorbitano foi dissolvido em 170 ml de querosene e homogeneizou-se utilizando um misturador de alta velocidade (1200 rpm durante 45 s) para formar uma solução límpida (solução B). A solução A foi

então adicionada à solução B e a emulsão resultante foi agitada a 500 rpm durante 1 h. A suspensão resultante de microesferas foi então filtrada e enxaguada três vezes com ciclo-hexano para remover o tensioactivo. As microesferas resultantes foram então secas durante 1 dia, à temperatura ambiente, antes de mais secagem a 60°C durante 3 dias. O procedimento foi repetido utilizando hexano, heptano, octano, decano, dodecano e ciclo-hexano como solvente da emulsão. Micrografias electrónicas de varrimento seleccionadas das microesferas secas obtidas utilizando estes solventes são apresentadas na Figura 9.

Verificou-se que a dimensão média das microesferas diminuía com a diminuição da polaridade do solvente (*i.e.* heptano>octano>dodecano>ciclo-hexano).

Exemplo 9: Influência do comprimento da cadeia de tensioactivo na dimensão das microesferas.

Para estudar a influência do comprimento da cadeia do tensioactivo na dimensão das microesferas, foram preparadas amostras de acordo com o procedimento descrito no exemplo 8 mas com o monooleato de sorbitano substituído por monolaurato de sorbitano (12,1 g). Tal como no exemplo 8, foi realizada uma série de experiências utilizando vários solventes, tais como hexano, octano, decano e dodecano. Um exemplo da influência do comprimento da cadeia de tensioactivo na dimensão das microesferas é apresentado na Figura 10. Neste caso, o aumento do comprimento da cadeia hidrofóbica diminui a dimensão das microesferas.

Contudo, deve notar-se que se este efeito é observado ou não este será dependente da particular combinação tensioactivo/solvente não polar utilizada. Quer esteja ou não presente o efeito para uma particular combinação tensioactivo/solvente não polar pode ser prontamente verificada por experimentação rotineira.

Exemplo 10: Síntese de nanoesferas utilizando AOT como tensioactivo.

4,46 g de AOT (10 mmol) foi dissolvido em 100 ml de ciclo-hexano e misturou-se com 1,26 g da solução de corante Orange II a pH=2 (70 mmol de H₂O) para formar uma microemulsão estável. 2,66 g de TMOS (17 mmol) foi então adicionado à microemulsão e a mistura resultante foi agitada durante 1 dia.

O precipitado resultante foi filtrado e lavado com ciclo-hexano. O sólido lavado foi então seco à temperatura ambiente. A micrografia de varrimento electrónico correspondente é mostrada na Figura 11. Neste caso, são produzidas nanoesferas (*i.e.* dimensão ~100 nm) em vez de microesferas).

Exemplo 11: Síntese de microesferas com diferente química sol-gel

As microesferas foram preparadas de acordo com o procedimento dado no exemplo 8 mas utilizando três diferentes químicas sol-gel. Em cada um dos casos, as

soluções sol-gel (solução A no exemplo 8) foram preparadas misturando 5,33 g de TMOS (35 mmol) com 4,9 g de metanol (153 mmol) e adicionado 2,52 g da solução de corante Orange II (140 mmol de H₂O). Na primeira amostra, a solução de corante foi preparada a pH=2, enquanto na segunda, a solução de corante foi preparada a pH=11. No terceiro caso, o TMOS foi parcialmente substituído por MTMS (i.e. 20% mol). As curvas de libertação correspondentes são apresentadas na Figura 12-1. Um exemplo da influência do pH na microestrutura interna das microesferas é dada na Figura 12-2. As microesferas produzidas a pH=2 apresentam uma superfície lisa que corresponde a uma estrutura interna microporosa enquanto as microesferas produzidas a pH=11 possuem uma superfície rugosa denotando uma estrutura interna mesoporosa. A Figura 12.1 e a Figura 13 mostram que a estrutura interna da esfera influencia fortemente a sua velocidade de libertação.

Exemplo 12: Influência da temperatura de secagem na velocidade de libertação das microesferas

Microesferas contendo o corante Orange II foram sintetizadas de acordo com o procedimento descrito no exemplo 8. As microesferas resultantes foram então secas a diferentes temperaturas desde a temperatura ambiente a 100°C durante 2 dias. As cinéticas de libertação correspondente são apresentadas na Figura 13. Tal como para o exemplo 5, a velocidade de libertação diminui com o aumento da temperatura de secagem.

Exemplo 13: Prevenção da degradação do fármaco por funcionalização da superfície:

Uma solução de cisplatina (Cis Pt(NH₃)₂Cl₂) foi preparada dissolvendo 50,0 mg de cisplatina em 50 ml de uma solução de HCl 0,01M e sonicação da solução durante 15 minutos utilizando um banho de sonicação Branson 3200.

Uma solução contendo 20 ml de TMOS (134 mmol), 9,69 ml da solução de cisplatina (538 mmol de água) e 21,8 ml de metanol (538 mmol) foi agitada durante 30 minutos. Aliquotas de 4 ml da solução foram transferidas para balões de polipropileno com tampa de rosca de 5 ml e colocadas numa estufa a 60°C para gelificar. Uma vez a gelificação ocorrida as amostras são envelhecidas a 60°C durante 15 dias. A tampa foi então removida e as amostras foram deixadas a secar durante 3 dias a 60°C.

Um procedimento idêntico foi utilizado para preparar geles a partir de uma solução contendo 3 ml de TMOS, 2,88 ml de MTMS e 2,91 ml de solução de cisplatina.

Após 3 dias de envelhecimento a 60°C os geles preparados a partir de TMOS começaram a escurecer, originando no final um gel negro após 15 dias de envelhecimento. Em contraste, os geles preparados a partir de misturas MTMS/TMOS permaneciam perfeitamente transparentes mesmo após 15 dias de envelhecimento a 60°C. Os dois geles secos foram, subsequentemente, examinados por microscopia de transmissão electrónica utilizando um

microscópio de emissão de campo JEOL 2010F. Verificou-se que o gel negro continha pequenos colóides de platina (~50-80 nm de dimensão) dispersos ao longo da matriz de sílica (ver a Figura 14). Não se encontraram tais colóides nos geles modificados de MTMS sugerindo que os grupos metilo superficiais presentes nos geles funcionalizados de MTMS minimizam a interacção da cisplatina com a matriz e a sua precipitação associada.

Exemplo 14: Influência da presença de MTMS na libertação da cisplatina e ciclo-hexamida.

Uma solução de ciclo-hexamida foi preparada dissolvendo 25,0 mg de ciclo-hexamida em 25 ml de uma solução de HCl 0,01 M (pH=2). Uma solução de cisplatina (1 g/l) foi preparada dissolvendo 50,0 mg de cisplatina em 50 ml de uma solução de HCl 0,1M e sonicando a solução resultante durante 15 minutos.

A primeira série de amostras foi preparada misturando 5,51 ml de TMOS (37 mmol), 2,67 ml de cada uma das soluções de fármaco (148 mmol de H₂O) e 6 ml de metanol (148 mmol). Aliquotas de 4 ml das soluções foram transferidas para balões de polipropileno com tampa de rosca de 5 ml e colocadas numa esfufa a 60°C para gelificar. Uma vez ocorrida a gelificação as amostras foram envelhecidas a 60°C durante 7 dias. A tampa foi removida e as amostras foram deixadas a secar durante 3 dias a 60°C.

Uma segunda série de amostras foi preparada

combinando 3 ml de TMOS (20 mmol), 2,88 ml de MTMS (20 mmol) e 2,91 ml da respectiva solução de fármaco (161 mmol de H₂O). estas amostras foram processadas tal como descrito acima.

A libertação da ciclo-hexamida a partir de uma quantidade conhecida de gel foi investigada em 3 ml de água desmineralizada e a absorbância foi monitorizada a um comprimento de onda fixo, $\lambda_{\text{max}}=201$ nm. A libertação da cisplatina a partir de uma quantidade conhecida de gel foi investigada em 3 ml de NaCl 0,9% e a absorbância foi monitorizada a um comprimento de onda fixo, $\lambda_{\text{max}}=300$ nm. As cinéticas de libertação correspondentes são apresentadas nas Figuras 15-1 e 15-2.

Tal como esperado (composição farmacêutica. Exemplo 7), verificou-se que a velocidade de libertação era maior para a molécula de fármaco menor (*i.e.* cisplatina). Tal como para a Orange II (composição farmacêutica. Exemplo 3), a substituição de TMOS por MTMS conduziu a uma diminuição da velocidade de libertação de ambos os fármacos.

Exemplo 15: Síntese de nanopartículas de sílica dopadas com Cu utilizando o processo 4.

Uma solução de tetra-amina de cobre (*i.e.* solução 1) foi preparada dissolvendo Cu(NO₃)₂.3H₂O (4,38 g, 18 mmol) em 10 ml de amoníaco concentrado e diluiu-se a solução

resultante até 100 ml com água destilada. Triton X-114 (10,72 g, 20 mmol) foi dissolvido em 100 ml de tolueno, e uma microemulsão foi subsequentemente produzida adicionando 5,76 ml da solução 1 (32 mmol equivalentes de H₂O) e homogeneização da mistura por cisalhamento a 8000 rpm durante 1 min. A emulsão foi então agitada a 300 rpm e 0,3 ml de TMOS (2 mmol) foi adicionado. Após agitação durante 90 minutos, foi adicionado 50 ml de uma solução 1M de NaCl à emulsão e a suspensão resultante foi transferida para uma ampola de decantação. Após 12 horas a emulsão tinha-se separado em duas fases. A fase aquosa (inferior) foi extractada e 100 ml de tolueno foi adicionado antes de se reintroduzir a mistura numa ampola de decantação limpa. Este procedimento foi repetido várias vezes, até a fase orgânica superior se tornar transparente a olho nú. A suspensão de partículas aquosa lavada final foi então deixada a sedimentar durante a noite e o sobrenadante foi finalmente removido para minimizar o volume de líquido a ser removido durante a subsequente secagem por congelação.

A suspensão de nanopartículas foi seca por congelação colocando o balão contendo a suspensão em azoto líquido e sublimando a água bombando com uma pressão de 10 mTorr. O pó seco resultante era composto de nanopartículas encapsuladas numa matriz de cloreto de sódio (ver Figura 17-1). Este pó pode ser facilmente redisperso em água, originando partículas com uma dimensão de partícula média à volta de 200 nm (ver Figura 17-2) e uma distribuição estreita de partículas (ver Figura 17-3).

Exemplo 16: Síntese de nanopartículas dopadas com cisplatina utilizando o processo 4

Foi preparada uma solução de cisplatina (solução 2) dissolvendo 0,16 g de cisplatina (0,53 mmol) em 100 ml de uma solução de amoníaco (10% peso). Triton X-114 (10,74 g, 20 mmol) e 11,52 ml de solução 2 (32 mmol equivalente de H₂O) foram adicionados sequencialmente a 100 ml de tolueno e a microemulsão resultante foi homogeneizada através de mistura por cisalhamento a 8000 rpm durante 1 minuto. A emulsão foi então agitada a 300 rpm e foi adicionado 0,3 ml de TMOS (2 mmol). Após agitação durante 90 minutos, foi adicionado 50 ml de NaCl 1M à emulsão e a suspensão resultante foi transferida para uma ampola de decantação. A suspensão foi então lavada e seca por congelação de acordo com o procedimento descrito no exemplo 15.

Exemplo 17: Síntese de partículas de sílica ultra-pequenas (i.e.<100 nm) dopadas com cobre

Uma solução de tetra-amina de cobre (i.e. solução 3) foi preparada dissolvendo 40 mg de Cu(NO₃)₂.3H₂O (0,17 mmol) em 5 ml de amoníaco concentrado (28% peso NH₃). Triton NP-9 (7,77 g, 12,6 mmol) e 0,710 ml de solução 3 (23,5 mmol equivalentes de H₂O) foram sequencialmente adicionados a 100 ml de ciclo-hexano e a microemulsão resultante foi homogeneizada através de mistura por cisalhamento a 8000 rpm durante 1 minuto. A emulsão foi então agitada a 500 rpm e foi adicionado 0,796 ml de TEOS

(3,6 mmol). Após agitação contínua durante 24 horas, 50 ml de água desmineralizada foi adicionada à emulsão e a suspensão resultante foi transferida para uma ampola de decantação. Após repouso durante 12 horas, a emulsão foi separada em duas fases. A fase aquosa foi extractada, misturada com ciclo-hexano (100 ml) e transferida para uma ampola de decantação limpa. Este procedimento foi repetido várias vezes, até a fase orgânica superior ficar transparente a olho nú. Uma micrografia TEM (Figura 18-1) das partículas secas indica que o seu diâmetro é de ca. 50 nm. Espectroscopia de correlação de fotões da suspensão de partículas confirmou que a dimensão de partícula média na solução era de 51 nm (Figura 18-2).

Exemplo 18: Influência da razão molar (S) do tensioactivo em relação ao alcóxido na dimensão média de nanopartículas de sílica dopadas com Cu

As nanopartículas foram sintetizadas de acordo com o procedimento no exemplo 15 utilizando as seguintes composições de emulsão:

S	R	Triton X-114	TMOS	Solução 1
2	16	18 g (35 mmol)	2,66 g (17 mmol)	10 ml (559 mmol)
10	16	22,49 (44 mmol)	0,665 g (4,3 mmol)	12,6 ml (700 mmol)

Aqui, S e R referem-se à razão molar de tensioactivo em relação ao alcóxido e à razão molar de água em relação ao tensioactivo, respectivamente. As partículas

resultantes foram filtradas e analisados por SEM (ver Figura 19), o que revelou que um aumento de S conduz à diminuição correspondente da dimensão das partículas.

Exemplo 19: Influência da razão molar da água em relação ao alcóxido na dimensão média das nanopartículas de sílica dopadas com Cu

As nanopartículas foram sintetizadas de acordo com o procedimento no exemplo 15 utilizando as seguintes composições de emulsão:

S	R	Triton X-114	TMOS	Solução 1
10	8,8	21,54 g (40 mmol)	0,596 g (4 mmol)	6,34 ml (352 mmol)
10	1,6	21,54 (40 mmol)	0,596 g (4 mmol)	1,15 ml (64 mmol)

Os correspondentes pós secos por congelação foram ressuspensos em água destilada e caracterizados por PCS (ver Figura 20). Ambas as distribuições da dimensão das partículas apresentaram um pico a ca. 150 nm, embora a polidispersidade aumentasse significativamente com a diminuição da razão molar de água em relação ao tensioactivo.

Exemplo 20: Influência da concentração de NaCl na quantidade de tensioactivo retido nas partículas lavadas

As nanopartículas foram sintetizadas de acordo com o procedimento descrito no exemplo 15, utilizando 21,44 g de Triton X-114 (40 mmol), 0,596 ml de TMOS (4 mmol) e

11,53 ml de solução 1 (640 mmol equivalente de H₂O). Após formação das nanopartículas a amostra foi separada em dois lotes. Uma aliquota de 50 ml de água destilada foi adicionada ao primeiro lote, enquanto 50 ml de uma solução de NaCl 0,1M foi adicionada ao segundo. As duas suspensões foram então lavadas de acordo com o procedimento descrito no exemplo 15 e, subsequentemente, filtradas e secas durante a noite a 60°C. Uma amostra de cada pó seco foi então caracterizada utilizando análise térmica. As perdas de peso correspondentes associadas à dessorção/pirólise do tensioactivo são mostradas na tabela seguinte.

	Tensioactivo residual (%peso)
Sem NaCl	3,8
Com NaCl 0,1M	2,4

Exemplo 21: Síntese das partículas através do processo 3

Uma amostra de 10 ml de TEOS (45 mmol) foi dissolvida em 40 ml de etanol e 0,87 ml de solução corante Orange II a pH=2 (preparada de acordo com o procedimento apresentado no exemplo 1) foi então adicionada. A solução resultante foi agitada durante 90 minutos, antes de se adicionar 0,87 ml de solução corante Orange II a pH=9,05. A mistura foi agitada durante 90 minutos adicionais, antes de adição gota a gota de 200 ml de solução de amoníaco diluída (3% peso). A suspensão resultante foi envelhecida em repouso durante 12 horas e então centrifuga-se a 5000 rpm

durante 15 minutos. O sólido laranja assim obtido foi finalmente seco a 60°C durante 12 horas. Uma micrografia SEM do pó resultante é apresentada na Figura 21.

Exemplo 22: Síntese de nanoesferas de óxido de metal de transição dopadas com cobre

Uma solução de tetra-amina de cobre (*i.e.* solução 4) foi preparada dissolvendo 8,45 g de Cu(NO₃)₂.3H₂O (35 ml) em 40 ml de solução de amoníaco concentrada (29% NH₃) e diluição da solução resultante até 100 ml com água destilada. Triton NP-9 (19,5 g, 32 mmol) foi dissolvido em 150 ml de ciclo-hexano e uma microemulsão foi subsequentemente produzida por adição de 1,125 ml de solução 4 (62 mmol equivalentes de H₂O) e homogenização da mistura resultante através de mistura por cisalhamento a 8000 rpm durante 1 minuto. A microemulsão foi então mantida com agitação a 500 rpm.

Numa caixa de luvas com atmosfera de azoto seco, 1,83 g (6,4 mmol) de isopropóxido de titânio (ou 2,78 ml de n-propóxido Zr ou 1,639 ml de sec-butóxido Al) foi dissolvido em 5 ml de ciclo-hexano. Esta solução foi então adicionada, fora da caixa de luvas, à emulsão agitada de NP-9/solução 4/ciclo-hexano e a mistura resultante foi agitada durante 2 horas a 500 rpm. Uma aliquota de 100 ml de NaCl 1M foi então adicionada à suspensão, e a camada aquosa foi lavada e seca por congelação de acordo com o procedimento apresentado no exemplo 15.

Exemplo 23: Síntese de partículas de óxido mistoTiO₂/SiO₂ dopadas com orange II através do processo 1.

A solução 5 foi preparada misturando 0,05 f de Orange II com 20,0 ml de ácido nítrico concentrado (70%) e diluindo com água desmineralizada até um volume total de 100 ml. As concentrações de HNO₃ e Orange II na solução final eram de 2,22 M e 0,5 mg/ml, respectivamente.

Uma solução contendo 1,53 ml de etanol e 0,47 ml da solução 5 (EtOH:H₂O:HNO₃ razão molar = 1:1:10,04) foi adicionada gota a gota a uma mistura de TEOS (5,92 ml, 26,5 mmol) em etanol (1,53 ml) e a mistura resultante agitada num banho ultrassónico Palmer Modelo 8892 durante 15 minutos. Uma aliquota de tetra-isopropóxido de titânio (1,53 ml, 5,2 mmol) foi então adicionada e a mistura de alcóxido complexo foi sonicada durante 15 minutos adicionais e então refluxada durante quatro horas.

Uma amostra de 10 g de mooleato de sorbitano (23 mmol) foi misturada com 100 ml de querosene num balão cónico de 250 ml e agitou-se ca. 30 minutos com um agitador magnético, para assegurar uma dissolução completa do tensioactivo. Uma aliquota de 1,40 ml da solução 5 foi adicionada gota a gota à solução agitada, seguido de adição da mistura de alcóxido complexo. A amostra resultante foi agitada durante 110 minutos, originando microesferas de óxido TiO₂/SiO₂. O produto final foi filtrado, lavado com três aliquotas de 20 ml de querosene para remover

tensioactivo residual, secou-se durante 24 horas à temperatura ambiente e então secou-se durante a noite a 60°C. Uma micrografia SEM das microesferas resultantes é mostrada na Figura 22.

Deve ser apreciado que várias outras alterações e modificações podem ser feitas à forma de concretização descrita sem se sair do domínio do invento.

Lisboa, 28 de Julho de 2010

REIVINDICAÇÕES

1. Partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem um material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo das partículas e em que a porosidade, dimensão e turtuosidade dos poros de uma estrutura de matriz das partículas determina a velocidade de administração do material activo a partir das referidas partículas e em que as referidas partículas cerâmicas compreendem um óxido seleccionado do grupo constituído por sílica, zircónia, alumina e titânia.

2. Partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com a reivindicação 1, em que o referido material activo nas referidas partículas é incorporado dentro das referidas partículas e em que o material activo é substancialmente protegido da degradação até libertação do material activo a partir das partículas.

3. Partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com a reivindicação 1, em que as referidas partículas contêm menos de 2% em peso de tensioactivo.

4. Partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com a reivindicação 1, em que as referidas partículas cerâmicas compreendem sílica.

5. Partículas cerâmicas de libertação controlada de acordo com a reivindicação 1, em que as referidas partículas cerâmicas estão substancialmente monodispersas.

6. Um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a) preparação de uma solução de micelas inversa por mistura de um tensioactivo com um solvente apolar;

(b) preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e um material activo solúvel num solvente polar;

(c) preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução precursora;

(d) formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula e em que a porosidade, dimensão e tortuosidade dos poros de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de libertação do material activo da referida partícula, por condensação do precursor na emulsão.

7. O processo da reivindicação 6, em que o passo (b) compreende:

(b) preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor seleccionado do grupo constituído por um precursor de sílica, um precursor de alumina e um precursor de titânia, um catalisador, um agente de condensação e um material activo solúvel num solvente polar.

8. O processo da reivindicação 6, em que o passo (b) comprehende:

(b) preparação de uma solução precursora por dissolução de um gel precursor de sílica, um catalisador, um agente de condensação e um material activo solúvel num solvente polar.

9. O processo da reivindicação 6, em que o passo (d) comprehende:

(d) formação e envelhecimento de partículas cerâmicas de libertação controlada substancialmente monodispersas, em que cada uma das referidas partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula, a porosidade, dimensão e turtuosidade dos poros de uma estrutura de matriz das partículas determina a velocidade de administração do material activo a partir da referida partícula e o material activo nas referidas partículas está incorporado dentro das partículas e em que o material

activo é substancialmente protegido de degradação até à libertação do material activo a partir das partículas, por condensação do precursor em emulsão.

10. O processo da reivindicação 6 que compreende ainda:

(e) separação das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas da referida emulsão.

11. O processo da reivindicação 6 que compreende ainda:

(e) remoção do tensioactivo das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas.

12. Um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a') preparação de uma solução de micelas inversa misturando um tensioactivo com um solvente apolar e um primeiro material activo hidrofílico;

(b') preparação de uma solução precursora dissolvendo um gel precursor, um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um segundo material activo num solvente polar que é imiscível com o solvente apolar utilizado em (a');

(c') preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução precursora; e

(d') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula e em que a porosidade, dimensão e tortuosidade dos poros de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de libertação do material activo de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

13. O processo da reivindicação 12, em que o passo (b') comprehende:

(b') preparação de uma solução precursora por dissolução de um precursor de sílica gel, um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um segundo material activo solúvel num solvente polar que é imiscível com o solvente apolar em (a').

14. O processo da reivindicação 12, em que o passo (d') comprehende:

(d') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das partículas tem o material activo substancialmente homogenea-

mente disperso ao longo da partícula, a porosidade, dimensão e tortuosidade dos poros de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de libertação do material activo a partir da referida partícula e o material activo em cada uma das referidas partículas está incorporado dentro das partículas e em que o material activo está substancialmente protegido de degradação até libertação do material activo da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

15. O processo da reivindicação 14 que comprehende ainda:

(e') separação das referidas partículas de libertação controlada formadas e envelhecidas da referida emulsão.

16. O processo da reivindicação 15 que comprehende ainda:

(e') remoção do tensioactivo das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas.

17. Um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada:

(a'') preparação de uma solução precursora por mistura de um gel precursor, um material activo e, opcionalmente, um solvente;

(b'') preparação de uma solução de condensação por mistura de um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um solvente, sendo a referida solução de condensação substancialmente imiscível com a referida solução precursora;

(c'') combinação da solução precursora e da solução de condensação para formar uma mistura e preparação de uma emulsão por emulsificação espontânea da mistura na ausência de tensioactivo; e

(d'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula em que a porosidade, dimensão e tortuosidade do poro de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de administração do material activo de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

18. O processo da reivindicação 17, em que o passo (a'') comprehende:

(a'') preparação de uma solução precursora dissolvendo um precursor de sílica gel, um catalisador, um agente de condensação e, opcionalmente, um segundo material solúvel num solvente polar.

19. O processo da reivindicação 17, em que o passo (d'') compreende:

(d'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula, a porosidade, dimensão e tortuosidade do poro de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de administração do material activo de cada uma das referidas partículas, e o material activo de cada uma das referidas partículas está incorporado dentro das partículas em que o material activo está substancialmente protegido da degradação até libertação do material activo da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

20. O processo da reivindicação 19 que compreende ainda:

(e'') separação das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas da referida emulsão.

21. Um processo para preparar partículas cerâmicas de libertação controlada compreendendo:

(a'') preparação de um solução de micelas inversa misturando um tensioactivo com um solvente polar;

(b'') preparação de uma solução hidrofílica por dissolução de um catalisador, um agente de condensação e um material solúvel num solvente polar;

(c'') preparação de uma emulsão combinando a solução de micelas inversa e a solução hidrofílica;

(d'') adição do gel precursor à emulsão; e

(e'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma das referidas partículas possui o material substancialmente homogeneamente disperso ao longo das partículas e em que a porosidade, a dimensão e tortuosidade dos poros de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de libertação do material activo de cada uma das referidas partículas, por condensação do precursor na emulsão.

22. O processo da reivindicação 21, em que o passo (d'') comprehende

(d'') adição de um precursor de sílica gel à emulsão.

23. O processo da reivindicação 21, em que o passo (e'') comprehende

(e'') formação e envelhecimento das partículas cerâmicas de libertação controlada, em que cada uma

das referidas partículas tem o material activo substancialmente homogeneamente disperso ao longo da partícula, a porosidade, a dimensão e tortuosidade do poro de uma estrutura de matriz da partícula determina a velocidade de administração do material activo a partir de cada uma das referidas partículas e o material activo em cada uma das referidas partículas está incorporado dentro da referidas partículas e em que o material activo está substancialmente protegido de degradação até libertação do material activo da partícula, por condensação do precursor na emulsão.

24. O processo da reivindicação 21 que comprehende ainda:

(f'') separação das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas da referida emulsão.

25. O processo da reivindicação 21 que comprehende ainda:

(f'') remoção do tensioactivo das referidas partículas cerâmicas de libertação controlada formadas e envelhecidas

26. Partículas cerâmicas de libertação controlada preparadas através do processo de qualquer uma das reivindicações 6, 12, 17 ou 21.

27. O processo de qualquer uma das reivindicações 6, 12, 17 ou 21 compreendendo ainda:

separação das referidas partículas cerâmicas de liberação controlada formadas e envelhecidas da referida emulsão por adição de um sal iônico à emulsão com o que as partículas são dispersas numa solução resultante; e

secagem por congelação da referida solução, para formar um sólido em que as partículas cerâmicas não agregadas estão isoladas dentro de uma matriz do sal iônico.

28. Uma solução isotónica obtida por dispersão do sólido obtido pelo processo da reivindicação 27 em água.

Lisboa, 28 de Julho de 2010

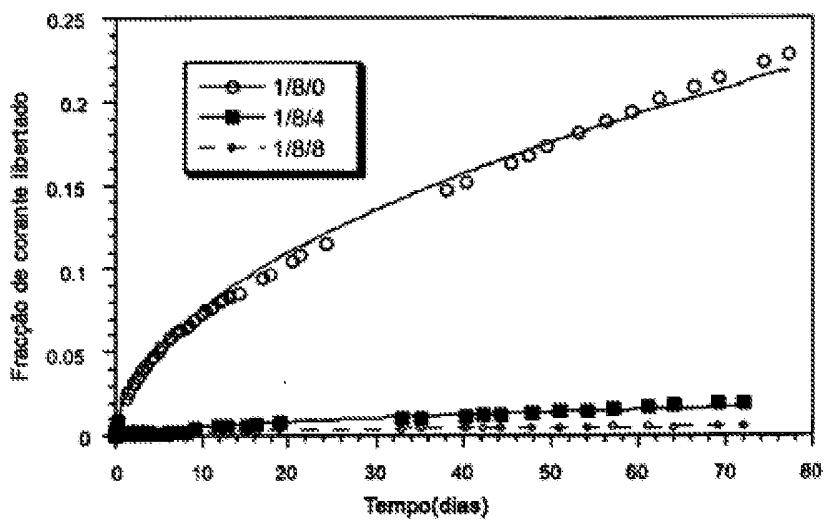


Figura 1.1: Influência de D na liberação dos geles sintetizados com W=8

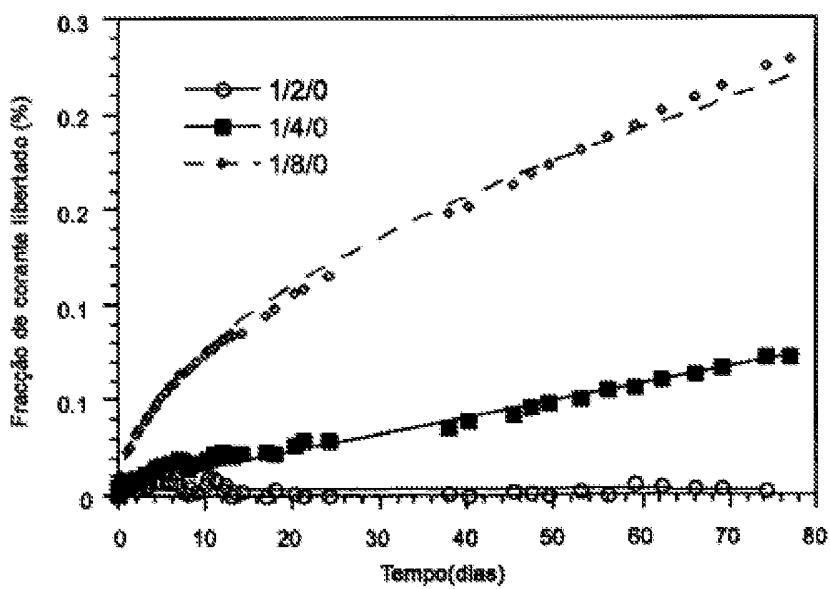


Figura 1.2: Influência de W na liberação dos geles sintetizados sem metanol (D=0)

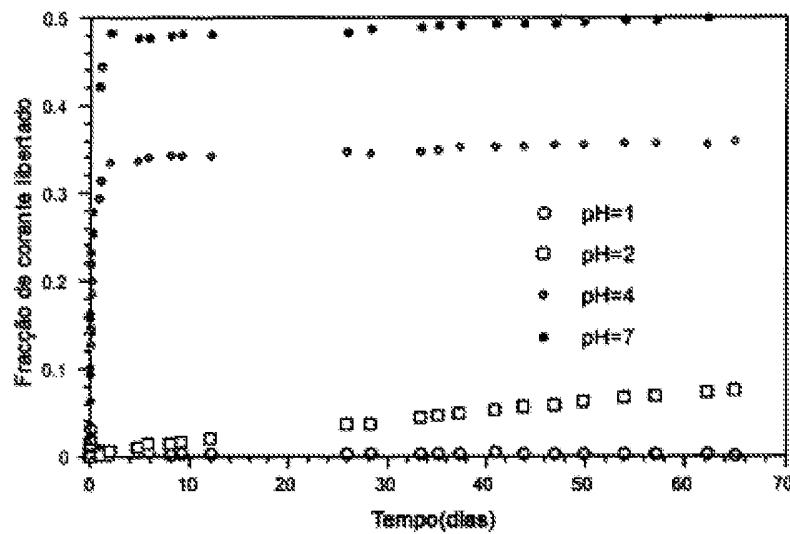


Figura 2.1: Influência do pH na libertação dos geles sintetizados com $W=4$ e $D=4$. Região ácida

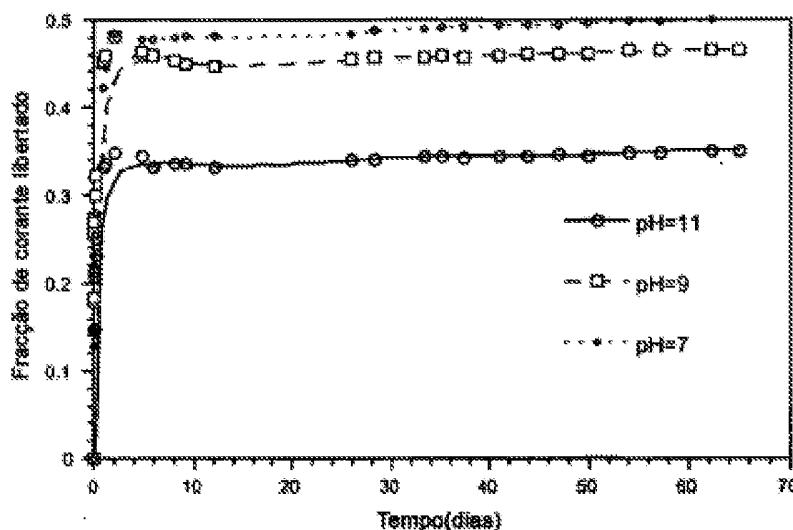


Figura 2.2: Influência do pH na libertação dos geles sintetizados com $W=4$ e $D=4$. Região básica

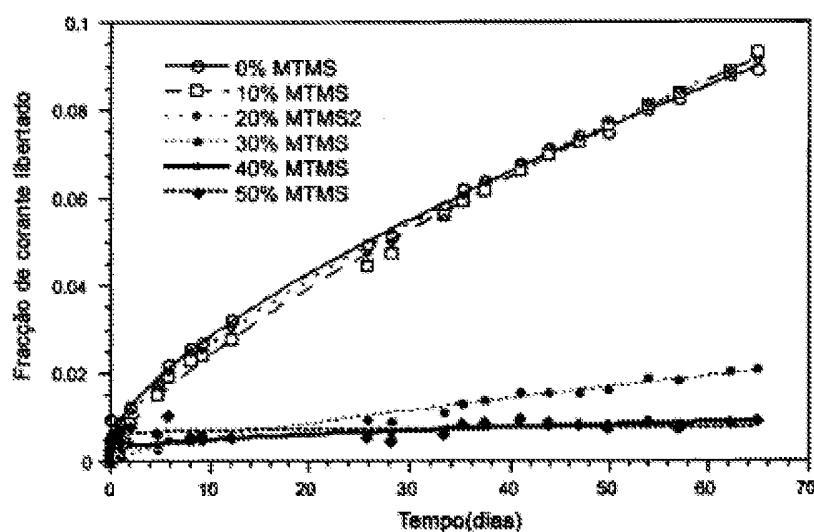


Figura 3: Influência da substituição do MTMS na velocidade de libertação

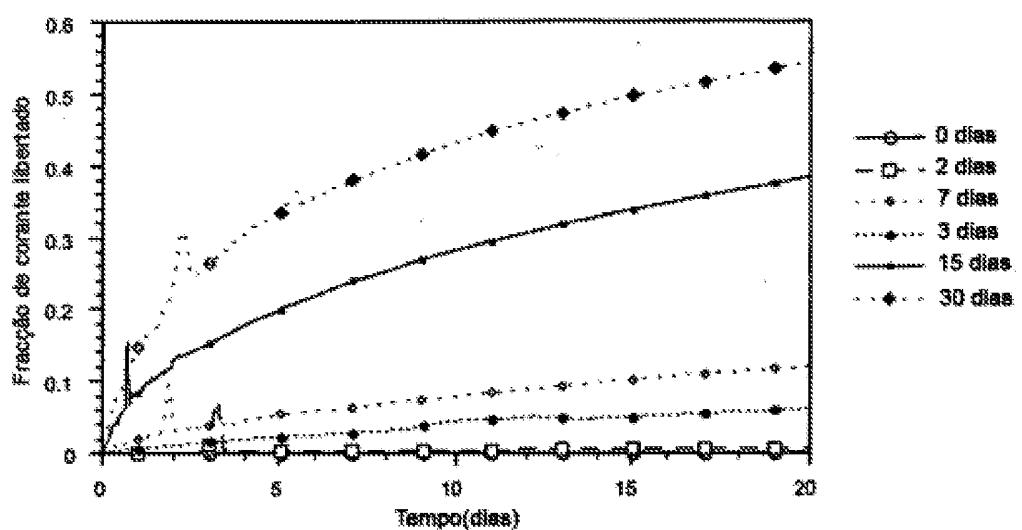


Figura 4: Influência do tempo de sinerese na libertação de Orange II.

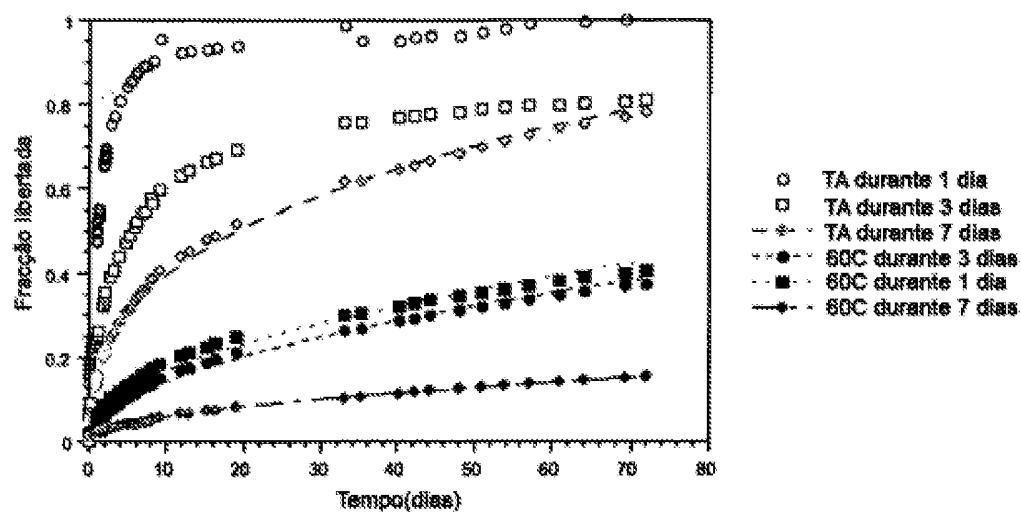


Figura 5: Influênci a da secagem na libertação de um gel sintetizado com W=4 e D=0.

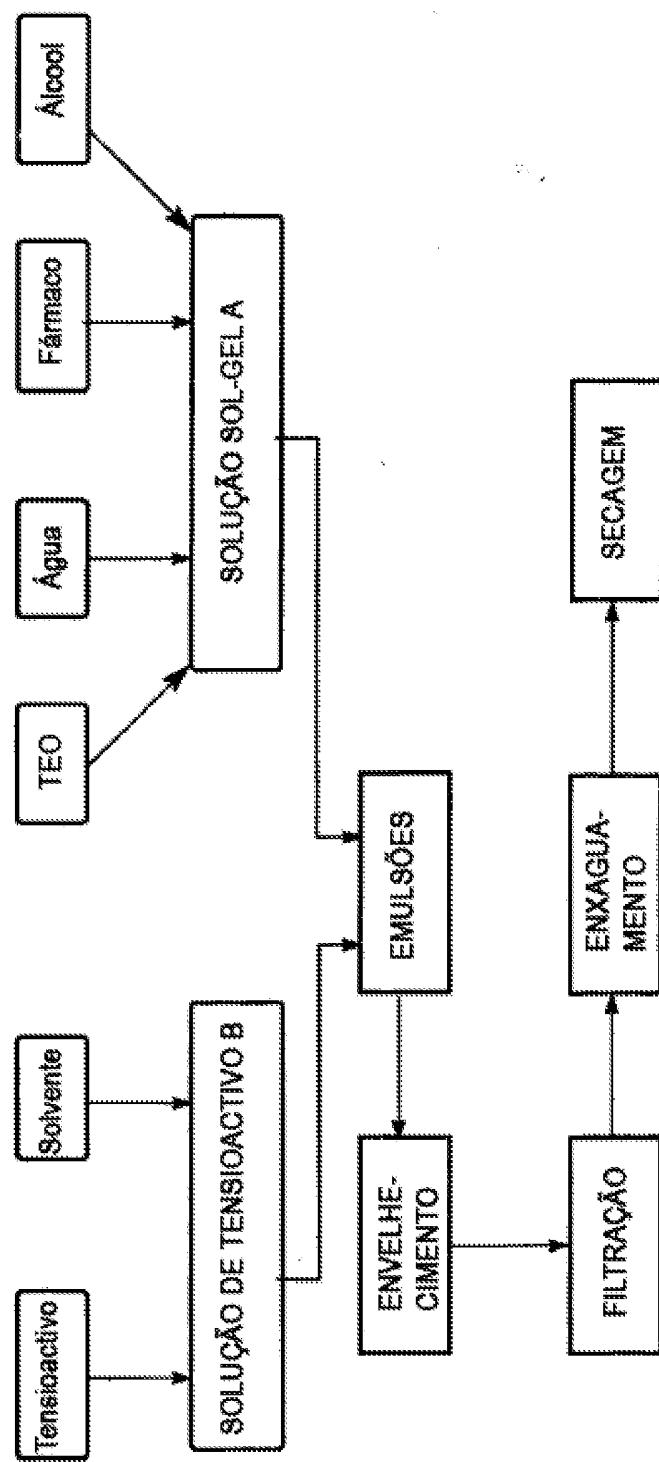


Figura 6

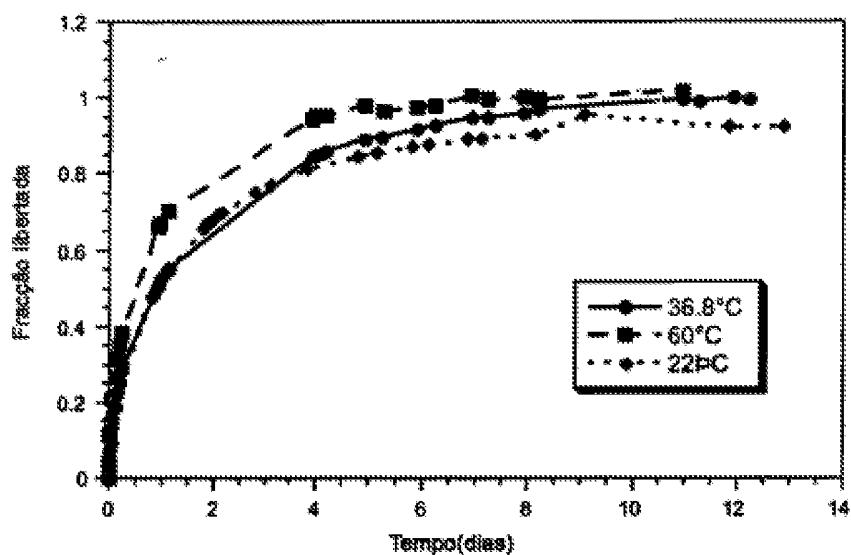


Figura 7: Influência da temperatura do meio de libertação na velocidade de libertação.

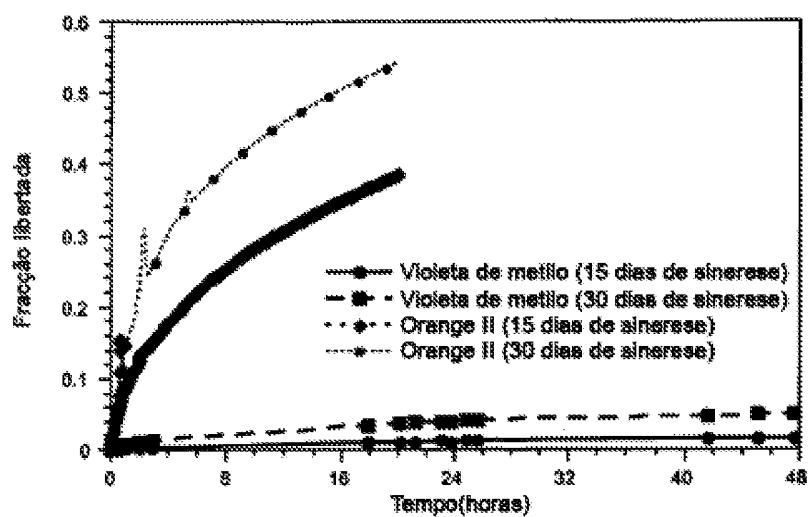


Figura 8: Comparação da libertação dos geles contendo Orange II e violeta de metilo.

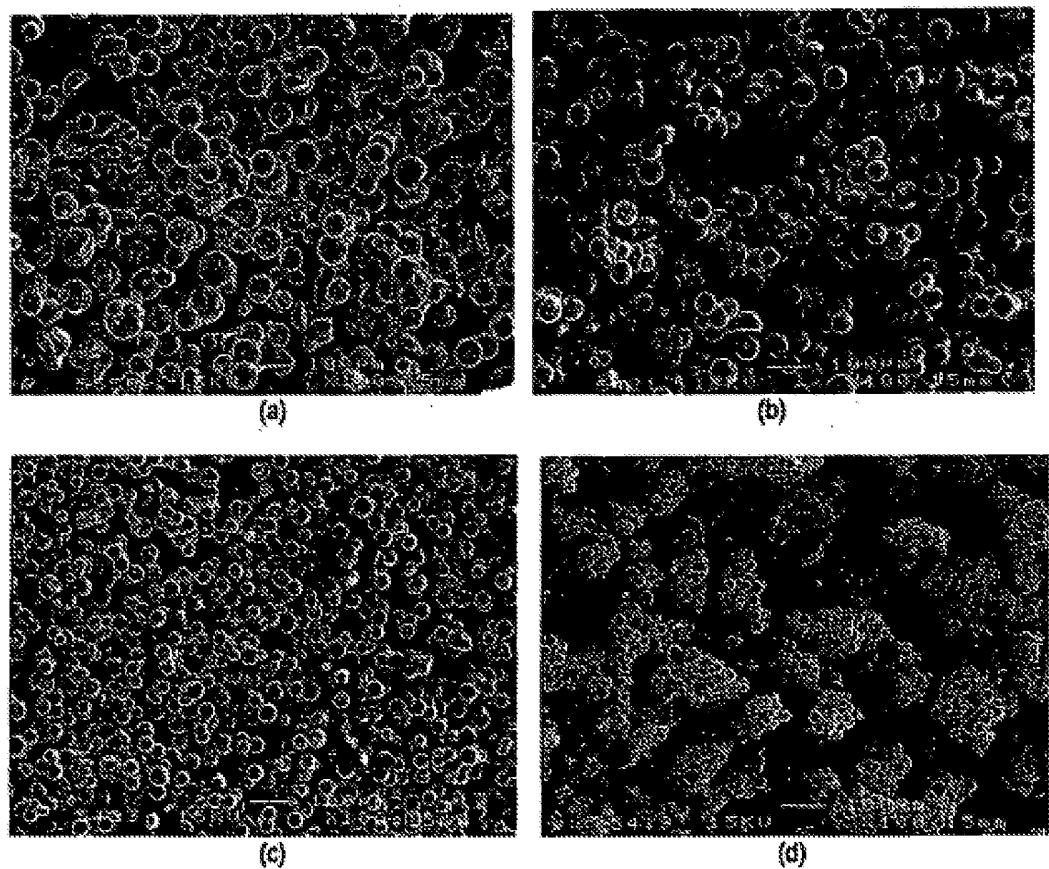


Figura 9: Microesferas sintetizadas utilizando a) heptano, b) octano, c) dodecano e d) ciclo-hexano.

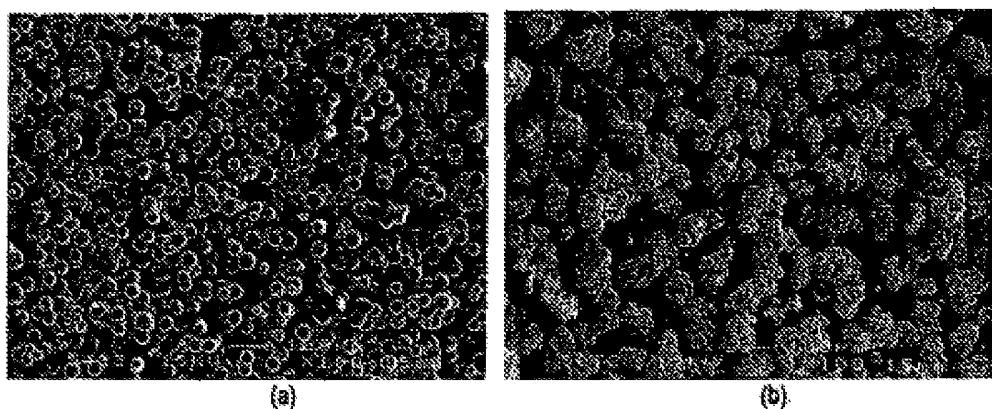


Figura 10: Influência do comprimento da cadeia do tensioactivo na dimensão das microesferas sintetizadas em dodecano. a) monooleato de sorbitano e b) monolaurato de sorbitano.

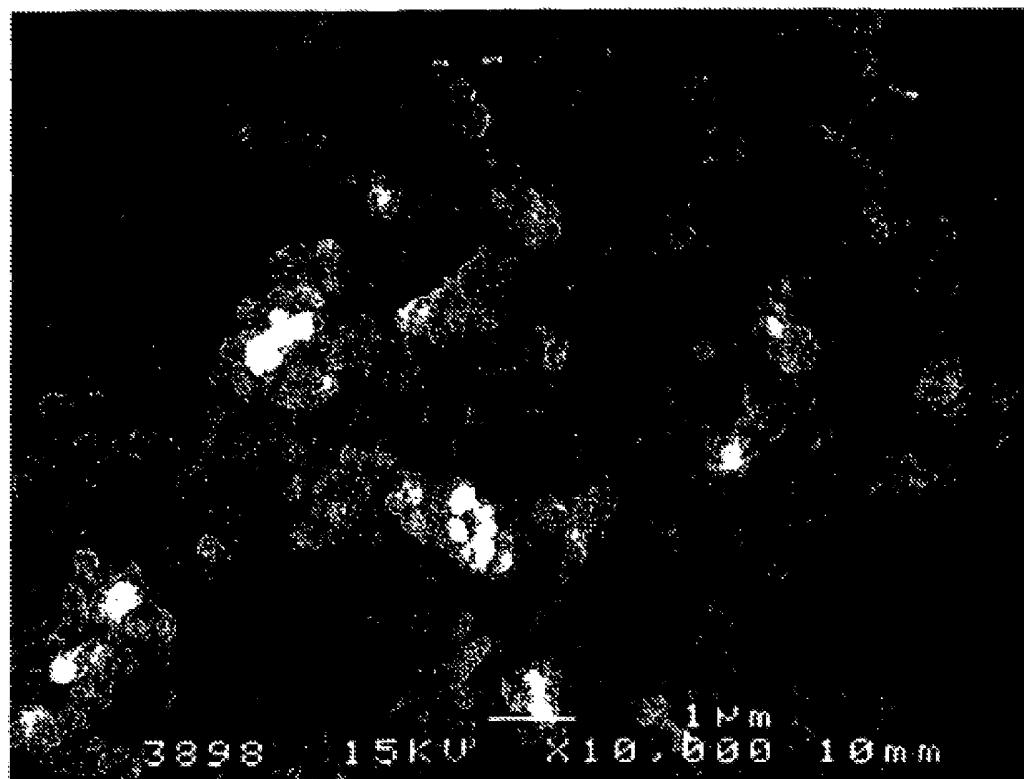


Figura 11: Micrografia SEM de nanoesferas sintetizadas utilizando uma emulsão de AOT/ciclo-hexano.

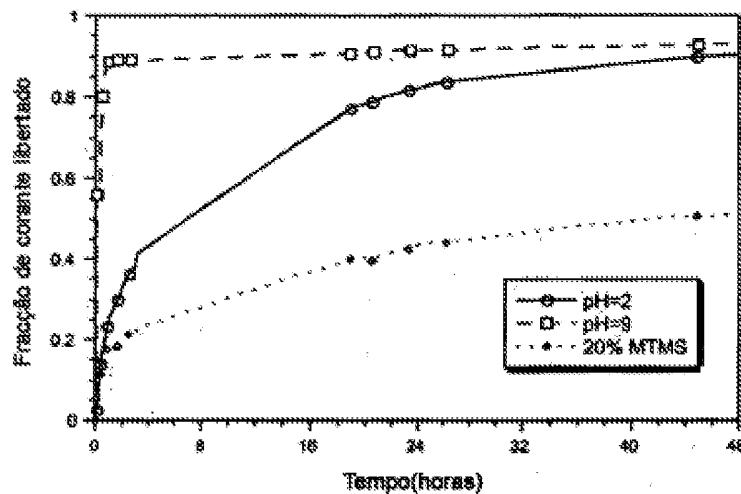


Figura 12.1: Influência da química sol-gel na velocidadde de libertação das microesferas.

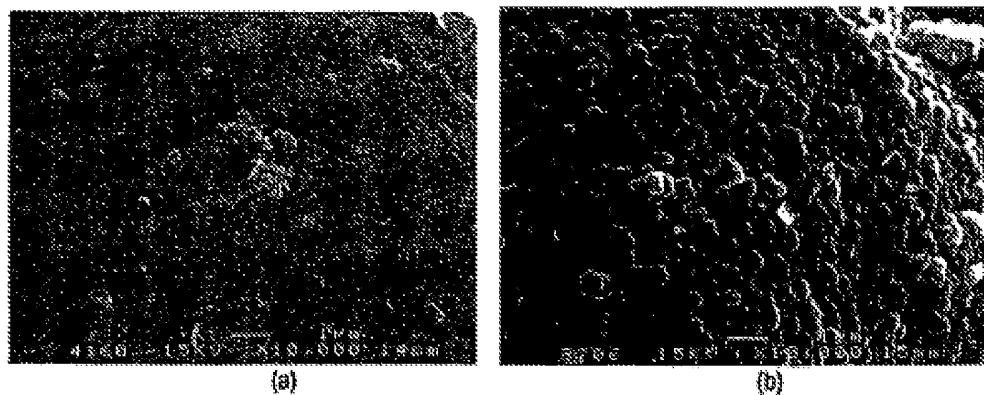


Figura 12-2: Micrografias SEM da superfície das microesferas sintetizadas das soluções sol-gel a (a) pH=2 e (b) pH=9.

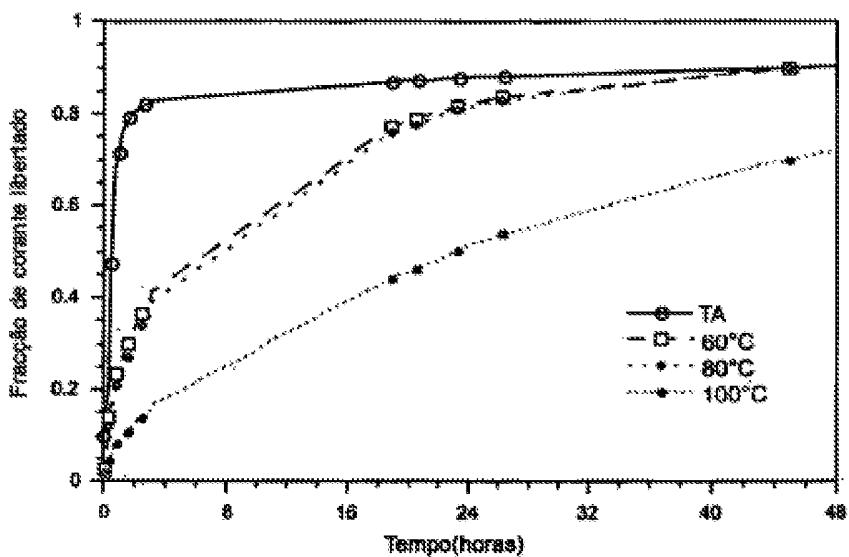


Figura 13: Influência da temperatura de secagem das microesferas na sua cinética de liberação.



Figura 14: Micrografia TEM que mostra a precipitação de colóides de platina no gel derivado de TMOS envelhecido contendo cisplatina.

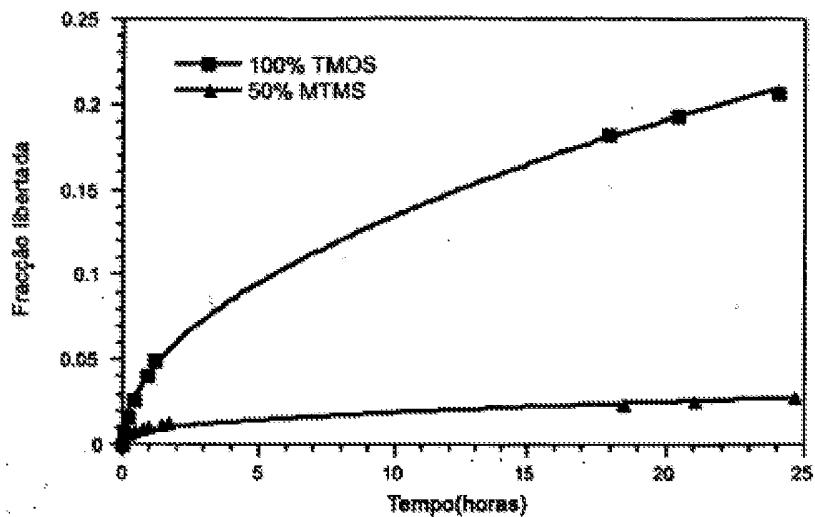


Figura 15-1: Influência da incorporação de MTMS na velocidade de libertação da ciclo-heximida.

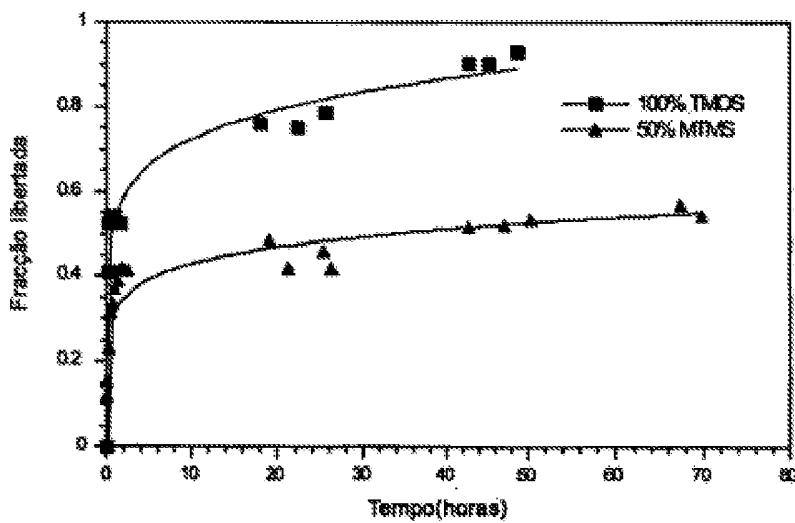
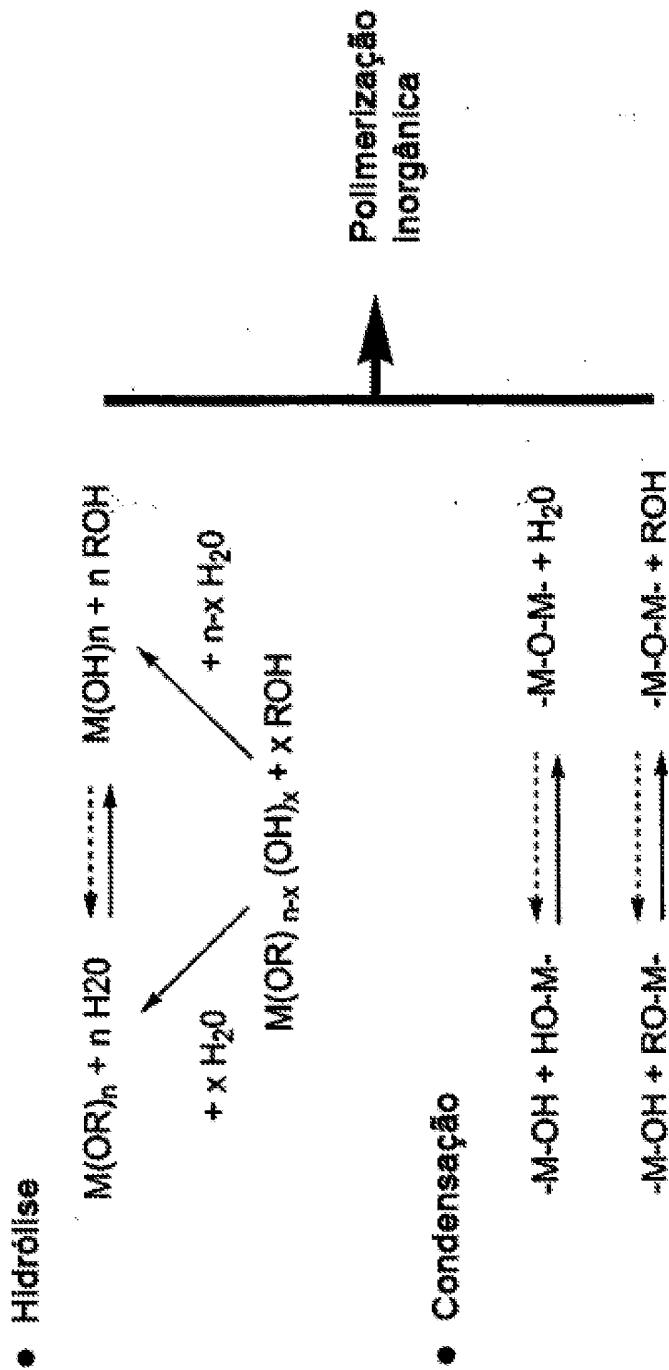


Figura 15-2: Influência da incorporação de MTMS na velocidade de libertação da cisplatina.

**Figura 16**

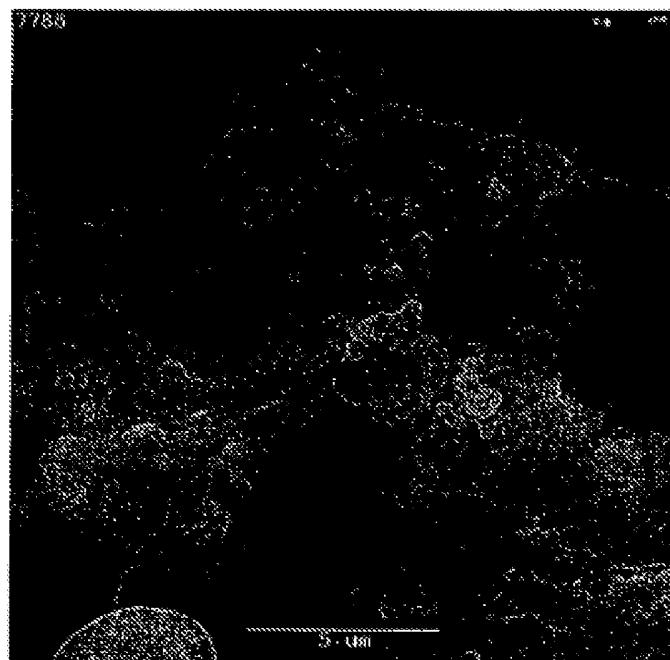


Figura 17-1: Micrografias SEM de nanopartículas dopadas com Cu secas por congelação encerradas numa ganga de NaCl.

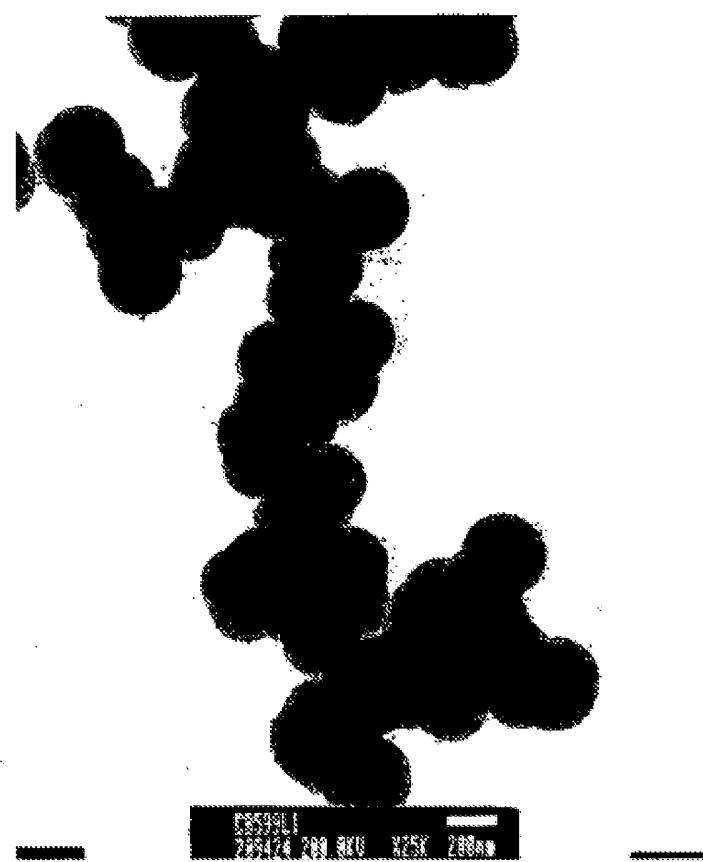


Figura 17-2: Micrografia TEM da suspensão dialisada.

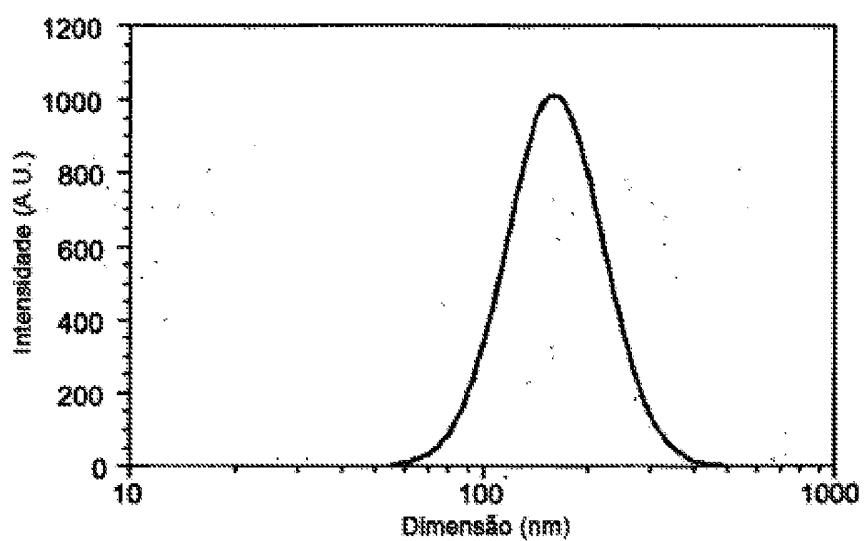


Figura 17-3: Distribuição da dimensão das partículas medida por espectroscopia de correlação de fotões (PCS) do pó seco por congelação redisperso em água.

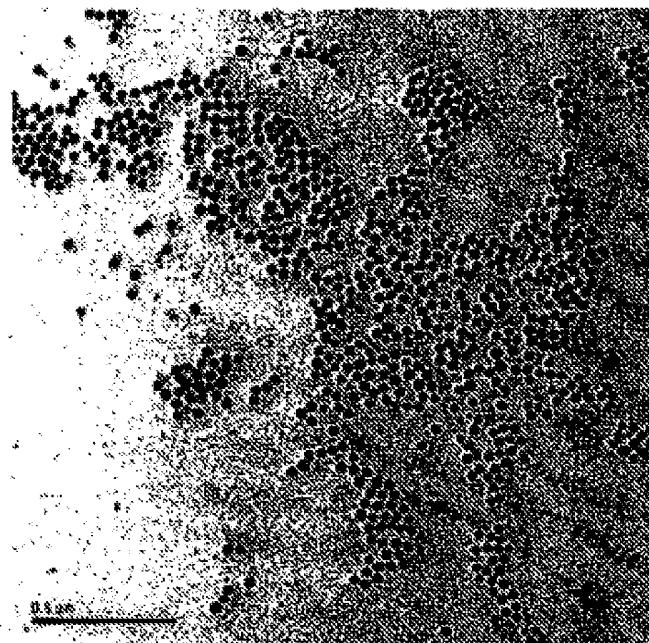


Figura 18-1: TEM das partículas sintetizadas a partir de uma emulsão de NP9/ciclo-hexano.

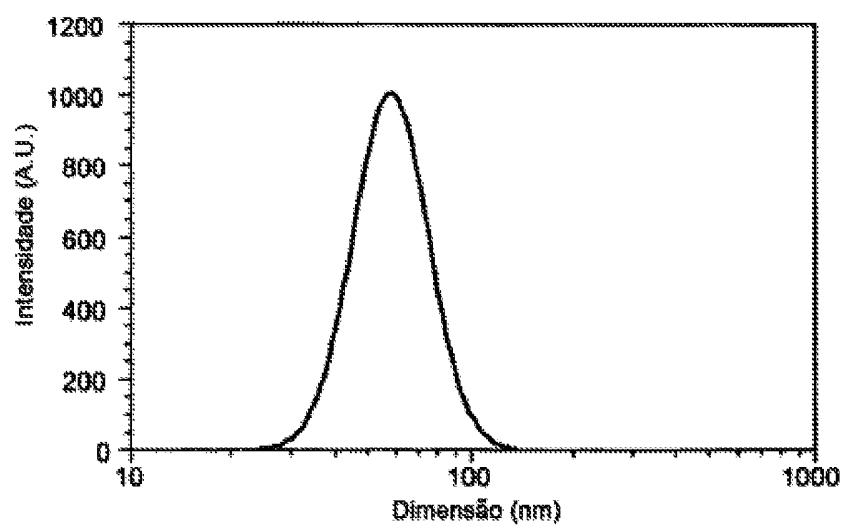


Figura 18-2: Distribuição da dimensão das partículas medida por espectroscopia de correlação de fotões (PCS) de partículas sintetizadas a partir de uma emulsão de NP9/ciclo-hexano.

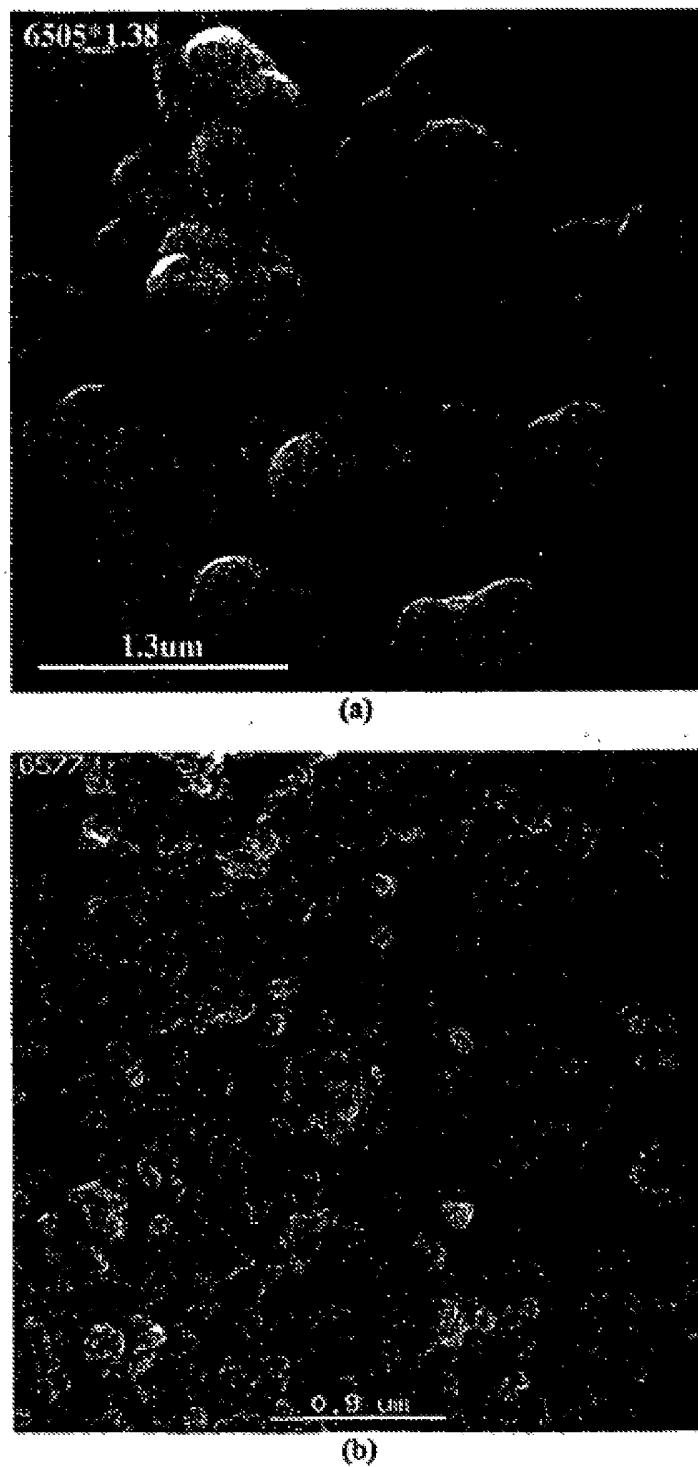


Figura 19: Micrografias SEM de partículas dopadas com Cu sintetizadas com (a) S=2 e (b) s=10.

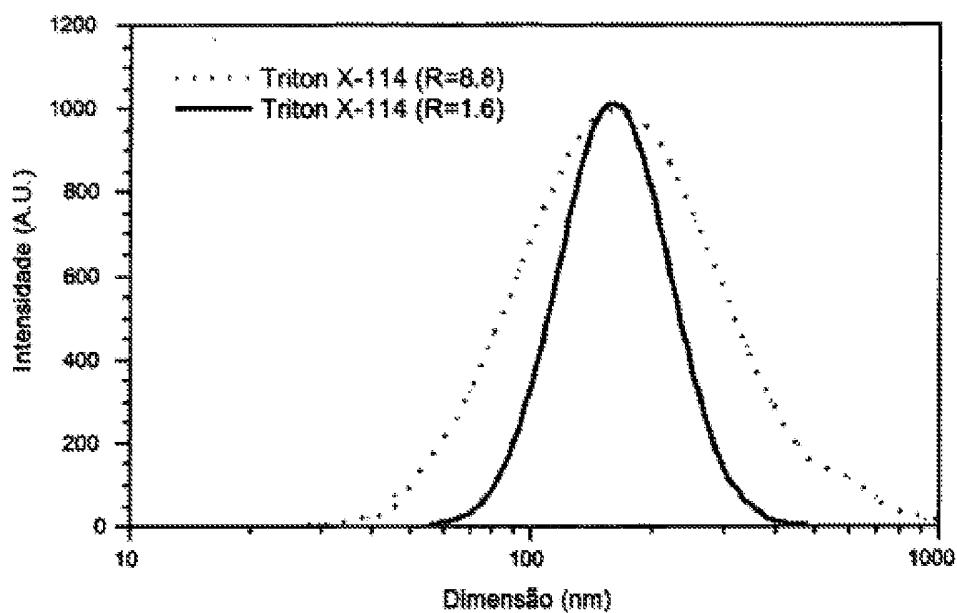


Figura 20: Distribuição da dimensão das partículas medida por PCS das partículas sintetizadas com W=88 e W=16.



Figura 21: SEM de partículas sintetizadas por emulsificação espontânea (processo 3).

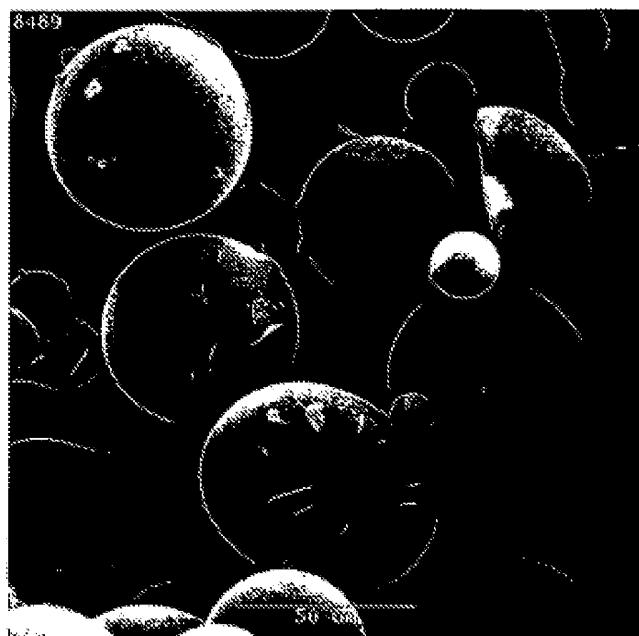


Figura 22: Micrografias SEM de partículas de óxido misto contendo Orange II e sintetizadas utilizando o processo 1

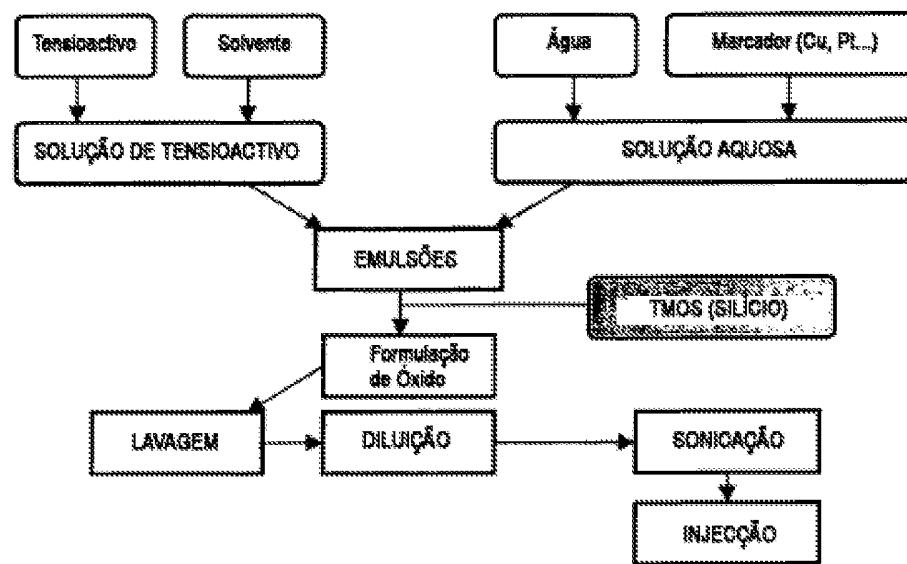


Figura 23: Diagrama de blocos que mostra um processo 4 preferido do invento.

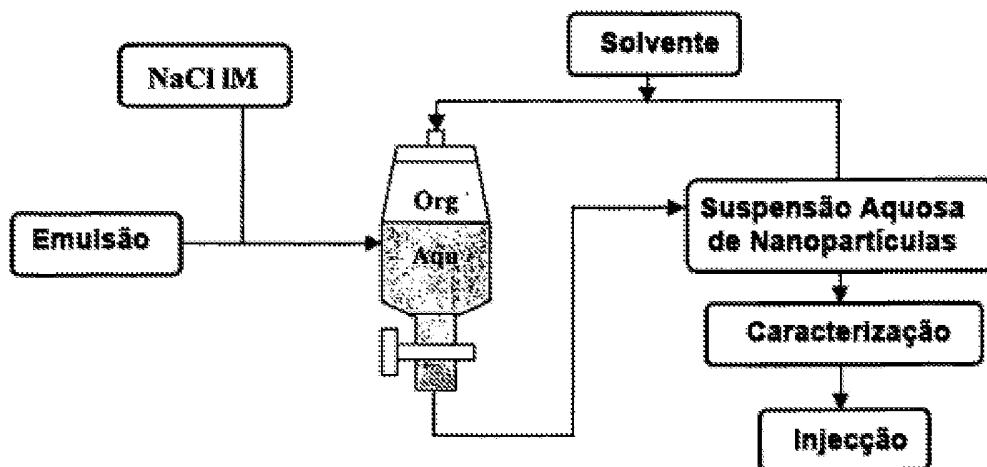


Figura 24: Diagrama de blocos mostrando um procedimento de lavagem preferido em relação ao processo 4 do invento.

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte técnica do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- * US 5591453 A
- * GB 1590574 A
- * WO 9745367 A
- * WO 0050349 A
- * US 4952402 A
- * US 4474752 A
- * US 5953004 A
- * US 5762937 A
- * US 5550180 A
- * US 5496533 A
- * US 5736120 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- * Polymeric delivery systems, properties and applications. I.C. Jacobs ; N. S. Mason. Polymer Delivery Systems Concepts. ACS Symposium. 520, 1993
- * K. Tsuru et al. J. Material Sci. Mater. Medicine, 1997, 8
- * M. F. Cox ; Hansen/Gardner Publications, Inc. Detergents and Cleaners: A Handbook for Cleaners. 1994, 43-50
- * D. Avnir et al. Chemistry of Materials, 1994, vol. 6, 1805-1814
- * Liposomes. Drug Carriers in Biology and Medicine. Academic Press, 1978, 287-341
- * F. Carli. La Chimica & L'industria, 1993, 404-438
- * L. Brannon-Peppas et al. Polymer News, vol. 22, 318-318
- * A. V. Kabanov ; V. Y. Leikarov. J. Controlled Release, 1994, vol. 26, 15-35
- * Pharmacology and Drug Information for Nurses. Society of Hospital Pharmacists of Australia. W. B. Saunders, Harcourt Brace Jovanovich, Publishers, 1989
- * I. K. M. Morton ; J. Halliday ; J. M. Hall ; A. Fox. antibiotics: The Comprehensive Guide. Consultants, Bloomsbury Publishing Limited, 1999
- * Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company, 1999
- * Kirk-Othmer. Concise Encyclopedia of Chemical Technology. John Wiley & Sons, Inc, 1965
- * M. Gayen. The Australian guide To Prescription Drugs. The Watermark Press, 1991