



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112014027296-4 B1



(22) Data do Depósito: 03/05/2013

(45) Data de Concessão: 13/09/2022

(54) Título: NANOPARTÍCULAS FARMACÊUTICAS MOSTRANDO TRANSPORTE MUCOSAL MELHORADO

(51) Int.Cl.: A61K 9/00; A61K 47/26; A61K 47/34; A61K 9/10; A61K 31/56.

(30) Prioridade Unionista: 03/05/2012 US 61/642,261; 03/05/2012 US 61/642,313; 14/03/2013 US 61/784,701; 18/12/2012 US 61/738,949.

(73) Titular(es): KALA PHARMACEUTICALS, INC..

(72) Inventor(es): ALEXEY POPOV; HONGMING CHEN; ELIZABETH M. ENLOW.

(86) Pedido PCT: PCT US2013039540 de 03/05/2013

(87) Publicação PCT: WO 2013/166436 de 07/11/2013

(85) Data do Início da Fase Nacional: 31/10/2014

(57) Resumo: NANOPARTÍCULAS FARMACÊUTICAS MOSTRANDO TRANSPORTE MUCOSAL MELHORADO As partículas, as composições e os métodos que auxiliam o transporte de partículas no muco são fornecidos. Em algumas modalidades, as composições e os métodos podem envolver a modificação dos revestimentos de superfície das partículas, tais como partículas de agentes farmacêuticos que têm uma baixa solubilidade aquosa. A composição farmacêutica incluindo tais partículas é bem adequada para aplicações oftálmicas, e pode ser utilizada para agentes farmacêuticos de distribuição para a parte frontal do olho e/ou a parte posterior do olho.

**NANOPARTÍCULAS FARMACÊUTICAS MOSTRANDO TRANSPORTE MUCOSAL
MELHORADO**

CAMPO DA INVENÇÃO

CAMPO TÉCNICO

[001] A presente invenção, geralmente, refere-se às partículas, composições e métodos que auxiliam no transporte de partículas no muco. As partículas, composições e métodos podem ser usados em aplicações oftálmicas e/ou outras.

Fundamentos da Invenção

[002] A camada de muco presente em vários pontos da entrada no corpo, incluindo os olhos, nariz, pulmões, trato gastrointestinal e trato reprodutivo feminino, é naturalmente adesiva e serve para proteger o corpo contra patógenos, alérgenos e detritos por eficazmente reter e rapidamente remover estes através da retenção do muco. Para distribuição eficaz de partículas de imagem, partículas de diagnóstico ou partículas de terapêuticos através das membranas mucosas, as partículas devem ser capazes de penetrar facilmente na camada de muco para evitar a adesão do muco e rápida liberação do muco. As partículas (incluindo as micropartículas e nanopartículas) que incorporam agentes farmacêuticos são particularmente úteis para aplicações oftálmicas. No entanto, muitas vezes é difícil para as partículas administradas serem distribuídas a um tecido do olho em quantidades eficazes devido à rápida liberação e/ou outras razões. Por conseguinte, novos métodos e composições para a administração (por exemplo, aplicação tópica ou injeção direta) de agentes farmacêuticos para o olho seria benéfico.

Sumário da Invenção

[003] A presente descrição, geralmente, refere-se às partículas, composições e métodos que auxiliam no transporte de partículas no muco, especialmente partículas, composições e métodos para aplicações oftálmicas e/ou outras.

[004] Tal como descrito em mais detalhes abaixo, em algumas modalidades, as composições compreendem uma pluralidade de partículas que incluem um corticosteróide, tais como etabonato de loteprednol (LE) para o tratamento de uma doença ou condição do olho. As partículas incluem um agente de alteração de superfície que reduz a aderência das partículas ao muco e/ou facilita a penetração das partículas através do muco fisiológico. Essas composições são vantajosas sobre as formulações comercializadas, tais como Lotemax® ou Alrex®, como as composições aqui descritas são mais facilmente capazes de penetrar a camada de muco de um tecido ocular para evitar ou minimizar a adesão do muco e/ou rápida liberação do muco. Portanto, as composições podem ser mais eficazmente distribuídas e podem ser retidas mais tempo na emissão do alvo. Como resultado, as composições aqui descritas podem ser administradas em uma dose mais baixa e/ou com menor frequência do que as formulações comercializadas para alcançar a exposição similar ou superior. Além disso, a dose relativamente baixa e/ou pouco frequente das composições aqui descritas pode resultar em efeitos colaterais menores ou menos severos, um perfil de toxicidade mais desejável, e/ou adesão melhorada do paciente.

[005] Em algumas modalidades, as composições aqui descritas podem compreender uma pluralidade de partículas que incluem um inibidor de receptor de quinase

tirosina (RTK), tal como o sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, e axitinibe para o tratamento de uma doença dos olhos ou condição. As composições que incluem tais partículas também são fornecidas, incluindo composições que podem ser administradas topicamente ao olho. Por razões aqui descritas, tais composições podem ter certas vantagens sobre as formulações convencionais (por exemplo, uma suspensão aquosa de tais agentes farmacêuticos).

[006] Em certas modalidades, as composições aqui descritas podem compreender uma pluralidade de partículas que incluem um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE), tais como um sal de metal divalente ou trivalente de bromofenaco (por exemplo, bromfenaco de cálcio), diclofenaco (por exemplo, o ácido livre de diclofenaco ou um sal de metal divalente ou trivalente deste), ou ceterolaco (por exemplo, o ácido livre de ceterolaco ou um sal de metal divalente ou trivalente deste), para o tratamento de uma doença ou condição do olho. As composições que incluem tais partículas também são fornecidas, incluindo composições que podem ser administradas topicamente ao olho. Por razões aqui descritas, tais composições podem ter vantagens sobre as formulações convencionais (por exemplo, uma solução aquosa do agente farmacêutico correspondente).

[007] Em um conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para administração a um olho é fornecida. A composição farmacêutica compreende uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula de núcleo compreendendo etabonato de loteprednol, em que o etabonato de loteprednol constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula de núcleo, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração

de superfície em torno da partícula do núcleo. Os um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais dos agentes de alteração de superfície está presente sobre a superfície externa da partícula de núcleo em uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão média menor em corte transversal de menos do que cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[008] Em outro conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para administração tópica a um olho é fornecida. A composição farmacêutica compreende uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula de núcleo que compreende o etabonato de loteprednol, em que o etabonato de loteprednol constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula do núcleo, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração de superfície, em que o um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem, pelo menos, um de um

poloxâmero, um álcool poli(vinílico), ou um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes sobre a superfície externa da partícula do núcleo com uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão de corte transversal menor média inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[009] Em outro conjunto de modalidades, uma série de métodos é fornecida. Em uma modalidade, um método para o tratamento de inflamação, degeneração macular, edema macular, uveíte, olho seco, e/ou outro distúrbio em um olho de um paciente é fornecido. O método compreende a administração a um olho do paciente, uma composição farmacêutica compreendendo uma pluralidade de partículas revestidas. A pluralidade de partículas revestidas compreende uma partícula de núcleo que compreende o etabonato de loteprednol, em que o etabonato de loteprednol constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula de núcleo, um revestimento que compreende um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula de núcleo. O um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendente no esqueleto do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1

kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes sobre a superfície externa da partícula de núcleo com uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão média em corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[010] Em outro conjunto de modalidades, um método para o tratamento de inflamação, degeneração macular, edema macular, uveíte, olho seco, e/ou outro distúrbio em um olho de um paciente é fornecido. O método envolve a administração a um olho do paciente, uma composição farmacêutica compreendendo uma pluralidade de partículas revestidas compreendendo uma partícula de núcleo que compreende etilcarbonato de loteprednol, em que o etabonato de loteprednol constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula do núcleo, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração de superfície, em que o um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem, pelo menos, um de um poloxâmero, álcool poli(vinílico), ou um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes sobre a superfície externa da partícula do núcleo em uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas

têm uma dimensão média de corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[011] Em outro conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para administração a um olho é fornecida. A composição farmacêutica inclui uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula do núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal deste. O agente farmacêutico ou sal do mesmo constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula de núcleo, e o agente farmacêutico ou um sal deste compreende um inibidor do receptor de tirosina quinase (RTK). A pluralidade de partículas revestidas também inclui um revestimento que compreende um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo, em que os um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes sobre a superfície externa da partícula do núcleo com uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de

0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão média corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[012] Em outro conjunto de modalidades, um método para o tratamento de degeneração macular, edema macular e/ou outro distúrbio em um olho de um paciente é fornecido. O método envolve a administração a um olho do paciente, uma composição farmacêutica compreendendo uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula do núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal deste, em que o agente farmacêutico ou sal deste constitui, pelo menos, cerca de 80% em peso da partícula do núcleo, e em que o agente farmacêutico ou sal deste compreende um inibidor do receptor de tirosina quinase (RTK), e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo. Os um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um dos seguintes:

a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície está presente sobre a superfície externa da partícula do núcleo com uma

densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001 a cerca de 5% em peso. A pluralidade das partículas revestidas têm uma dimensão média de corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[013] Em outro conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para administração a um olho é fornecida. A composição farmacêutica compreende uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula do núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal deste, em que o agente farmacêutico ou sal deste constitui, pelo menos, cerca de 80% em peso da partícula do núcleo, e em que o agente farmacêutico ou um sal deste compreende bromofenaco de cálcio, ácido livre de diclofenaco, ou ácido livre de ceterolaco, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo. O um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes

sobre a superfície externa da partícula do núcleo com uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². Um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão média de corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[014] Em outro conjunto de modalidades, um método para o tratamento de inflamação, degeneração macular, edema macular, uveíte, olho seco, glaucoma, e/ou outro distúrbio em um olho de um paciente é fornecido. O método envolve a administração a um olho do paciente, uma composição farmacêutica que compreende uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula de núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal deste, em que o agente farmacêutico ou sal deste constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula de núcleo, e em que o agente farmacêutico ou um sal deste compreende bromfenaco cálcio, ácido livre de diclofenaco ou ácido livre de cetorolaco. A pluralidade de partículas revestidas também inclui um revestimento que compreende um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula de núcleo, em que os um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular

de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes sobre a superfície externa da partícula do núcleo com uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão média de corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[015] Em outro conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para administração a um olho é fornecida. A composição farmacêutica compreende uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula do núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal deste selecionado a partir do grupo que consiste em um corticosteróide, um inibidor de receptor de tirosina quinase (RTK), um inibidor de ciclo-oxigenase (COX), um inibidor da angiogênese, um análogo de prostaglandina, um AINE, um beta bloqueador, e um inibidor da anidrase carbônica. A pluralidade das partículas revestidas também inclui um revestimento que compreende um agente de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo, em que os um ou mais agentes superficiais que alteram compreende pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca

de 15% em peso do copolímero em tribloco, em que o bloco hidrofóbico associa com a superfície da partícula de núcleo, e em que o bloco hidrofílico está presente na superfície da partícula revestida e rende a partícula hidrofílica, ou b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes sobre a superfície externa da partícula do núcleo com uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de alteração de superfície estão presentes na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

[016] Em outro conjunto de modalidades, um método para tratar, diagnosticar, prevenir, ou gerir uma condição ocular em um sujeito é fornecido. O método envolve a administração de uma composição a um olho de um sujeito, em que a composição compreende uma pluralidade de partículas revestidas, as partículas revestidas compreendendo uma partícula do núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal desta selecionada a partir do grupo que consiste em um corticosteróide, um inibidor de receptor de tirosina quinase (RTK), um inibidor de ciclo-oxigenase (COX), um inibidor da angiogênese, um análogo de prostaglandina, um AINE, um bloqueador beta, e um inibidor da anidrase carbônica, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo. Os um ou mais agentes de alteração de

superfície compreendem pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, em que o bloco hidrofóbico associa com a superfície da partícula de núcleo, e em que o bloco hidrofílico está presente na superfície da partícula revestida e rende a partícula hidrofílica, ou b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O método envolve a distribuição do agente farmacêutico a um tecido do olho do sujeito.

[017] Em outro conjunto de modalidades, um método de melhorar a biodisponibilidade ocular de um agente farmacêutico em um sujeito é fornecido. O método envolve a administração de uma composição a um olho do sujeito, em que a composição compreende uma pluralidade de partículas revestidas. As partículas revestidas compreendem uma partícula do núcleo que compreende um agente farmacêutico ou um sal desta selecionada a partir do grupo que consiste em um corticosteróide, um inibidor de receptor de tirosina quinase (RTK), um inibidor de ciclo-oxigenase (COX), um inibidor da angiogênese, um análogo da prostaglandina, um AINE, um bloqueador beta, e um inibidor da anidrase carbônica, e um revestimento que compreende um agente de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo. O revestimento sobre a partícula de núcleo está presente em uma quantidade suficiente para melhorar a

biodisponibilidade ocular do agente farmacêutico quando administrado na composição, em comparação com a biodisponibilidade ocular do agente farmacêutico, quando administrado como uma partícula de núcleo sem o revestimento.

[018] Em outro conjunto de modalidades, é proporcionado um método para melhorar a concentração de um agente farmacêutico em um tecido de um sujeito. O método envolve a administração de uma composição a um olho do sujeito, em que a composição compreende uma pluralidade de partículas revestidas. As partículas revestidas compreendem uma partícula de núcleo que compreende o agente farmacêutico ou um sal deste, em que o agente farmacêutico é selecionado a partir do grupo consistindo em um corticosteróide, um inibidor de receptor de tirosina quinase (RTK), um inibidor de ciclo-oxigenase (COX), um inibidor da angiogênese, um análogo de prostaglandina, um AINE, um bloqueador beta, e um inibidor da anidrase carbônica, e um revestimento que compreende um agente de alteração de superfície em torno da partícula de núcleo. O tecido é selecionado a partir do grupo que consiste em uma retina, uma mácula, uma esclerótica, ou uma coróide. O revestimento sobre a partícula de núcleo está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a concentração do agente farmacêutico de pelo menos 10% no tecido, quando administrado na composição, em comparação com a concentração do agente farmacêutico no tecido quando administrado como um núcleo partícula sem o revestimento.

[019] Em outro conjunto de modalidades, um método de tratamento de uma condição ocular em um sujeito por administração repetida de uma composição farmacêutica é proporcionado. O método envolve

a administração de duas ou mais doses de uma composição farmacêutica compreendendo o etabonato de loteprednol para um olho de um sujeito, em que o período entre doses consecutivas é, pelo menos cerca de 4 horas, pelo menos cerca de 6 horas, pelo menos cerca de 8 horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 36 horas, ou pelo menos cerca de 48 horas, em que a quantidade de etabonato de loteprednol distribuída a um tecido de um olho é eficaz para tratar uma condição ocular no sujeito.

[020] Em outro conjunto de modalidades, um método de tratamento em uma condição ocular em um sujeito por administração repetida de uma composição farmacêutica é fornecido. O método envolve a administração de duas ou mais doses de uma composição farmacêutica compreendendo um ou mais agentes farmacêuticos a um olho de um sujeito, em que o período entre doses consecutivas é pelo menos cerca de 4 horas, pelo menos cerca de 6 horas, pelo menos cerca de 8 horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 36 horas, ou pelo menos cerca de 48 horas. O um ou mais agentes farmacêuticos é selecionado a partir do grupo que consiste em etabonato de loteprednol, sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, axitinibe, bromfenaco de cálcio, ácido livre de diclofenaco, ácido livre de cetorolaco e uma combinação destes. A quantidade do agente farmacêutico distribuída em um tecido de um olho é eficaz para tratar uma condição ocular no sujeito.

[021] Em outro conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para o tratamento de um distúrbio ocular anterior, por administração a um olho é fornecida. A composição farmacêutica compreende uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo uma partícula do núcleo que compreende um corticosteróide, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração

de superfície em torno da partícula do núcleo. O um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um de: a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. A pluralidade de partículas revestidas têm uma dimensão média de corte transversal menor inferior a cerca de 1 micron. O revestimento sobre a partícula de núcleo está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a concentração do corticosteróide por pelo menos 50% em um componente anterior do olho selecionado a partir do grupo consistindo em uma córnea ou o humor aquoso 30 minutos após a administração, quando administrado ao olho, em comparação com a concentração do corticosteróide no tecido, quando administrado como uma partícula de núcleo sem o revestimento.

[022] Em outro conjunto de modalidades, um método de tratamento de um distúrbio ocular anterior por administração a um olho é fornecido. O método envolve a administração de uma composição a um olho de um sujeito, em que a composição compreende uma pluralidade de partículas revestidas. A pluralidade de partículas revestidas compreende uma partícula de núcleo que compreende um corticosteróide, e um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração de superfície em torno da partícula do

núcleo. Os um ou mais agentes de alteração de superfície compreendem pelo menos um de a) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, b) um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, ou c) um polissorbato. O método envolve a manutenção de um nível oftalmicamente eficaz do corticosteróide em um tecido ocular anterior selecionado a partir do grupo que consiste em uma conjuntiva palpebral, uma conjuntiva bulbar, ou uma córnea durante pelo menos 12 horas após a administração.

[023] Outras vantagens e novas características da presente invenção serão evidentes a partir da seguinte descrição detalhada de várias modalidades não limitativas da invenção quando considerada em conjunto com as figuras que a acompanham. Nos casos onde o presente relatório descritivo e um documento incorporado por referência incluem a divulgação conflitante e/ou inconsistente, o presente relatório descritivo deverá controlar. Se dois ou mais documentos incorporados por referência à divulgação conflitante e/ou inconsistente com respeito um ao outro, então, o documento tendo a data posterior eficaz deverá controlar.

Breve Descrição dos Desenhos

[024] As modalidades não limitantes da presente invenção serão descritas a título de exemplo com referência às figuras anexas, as quais são esquemáticas e

não estão destinadas a serem desenhadas em escala. Nas figuras, cada componente idêntico ou quase idêntico ilustrado é tipicamente representado por apenas um numeral. Para fins de clareza, nem todos os componentes é marcado em cada figura, nem é cada componente de cada modalidade da invenção representada, onde a ilustração não é necessária para permitir que os peritos na técnica a compreender a invenção. Nas figuras:

[025] A FIG. 1 é uma figura esquemática de uma partícula de penetração no muco que possui um revestimento e um núcleo de acordo com um conjunto de modalidades;

[026] A FIG. 2A é um gráfico que mostra o conjunto de velocidade média $\langle V_{\text{média}} \rangle$ no muco cérvico vaginal humano (CVM) para 200 nm partículas de poliestireno carboxilados (controle negativo), 200 nm partículas de poliestireno PEGilado (controle positivo), e partículas de nanocristais (amostra) feitas por moagem e revestida com diferentes agentes de alteração de superfície de acordo com um conjunto de modalidades;

[027] A FIG. 2B é um gráfico que mostra a velocidade relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ na CVM para partículas nanocristais feitas por moagem e revestidas com diferentes agentes de alteração de superfície de acordo com um conjunto de modalidades;

[028] As FIGs. 3A-3D são histogramas que mostram a distribuição da trajetória-velocidade média $V_{\text{média}}$ em CVM dentro de um conjunto de partículas de nanocristais revestidas com diferentes agentes de alteração de superfície de acordo com um conjunto de modalidades;

[029] A FIG. 4 é um gráfico que mostra $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ em CVM para partículas nanocristais revestidas com diferentes copolímeros em tribloco PEO-PPO-PEO Pluronic®,

mapeados no que diz respeito ao peso molecular do bloco de PPO e o teor do peso do PEO (%), de acordo com um conjunto das modalidades;

[030] A FIG. 5 é um gráfico que mostra o transporte de massa através de CVM para partículas sólidas com diferentes materiais do núcleo que são revestidos quer com Pluronic® F127 (MPP, partículas penetrantes do muco) ou dodecil sulfato de sódio (CP, partículas convencionais, um controle negativo) de acordo com uma um conjunto de modalidades;

[031] As FIGs. 6A-6C mostram os níveis de fármaco de etabonato de loteprednol na conjuntiva palpebral (FIG. 6A), conjuntiva bulbar (FIG. 6B), e na córnea (Fig. 6C) de coelhos brancos da Nova Zelândia depois da administração de prescrição comercial de loteprednol etabonato, Lotemax®, ou partículas de etilcarbonato de loteprednol que foram revestidas com Pluronic® F127, de acordo com um conjunto de modalidades;

[032] A FIG. 7A é um gráfico que mostra o conjunto de velocidade média $\langle V_{\text{média}} \rangle$ no muco cérvico vaginal humano (CVM) para partículas PSCOO^- revestidas com vários alcoóis poli(vinílicos) (PVA) de acordo com um conjunto de modalidades;

[033] A FIG. 7B é um gráfico que mostra a velocidade relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ em CVM para partículas PSCOO^- revestidas com vários PVAs de acordo com um conjunto de modalidades;

[034] A FIG. 8 é um gráfico que mostra a velocidade relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ em CVM para partículas PSCOO^- incubadas com vários PVAs mapeados de acordo com o peso molecular de PVA e grau de hidrólise de acordo com um conjunto de modalidades. Cada ponto dos dados representa

$\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ para as partículas estabilizadas com um PVA específico.

[035] As FIGs. 9A-9B são gráficos mostrando transporte a granel em CVM *in vitro* de nanopartículas de PSCOO revestidas com vários PVAs, de acordo com um conjunto de modalidades. Os controles negativos são partículas não revestidas de PSCOO de 200 nm; Os controles positivos são partículas revestidas de 200 nm PSCOO de com Pluronic® F127. As FIGs. 9A-9B representam os dados obtidos com duas amostras diferentes da CVM;

[036] As FIGs. 10A-10B são gráficos que mostram o conjunto da velocidade média $\langle V_{\text{média}} \rangle$ (FIG. 10A) e da velocidade da amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ (FIG. 10B) para nanopartículas de ácido poli(lático) (PLA) (amostra) preparada por emulsificação com vários PVAs medidos pelo monitoramento de várias partículas na CVM, de acordo com um conjunto de modalidades;

[037] FIG. 11 é um gráfico que mostra a velocidade relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ em CVM para nanopartículas de PLA preparadas pela emulsificação com vários PVA mapeados de acordo com peso molecular de PVA e do grau de hidrólise, de acordo com um conjunto de modalidades. Cada ponto de dados representa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ das partículas estabilizadas com um PVA específico;

[038] As FIGs. 12A-12B são gráficos mostrando conjunto de velocidade média $\langle V_{\text{média}} \rangle$ (FIG. 12A) e velocidade da amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ (FIG. 12B) para as nanopartículas de pireno (amostra) e controles como medidos pelo monitoramento de múltiplas partículas em CVM, de acordo com um conjunto de modalidades;

[039] As FIGs. 13A-13F são histogramas de distribuição da velocidade CVM representativa ($V_{\text{média}}$) para pireno/nanocristais obtidos com vários agentes de alteração

de superfície (AMOSTRA = nanopartículas de pireno, POSITIVO = 200 nm PS-PEG5K, NEGATIVO = 200 nm PS-COO); de acordo com um conjunto de modalidades;

[040] A FIG. 14 é um gráfico de velocidade relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ para nanocristais de pireno revestidas com PVA em CVM mapeado de acordo com o peso molecular e grau de hidrólise do PVA de acordo com um conjunto de modalidades;

[041] As FIGs. 15A-15B são figuras esquemáticas que mostram as partes constituintes (FIG. 15A), incluindo as camadas de muco (FIG. 15B), de um olho, de acordo com um conjunto de modalidades;

[042] A FIG. 15C é uma figura esquemática que mostra MPP e CP na camada de muco ocular após gotejamento tópico, de acordo com um conjunto de modalidades. O MPP pode facilmente penetrar a camada de muco externa em direção à glicocálice enquanto CP pode ser imobilizado na camada externa de muco. A liberação da camada externa por mecanismos de liberação naturais do corpo pode ser acompanhada pela remoção de CP enquanto que MPP são retidas na glicocálice liberada menos rapidamente, levando a residência prolongada na superfície ocular.

[043] A FIG. 16 é uma figura esquemática que ilustra três vias principais através da qual um fármaco de aplicação tópico pode ser transportado para a parte posterior do olho, de acordo com um conjunto de modalidades.

[044] As FIGs. 17A-17B são gráficos que mostram que os níveis de etabonato de loteprednol (LE) na córnea após uma administração de formulações LE MPP são mais elevados do que os níveis de LE após uma administração de uma formulação comercial em um estudo PK farmacocinético ocular, de acordo com um conjunto de modalidades. Doses

equivalentes de fármacos foram administradas por via tópica aos olhos de coelhos NZW em $t = 0$;

[045] A FIG. 18 é um gráfico que mostra a distribuição de MPP (nanocristais de etabonato de loteprednol revestidas com Pluronic® F127) nos tecidos oculares *in vivo* 30 minutos após o gotejamento da gota no olho de acordo com um conjunto de modalidades. Os coelhos receberam 50 μ L de dose de 0,5% de formulação MPP de etabonato de loteprednol ou uma gota comercial, Lotemax®, em cada olho. Retina, coróide e esclera são amostradas onde a mácula humana seria localizada. As barras de erro mostram os erros padrões da média (SEM, $n = 6$);

[046] A FIG. 19 é um gráfico de barras que mostra a densidade de Pluronic® F127 sobre a superfície de nanocristais de propionato de fluticasona e de nanocristais de etabonato de loteprednol, de acordo com um conjunto de modalidades;

[047] A FIG. 20 é um gráfico que mostra a pontuação de mobilidade CVM para nanopartículas de etabonato de loteprednol obtidas por moagem na presença de diferentes copolímeros em tribloco PEO-PPO-PEO Pluronic®, mapeados no que diz respeito ao peso molecular do bloco de PPO e o teor de peso PEO (%), de acordo com um conjunto de realizações. O critério de pontuação é como se segue: 0-0,5 imóvel; 0,51-1,5 ligeiramente móvel; 1,51-2,5 moderadamente móvel; e 2,51-3,0 muito móvel. As amostras que falharam em produzir nanosuspensões estáveis são demarcadas com * e consideradas imóveis (pontuação da mobilidade $<0,5$);

[048] A FIG. 21 é um gráfico mostrando os dados do transporte massa no muco das seguintes formulações: partículas de penetração de muco que compreende etabonato de loteprednol e Pluronic® F127 (LE F127), as partículas compreendendo etabonato de loteprednol

e o dodecil sulfato de sódio (LE SDS), e formulação comercializada Lotemax®. A razão de etabonato de loteprednol para Pluronic® F127 1:1% em peso, enquanto a razão de etabonato de loteprednol para SDS é de 50:1% em peso. As esferas de poliestireno carboxiladas de 200 nm não tratadas e esferas de poliestireno carboxiladas de 200 nm tratadas com Pluronic® F127 foram empregadas como controle negativo e positivo, respectivamente;

[049] A FIG. 22 mostra as estruturas químicas de certos produtos de degradação de etabonato de loteprednol;

[050] As FIGs. 23A-23B são gráficos que mostram a farmacocinética (PK) de LE em tecidos oculares *in vivo*. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). Fig. 23A: Coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% LE MPP ou LE SDS em cada olho. Fig. 23B: Os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% Lotemax® ou LE SDS em cada olho. Os dados para Lotemax® foram obtidos a partir de um experimento anterior realizado utilizando as mesmas técnicas na mesma instalação;

[051] A FIG. 24 é um gráfico que mostra a farmacocinética de LE em tecidos oculares *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% Lotemax®, Lotemax® + F127, ou LE PPMP em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões médios (n = 6). Os dados para Lotemax® foram obtidos a partir de um experimento anterior realizado utilizando as mesmas técnicas na mesma instalação;

[052] A FIG. 25 é um gráfico que mostra a farmacocinética de LE em tecidos oculares *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% Lotemax® ou 0,4% LE PPMP em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[053] As FIGs. 26A-26R são gráficos que mostram a farmacocinética de LE e os seus dois metabolitos principais, PJ-91 e PJ-90, nos tecidos oculares (por exemplo, conjuntiva, córnea, humor aquoso, íris e corpo ciliar (ICB), e área central da retina) e plasma *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% Lotemax® ou 0,4% LE MPP em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[054] A FIG. 27 é um gráfico que mostra os perfis de liberação *in vitro* para vários PPMP PEGilados carregados com fluticasona. Condições de liberação: 37°C, PBS com 0,5% de Tween 80.

[055] As FIGs. 28A-28B mostram trajetórias representativas de 15 segundos de nanopartículas convencionais (FIG. 28A) e MPPs aqui descritas (FIG. 28B) no muco cérvico vaginal humano. As MPPs evitaram a retenção e foram capazes de difundir através do muco.

[056] As FIGs. 29A-29B são gráficos que mostram os níveis de sorafenibe em córnea (Fig. 29 A) e retina (FIG. 29B) de coelhos brancos da Nova Zelândia após um único gotejamento tópico de MPPs de sorafenibe (por exemplo, MPPL e MPP2) e um comparador não MPP (por exemplo, uma suspensão aquosa de sorafenibe). As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[057] A FIG. 30 é um gráfico que mostra a farmacocinética (PK) de LE no humor aquoso *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 35µL de 0,5% de gel Lotemax® ou 0,4% de LE PPMP em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[058] A FIG. 31A é um gráfico que mostra a farmacocinética de LE no humor aquoso de coelhos brancos da Nova Zelândia *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de

50µL de diferentes percentagens de LE MPPs em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[059] A FIG. 31B é um gráfico que mostra a AUC₀₋₆ de LE no humor aquoso dos coelhos NZW *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de diferentes percentagens de LE MPPs em cada olho.

[060] A FIG. 32 é um gráfico que mostra a estabilidade de LE PPMP na presença de componentes iônicos, tais como cloreto de sódio. Triângulos: 0,45% de cloreto de sódio. Quadrados: cloreto de sódio a 0,9%. LE MPPs foram monitorados por varredura de luz dinâmica (DLS). Tamanhos na Semana-1 representam tamanhos de partículas das LE MPPs imediatamente após a moagem e antes das LE MPPs terem sido diluídas para a concentração final na semana 0. A FIG. 32 indica que LE PPMP na presença de cloreto de sódio eram estáveis.

[061] A FIG. 33A é um gráfico que mostra a estabilidade das partículas de LE MPPs. Duas amostras de LE MPPs foram monitoradas por varredura de luz dinâmica (DLS). Uma amostra foi exposta a 25 kGy de irradiação gama, e a outra amostra não tinha sido exposta a irradiação gama.

[062] A FIG. 33B é um gráfico que mostra a farmacocinética de LE na córnea de coelhos brancos da Nova Zelândia *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de LE MPPs incluindo 0,4% de LE em cada olho do coelho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[063] A FIG. 34 é um gráfico que mostra uma distribuição de tamanho de partícula exemplar de MPPs do bromofenaco de cálcio nas formulações contendo os MPPs. O bromofenaco de cálcio foi moído em água, 125 mM de CaCl₂, ou 50 mM de tampão Tris. Os tamanhos das partículas foram medidos por varredura dinâmica da luz. Todas as três

formulações tinham um diâmetro médio de Z de cerca de 200 nm e um índice de polidispersão $<0,2$.

[064] As FIGs. 35A-35D são gráficos que mostram que MPPs incluindo bromofenaco de cálcio são estáveis ao longo do período de tempo prolongado quando armazenadas em temperatura ambiente. Fig. 35A: tamanho médio de partícula Z de MPPs de bromofenaco de cálcio (bromofenaco-Ca) diluídas até uma concentração de 0,09% p/v bromofenaco-Ca e 0,09% p/v de Pluronic® F127 (F127) e armazenado em temperatura ambiente por 23 dias. Fig. 35B: índice de polidispersão de MPPs de bromofenaco-Ca diluídas até uma concentração de 0,09% p/v bromofenaco-Ca e 0,09% p/v F127 e armazenadas em temperatura ambiente durante 23 dias. Fig. 35C: tamanho médio de partícula Z de MPPs do bromofenaco-Ca diluídas até uma concentração de 0,09% p/v de bromofenaco-Ca e 0,5% p/v F127 e armazenadas em temperatura ambiente durante 7 ou 12 dias. Fig. 35D: índice de polidispersão de MPPs de bromofenaco-Ca diluídas até uma concentração de 0,09% p/v de bromofenaco-Ca e 0,5% p/v F127 e armazenadas em temperatura ambiente durante 7 ou 12 dias.

[065] As FIGs. 36A-36B são gráficos que mostram a farmacocinética de sorafenibe e linifanibe na punção no centro da retina de coelhos brancos da Nova Zelândia *in vivo*. Fig. 36A: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% de sorafenibe-MPP ou 0,5% de controle de não MPP de sorafenibe em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média ($n = 6$). Fig. 36B: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 2% de linifanibe-MPP ou 2% de controle não MPP de linifanibe em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média ($n = 6$).

[066] As FIGs. 37A-37B são gráficos que mostram a farmacocinética de pazopanibe e MGCD-265 na punção do centro da retina de coelhos brancos da Nova

Zelândia *in vivo*. Fig. 37A: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% pazopanibe-MPP em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). IC₅₀ Celular é também mostrada para referência. Fig. 37B: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 2% MGCD-265-MPP em cada olho. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). IC₅₀ Celular é também mostrado para referência.

[067] As FIGs. 38A-38B são gráficos que mostram a farmacocinética do cediranibe em tecidos oculares de coelhos pigmentados HY79b *in vivo*. Fig. 38A: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 2% cediranibe-MPP na coróide. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). IC₅₀ Celular é também mostrado para referência. Fig. 38B: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 2% cediranibe-MPP na retina. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). IC₅₀ Celular é também mostrada para referência.

[068] As FIGs. 39A-39B são gráficos que mostram a farmacocinética do axitinibe em tecidos oculares de coelhos holandeses cingidos *in vivo*. Fig. 39A: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 2% Axitinibe-MPP na coróide. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). IC₅₀ Celular é também mostrado para referência. Fig. 39B: os coelhos receberam uma dose de 50µL de 2% Axitinibe-MPP na retina. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6). IC₅₀ Celular é também mostrado para referência.

[069] As FIGs. 40A-40C são imagens que mostram a eficácia do axitinibe-MPP em um modelo de indução de VEGF (receptor do fator de crescimento endotelial vascular) do coelho. Coelhos holandeses cingidos foram dosados com uma dose de 50µL de 5% de axitinibe-MPP a cada

4 horas no 1° ao 6° dia. No dia 3, os coelhos receberam uma injeção intravítrea de VEGF. No dia 6, os coelhos foram acessados por vazamento através de angiofluoresceinografia. Os coelhos no grupo de veículo (controle negativo) receberam veículo a cada 4 horas nos 1° ao 6° dia. Os coelhos do grupo Avastin® (controle positivo) receberam uma injeção intravítrea de Avastin® no 1° dia.

[070] A FIG. 41 é um gráfico de barras que mostra o transporte de grandes quantidades de partículas contendo diclofenaco no muco cervico vaginal humano. Partículas de poliestireno que contendo agentes de alteração de superfície (PS) foram usados como um controle negativo não MPP. As partículas contendo poliestireno no núcleo e Pluronic® F127 como os agentes de alteração de superfície (PS F127) foram usadas como um controle positivo, o MPP. Diclofenaco F127 significa partículas que contêm diclofenaco no núcleo e Pluronic® F127 como os agentes de alteração de superfície. Diclofenaco de SDS significa partículas contendo diclofenaco no núcleo e sulfato de dodecil de sódio (SDS) como os agentes de alteração de superfície.

[071] A FIG. 42 é um gráfico que mostra a farmacocinética do Etabonato de Loteprednol (LE) na córnea de coelhos brancos da Nova Zelândia *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de cada um dos três LE-MPPs (isto é, LE-F127, LE-Tween 80, e LE-PVA) ou Lotemax® em cada olho. O PVA tinha um peso molecular de cerca de 2 kDa e cerca de 75% foi hidrolisado. A dose de LE foi de 0,5% em todos os casos. As barras de erro mostram os erros padrões da média (n = 6).

[072] A FIG. 43 é um gráfico que mostra a mobilidade do muco das partículas do etabonato de loteprednol (LE) incluindo certos revestimentos do agentes

de alteração de superfície como uma função do peso molecular (PM (Dinamarca)) e o valor do equilíbrio hidrofóbico-hidrofílico (HLB). As amostras que não formam partículas dentro da faixa são indicadas como "Não formular."

[073] A FIG. 44 é um gráfico que mostra a mobilidade do muco das partículas do etabonato de loteprednol (LE) revestidas com vários PVAs como uma função do peso molecular (PM (kDa)) e do grau de hidrólise (% de hidrólise) do PVA. As amostras que não formam partículas dentro da faixa são indicadas como "Não formular."

[074] A FIG. 45 é um gráfico que mostra PK de Axitinibe na retina *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50µL de 0,5% Axitinibe-MPP ou 0,5% de controle de Axitinibe não MPP em cada olho. As barras de erro são SEM (n = 6).

[075] A FIG. 46 é um conjunto de imagens que mostram as diferenças no tempo de residência ocular de partículas convencionais (CPs) e partículas muco-penetrantes (PPMP) após uma dose tópica única das partículas pigmentadas de ratos Long Evans.

[076] A FIG. 47 é um gráfico de barras que mostra a relação entre a velocidade relativa de partículas de poliestireno revestidas com Pluronic® F 127 no muco e a densidade das moléculas de Pluronic® F127 na superfície da partícula.

Descrição Detalhada

[077] As partículas, composições, e métodos que ajudam no transporte das partículas no muco são fornecidos. Podem ser utilizadas as partículas, composições e métodos, em alguns casos, para aplicações oftálmicas e/ou outras. Em algumas modalidades, as composições e métodos podem envolver a modificação dos revestimentos da

superfície de partículas, tais como as partículas de agentes farmacêuticos que têm uma baixa solubilidade aquosa. Tais composições e métodos podem ser utilizados para alcançar o transporte eficiente das partículas de agentes farmacêuticos embora as barreiras mucosas no corpo para um amplo espectro de aplicações, incluindo a distribuição de fármacos, a imagiologia, e aplicações de diagnóstico. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica, incluindo tais partículas, é bem adequada para aplicações oftálmicas e a composição pode ser utilizada para a distribuição de agentes farmacêuticos na frente do olho, no meio do olho e/ou na parte posterior do olho.

[078] As partículas tendo transporte eficiente através de barreiras de muco podem ser aqui referidas como partículas de penetração no muco (MPP). Tais partículas podem incluir superfícies que são modificadas com um ou mais agentes de alteração de superfície que reduzem a aderência das partículas ao muco ou de outro modo aumentar o transporte das partículas através das barreiras mucosas em comparação com as partículas convencionais ou não PPMP, isto é, partículas que não incluem tais agentes de alteração de superfície.

[079] Em algumas modalidades, as partículas compreendem um corticosteróide, tais como etabonato de loteprednol para o tratamento de uma doença ou condição do olho. O corticosteróide pode estar presente, por exemplo, no núcleo da partícula. As partículas incluem um agente de alteração de superfície que modifica a superfície das partículas para reduzir a adesão das partículas de muco e/ou para facilitar a penetração das partículas através do muco fisiológico. As composições incluindo tais partículas também são fornecidas, incluindo composições que podem ser

administradas topicamente ao olho. Essas composições são vantajosas sobre as formulações comercializadas, tais como Lotemax® ou Alrex, como as composições aqui descritas são mais facilmente capazes de penetrar a camada de muco de um tecido ocular para evitar ou minimizar a adesão de muco e/ou liberação rápida do muco. Portanto, as composições podem ser mais eficazmente entregues e podem ser retidas mais tempo na origem do alvo. Como resultado, as composições aqui descritas podem ser administradas em uma dose mais baixa e/ou com menor frequência do que as formulações comercializadas para alcançar a exposição semelhante ou superior. Além disso, a dose relativamente baixa e/ou pouco frequente das composições pode resultar em efeitos colaterais menores ou menos graves, um perfil de toxicidade mais desejável e/ou adesão melhorada do paciente. Outras vantagens são fornecidas abaixo.

[080] Em algumas modalidades, as partículas compreendem um ou mais inibidores do receptor de tirosina quinase (RTKi), tais como sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, axitinibe, ou uma combinação dos mesmos, para o tratamento de uma doença ou condição do olho. O um ou mais RTKi podem estar presentes, por exemplo, no núcleo da partícula. As composições que incluem tais partículas também são fornecidas, incluindo composições que podem ser administradas topicamente ao olho. Por razões aqui descritas, tais composições podem ter certas vantagens sobre as formulações convencionais (por exemplo, uma suspensão aquosa do respectivo RTKi).

[081] Em algumas modalidades, as partículas compreendem um fármaco anti-inflamatório não esteroideal (AINE), tais como um sal de metal divalente de bromofenaco (por exemplo, um sal de metal divalente de bromfenaco, tal como bromofenaco de cálcio), diclofenaco (por exemplo,

ácido livre de diclofenaco ou um sal de metal bivalente ou trivalente deste, tal como um sal de metal alcalino terroso de diclofenaco), ou cetorolaco (por exemplo, o ácido livre de cetorolaco ou um sal de metal bivalente ou trivalente deste, tal como um sal de metal alcalino terroso de cetorolaco) para o tratamento de uma doença ou condição do olho. O AINE pode estar presente, por exemplo, no núcleo da partícula. As composições que incluem tais partículas também são fornecidas, incluindo composições que podem ser administradas topicamente ao olho. Por razões aqui descritas, tais composições podem ter certas vantagens sobre as formulações convencionais (por exemplo, uma solução aquosa de bromofenaco de sódio).

[082] Conforme descrito em maiores detalhes abaixo, em algumas modalidades, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser utilizadas para diagnosticar, prevenir, tratar ou controlar doenças ou condições na parte de trás do olho, como a retina, mácula, coróide, esclera e/ou úvea, e/ou doenças e condições na parte da frente e/ou no meio do olho, tais como a córnea, conjuntiva (incluindo palpebral e bulbar), a íris e o corpo ciliar. Em algumas modalidades, as partículas, composições e/ou formulações são concebidas para ser administradas topicamente ao olho. Em outras modalidades, as partículas, composições e/ou formulações destinam-se ser administradas por injeção direta no olho.

[083] A distribuição dos fármacos para o olho topicamente é um desafio devido à permeabilidade limitada da córnea e da esclera (os tecidos expostos a um gotejamento) e mecanismos de liberação natural do olho: soluções de fármacos, como em soluções oftálmicas convencionais, são tipicamente lavados para longe da superfície do olho muito rapidamente por drenagem e

lacrimação; e partículas de fármaco, tais como em suspensões oftálmicas convencionais, são tipicamente presas pela camada de muco rapidamente liberada pelo olho, e, portanto, também são rapidamente liberadas. Por conseguinte, as soluções e suspensões oftálmicas convencionais atualmente utilizadas para tratar condições na parte da frente do olho são tipicamente administradas em doses elevadas e de alta frequência a fim de alcançar e manter a eficácia. Tal alta dosagem frequente reduz grandemente a adesão do paciente e aumenta o risco de efeitos adversos locais. Os fármacos de distribuição tópica para a parte de trás do olho é ainda mais difícil devido à falta de exposição direta a um gotejamento tópico e por causa das barreiras anatômicas e fisiológicas associadas com esta parte do olho. Consequentemente, pouco (se algum) fármaco alcança a parte de trás do olho, quando administrado como soluções oftálmicas tópicas convencionais ou suspensões. Portanto, as técnicas de distribuição invasivas, tais como injeções intravítreas ou perocular, são atualmente utilizadas para as condições na parte de trás do olho.

[084] Em alguns casos, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas que são mucopenetrantes podem resolver estes problemas associados com a distribuição para a parte frontal do olho (por exemplo, a frequência de dosagem) e a parte de trás do olho (por exemplo, distribuição suficiente) uma vez que as partículas podem evitar a adesão à camada de muco e/ou podem ser mais uniformemente distribuídas em toda a superfície do olho, evitando-se assim os mecanismos de liberação naturais dos olhos e prolongando a sua permanência na superfície ocular. Em algumas modalidades, as partículas podem penetrar eficazmente através do muco fisiológico para facilitar a

liberação prolongada de fármacos diretamente para os tecidos subjacentes, como descrito em maiores detalhes abaixo.

[085] Em algumas modalidades, as partículas aqui descritas têm um arranjo do tipo casca núcleo. O núcleo pode compreender qualquer material adequado, tal como um agente farmacêutico sólido ou um sal deste que possui uma solubilidade aquosa relativamente baixa, um veículo polimérico, um lípido, e/ou uma proteína. O núcleo pode também compreender um gel ou um líquido, em algumas modalidades. O núcleo pode ser revestido com um revestimento ou casca que compreende um agente de alteração de superfície que facilita a mobilidade da partícula no muco. Como descrito em maiores detalhes abaixo, em algumas modalidades, o agente de alteração superfície pode compreender um polímero (por exemplo, um material de polímero sintético ou natural) possuindo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero. O peso molecular e/ou o grau de hidrólise do polímero podem ser escolhidos para conferir certas características de transporte para as partículas, tais como o aumento do transporte através do muco. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície pode compreender um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico. Os pesos moleculares de cada um dos blocos podem ser escolhidos para conferir certas características de transporte para as partículas, tais como o aumento do transporte através do muco.

[086] Exemplos não limitativos das partículas são agora fornecidos. Como se mostra na modalidade ilustrativa da FIG. 1, uma partícula 10 inclui um núcleo 16 (que pode estar na forma de uma partícula, aqui referida

como uma partícula de núcleo) e um revestimento 20 em torno do núcleo. Em um conjunto de modalidades, uma porção substancial do núcleo é formada por um ou mais agentes farmacêuticos do sólido (por exemplo, um fármaco, um agente terapêutico, agente de diagnóstico, agente de imagiologia) que pode conduzir a certos efeitos benéficos e/ou terapêuticos. O núcleo pode ser, por exemplo, um dos nanocristais (isto é, uma partícula de nanocristais) de um agente farmacêutico. Em outras modalidades, o núcleo pode incluir um veículo polimérico, opcionalmente com um ou mais agentes farmacêuticos encapsulados ou associados, de outra forma, com o núcleo. Em ainda outros casos, o núcleo pode incluir um lípido, uma proteína, um gel, um líquido, e/ou outro material adequado para ser distribuído a um sujeito. O núcleo inclui uma superfície 24 ao qual um ou mais agentes de alteração de superfície pode ser anexado. Por exemplo, em alguns casos, o núcleo 16 é envolvido pelo revestimento 20, o qual inclui uma superfície interna 28 e uma superfície externa 32. O revestimento pode ser formado, pelo menos em parte, de um ou mais agentes de alteração de superfície 34, tal como um polímero (por exemplo, um copolímero em bloco e/ou um polímero tendo grupos pendentes de hidroxila), o qual pode associar com a superfície 24 do núcleo. Agente de alteração de superfície 34 pode ser associado com a partícula de núcleo, por exemplo, sendo ligado de forma covalente à partícula do núcleo, ligado não covalentemente à partícula de núcleo, adsorvida ao núcleo, ou ligado ao núcleo por meio de interações iônicas, e interações hidrofóbicas e/ou hidrofílicas, interações eletrostáticas, interações de Van der Waals, ou suas combinações. Em um conjunto de modalidades, os agentes de alteração de superfície, ou porções dos mesmos, são escolhidos para facilitar o transporte da partícula através

de uma barreira da mucosa (por exemplo, muco ou uma membrana mucosa). Em certas modalidades aqui descritas, um ou mais agentes de alteração de superfície 34 estão orientados em uma configuração particular no revestimento da partícula. Por exemplo, em algumas modalidades em que um agente de alteração de superfície é um copolímero em tribloco, tais como um copolímero em tribloco tendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, um bloco hidrofóbico pode ser orientado em direção à superfície do núcleo, e blocos hidrofílicos podem ser orientados para longe da superfície do núcleo (por exemplo, em direção ao exterior da partícula). Os blocos hidrofílicos podem ter características que facilitam o transporte da partícula através de uma barreira da mucosa, tal como descrito em maiores detalhes abaixo.

[087] A partícula 10 pode opcionalmente incluir um ou mais componentes 40, tais como porções de direcionamento, proteínas, ácidos nucleicos, e os agentes bioativos que podem opcionalmente conferir especificidade para a partícula. Por exemplo, um agente ou molécula alvo (por exemplo, uma proteína, ácido nucleico, análogo do ácido nucleico, carboidrato, ou pequena molécula), se presente, pode auxiliar na orientação da partícula para um local específico no corpo do sujeito. O local pode ser, por exemplo, um tecido, um tipo particular de células, ou um compartimento subcelular. Um ou mais componentes 40, se presente, podem estar associados com o núcleo, o revestimento, ou ambos; por exemplo, eles podem estar associados com a superfície do núcleo 24, a superfície interna 28 do revestimento, a superfície externa 32 do revestimento, e/ou incorporada no revestimento. O um ou mais componentes 40 podem estar associados através de ligações covalentes, absorção, ou ligados através de

interações iônicas, interações hidrofóbicas e/ou interações hidrofílicas, interações eletrostáticas, interações de Van der Waals, ou combinações destas. Em algumas modalidades, um componente pode ser ligado (por exemplo, covalentemente) a um ou mais dos agentes de alteração da superfície da partícula revestida através de métodos conhecidos dos peritos na técnica.

[088] Deve ser entendido que outros componentes e configurações diferentes dos mostrados na FIG. 1 ou aqui descritos podem ser adequados para certas partículas e composições, e que nem todos os componentes mostrados na FIG. 1 estão necessariamente presentes em algumas modalidades.

[089] Em um conjunto de modalidades, partícula 10, quando introduzida em um sujeito, pode interagir com um ou mais componentes no sujeito, tais como muco, células, tecidos, órgãos, partículas, fluidos (por exemplo, sangue), porções da mesma, e suas combinações. Em algumas de tais modalidades, o revestimento das partículas 10 pode ser concebido de modo a incluir agentes de alteração de superfície ou outros componentes com propriedades que permitam as interações favoráveis (por exemplo, transporte, ligação, adsorção) com um ou mais materiais do objeto. Por exemplo, o revestimento pode incluir agentes de alteração da superfície ou outros componentes tendo certa hidrofília, hidrofobia, carga superficial, grupo funcional, especificidade para a ligação, e/ou densidade para facilitar ou reduzir interações específicas no sujeito. Um exemplo específico inclui a escolha de uma determinada hidrofília, hidrofobia, carga superficial, grupo funcional, especificidade para a ligação, e/ou a densidade de um ou mais agentes de alteração da superfície para reduzir as interações físicas

e/ou químicas entre a partícula e o muco do sujeito de modo a aumentar a mobilidade da partícula através do muco. Outros exemplos são descritos em mais detalhe abaixo.

[090] Em algumas modalidades, uma vez que uma partícula é transportada com sucesso através de uma barreira da mucosa (por exemplo, muco ou uma membrana mucosa) em um sujeito, as interações adicionais entre a partícula no sujeito pode ocorrer. As interações podem ocorrer, em alguns casos, através do revestimento e/ou do núcleo, e podem envolver, por exemplo, a troca de materiais (por exemplo, agentes farmacêuticos, agentes terapêuticos, proteínas, peptídeos, polipeptídeos, ácidos nucleicos, nutrientes, por exemplo) a partir de um ou mais componentes do sujeito para partícula 10, e/ou a partir de partículas 10 para o um ou mais componentes do sujeito. Por exemplo, em algumas modalidades em que o núcleo é formado de ou compreende um agente farmacêutico, o colapso, a liberação e/ou o transporte do agente farmacêutico a partir da partícula pode conduzir a certos efeitos benéficos e/ou efeitos terapêuticos no sujeito. Como tal, as partículas aqui descritas podem ser utilizadas para o diagnóstico, prevenção, tratamento ou gestão de certas doenças ou condições corporais.

[091] Os exemplos específicos para a utilização das partículas aqui descritas são proporcionados abaixo no contexto de ser adequados para administração a uma barreira mucosa (por exemplo, muco ou uma membrana mucosa) em um sujeito. Deve ser apreciado que, embora muitas das modalidades aqui descritas são, neste contexto, e no contexto de proporcionar um benefício para as doenças e condições que envolvem o transporte de materiais através de uma barreira mucosa, a invenção não é limitada e, como tal, as partículas, composições, kits e métodos aqui

descritos poderão ser utilizados para prevenir, tratar, ou administrar outras doenças ou condições corporais.

[092] O muco é um gel viscoelástico pegajoso que protege contra patógenos, toxinas e detritos em vários pontos da entrada para o corpo, incluindo os olhos, nariz, pulmões, trato gastrointestinal e trato reprodutivo feminino. Muitas nanopartículas sintéticas são fortemente mucoadesivas e tornam-se efetivamente retidas na camada rapidamente liberada do muco periférico, vastamente limitando sua distribuição ao longo da membrana mucosa, bem como a penetração em direção ao tecido subjacente. O tempo de residência dessas partículas retidas é limitado pela taxa de movimentação da camada periférica de muco, a qual, dependendo do órgão, varia entre segundos até várias horas. Para assegurar a entrega eficaz das partículas, incluindo os agentes farmacêuticos (por exemplo, agentes terapêuticos, agentes de diagnóstico e/ou agentes de imagiologia) por meio das membranas mucosas, tais partículas devem ser capazes de se difundir facilmente através da barreira do muco, evitando a aderência do muco. Como descrito em maiores detalhes abaixo, a distribuição de partículas no muco do olho tem desafios particulares.

[093] Foi recentemente demonstrado que a modificação das superfícies de nanopartículas poliméricas com um revestimento de penetração no muco pode minimizar a adesão ao muco e, assim, permitir a penetração rápida de partículas através das barreiras mucosas. Apesar destas melhorias, apenas um número limitado de revestimentos de superfície tem sido mostrado para facilitar a penetração de muco de partículas. Por conseguinte, as melhorias em composições e métodos envolvendo partículas de penetração no muco para a distribuição de agentes farmacêuticos seriam benéficas.

[094] Em algumas modalidades, as composições e os métodos aqui descritos envolvem as partículas de penetração no muco sem quaisquer veículos poliméricos, ou com o uso mínimo de veículos poliméricos. As partículas de penetração no muco à base de polímero podem ter uma ou mais limitações inerentes em algumas modalidades. Em particular, à luz das aplicações de entrega de fármacos, estas limitações podem incluir um ou mais dos seguintes: A) baixa eficiência de encapsulação de fármacos e de baixa carga de fármaco: A encapsulação de fármacos em partículas poliméricas é muitas vezes ineficiente, como é geralmente inferior a 10% da quantidade total de fármaco utilizado fica encapsulado em partículas durante a fabricação. Além disso, as cargas de fármaco acima de 50% são raramente alcançadas. B) Conveniência de uso: Formulações baseadas em partículas poliméricas carregadas com fármaco, em geral, tipicamente, necessitam ser armazenadas como um pó seco para evitar a liberação prematura do fármaco e, por conseguinte, necessitam tanto do ponto de uso e ponto de reconstituição ou um dispositivo de dosagem sofisticado. C) biocompatibilidade: Acúmulo de veículos de polímeros de degradação lenta após dosagem repetida e sua toxicidade em longo prazo apresenta uma das principais preocupações para veículos de fármacos poliméricos. D) A estabilidade química e física: a degradação do polímero pode comprometer a estabilidade dos fármacos encapsulados. Em muitos processos de encapsulamento, o fármaco passa por uma transição a partir de uma fase de solução a uma fase sólida, a qual não é bem controlada em termos da forma física da fase sólida emergente (isto é, amorfo vs cristalino vs polimorfos cristalinos). Esta é uma preocupação para vários aspectos do desempenho formulação, incluindo estabilidade física e química e cinética de liberação. E) Complexidade na

fabricação: fabricação, especialmente dimensionamento do fármaco MPPs poliméricos carregados é um processo bastante complexo, o qual pode envolver várias etapas e uma quantidade considerável de solventes orgânicos tóxicos.

[095] Em algumas modalidades descritas aqui, as composições e os métodos de preparação de partículas, incluindo certas composições e métodos para a produção de partículas que têm transporte aumentado através das barreiras das mucosas, abordam uma ou mais, ou todas, as preocupações acima descritas. Especificamente, em algumas modalidades, as composições e os métodos não envolvem encapsulação em veículos poliméricos ou envolvem o uso mínimo de veículos poliméricos. De um modo vantajoso, evitando ou minimizando a necessidade de encapsular agentes farmacêuticos (por exemplo, fármacos, agentes de diagnóstico ou de imagiologia) em veículos poliméricos, certas limitações de PPMP poliméricas com respeito à carga do fármaco, conveniência de uso, biocompatibilidade, estabilidade, e/ou a complexidade de fabricação, podem ser abordadas. Os métodos e composições aqui descritos podem facilitar o desenvolvimento clínico da tecnologia de partículas de penetração no muco.

[096] Deve ser notado, no entanto, que em outras modalidades, os agentes farmacêuticos podem ser associados com veículos de polímeros através do encapsulamento ou outros processos. Assim, a descrição aqui proporcionada não é limitada a este respeito. Por exemplo, apesar do mencionado inconveniente de certas partículas de penetração do muco, incluindo um veículo de polímero, em certas modalidades, tais partículas podem ser preferidas. Por exemplo, pode ser preferível utilizar veículos de polímero para fins de liberação controlada e/ou para encapsular certos agentes farmacêuticos que são difíceis de

formular em partículas. Como tal, em algumas modalidades aqui descritas, as partículas que incluem um veículo de polímero são descritas.

[097] Conforme descrito em maiores detalhes abaixo, em algumas modalidades, as composições e os métodos envolvem a utilização de PVAs que auxiliam no transporte de partículas no muco. As composições e métodos podem envolver a produção de partículas de penetração no muco (PPMP) através, por exemplo, de um processo de emulsificação na presença de PVAs específicos. Em certas modalidades, as composições e os métodos envolvem fazer MPPs a partir de partículas pré-fabricadas por revestimento covalente com PVAs não específicos. Em outras modalidades, as composições e os métodos envolvem fazer MPPs na presença de PVAs específicos sem quaisquer veículos de polímero, ou com o uso mínimo de veículos de polímero. Deve ser apreciado, contudo, que em outras modalidades, os veículos de polímero podem ser usados.

[098] PVA é um polímero sintético não iônico solúvel em água. Devido às suas propriedades ativas de superfície, o PVA é largamente utilizado nas indústrias de alimentos e fármacos como um agente de estabilização para emulsões e, em particular, para permitir a encapsulação de uma grande variedade de compostos por meio de técnicas de emulsificação. PVA tem o status "geralmente reconhecido como seguro" ou "GRAS" com a Food and Drug Administration (FDA), e tem sido utilizado em produtos de fármaco auricular, intramuscular, intraocular, intravítreo, iontoforético, oftálmico, oral, tópico, e transdérmico e/ou sistemas de liberação de fármacos.

[099] Em certos estudos anteriores, muitos descreveram PVA tal como um polímero mucoadesivo, sugerindo ou relatando que incorporar PVA no processo de formulação

de partículas leva às partículas que são fortemente mucoadesivas. Surpreendentemente, e ao contrário da opinião estabelecida de que o PVA é um polímero mucoadesivo, os inventores descobriram dentro do contexto da invenção que as composições e os métodos utilizando de graus específicos de PVA auxiliam no transporte das partículas no muco e não são mucoadesivos em certas aplicações aqui descritas. Especificamente, as partículas de penetração de muco podem ser preparadas por adaptação do grau de hidrólise e/ou peso molecular do PVA, o qual era anteriormente desconhecido. Esta descoberta amplia significativamente o arsenal de técnicas e ingredientes aplicáveis para a fabricação de MPPs.

[100] Em algumas modalidades descritas aqui, as composições e os métodos de produção de partículas, incluindo certas composições e métodos para a produção de partículas que têm transporte aumentado através das barreiras das mucosas, abordam uma ou mais, ou todas, as preocupações acima descritas.

[101] Deve ser notado que enquanto algumas das descrições aqui podem referir-se a utilização de PVAs em revestimentos, em outras modalidades, PVAs não são utilizados ou são utilizados em conjunto com outros polímeros. Por exemplo, em algumas modalidades, o PEG, Pluronic[®], e/ou outros tensoativos (por exemplo, um polisorbato (por exemplo, Tween 80[®]) podem ser incluídos nas composições e nos métodos aqui descritos (em substituição de ou em adição aos PVAs). Em outras modalidades, outros polímeros, tais como os descritos em maiores detalhes aqui, podem ser usados em revestimentos aqui descritos.

[102] Tal como descrito em maiores detalhes abaixo, em algumas modalidades, as composições e os métodos

envolvem o uso de poloxâmeros que auxiliam no transporte de partículas de muco. Os poloxâmeros são tipicamente copolímeros em triblocos não iônicos compreendendo um bloco hidrofóbico central (por exemplo, um bloco óxido de poli(propileno)) flanqueado por dois blocos hidrofílicos (por exemplo, blocos de óxido de poli(etileno)). Os poloxâmeros tem o nome comercial Pluronic®, cujos exemplos são fornecidos abaixo.

[103] Tal como descrito em maiores detalhes abaixo, em certas modalidades, as composições e os métodos envolvem o uso de polissorbatos que auxiliam no transporte de partículas do muco. Os polissorbatos são tipicamente derivados de sorbitano PEGuilado (um derivado de sorbitol) esterificado com ácidos graxos. Marcas comuns para polissorbatos incluem Tween®, Alkest®, Canarcel®. Exemplos de polissorbatos incluem monooleato de polioxietileno sorbitano (por exemplo, Tween 80®), monoestearato de polioxietileno sorbitano (por exemplo, Tween 60®), monopalmitato de polioxietileno de sorbitano (por exemplo, Tween 40®), e monolaurato de polioxietileno sorbitano (por exemplo, Tween 20®).

As partículas de núcleo

[104] Tal como descrito acima em referência à FIG. 1, partícula 10 pode incluir um núcleo 16. O núcleo pode ser formado de qualquer material adequado, tal como um material orgânico, um material inorgânico, um polímero, um lípido, uma proteína ou combinações destes. Em um conjunto de modalidades, o núcleo compreende um sólido. O sólido pode ser, por exemplo, um sólido cristalino ou um sólido amorfo, tal como um agente farmacêutico sólido cristalino ou sólido amorfo (por exemplo, um agente terapêutico, agente de diagnóstico, e/ou agente de imagiologia), ou um sal deste. Em outras modalidades, o núcleo pode compreender

um gel ou um líquido (por exemplo, uma emulsão óleo em água ou água em óleo). Em algumas modalidades, mais de um dos agentes farmacêuticos podem estar presentes no núcleo. Os exemplos específicos de agentes farmacêuticos são fornecidos em maiores detalhes abaixo.

[105] O agente farmacêutico pode estar presente no núcleo em qualquer quantidade adequada, por exemplo, pelo menos cerca de 0,01% em peso, pelo menos cerca de 0,1% em peso, pelo menos cerca de 1% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, pelo menos cerca de 30% em peso, pelo menos cerca de 40% em peso, pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 60% em peso, pelo menos cerca de 70% em peso, pelo menos cerca de 80% em peso, pelo menos cerca de 85% em peso, pelo menos cerca de 90% em peso, pelo menos cerca de 95% em peso, ou pelo menos cerca de 99% em peso do núcleo. Em uma modalidade, o núcleo é formado de 100% em peso do agente farmacêutico. Em alguns casos, o agente farmacêutico pode estar presente no núcleo inferior a ou igual a cerca de 100% em peso, inferior a ou igual a cerca de 90% em peso, inferior a ou igual a cerca de 80% em peso, inferior a ou igual a cerca de 70% em peso, inferior a ou igual a cerca de 60% em peso, inferior a ou igual a cerca de 50% em peso, inferior a ou igual a cerca de 40% em peso, inferior a ou igual a cerca de 30% em peso, inferior a ou igual a cerca de 20% em peso, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso, inferior a ou igual a cerca de 5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 2% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 1% em peso. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 80% em peso e inferior a ou igual a cerca de 100% em peso). Outras faixas também são possíveis.

[106] Em modalidades em que as partículas do núcleo compreendem quantidades relativamente elevadas de um agente farmacêutico (por exemplo, pelo menos cerca de 50% em peso da partícula do núcleo), as partículas de núcleo, geralmente, possuem uma carga aumentada do agente farmacêutico em comparação com as partículas que são formadas por agentes de encapsulação em veículos poliméricos. Isto é uma vantagem para aplicações de distribuição de fármacos, uma vez que as cargas de fármaco mais elevadas significam que um número menor de partículas pode ser necessário para alcançar um efeito desejado em comparação com a utilização de partículas contendo veículos de polímeros.

[107] Tal como aqui descrito, em outras modalidades em que as quantidades relativamente elevadas de um polímero ou outras formas de material do núcleo, quantidades menores de agente farmacêutico podem estar presentes no núcleo.

[108] O núcleo pode ser formado de materiais sólidos que têm várias solubilidades aquosas (isto é, uma solubilidade em água, opcionalmente com um ou mais tampões), e/ou diferentes solubilidades na solução em que o material sólido está sendo revestido com um agente de alteração de superfície. Por exemplo, o material sólido pode ter uma solubilidade aquosa (ou uma solubilidade em uma solução de revestimento) inferior a ou igual a cerca de ou igual a cerca de 5 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 2 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 1 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,5 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,1 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,05 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,01 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 1 µg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,1 µg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,01 µg/mL, inferior

a ou igual a cerca de 1 ng/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,1 ng/mL, ou inferior a ou igual a cerca de 0,01 ng/mL em 25°C. Em algumas modalidades, o material sólido pode ter uma solubilidade aquosa (ou uma solubilidade em uma solução de revestimento) de pelo menos cerca de 1 pg/mL, pelo menos cerca de 10 pg/mL, pelo menos cerca de 0,1 ng/mL, pelo menos cerca de 1 ng/mL, pelo menos cerca de 10 ng/mL, pelo menos cerca de 0,1 µg/mL, pelo menos cerca de 1 µg/mL, pelo menos cerca de 5 µg/mL, pelo menos cerca de 0,01 mg/mL, pelo menos cerca de 0,05 mg/mL, pelo menos cerca de 0,1 mg/mL, pelo menos cerca de 0,5 mg/mL, pelo menos cerca de 1,0 mg/mL, pelo menos cerca de 2 mg/mL. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, uma solubilidade aquosa ou uma solubilidade em uma solução de revestimento de pelo menos cerca de 10 pg/mL e inferior a ou igual a cerca de 1 mg/mL). Outras faixas também são possíveis. O material sólido pode ter essas ou outras faixas de solubilidades aquosas em qualquer ponto ao longo da faixa de pH (por exemplo, a partir de pH 1 a pH 14).

[109] Em algumas modalidades, o núcleo pode ser formado de um material dentro de uma das faixas de solubilidade classificadas pela Convenção da Farmacopeia dos EUA: por exemplo, muito solúvel: >1000 mg/mL; livremente solúvel: 100-1000 mg/mL; solúvel: 33-100 mg/mL; escassamente solúvel: 10-33 mg/mL; ligeiramente solúvel: 1-10 mg/mL; muito ligeiramente solúvel: 0,1-1 mg/mL; e praticamente insolúvel: < 0,1 mg/mL.

[110] Embora um núcleo possa ser hidrofóbico ou hidrofílico, em muitas modalidades aqui descritas, o núcleo é substancialmente hidrofóbico. "Hidrofóbico" e "hidrofílico" são fornecidos no seu significado normal na técnica e, como será entendido pelos peritos na técnica, em muitos casos aqui, são termos relativos. Hidrofobicidades

relativas e hidrofiliidades relativas de materiais podem ser determinadas medindo o ângulo de contato de uma gota de água em uma superfície plana da substância a ser medida, por exemplo, utilizando um instrumento, tal como um goniômetro de ângulo de contato e um pó comprimido do material do núcleo.

[111] Em algumas modalidades, um material (por exemplo, um material de formação de um núcleo de partícula) tem um ângulo de contato de pelo menos cerca de 20° , pelo menos cerca de 30° , pelo menos cerca de 40° , pelo menos cerca de 50° , pelo menos cerca de 60° , pelo menos cerca de 70° , pelo menos cerca de 80° , pelo menos cerca de 90° , pelo menos cerca de 100° , pelo menos cerca de 110° , pelo menos cerca de 120° , ou pelo menos cerca de 130° . Em algumas modalidades, um material possui um ângulo de contato inferior a ou igual a cerca de 160° , inferior a ou igual a cerca de 150° , inferior a ou igual a cerca de 140° , inferior a ou igual a cerca de 130° , ou inferior a igual a cerca de 120° , inferior a ou igual a cerca de 110° , inferior a ou igual a cerca de 100° , inferior a ou igual a cerca de 90° , inferior a ou igual a cerca de 80° , ou inferior a ou igual a cerca de 70° . As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um ângulo de contato de pelo menos cerca de 30° e inferior a ou igual a cerca de 120°). Outras faixas também são possíveis.

[112] As medições de ângulo de contato podem ser feitas usando uma variedade de técnicas; aqui uma medida do ângulo de contato estático entre um pélete do material de partida, o qual irá ser utilizado para formar o núcleo e uma gota de água é referida. O material utilizado para formar o núcleo foi recebido como um pó fino, ou de outro modo, foi moído em um pó fino usando um almofariz e

pilão. De modo a formar uma superfície nesta para produzir medições, o pó foi comprimido usando um conjunto de molde de pélete de 7 mm da Crystal International Labs. O material foi adicionado ao molde e a pressão foi aplicada pela mão para comprimir o pó em um pélete, não foi utilizada nenhuma prensa de pélete ou alta pressão. O pélete foi, então, suspenso para o teste de modo que a parte superior e a parte inferior do pélete (definida como a água de superfície é adicionada e a superfície paralela oposta, respectivamente) não estavam em contato com qualquer superfície. Isto foi feito por remoção não completa do pélete a partir do colar do conjunto de molde. O pélete toca o colar nas laterais e não entra em contato na parte superior ou na parte inferior. Para as medições do ângulo de contato, foi adicionada água à superfície do pélete até uma gota de água com um ângulo de contato estacionário durante 30 segundos ter sido obtida. A água foi adicionada na gota de água por submersão ou por contado na ponta da pipeta ou de uma seringa utilizada em adição à gota de água. Uma vez que uma gota estável de água foi obtida, uma imagem foi tirada e o ângulo de contato foi medido utilizando as práticas padrões.

[113] Em modalidades em que o núcleo compreende um material inorgânico (por exemplo, para utilização como agentes de imagem), o material inorgânico pode incluir, por exemplo, um metal (por exemplo, Ag, Au, Pt, Fe, Cr, Co, Ni, Cu, Zn, e outros metais de transição), um semicondutor (por exemplo, silício, compostos de silício e suas ligas, seleneto de cádmio, sulfeto de cádmio, arsenieto de índio, e fosfeto de índio), ou um isolante (por exemplo, cerâmicas, tais como óxido de silício). O material inorgânico pode estar presente no núcleo em qualquer quantidade adequada, por exemplo, pelo menos cerca

de 1% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, pelo menos cerca de 30% em peso, pelo menos cerca de 40% em peso, pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 75% em peso, pelo menos cerca de 90% em peso, ou pelo menos cerca de 99% em peso. Em uma modalidade, o núcleo é formado de 100% em peso de material inorgânico. Em alguns casos, o material inorgânico pode estar presente no núcleo inferior a ou igual a cerca de 100% em peso, inferior a ou igual a cerca de 90% em peso, inferior a ou igual a cerca de 80% em peso, inferior a ou igual a cerca de 70% em peso, inferior a ou igual a cerca de 60% em peso, inferior a ou igual a cerca de 50% em peso, inferior a ou igual a cerca de 40% em peso, inferior a ou igual a cerca de 30% em peso, inferior a ou igual a cerca de 20% em peso, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso, inferior a ou igual a cerca de 5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 2% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 1% em peso. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 1% em peso e inferior ou igual a cerca de 20% em peso). Outras faixas também são possíveis.

[114] O núcleo pode, em alguns casos, estar na forma de um ponto quântico, um nanotubo de carbono, um nanofio de carbono, ou um nanohaste de carbono. Em alguns casos, o núcleo compreende, ou é formado de um material que não é de origem biológica.

[115] Em algumas modalidades, o núcleo inclui um ou mais materiais orgânicos tais como um polímero sintético e/ou um polímero natural. Exemplos de polímeros sintéticos incluem os polímeros não degradáveis, tais como polimetacrilato e polímeros degradáveis, tais como ácido poliláctico, ácido poliglicólico e copolímeros dos mesmos.

Exemplos de polímeros naturais incluem ácido hialurônico, quitosano, e colágeno. Outros exemplos de polímeros que podem ser adequados para porções do núcleo incluem aqueles aqui adequados para a formação de revestimentos nas partículas, como descrito abaixo. Em alguns casos, um ou mais dos polímeros presentes no núcleo podem ser usados para encapsular ou adsorver um ou mais agentes farmacêuticos.

[116] Em certas modalidades, um núcleo pode incluir um agente farmacêutico que compreende um lípido e/ou uma proteína. Outros materiais também são possíveis.

[117] Se um polímero está presente no núcleo, o polímero pode estar presente no núcleo em qualquer quantidade adequada, por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 100% em peso, inferior a ou igual a cerca de 90% em peso, inferior a ou igual a cerca de 80% em peso, inferior a ou igual a cerca de 70% em peso, inferior a ou igual a cerca de 60% em peso, inferior a ou igual a cerca de 50% em peso, inferior a ou igual a cerca de 40% em peso, inferior a ou igual a cerca de 30% em peso, inferior a ou igual a cerca de 20% em peso, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso, inferior a ou igual a cerca de 5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 2% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 1% em peso. Em alguns casos, o polímero pode estar presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 1% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, pelo menos cerca de 30% em peso, pelo menos cerca de 40% em peso, pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 75% em peso, pelo menos cerca de 90% em peso, ou pelo menos cerca de 99% em peso no núcleo. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 1% em peso e

inferior a ou igual a cerca de 20% em peso). Outras faixas também são possíveis. Em um conjunto de modalidades, o núcleo formado é substancialmente isento de um componente polimérico.

[118] O núcleo de uma partícula aqui descrito pode incluir uma mistura de mais do que um polímero. Em algumas modalidades, o núcleo, ou pelo menos uma porção do núcleo, inclui uma mistura de um primeiro polímero e um segundo polímero. Em certas modalidades, o primeiro polímero é um polímero aqui descrito. Em certas modalidades, o primeiro polímero é um polímero relativamente hidrofóbico (por exemplo, um polímero tendo uma hidrofobicidade maior do que o segundo polímero). Em certas modalidades, o primeiro polímero não é um éter polialquílico. Em certas modalidades, o primeiro polímero é poliláctido (PLA), por exemplo, 100DL7A MW108K. Em certas modalidades, o primeiro polímero é poliláctido-co-glicólido (PLGA), por exemplo, PLGA1A MW4K. Em outras modalidades, no entanto, o primeiro polímero pode ser um polímero relativamente hidrofílico (por exemplo, um polímero que tem uma hidrofilia mais elevada do que o segundo polímero).

[119] Em certas modalidades, o segundo polímero é um copolímero em bloco descrito aqui (por exemplo, um copolímero em dibloco ou um copolímero em tribloco). Em certas modalidades, o segundo polímero é um copolímero em dibloco incluindo um bloco relativamente hidrofílico (por exemplo, um bloco de éter polialquílico) e um bloco relativamente hidrofóbico (por exemplo, um bloco de éter (não-polialquílico)). Em certas modalidades, o bloco de éter polialquílico do segundo polímero é PEG (por exemplo, PEG2K ou PEG5K). Em certas modalidades, o bloco de éter (não-polialquílico) do segundo polímero é PLA (por exemplo, 100DL9K, 100DL30, ou 100DL95). Em certas

modalidades, o bloco de éter (não-polialquílico) do segundo polímero é PLGA (por exemplo, 8515PLGA54K, 7525PLGA15K, ou 5050PLGA18K). Em certas modalidades, o segundo polímero é 100DL9K-co-PEG2K. Em certas modalidades, o segundo polímero é 8515PLGA54K-co-PEG2K.

[120] Deve ser notado que enquanto o "primeiro" e "segundo" polímeros são descritos, em algumas modalidades, uma partícula ou um núcleo aqui descrito podem incluir apenas tal polímero. Além disso, enquanto exemplos específicos de primeiro e segundo polímeros são fornecidos, deverá ser apreciado que outros polímeros, tais como os polímeros aqui listados, pode ser usados como primeiro ou segundo polímeros.

[121] O primeiro polímero e o bloco relativamente hidrofóbico do segundo polímero podem ser o mesmo ou diferente do polímero. Em alguns casos, o bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero está presente principalmente na ou sobre a superfície do núcleo que inclui os primeiro e segundo polímeros. Por exemplo, o bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero pode agir como um agente de superfície de alteração como aqui descrito. Em alguns casos, o bloco relativamente hidrofóbico do segundo polímero e do primeiro polímero está presentes principalmente no interior da superfície do núcleo que inclui os primeiro e segundo polímeros. Detalhes adicionais são fornecidos no Exemplo 19.

[122] O bloco relativamente hidrofílico (por exemplo, um bloco de éter polialquílico, tal como o bloco PEG) do segundo polímero pode ter qualquer peso molecular apropriado. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero é pelo menos cerca de 0,1 kDa, pelo menos cerca de 0,2 kDa, pelo menos cerca de 0,5 kDa, pelo menos cerca de 1 kDa, pelo

menos cerca de 1,5 kDa, pelo menos cerca de 2 kDa, pelo menos cerca de 2,5 kDa, pelo menos cerca de 3 kDa, pelo menos cerca de 4 kDa, pelo menos cerca de 5 kDa, pelo menos cerca de 6 kDa, pelo menos cerca de 8 kDa, pelo menos cerca de 10 kDa, pelo menos cerca de 20 kDa, pelo menos cerca de 50 kDa, pelo menos cerca de 100 kDa, ou pelo menos cerca de 300 kDa. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero é inferior a ou igual a cerca de 300 kDa, inferior a ou igual a cerca de 100 kDa, inferior a ou igual a cerca de 50 kDa, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa, inferior a ou igual a cerca de 10 kDa, inferior a ou igual a cerca de 8 kDa, inferior a ou igual a cerca de 6 kDa, pelo menos cerca de 5 kDa, inferior ou igual a cerca de 4 kDa, inferior a ou igual a cerca de 3 kDa, inferior a ou igual a cerca de 2,5 kDa, inferior a ou igual a cerca de 2 kDa, inferior a ou igual a cerca de 1,5 kDa, inferior a ou igual a cerca de 1 kDa, inferior a ou igual a cerca de 0,5 kDa, inferior a ou igual a cerca de 0,2 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 0,1 kDa. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 0,5 kDa e inferior a ou igual a cerca de 10 kDa). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero é de cerca de 2 kDa. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero é de cerca de 5 kDa.

[123] O bloco relativamente hidrofóbico (por exemplo, um bloco de éter (não-polialquílico), tal como bloco de PLGA ou bloco de PLA) do segundo polímero pode ter qualquer peso molecular apropriado. Em certas modalidades, o bloco relativamente hidrofóbico do segundo polímero é relativamente curto em comprimento e/ou em baixo peso

molecular. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco relativamente hidrofóbico do segundo polímero é inferior ou igual a cerca de 300 kDa, inferior a ou igual a cerca de 100 kDa, inferior a ou igual a cerca de 80 kDa, inferior a ou igual a cerca de 60 kDa, inferior a ou igual a cerca de 54 kDa, inferior a ou igual a cerca de 50 kDa, inferior a ou igual a cerca de 40 kDa, inferior a ou igual a cerca de 30 kDa, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa, inferior a ou igual a cerca de 15 kDa, inferior a ou igual a cerca de 10 kDa, inferior a ou igual a cerca de 5 kDa, inferior a ou igual a cerca de 2 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 1 kDa. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco PLGA ou PLA do segundo polímero é pelo menos cerca de 0,1 kDa, pelo menos cerca de 0,3 kDa, pelo menos cerca de 1 kDa, pelo menos cerca de 2 kDa, pelo menos cerca de 4 kDa, pelo menos cerca de 6 kDa, pelo menos cerca de 7 kDa, pelo menos cerca de 8 kDa, pelo menos cerca de 9 kDa, pelo menos cerca de 10 kDa, pelo menos cerca de 12 kDa, pelo menos cerca de 15 kDa, pelo menos cerca de 20 kDa, pelo menos cerca de 30 kDa, pelo menos cerca de 50 kDa, ou pelo menos cerca de 100 kDa. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa e pelo menos cerca de 1 kDa). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o peso molecular do bloco relativamente hidrofóbico do segundo polímero é de cerca de 9 kDa.

[124] O bloco relativamente hidrofílico (por exemplo, um bloco de éter polialquílico, tal como o bloco PEG) do segundo polímero pode estar presente em qualquer quantidade adequada ou na densidade ou na superfície de um núcleo aqui descrito. Em certas modalidades, o bloco de PEG, o segundo polímero está presente na ou sobre a superfície do núcleo de pelo menos cerca de 0,001, pelo

menos cerca de 0,003, pelo menos cerca de 0,03, pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,15, pelo menos cerca de 0,18, pelo menos cerca de 0,2, pelo menos cerca de 0,3, pelo menos cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 30, ou pelo menos cerca de 100 cadeias de PEG por nm^2 da área de superfície do núcleo. Em certas modalidades, o bloco de PEG do segundo polímero está presente na ou sobre a superfície do núcleo em pelo menos ou igual a cerca de 100, inferior a ou igual a cerca de 30, inferior a ou igual a cerca de 10, inferior a ou igual a cerca de 3, inferior a ou igual a cerca de 1, inferior a ou igual a cerca de 0,5, inferior a ou igual a cerca de 0,3, inferior a ou igual a cerca de 0,2, inferior a ou igual a cerca de 0,18, inferior a ou igual a cerca de 0,15, inferior a ou igual a cerca de 0,1, inferior a ou igual a cerca de 0,03, inferior a ou igual a cerca de 0,01, inferior a ou igual a cerca de 0,003, ou inferior a ou igual a cerca de 0,001 de cadeias de PEG por nm^2 da área de superfície do núcleo. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 0,03 e inferior a ou igual a cerca de 1 cadeia de PEG por nm^2 da área da superfície do núcleo). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o bloco de PEG do segundo polímero está presente na ou sobre a superfície do núcleo de pelo menos cerca de 0,18 de cadeias de PEG por nm^2 da área da superfície do núcleo.

[125] O bloco relativamente hidrofílico (por exemplo, um bloco de éter polialquílico, tal como o bloco PEG) do segundo polímero pode estar presente em qualquer quantidade adequada de uma partícula de núcleo ou aqui descrito. Em certas modalidades, o bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero está presente no núcleo inferior a ou igual a cerca de 90% em peso, inferior a ou

igual a cerca de 80% em peso, inferior a ou igual a cerca de 70% em peso, inferior a ou igual a cerca de 60% em peso, inferior a ou igual a cerca de 50% em peso, inferior a ou igual a cerca de 40% em peso, inferior a ou igual a cerca de 30% em peso, inferior a ou igual a cerca de 20% em peso, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso, inferior a ou igual a cerca de 5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 4% em peso, inferior a ou igual a cerca de 3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 2% em peso, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,2% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,05% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,02% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,01% em peso da partícula ou do núcleo. Em certas modalidades, o bloco relativamente hidrofílico do segundo polímero está presente no núcleo em pelo menos cerca de 0,01% em peso, pelo menos cerca de 0,02% em peso, pelo menos cerca de 0,05% em peso, pelo menos cerca de 0,1% em peso, pelo menos cerca de 0,2% em peso, pelo menos cerca de 0,5% em peso, pelo menos cerca de 1% em peso, pelo menos cerca de 2% em peso, pelo menos cerca de 3% em peso, pelo menos cerca de 4% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, pelo menos cerca de 30% em peso, pelo menos cerca de 40% em peso, pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 60% em peso, pelo menos cerca de 70% em peso, pelo menos cerca de 80% em peso, ou pelo menos cerca de 90% em peso da partícula ou do núcleo. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso e, pelo menos cerca de 0,5% em peso da partícula ou do núcleo). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o bloco relativamente

hidrofílico do segundo polímero está presente inferior a ou igual a cerca de 3% em peso da partícula ou do núcleo.

[126] O bloco relativamente hidrofílico (por exemplo, um bloco de éter polialquílico, tal como o bloco PEG) e o bloco relativamente hidrofóbico (por exemplo, um bloco de éter (não-polialquílico), tais como um bloco de PLGA ou um bloco de PLA) do segundo polímero pode estar presente no núcleo em qualquer razão adequada. Em certas modalidades, a razão entre o bloco relativamente hidrofílico para bloco relativamente hidrofóbico do segundo polímeros é pelo menos cerca de 1:99, pelo menos cerca de 10:90, pelo menos cerca de 20:80, pelo menos cerca de 30:70, pelo menos cerca de 40:60, pelo menos cerca de 50:50, pelo menos cerca de 60:40, pelo menos cerca de 70:30, pelo menos cerca de 80:20, pelo menos cerca de 90:10, ou pelo menos cerca de 99:1 p/p. Em certas modalidades, a razão entre o bloco relativamente hidrofílico para o bloco relativamente hidrofóbico é inferior a ou igual a cerca de 99:1, inferior a ou igual a cerca de 90:10, inferior a ou igual a cerca de 80:20, inferior a ou igual a cerca de 70:30, inferior a ou igual a cerca de 60:40, inferior a ou igual a cerca de 50:50, inferior a ou igual a cerca de 40:60, inferior a ou igual a cerca de 30:70, inferior a ou igual a cerca de 20:80, inferior a ou igual a cerca de 10:90, ou inferior a ou igual a cerca de 1:99 p/p. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, maior do que cerca de 70:30 e inferior ou igual a cerca de 90:10 p/p). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a razão entre o bloco relativamente hidrofílico para o bloco relativamente hidrofóbico é cerca de 20:80 p/p.

[127] O primeiro polímero (por exemplo, PLGA ou PLA) e o segundo polímero (por exemplo, PLA-co-PEG ou

PLGA-co-PEG) podem estar presentes na partícula ou núcleo em qualquer razão adequada. Em certas modalidades, a razão do primeiro polímero para o segundo polímero na partícula ou núcleo é, pelo menos, cerca de 1:99, pelo menos cerca de 10:90, pelo menos cerca de 20:80, pelo menos cerca de 30:70, pelo menos cerca de 40:60, pelo menos cerca de 50:50, pelo menos cerca de 60:40, pelo menos cerca de 65:35, pelo menos cerca de 70:30, pelo menos cerca de 75:25, pelo menos cerca de 80:20, pelo menos cerca de 85:15, pelo menos cerca de 90:10, pelo menos cerca de 95:5, ou pelo menos cerca de 99:1 p/p. Em certas modalidades, a razão do primeiro polímero para o segundo polímero nas partículas ou no núcleo é inferior a ou igual a cerca de 99:1, inferior a ou igual a cerca de 95:5, inferior a ou igual a cerca de 90:10, inferior a ou igual a cerca de 85:15, inferior a ou igual a cerca de 80:20, inferior a ou igual a cerca de 75:25, inferior a ou igual a cerca de 70:30, inferior a ou igual a cerca de 65:35, inferior a ou igual a cerca de 60:40, inferior a ou igual a cerca de 50:50, inferior a ou igual a cerca de 40:60, inferior a ou igual a cerca de 30:70, inferior a ou igual a cerca de 20:80, inferior a ou igual a cerca de 10:90, inferior a ou igual a cerca de 1:99 p/p. Combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, superior a cerca de 70:30 e inferior a ou igual a cerca de 90:10 p/p). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a razão do primeiro polímero para o segundo polímero nas partículas ou no núcleo é de cerca de 70:30 p/p. Em certas modalidades, a razão do primeiro polímero para o segundo polímero nas partículas ou no núcleo é de cerca de 80:20 p/p.

[128] A partícula ou núcleo que compreende uma mistura do primeiro polímero e do segundo polímero aqui

descritos podem ainda incluir um revestimento aqui descrito. O revestimento pode ser a ou na superfície da partícula (por exemplo, a superfície do primeiro polímero e/ou do segundo polímero). Em algumas modalidades, o revestimento inclui um material hidrofílico. O revestimento pode incluir um ou mais agentes de alteração da superfície aqui descritos, tal como um polímero, um estabilizador, e/ou um tensoativo (por exemplo, um PVA, um poloxâmero, um polisorbato (por exemplo, Tween 80®)).

[129] O núcleo pode ter qualquer forma e/ou tamanho adequado. Por exemplo, o núcleo pode ser substancialmente esférico, não esférico, oval, em forma de haste, piramidal, semelhante ao cubo, em forma de disco, semelhante ao fio, ou de forma irregular. O núcleo pode ter uma dimensão maior ou menor da seção transversal de, por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 10µm, inferior a ou igual a cerca de 5 µm, inferior a ou igual a cerca de 1 µm, inferior a ou igual a cerca de 800 nm, inferior a ou igual a cerca de 700 nm, inferior a ou igual a cerca de 500 nm, inferior a ou igual a 400 nm, inferior a ou igual a 300 nm, inferior a ou igual a cerca de 200 nm, inferior a ou igual a cerca de 100 nm, inferior a ou igual a cerca de 75 nm, inferior a ou igual a cerca de 50 nm, inferior a ou igual a cerca de 40 nm, inferior a ou igual a cerca de 35 nm, inferior a ou igual a cerca de 30 nm, inferior a ou igual a cerca de 25 nm, inferior a ou igual a cerca de 20 nm, inferior a ou igual a cerca de 15 nm, inferior a ou igual a cerca de 5 nm. Em alguns casos, o núcleo pode ter uma dimensão maior ou menor da seção transversal de, por exemplo, pelo menos cerca de 5 nm, pelo menos cerca de 20 nm, pelo menos cerca de 50 nm, pelo menos cerca de 100 nm, pelo menos cerca de 200 nm, pelo menos cerca de 300 nm, pelo menos cerca de 400 nm, pelo menos cerca de 500 nm,

pelo menos cerca de 1 μm , ou pelo menos cerca de 5 μm . Combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, uma dimensão de corte transversal maior ou menor de pelo menos cerca de 50 nm e inferior a ou igual a cerca de 500 nm). Outras faixas também são possíveis. Em algumas modalidades, os tamanhos dos núcleos formados por um processo aqui descrito tem uma distribuição do tipo Gauss. Salvo indicação em contrário, as medições de tamanhos de partículas/núcleo aqui se referem à dimensão do corte transversal menor.

[130] Os especialistas na técnica estão familiarizados com técnicas para determinar tamanhos (por exemplo, dimensões transversais maiores ou menores) de partículas. Exemplos de técnicas adequadas incluem (DLS), microscopia eletrônica de varredura, microscopia eletrônica de varredura, contagem electoresistência e difração laser. Outras técnicas adequadas são conhecidas por aqueles peritos na técnica. Embora sejam conhecidos muitos métodos para a determinação de tamanhos de partículas, os tamanhos aqui descritos (por exemplo, os tamanhos médios de partícula, espessuras) referem-se àqueles medidos por varredura dinâmica da luz.

Métodos de partículas do núcleo de formação e partículas revestidas

[131] As partículas de núcleo aqui descritas podem ser formadas por qualquer método adequado. Os métodos adequados podem incluir, por exemplo, as técnicas chamadas de cima para baixo, isto é, as técnicas com base na redução de tamanho de partículas relativamente partículas grandes em partículas menores (por exemplo, moagem ou homogeneização) ou as chamadas técnicas de baixo para cima, isto é, técnicas baseadas no crescimento de partículas de

partículas menores ou moléculas individuais (por exemplo, precipitação ou pulverização por congelamento em líquido).

[132] Em algumas modalidades, as partículas de núcleo podem ser revestidas com um revestimento. Por exemplo, as partículas de núcleo podem ser fornecidas ou formadas em uma primeira etapa, e em seguida, as partículas podem ser revestidas em uma segunda etapa para formar partículas revestidas. Em outras modalidades, as partículas de núcleo podem ser formadas e revestidas de modo substancialmente simultâneo (por exemplo, em uma única etapa). Exemplos destes e de outros métodos são fornecidos abaixo.

[133] Em algumas modalidades, as partículas revestidas aqui descritas são formadas por um método que envolve a utilização de um processo de formulação, um processo de moagem, e/ou um processo de diluição. Em certas modalidades, um método de formação das partículas inclui um processo de moagem, opcionalmente, com um processo de formulação e/ou processo de diluição. Um processo de formulação pode ser utilizado para formar uma suspensão ou uma solução compreendendo um material de núcleo, um ou mais agentes de alteração da superfície, e outros componentes, tais como solventes, agentes de tonicidade, agentes quelantes, sais, agentes antimicrobianos e/ou tampões (por exemplo, um tampão de citrato de sódio e ácido cítrico), cada um dos quais é como descrito aqui. O processo de formulação pode ser realizado usando um vaso de formulação. O material do núcleo e outros componentes podem ser adicionados no vaso de formulação ao mesmo tempo ou em tempos diferentes. Uma mistura do material do núcleo e/ou um ou mais outros componentes pode ser misturada e/ou agitada, ou de outro modo agitada no recipiente para facilitar a suspensão e/ou dissolução dos componentes. A

temperatura e/ou a pressão dos fluidos contendo o material do núcleo, os outros componentes, e/ou a mistura pode também ser aumentado individualmente ou diminuído para facilitar os processos de suspensão e/ou dissolução. Em algumas modalidades, o material do núcleo e outros componentes são processados como aqui descrito no vaso de formulação sob uma atmosfera inerte (por exemplo, nitrogênio ou argônio) e/ou protegidos da luz. A suspensão ou a solução obtida a partir do vaso de formulação pode ser, subsequentemente, sujeita a um processo de moagem que pode ser seguido por um processo de diluição.

[134] Em algumas modalidades envolvendo um núcleo que compreende um material sólido, um processo de moagem pode ser utilizado para reduzir o tamanho do material sólido para formar partículas na faixa de tamanho de micrômetro para nanômetro. O processo de moagem pode ser realizado utilizando um moinho ou outro aparelho adequado. Processos de moagem a seco e úmido, tais como moagem por jato, crio-moagem, moagem com esferas, moagem com meios, sonicação, e homogeneização são conhecidos e podem ser utilizados em métodos aqui descritos. Geralmente, em um processo de moagem por via úmida, uma suspensão do material a ser utilizado como o núcleo é agitado com ou sem excipientes para reduzir o tamanho de partícula. Moagem a seco é um processo em que o material a ser utilizado como o núcleo é misturado com o meio de moagem com ou sem excipientes para reduzir o tamanho da partícula. Em um processo de crio-moagem, uma suspensão do material, a ser utilizado como o núcleo, é misturada com o meio de moagem com ou sem excipientes sob temperaturas resfriadas.

[135] Depois da moagem ou outro processo adequado para a redução do tamanho de um material de núcleo, um processo de diluição pode ser usado para formar

e/ou modificar as partículas revestidas da suspensão. As partículas revestidas podem compreender um material de núcleo, um ou mais agentes de alteração da superfície, e outros componentes, tais como solventes, agentes de tonicidade, agentes quelantes, sais de agentes antimicrobianos, e tampões (por exemplo, um tampão de citrato de sódio e ácido cítrico). Um processo de diluição pode ser usado para atingir uma concentração alvo de dosagem por diluição de uma solução ou suspensão de partículas que foram revestidas durante uma etapa de moagem, com ou sem a adição de agentes de alteração da superfície e/ou outros componentes. Em certas modalidades, um processo de diluição pode ser utilizado para a troca de um primeiro agente de alteração de superfície com um segundo agentes de alteração da superfície a partir de uma superfície de uma partícula, tal como aqui descrito.

[136] O processo de diluição pode ser realizado usando um vaso de produto ou qualquer outro aparelho adequado. Em certas modalidades, a suspensão é diluída, isto é, misturada ou de outro modo processada com um diluente, no vaso de produto. O diluente pode conter solventes, agentes de alteração da superfície, agentes de tonicidade, agentes quelantes, sais ou agentes antimicrobianos, ou uma combinação destes, como aqui descrito. A suspensão e o diluente podem ser adicionados ao vaso de produto ao mesmo tempo ou em tempos diferentes. Em certas modalidades, quando a suspensão é obtida a partir de um processo de moagem que envolve meios de moagem, os meios de moagem podem ser separados a partir da suspensão antes da suspensão ser adicionada para dentro do recipiente do produto. A suspensão, o diluente, ou a mistura da suspensão e o diluente podem ser misturados e/ou agitados, ou de outro modo agitados, para formar as partículas revestidas

aqui descritas. A temperatura e/ou a pressão da suspensão, o diluente, ou a mistura também pode ser aumentados ou diminuídos individualmente para formar as partículas revestidas. Em algumas modalidades, a suspensão e o diluente são processados no vaso do produto sob uma atmosfera inerte (por exemplo, nitrogênio ou argônio) e/ou protegidos da luz.

[137] Em algumas modalidades, as partículas de núcleo aqui descritas podem ser produzidas por meio de moagem de um material sólido (por exemplo, um agente farmacêutico) na presença de um ou mais agentes de alteração da superfície. Pequenas partículas de um material sólido pode exigir a presença de um ou mais agentes de alteração da superfície, o que pode funcionar como um estabilizador em algumas modalidades, a fim de estabilizar uma suspensão de partículas sem aglomeração ou agregação em uma solução líquida. Em algumas de tais modalidades, o estabilizador pode atuar como um agente de alteração da superfície, formando um revestimento na partícula.

[138] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, um método de formação de uma partícula de núcleo envolve a escolha de um agente de alteração da superfície que é adequado tanto para a moagem quanto para formar um revestimento sobre a partícula e tornar a partícula penetrante no muco. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes a seguir, demonstrou-se que nanopartículas de 200-500 nm de um composto modelo pireno produzido por moagem de pireno na presença de certos polímeros Pluronic[®] resultou em partículas que podem penetrar nas amostras do muco fisiológico com a mesma taxa que MPPs poliméricos PEGuilados estabelecidos. Curiosamente, verificou-se que apenas um subconjunto de polímeros Pluronic[®] testados encaixam-se nos critérios de

ser apropriados tanto para a moagem quanto para a formação de um revestimento sobre a partícula que torna a partícula penetrante no muco, tal como descrito em maiores detalhes abaixo.

[139] Em um processo de moagem por via úmida, a moagem pode ser realizada em uma dispersão (por exemplo, uma dispersão aquosa) contendo um ou mais agentes de alteração da superfície, um meio de trituração, um sólido a ser moído (por exemplo, um agente farmacêutico sólido), e um solvente. Qualquer quantidade adequada de um agente de alteração da superfície pode ser incluída no solvente. Em algumas modalidades, um agente de alteração de superfície pode estar presente no solvente em uma quantidade de pelo menos cerca de 0,001% (% em peso ou em peso para volume (p:v)), pelo menos cerca de 0,01, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 0,5%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 12%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 60%, ou pelo menos cerca de 80% do solvente. Em alguns casos, o agente de alteração da superfície pode estar presente no solvente em uma quantidade de cerca de 100% (por exemplo, em um caso em que o agentes de alteração da superfície é o solvente). Em outras modalidades, o agente de alteração de superfície pode estar presente no solvente em uma quantidade inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 80%, inferior a ou igual a cerca de 60%, inferior a ou igual a cerca de 40%, inferior a ou igual a cerca de 20%, inferior a ou igual a cerca de 15%, inferior a ou igual a cerca de 12%, inferior a ou igual a cerca de 10%, inferior a ou igual a cerca de

8%, inferior a ou igual a cerca de 7%, inferior a ou igual a cerca de 6%, inferior a ou igual a cerca de 5%, inferior a ou igual a cerca de 4%, inferior a ou igual a cerca de 3%, inferior a ou igual a cerca de 2%, ou inferior a ou igual a cerca de 1% do solvente. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma quantidade inferior ou igual a cerca de 5% e, pelo menos, cerca de 1% do solvente). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o agentes de alteração da superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 0,01-2% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 0,2-20% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 0,1% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 0,4% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração em superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 1% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 2% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 5% do solvente. Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma quantidade de cerca de 10% do solvente.

[140] A faixa particular escolhida pode influenciar fatores que podem afetar a capacidade das partículas para penetrar no muco, tais como a estabilidade do revestimento de agente de alteração da superfície na superfície da partícula, a espessura média do revestimento

do agente de alteração da superfície nas partículas, a orientação do agente de alteração da superfície nas partículas, a densidade do agente de alteração da superfície nas partículas, o agente de alteração da superfície: razão de fármaco, concentração de fármaco, o tamanho, dispersibilidade, e polidispersão das partículas formadas, e a morfologia das partículas formadas.

[141] O agente farmacêutico (ou seu sal) pode estar presente no solvente em qualquer quantidade adequada. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico (ou seu sal) está presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 0,001% (% em peso ou % em peso por volume (p:v)), pelo menos cerca de 0,01%, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 0,5%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 7%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 12%, pelo menos cerca de 15%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 60%, ou pelo menos cerca de 80% do solvente. Em alguns casos, o agente farmacêutico (ou seu sal) pode estar presente no solvente em uma quantidade inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 90%, inferior a ou igual a cerca de 80%, inferior a ou igual a cerca de 60%, inferior a ou igual a cerca de 40%, inferior a ou igual a cerca de 20%, inferior a ou igual a cerca de 15%, inferior a ou igual a cerca de 12%, inferior a ou igual a cerca de 10%, inferior a ou igual a cerca de 8%, inferior a ou igual a cerca de 7%, inferior a ou igual a cerca de 6%, inferior a ou igual a cerca de 5%, inferior a ou igual a cerca de 4%, inferior a ou igual a cerca de 3, inferior a ou igual a cerca de 2, ou inferior a ou igual a cerca de 1% do solvente. As combinações das faixas acima

referidas também são possíveis (por exemplo, uma quantidade inferior a ou igual a cerca de 20% e, pelo menos, cerca de 1% do solvente). Em algumas modalidades, o agente farmacêutico está presente nas faixas acima referidas, mas em p:v.

[142] A razão do agente de alteração da superfície para agente farmacêutico (ou seu sal) em um solvente também pode variar. Em algumas modalidades, a razão de agente de alteração da superfície para agente farmacêutico (ou seu sal) pode ser pelo menos 0,001:1 (razão em peso, razão molar, ou razão p:v), pelo menos 0,01:1, pelo menos 0,01:1, pelo menos 1:1, pelo menos 2:1, pelo menos 3:1, pelo menos 5:1, pelo menos 10:1, pelo menos 25:1, pelo menos 50:1, pelo menos 100:1 ou pelo menos 500:1. Em alguns casos, a razão do agente de alteração de superfície para agente farmacêutico (ou seu sal) pode ser inferior a ou igual a 1000:1 (razão em peso ou razão molar), inferior a ou igual a 500:1, inferior a ou igual a 100:1, inferior a ou igual a 75: 1, inferior a ou igual a 50:1, inferior a ou igual a 25:1, inferior a ou igual a 10:1, inferior a ou igual a 5:1, inferior a ou igual a 3:1, inferior a ou igual a 2:1, inferior a ou igual a 1:1, ou inferior a ou igual a 0,1:1. As combinações das faixas acima referidas são possíveis (por exemplo, uma razão de pelo menos 5: 1 e inferior a ou igual a 50:1). Outras faixas também são possíveis.

[143] Exemplos de agentes de alteração de superfície são fornecidos abaixo e podem incluir, por exemplo, polímeros, estabilizantes e tensoativos. Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, um agente de alteração da superfície pode atuar como um estabilizante, um agente tensoativo, e/ou um emulsificador, por exemplo, durante a formação de partículas. Em algumas modalidades, o

agente de alteração da superfície pode auxiliar no transporte de partículas do muco.

[144] Deve ser apreciado que embora em algumas modalidades o estabilizante utilizado para a moagem forme um revestimento sobre uma superfície da partícula, o que torna o revestimento das partículas penetrante no muco, em outras modalidades, o estabilizante pode ser trocado com um ou mais de outros agentes de alteração da superfície após a partícula ter sido formada. Por exemplo, em um conjunto de métodos, um primeiro estabilizante/agente de alteração da superfície pode ser utilizado durante um processo de moagem e pode revestir uma superfície de uma partícula de núcleo e, em seguida, a totalidade ou porções do primeiro estabilizante/agente de alteração da superfície pode ser trocado com um segundo estabilizante/agente de alteração de superfície para revestir a totalidade ou porções da superfície da partícula do núcleo. Em alguns casos, o segundo estabilizante/agente de alteração da superfície pode tornar as partículas penetrantes no muco mais do que o primeiro estabilizante/agente de alteração da superfície. Em algumas modalidades, uma partícula de núcleo que possui um revestimento incluindo vários agentes de alteração da superfície pode ser formada.

[145] Qualquer meio de moagem adequado pode ser utilizado para a moagem. Em algumas modalidades, um material cerâmico e/ou polimérico e/ou um metal pode ser usado. Exemplos de materiais adequados podem incluir o óxido de zircônio, carboneto de silício, óxido de silício, nitreto de silício, silicato de zircônio, óxido de ítrio, vidro, alumina, alfa-alumina, óxido de alumínio, poliestireno, poli(metacrilato de metil), titânio, aço. Um meio de trituração pode ter qualquer tamanho adequado. Por exemplo, o meio de trituração pode ter um diâmetro médio de

pelo menos cerca de 0,1 mm, de, pelo menos cerca de 0,2 mm, de, pelo menos cerca de 0,5 mm, pelo menos cerca de 0,8 mm, pelo menos cerca de 1 mm, pelo menos cerca de 2 mm, ou pelo menos cerca de 5 mm. Em alguns casos, o meio de trituração pode ter um diâmetro médio inferior a ou igual a cerca de 5 mm, inferior a ou igual a cerca de 2 mm, inferior a ou igual a cerca de 1 mm, inferior a ou igual a cerca de 0,8, inferior a ou igual a cerca de 0,5 mm, ou inferior a ou igual a cerca de 0,2 mm. As combinações das faixas acima mencionadas também são possíveis (por exemplo, um diâmetro médio de pelo menos cerca de 0,5 milímetros e inferior a ou igual a cerca de 1 mm). Outras faixas também são possíveis.

[146] Qualquer solvente adequado pode ser utilizado para a moagem. A escolha do solvente pode depender de fatores, tais como o material sólido (por exemplo, agente farmacêutico) sendo moído, o tipo particular de estabilizante/agente de alteração de superfície que está sendo usado (por exemplo, um que pode tornar a penetração de partículas no muco), o material de trituração sendo utilizado, entre outros fatores. Os solventes adequados podem ser aqueles que não dissolvem substancialmente o material sólido ou o material de trituração, mas dissolve o estabilizante/agente de alteração da superfície para um grau adequado. Exemplos não limitativos de solventes podem incluir água, soluções tamponadas, outras soluções aquosas, álcoois (por exemplo, etanol, metanol, butanol), e misturas destes que podem incluir opcionalmente outros componentes tais como excipientes farmacêuticos, polímeros, agentes farmacêuticos, sais, agentes conservantes, modificadores de viscosidade, modificadores de tonicidade, agentes para mascarar o sabor, antioxidantes, modificadores do pH, e outros excipientes farmacêuticos. Em outras modalidades, um

solvente orgânico pode ser utilizado. Um agente farmacêutico pode ter qualquer solubilidade adequada nestes solventes ou outros, tais como uma solubilidade em uma ou mais das faixas acima descritas para a solubilidade na água ou para a solubilidade em uma solução de revestimento.

[147] Na presença de agentes de alteração da superfície, a moagem de um material sólido (por exemplo, um fármaco), o qual é relativamente insolúvel em água pode ser usado para produzir partículas (por exemplo, nanopartículas). Certos agentes de alteração da superfície podem, em adição à ajuda a redução do tamanho de partícula durante a moagem, alterar a superfície das partículas resultantes de uma forma que minimiza as interações de partículas com constituintes do muco e prevenir e/ou reduzir a adesão do muco, tornando assim penetrantes as partículas no muco, tal como descrito em maiores detalhes aqui.

[148] Em outras modalidades, as partículas de núcleo podem ser formadas por uma técnica de emulsificação (emulsificação). Geralmente, técnicas de emulsificação podem envolver dissolução ou dispersão de um material a ser utilizado como o núcleo em um solvente; essa solução ou dispersão é, então, emulsificada em um segundo solvente imiscível formando, desse modo, uma pluralidade de partículas que compreendem o material. Técnicas de emulsificação apropriadas podem incluir a formação de emulsões de óleo em água, emulsões água em óleo, emulsões de água em óleo em água, emulsões óleo em água em óleo, emulsões sólido em óleo em água e emulsões sólido em água em óleo, etc., com ou sem a remoção subsequente do solvente, por exemplo, por evaporação ou extração. Técnicas de emulsificação são versáteis e podem ser úteis para a preparação de partículas do núcleo compreendendo agentes

farmacêuticos que têm uma solubilidade aquosa relativamente baixa, bem como agentes farmacêuticos tendo uma solubilidade em água relativamente elevada.

[149] Em algumas modalidades, as partículas de núcleo aqui descritas podem ser produzidas por emulsificação na presença de um ou mais agente de alteração da superfície. Em algumas de tais modalidades, o estabilizante pode atuar como um agente de alteração da superfície, formando um revestimento na partícula (ou seja, a emulsificação e as etapas de revestimento podem ser realizadas substancialmente de forma simultânea).

[150] Em algumas modalidades, um método de formação de uma partícula de núcleo por emulsificação envolve a escolha de um estabilizante que é adequado tanto para emulsificação quanto para formação de um revestimento sobre a partícula e tornando penetrante a partícula no muco. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes a seguir, demonstrou-se que nanopartículas de 200-500 nm de um modelo de polímero de PLA produzido por emulsificação na presença de certos polímeros de PVA resultaram em partículas que podem penetrar amostras de muco fisiológicas na mesma taxa como MPP PEGuilado polimérico bem estabelecido. Curiosamente, verificou-se que apenas um subconjunto dos polímeros de PVA testados encaixa nos critérios apropriados tanto para emulsificação quanto para formação de um revestimento sobre a partícula que torna a partícula penetrante no muco, tal como descrito em maiores detalhes abaixo.

[151] Em outras modalidades, as partículas são formadas em primeiro lugar usando uma técnica de emulsificação, seguindo por revestimento das partículas com um agente de alteração de superfície.

[152] Qualquer solvente adequado e combinações de solventes podem ser usadas para emulsificação. Alguns exemplos de solventes que podem servir como fase oleosa são solventes orgânicos, tais clorofórmio, diclorometano, acetato de etil, éter etílico, éter de petróleo (hexano, heptano), e óleos, tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de cártamo; óleo de gergelim; azeite de oliva; óleo de milho, óleo de soja, e óleo de silicone. Alguns exemplos de solventes que podem servir como fase aquosa são água e tampões aquosos. Outros solventes também são possíveis.

[153] Em outras modalidades, as partículas de núcleo podem ser formadas por uma técnica de precipitação. Técnicas de precipitação (por exemplo, técnicas de microprecipitação, técnicas de nanoprecipitação, técnicas de cristalização, técnicas de cristalização controlada) podem envolver a formação de uma primeira solução que compreende o material a ser utilizado como o núcleo (por exemplo, um agente farmacêutico) e um solvente, em que o material é substancialmente solúvel no solvente. A solução pode ser adicionada a uma segunda solução que compreende outro solvente no qual o material é substancialmente insolúvel (isto é, um antissolvente) formando, assim, uma pluralidade de partículas que compreendem o material. Em alguns casos, um ou mais agentes de alteração da superfície, tensoativos, materiais, e/ou agentes bioativos podem estar presentes nas primeiras e/ou nas segundas soluções. Um revestimento pode ser formado durante o processo de precipitação do núcleo (por exemplo, as etapas de precipitação e de revestimento podem ser realizadas substancialmente em simultâneo). Em outras modalidades, as partículas são formadas em primeiro lugar usando uma

técnica de precipitação, seguindo por revestimento das partículas com um agente de alteração da superfície.

[154] Em algumas modalidades, uma técnica de precipitação pode ser usada para formar partículas poliméricas de núcleo com ou sem um agente farmacêutico. Geralmente, uma técnica de precipitação envolve a dissolução do polímero a ser utilizada como o núcleo em um solvente (com ou sem um agente farmacêutico presente), e a solução é, então, adicionada a um antissolvente miscível (com ou sem excipientes presentes) para formar a partícula do núcleo. Em algumas modalidades, essa técnica pode ser útil para a preparação de, por exemplo, partículas poliméricas de núcleo compreendendo agentes farmacêuticos que são ligeiramente solúveis (1-10mg/L), muito ligeiramente solúveis (0,1-1 mg/mL) ou praticamente insolúveis (<0,1 mg/mL) em soluções aquosas (por exemplo, os agentes tendo uma solubilidade aquosa relativamente baixa).

[155] Qualquer solvente adequado pode ser utilizado para a precipitação. Em algumas modalidades, um solvente adequado para a precipitação pode incluir, por exemplo, acetona, acetonitrila, dimetilformamida, dimetilssulfóxido, N-metil-2-pirrolidona, 2-pirrolidona, tetrahidrofurano. Outros solventes orgânicos e os solventes não orgânicos também podem ser usados.

[156] Qualquer antissolvente adequado pode ser utilizado para a precipitação, incluindo os solventes aqui descritos que podem ser usados para a moagem. Em um conjunto de modalidades, uma solução aquosa é utilizada (por exemplo, água, soluções tamponadas, outras soluções aquosas, e álcoois tais como etanol, metanol, butanol), e suas misturas que podem incluir opcionalmente outros

componentes, tais como excipientes farmacêuticos, polímeros, e agentes farmacêuticos.

[157] Os agentes de alteração da superfície para emulsificação e precipitação podem ser polímeros, estabilizantes, ou tensoativos, incluindo os agentes de alteração da superfície aqui descritos que podem ser usados para a moagem.

[158] Exemplos não limitativos de polímeros adequados para formar a totalidade ou porções de um núcleo por emulsificação ou precipitação podem incluir poliaminas, poliéteres, poliamidas, poliésteres, policarbamatos, poliureias, policarbonatos, poliestirenos, poli-imidas, polissulfonas, poliuretanos, poliacetilenos, polietilenos, polietieneiminas, poli-isocianatos, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilonitrilas, poliarilatos, polipeptídeos, polinucleotídeos e polissacarídeos. Exemplos não limitativos de polímeros específicos incluem poli(caprolactona) (PCL), polímero de acetato de vinil etileno (EVA), ácido poli(láctico) (PLA), ácido poli(L-láctico) (PLLA), ácido poli(glicólico) (PGA), ácido poli(láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(L-ácido láctico-co-ácido glicólico) (PLLGA), poli(D,L-lactato) (PDLA), poli(L-lactato) (PLLA), poli(D,L-lactato-co-caprolactona), poli(D,L-lactato-co-caprolactona-co-glicolato), poli(D,L-lactato-co-PEO-co-D,L-lactato), poli(D,L-lactato-co-PPO-co-D,L-lactato), polialquil cianoacrilato, poliuretano, poli-L-lisina (PLL), metacrilato de hidroxipropil (HPMA), poli(etileno glicol), ácido poli-L-glutâmico, ácidos poli(hidróxi), polianidridos, poliortoésteres, poli(ésteres de amidas), poliamidas, poli(éster de éteres), policarbonatos, polialquilenos, tais como polietileno e polipropileno, polialquilenoglicóis, tais como poli(etileno glicol) (PEG), óxidos de polialquileno (PEO), tereftalatos

de polialquileno, tais como poli(tereftalato de etileno), álcoois de polivinil (PVA), éteres de polivinil, ésteres de polivinil, tais como poli(acetato de vinil), haletos de polivinil, tais como poli(cloreto de vinil) (PVC), polivinilpirrolidona, polissiloxanos, poliestireno (PS), poliuretanos, celulosas derivadas, tais como celulosas de alquil, celulosas de hidroxialquil, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitro celulosas, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, polímeros de ácidos acrílicos, tais como poli(metil(met)acrilato) (PMMA), poli(etil(met)acrilato), poli(butil(met)acrilato), poli(isobutil(met)acrilato), poli(hexil(met)acrilato), poli(isodecil(met)acrilato), poli(lauril(met)acrilato), poli(fenil(met)acrilato), poli(acrilato de metil), poli(acrilato de isopropil), poli(acrilato de isobutil), poli(acrilato de octadecil) (conjuntamente aqui referidos como "ácidos poliacrílicos"), e copolímeros e misturas destas, polidioxanona e seus copolímeros, poli-hidroxialcanoatos, fumarato de polipropileno), polioximetileno, poloxâmeros, poli(orto)ésteres, poli(ácido butírico), ácido poli(valérico), poli(lactato-co-caprolactona), e carbonato de trimetileno, polivinilpirrolidona, albumina de soro bovino, albumina do soro humano, colagênio, DNA, RNA, carboximetilcelulose, quitosana, dextrano.

[159] Polímeros adequados para formar a totalidade ou porções de um núcleo e/ou agente de alteração da superfície pode também incluir um conjugado poli(etileno glicol)-vitamina E (a seguir, "conjugado de PEG-Vite"). As partículas, composições, e/ou formulações incluindo um conjugado de PEG-Vite, e métodos para produzir e utilizar as partículas, composições, e/ou formulações, são fornecidos em maiores detalhes na publicação internacional

do pedido PCT WO2012/061703, a qual é aqui incorporada por referência na sua totalidade para todos os fins. Em alguns casos, o peso molecular da porção PEG do conjugado de PEG-VitE é maior do que cerca de 2 kDa. O peso molecular da porção PEG do conjugado de PEG-VitE pode ser selecionado de forma a auxiliar na formação e/ou o transporte da partícula através de uma barreira da mucosa, tal como aqui descrito. Em algumas modalidades, o uso de um conjugado de PEG-VitE com uma porção de PEG possuindo um peso molecular maior do que cerca de 2 kDa pode permitir uma maior penetração das partículas através de uma barreira da mucosa em comparação com a utilização de um conjugado de PEG-VitE com uma porção PEG possuindo um peso molecular inferior a cerca de 2 kDa. Além disso, em certas modalidades uma porção de PEG de peso molecular mais elevado pode facilitar a encapsulação do fármaco. A capacidade combinada de atuar como um tensoativo e para reduzir mucoadesão fornece benefícios importantes em relação a outros tensoativos geralmente utilizados para o encapsulamento do fármaco. Em alguns casos, o peso molecular da porção PEG do conjugado de PEG-VitE está entre cerca de 2 kDa e cerca de 8 kDa, ou entre cerca de 3 kDa e cerca de 7 kDa, ou entre cerca de 4 kDa e cerca de 6 kDa, ou entre cerca de 4,5 kDa e cerca de 6,5 kDa, ou cerca de 5 kDa.

[160] Em algumas modalidades, uma técnica de precipitação pode ser usada para formar partículas compreendidas predominantemente de um agente farmacêutico (por exemplo, nanocristais). Geralmente, tal técnica de precipitação envolve a dissolução do agente farmacêutico para ser utilizado como o núcleo de um solvente, o qual é depois adicionado a uma antissolvente miscível com ou sem excipientes para formar a partícula de núcleo. Em algumas modalidades, esta técnica pode ser útil para a preparação

de, por exemplo, partículas de agentes farmacêuticos que são ligeiramente solúveis (1-10mg/L), muito ligeiramente solúvel (0,1-1 mg/mL) ou praticamente insolúveis (<0,1 mg/mL) em soluções aquosas (por exemplo, agentes tendo uma solubilidade aquosa relativamente baixa).

[161] Em algumas modalidades, a precipitação por formação de sal (ou complexo) pode ser usado para formar partículas (por exemplo, nanocristais) de um sal de um agente farmacêutico. Geralmente, a precipitação por formação de sal envolve a dissolução do material a ser utilizado como o núcleo em um solvente com ou sem excipientes, seguido por adição de um contra íon ou um agente complexante, o qual forma um sal insolúvel ou um complexo com o agente farmacêutico para formar a partícula do núcleo. Esta técnica pode ser útil para a preparação de partículas de agentes farmacêuticos que são solúveis em soluções aquosas (por exemplo, agentes que possui uma solubilidade aquosa relativamente elevada). Em algumas modalidades, os agentes farmacêuticos que têm um ou mais grupos carregados ou ionizáveis pode interagir com um contra íon (por exemplo, um cátion ou um ânion) para formar um complexo de sal.

[162] Uma variedade de contra íons pode ser utilizada para formar complexos de sais, incluindo os metais (por exemplo, metais alcalinos, metais alcalino terrosos e metais de transição). Exemplos não limitativos de contra íons catiônicos incluem zinco, cálcio, alumínio, zinco, bário e magnésio. Exemplos não limitantes de contra íons aniônicos incluem fosfato, carbonato, e ácidos graxos. Contra íons podem ser, por exemplo, monovalente, bivalente, ou trivalente. Outros contra íons são conhecidos na técnica e podem ser usados nas modalidades aqui descritas. Outros

agentes complexantes não iônicos e iônicos também são possíveis.

[163] Uma variedade de ácidos diferentes pode ser usada em um processo de precipitação. Em algumas modalidades, um ácido adequado pode incluir ácido deconóico, ácido hexanóico, ácido mícico, ácido octanóico. Em outras modalidades, um ácido adequado pode incluir ácido acético, ácido adípico, ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido cáprico (ácido decanóico), ácido carbônico, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido D-glicohexanoico, ácido D-glucônico, ácido D-glucurônico, ácido glutâmico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido clorídrico, ácido DL-láctico, ácido láurico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido palmítico, ácido fosfórico, ácido sebáico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido (+)-L-tartárico, ou ácido tiociânico. Em outras modalidades, um ácido adequado pode incluir o ácido algínico, ácido benzenossulfônico, ácido benzóico, ácido (+)-canfórico, ácido caprílico (ácido octanóico), ácido ciclâmico, ácido dodecilssulfúrico, ácido etano-1,2-dissulfônico, ácido etanossulfônico, ácido etanossulfônico, 2-hidroxi, ácido gentísico, ácido glutárico, 2-oxo-, ácido isobutírico, ácido lactobiônico, ácido malônico, ácido metanossulfônico, ácido naftaleno-1,5-dissulfônico, ácido naftaleno-2-sulfônico, ácido 2-naftóico, 1-hidróxi, ácido nicotínico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido pamóico, (ácido embónico), ácido propiônico, ácido (-)-L-piroglutâmico, ou ácido p-toluenossulfônico. Em ainda outras modalidades, um ácido adequado pode incluir ácido acético, 2,2-dicloro, ácido benzóico, 4-acetamido, (+)-camfor-10-sulfônico, ácido caprílico (ácido hexanóico), ácido cinâmico, ácido fórmico,

ácido bromídrico, ácido DL-mandélico, ácido nítrico, ácido salicílico, ácido salicílico, 4-amino-, ou ácido undecilênico (ácido undec-10-enóico). Misturas de um ou mais desses ácidos também podem ser utilizados.

[164] Uma variedade de bases diferentes pode ser usada em um processo de precipitação. Em algumas modalidades, uma base adequada inclui amônia, L-arginina, hidróxido de cálcio, colina, glucamina, N-metil-, lisina, hidróxido de magnésio, hidróxido de potássio ou hidróxido de sódio. Em outras modalidades, uma base adequada pode incluir benetamina, benzatina, betaína, deanol, dietilamina, etanol, 2-(dietilamino)-, hidrabamina, morfolina, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, pirrolidina, 1-(2-hidroxietil)-, ou trometamina. Em outras modalidades, uma base adequada pode incluir dietanolamina(2,2'-iminobis(etanol)), etanolamina(2-aminoetanol), etilenodiamina, 1H-imidazol, piperazina, trietanolamina (2,2',2"-nitrilotris(etanol)), ou hidróxido de zinco. Misturas de um ou mais de tais bases podem também ser usadas.

[165] Qualquer solvente adequado pode ser utilizado para a precipitação por formação de sal, incluindo os solventes aqui descritos que podem ser usados para a moagem. Em um conjunto de modalidades, uma solução aquosa é utilizada (por exemplo, água, soluções tamponadas, outras soluções aquosas), álcoois (por exemplo, etanol, metanol, butanol), e suas misturas que podem incluir opcionalmente outros componentes, tais como excipientes farmacêuticos, polímeros, e agentes farmacêuticos.

[166] No processo de precipitação, o sal pode ter uma solubilidade aquosa inferior (ou solubilidade no solvente contendo o sal) ao agente farmacêutico na forma de não sal. A solubilidade aquosa (ou solubilidade no

solvente) do sal pode ser, por exemplo, inferior a ou igual a cerca de ou igual a cerca de 5 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 2 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 1 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,5 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,1 mg/mL, inferior ou igual a cerca de 0,05 mg/mL, ou inferior a ou igual a cerca de 0,01 mg/mL, inferior a ou igual a cerca de 1 µg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,1 µg/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,01 µg/mL, inferior a ou igual a cerca de 1 ng/mL, inferior a ou igual a cerca de 0,1 ng/mL, ou inferior a ou igual a cerca de 0,01 ng/mL em 25°C. Em algumas modalidades, o sal pode ter uma solubilidade aquosa (ou solubilidade no solvente) de, pelo menos, cerca de 1 pg/mL, pelo menos cerca de 10 pg/mL, pelo menos cerca de 0,1 ng/mL, pelo menos cerca de 1 ng/mL, pelo menos cerca de 10 ng/mL, pelo menos cerca de 0,1 µg/mL, pelo menos cerca de 1 µg/mL, pelo menos, cerca de 5 µg/mL, pelo menos cerca de 0,01 mg/mL, pelo menos cerca de 0,05 mg/mL, pelo menos cerca de 0,1 mg/mL, pelo menos cerca de 0,5 mg/mL, pelo menos cerca de 1,0 mg/mL, pelo menos cerca de 2 mg/mL. Combinações das faixas acima notadas são possíveis (por exemplo, uma solubilidade aquosa (ou solubilidade no solvente) de pelo menos cerca de 0,001 mg/mL e inferior a ou igual a cerca de ou igual a cerca de 1 mg/mL). Outras faixas também são possíveis. O sal pode ter estas ou outras faixas de solubilidades aquosas em qualquer ponto ao longo da faixa de pH (por exemplo, a partir de pH 1 a pH 14).

[167] Em algumas modalidades, o solvente utilizado para a precipitação inclui um ou mais agentes de alteração da superfície, tal como aqui descrito, e um revestimento de um ou mais agentes de alteração de superfície podem ser formados ao redor da partícula, uma vez que precipita fora da solução. O agente de alteração de

superfície pode estar presente no solvente em qualquer concentração adequada, tal como uma concentração de pelo menos cerca de 0,001 (p/v), pelo menos cerca de 0,005% (p/v), pelo menos cerca de 0,01% (p/v), pelo menos cerca de 0,05% (p/v), pelo menos cerca de 0,1% (p/v), pelo menos cerca de 0,5% (p/v), pelo menos cerca de 1% (p/v), ou pelo menos cerca de 5% (p/v) na solução aquosa. Em alguns casos, o agente de alteração de superfície está presente no solvente a uma concentração inferior a ou igual a cerca de 5% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 1% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 0,5% (p/v), inferior ou igual a cerca de 0,1% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 0,05% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 0,01% (p/v), ou inferior a ou igual a cerca de 0,005% (p/v). As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma concentração de pelo menos cerca de 0,01 (p/v) e inferior a ou igual a cerca de 1% (p/v)). Outras faixas também são possíveis.

[168] Outro método exemplar de formar uma partícula de núcleo que inclui uma técnica de secagem por congelamento. Nesta técnica, um agente farmacêutico ou um sal deste pode ser dissolvido em uma solução aquosa, opcionalmente contendo um agente de alteração da superfície. Um contra íon pode ser adicionado à solução, e a solução pode ser imediatamente vaporizada congelada e liofilizada. Pó seco pode ser reconstituído em um solvente adequado (por exemplo, uma solução aquosa tal como a água), em uma concentração desejada.

[169] Um contra íon pode ser adicionado a um solvente para liofilização em qualquer faixa adequada. Em alguns casos, a razão de contra íon para o agente farmacêutico (por exemplo, sal) pode ser pelo menos de 0,1:1 (razão em peso ou razão molar), pelo menos 1:1, pelo

menos 2:1, pelo menos 3:1, pelo menos 5:1, pelo menos 10:1, pelo menos 25:1, pelo menos 50:1, ou pelo menos 100:1. Em alguns casos, a razão de contra íon para o agente farmacêutico (por exemplo, sal de) pode ser inferior a ou igual a 100:1 (razão em peso ou razão molar), inferior a ou igual a 75:1, inferior a ou igual a 50:1, inferior a ou igual a 25:1, inferior a ou igual a 10:1, inferior a ou igual a 5:1, inferior a ou igual a 3:1, inferior a ou igual a 2:1, inferior a ou igual a 1:1, ou inferior a ou igual a 0,1:1. As combinações das faixas acima referidas são possíveis (por exemplo, uma razão de pelo menos 5:1 e inferior a ou igual a 50:1). Outras faixas também são possíveis.

[170] Se o agente de alteração de superfície está presente no solvente antes de liofilização, ele pode estar presente em qualquer concentração adequada, tal como uma concentração de pelo menos cerca de 0,001 (p/v), pelo menos cerca de 0,005% (p/v), pelo menos cerca de 0,01% (p/v), pelo menos cerca de 0,05% (p/v), pelo menos cerca de 0,1% (p/v), pelo menos cerca de 0,5% (p/v), pelo menos cerca de 1% (p/v), ou pelo menos cerca de 5% (p/v) na solução aquosa. Em alguns casos, o agente de alteração de superfície está presente no solvente em uma concentração inferior a ou igual a cerca de 5% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 1% (p/v), inferior ou igual a cerca de 0,5% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 0,1% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 0,05% (p/v), inferior a ou igual a cerca de 0,01% (p/v), ou inferior a ou igual a cerca de 0,005% (p/v). As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma concentração de pelo menos cerca de 0,01% (p/v) e inferior a ou igual a cerca de 1% (p/v). Outras faixas também são possíveis.

[171] A concentração do agente de alteração da superfície presente no solvente pode estar acima ou abaixo da concentração crítica de micelas (CMC) do agente de alteração da superfície dependendo do agente de alteração da superfície particular utilizado. Em outras modalidades, as partículas estáveis podem ser formadas por adição de excesso de contra íon, a uma solução contendo um agente farmacêutico. O precipitado pode, então, ser lavado por vários métodos, tais como a centrifugação. A suspensão resultante pode ser sonicada. Um ou mais agentes de alteração de superfície podem ser adicionados para estabilizar as partículas resultantes.

[172] Outros métodos de formação de partículas de núcleo são também possíveis. As técnicas para a formação de partículas de núcleo podem incluir, por exemplo, a separação de fase de coacervação; dispersão por fusão; deposição interfacial; polimerização *in situ*; auto montagem de macromoléculas (por exemplo, formação de complexos de polieletrólito ou complexos de tensoativos polieletrólito); secagem por pulverização e liofilização; eletropulverização; revestimento por suspensão de ar; revestimento no reservatório e por pulverização; secagem por congelamento, secagem ao ar, secagem em vácuo, secagem em leito fluidizado; precipitação (por exemplo, nanoprecipitação, microprecipitação); extração de fluido crítico; e abordagens litográficas (por exemplo, litografia macia, litografia de impressão por etapa e instantânea, litografia de interferência, fotolitografia).

[173] Combinações dos métodos aqui descritos e de outros métodos são também possíveis. Por exemplo, em algumas modalidades, um núcleo de um agente farmacêutico é formado primeiro por precipitação, e, em seguida, o tamanho do núcleo é ainda mais reduzido por um processo de moagem.

[174] Após a formação de partículas de um agente farmacêutico, as partículas podem ser opcionalmente expostas a uma solução compreendendo um (segundo) agente de alteração de superfície que pode associar e/ou revestir as partículas. Em modalidades em que o agente farmacêutico já inclui um revestimento de um primeiro agente de alteração de superfície, totalidade ou porções de um segundo agente de alteração da superfície pode ser trocado com um segundo estabilizante/agente de alteração de superfície para revestir a totalidade ou porções da superfície das partículas. Em alguns casos, o segundo agente de alteração de superfície pode tornar as partículas penetrantes no muco mais do que o primeiro agente de alteração de superfície. Em outras modalidades, uma partícula que possui um revestimento incluindo vários agentes de alteração de superfície pode ser formada (por exemplo, em uma única camada ou em múltiplas camadas). Em outras modalidades, uma partícula com revestimentos múltiplos (por exemplo, cada revestimento compreendendo, opcionalmente, diferentes agentes de alteração da superfície) pode ser formada. Em alguns casos, o revestimento está na forma de uma monocamada de um agente de alteração da superfície. Outras configurações são igualmente possíveis.

[175] Em qualquer um dos métodos aqui descritos, uma partícula pode ser revestida com um agente de alteração da superfície através da incubação da partícula em uma solução com o agente da alteração da superfície durante um período de pelo menos cerca de 1 minuto, pelo menos cerca de 2 minutos, pelo menos cerca de 5 min., pelo menos cerca de 10 min., pelo menos cerca de 15 min., pelo menos cerca de 20 min., pelo menos cerca de 30 min., pelo menos cerca de 60 min., ou mais. Em alguns casos, a incubação pode ocorrer durante um período inferior

a ou igual a cerca de 10 horas, inferior a ou igual a cerca de 5 horas, ou inferior a ou igual a cerca de 60 min. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, um período de incubação inferior a que ou igual a 60 min., e pelo menos cerca de 2 min.).

Revestimentos de partículas

[176] Como mostrado na modalidade ilustrada na FIG. 1, o núcleo 16 pode estar envolvido por revestimento 20 que compreende um ou mais agentes de alteração de superfície. Em algumas modalidades, o revestimento é formado de um ou mais agentes de alteração de superfície ou outras moléculas de superfície dispostas na superfície do núcleo. A composição química particular e/ou componentes do revestimento e agente(s) de alteração de superfície pode ser escolhida de modo a conferir certa funcionalidade para as partículas, tais como transporte melhorado através das barreiras mucosas.

[177] Deve ser entendido que um revestimento que envolve um núcleo não necessita envolver completamente o núcleo, apesar de tais modalidades serem possíveis. Por exemplo, o revestimento pode envolver pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, ou pelo menos cerca de 99% da área da superfície de um núcleo. Em alguns casos, o revestimento envolve substancialmente um núcleo. Em outros casos, o revestimento envolve completamente um núcleo. Em outras modalidades, um revestimento envolve inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 90%, inferior a ou igual a cerca de 80%, inferior a ou igual a cerca de 70%, inferior a ou igual a cerca de 60 %, ou inferior a ou igual a cerca de 50% da área da superfície de um núcleo. As combinações das faixas acima

referidas também são possíveis (por exemplo, superior a cerca de 80% e inferior a 100% da área da superfície de um núcleo).

[178] Os componentes do revestimento podem ser distribuídos uniformemente através de uma superfície do núcleo, em alguns casos, e de forma desigual em outros casos. Por exemplo, o revestimento pode incluir porções (por exemplo, furos) que não incluem qualquer material em alguns casos. Se desejado, o revestimento pode ser projetado para permitir a penetração e/ou o transporte de moléculas e certos componentes dentro ou fora do revestimento, mas pode evitar a penetração e/ou o transporte de outras moléculas e componentes para dentro ou para fora do revestimento. A capacidade de certas moléculas para penetrar e/ou serem transportadas para dentro e/ou através de um revestimento pode depender, por exemplo, da densidade de compressão dos agentes de alteração de superfície que formam o revestimento e as propriedades químicas e físicas dos componentes que formam o revestimento. Tal como aqui descrito, o revestimento pode incluir uma camada de material (por exemplo, uma monocamada), ou multicamadas de materiais em algumas modalidades. Um único tipo de agente de alteração de superfície pode estar presente ou vários tipos de agentes de alteração de superfície podem estar presentes.

[179] Um revestimento de uma partícula pode ter qualquer espessura adequada. Por exemplo, um revestimento pode ter uma espessura média de pelo menos cerca de 1 nm, pelo menos cerca de 5 nm, pelo menos cerca de 10 nm, pelo menos cerca de 30 nm, pelo menos cerca de 50 nm, pelo menos cerca de 100 nm, pelo menos cerca de 200 nm, pelo menos cerca de 500 nm, pelo menos cerca de 1 μ m, ou pelo menos cerca de 5 μ m. Em alguns casos, a espessura

média de um revestimento é inferior a ou igual a cerca de 5 μm , inferior a ou igual a cerca de 1 μm , inferior a ou igual a cerca de 500 nm, inferior a ou igual a cerca de 200 nm, inferior a ou igual a cerca de 100 nm, inferior a ou igual a cerca de 50 nm, inferior a ou igual a cerca de 30 nm, inferior a ou igual a cerca de 10 nm, ou inferior a ou igual a cerca de 5 nm. Combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, uma espessura média de pelo menos cerca de 1 nm e inferior a ou igual a cerca de 100 nm). Outras faixas também são possíveis. Para partículas com revestimentos múltiplos, cada camada de revestimento pode ter uma das espessuras descritas acima.

[180] Em algumas modalidades, as composições e métodos aqui descritos podem permitir para o revestimento de uma partícula de núcleo com porções hidrofílicas de agentes de alteração de superfície sem a necessidade de ligação covalente das porções de alteração de superfície com a superfície do núcleo. Em algumas dessas modalidades, um núcleo possuindo uma superfície hidrofóbica pode ser revestido com um polímero aqui descrito, desse modo, causando uma pluralidade de porções de alteração da superfície para estar na superfície do núcleo sem alterar substancialmente as características do próprio núcleo. Por exemplo, o agente de alteração da superfície pode ser adsorvido à superfície externa da partícula do núcleo. Em outras modalidades, no entanto, um agente de alteração da superfície está covalentemente ligado a uma partícula de núcleo.

[181] Em certas modalidades em que o agente de alteração da superfície é adsorvido em uma superfície de um núcleo, o agente de alteração da superfície pode estar em equilíbrio com outras moléculas do agente de alteração

da superfície em solução, opcionalmente, com outros componentes (por exemplo, em uma composição/formulação). Em alguns casos, o agente de alteração da superfície adsorvido pode estar presente sobre a superfície do núcleo com uma densidade aqui descrita. A densidade pode ser uma densidade média uma vez que o agente de alteração da superfície está em equilíbrio com outros componentes em solução.

[182] Os agentes de alteração de superfície que podem ser adequados para utilização nos revestimentos incluem, por exemplo, polímeros, estabilizantes e tensoativos. Em certas modalidades, os agentes de alteração de superfície aqui descritos são polímeros. Exemplos não limitativos de polímeros que são adequados para utilização em revestimentos como agentes da alteração de superfície, tal como descrito em maiores detalhes a seguir, incluem álcoois de polivinil (PVA, por exemplo, PVA 2K75, PVA 13K87, PVA 31K87, PVA 31K98, PVA 85K87, PVA 85K99, PVA 95K95, e PVA 130K87), onde os números antes e depois "K" indica o peso molecular do PVA em kDa e um grau de hidrólise, respectivamente, polivinilpirrolidonas (Povidonas, por exemplo, Kollidon® 17PF, Kollidon® 30, e Kollidon® 12PF), alquil aril poliéter álcoois (por exemplo, Tiloxapol), éteres alquílicos de polioxietileno (por exemplo, Brij® 35, Brij® 98, e Brij® S100), polissorbatos (por exemplo, Tween 20 e Tween 80), e os poloxâmeros (tais como Pluronic® (por exemplo, Pluronic® L31, Pluronic® L35, Pluronic® L44, Pluronic® L81, Pluronic® L101, Pluronic® L121, Pluronic® P65, Pluronic® P103, Pluronic® P105, Pluronic® P123, Pluronic® F38, Pluronic® F68, Pluronic® F87, Pluronic® F108, Pluronic® F127)). Os derivados dos polímeros acima referidos são também possíveis. Combinações dos polímeros acima mencionados e outros aqui descritos

também podem ser utilizados como agentes de alteração da superfície nas partículas da invenção.

[183] O revestimento e/ou o agente de alteração da superfície de uma partícula aqui descrita pode compreender ou ser formado de, por exemplo, um material hidrofóbico, um material hidrofílico, e/ou um material anfifílico. Em algumas modalidades, o revestimento inclui um polímero, tal como um polímero sintético (isto é, um polímero não produzido na natureza). Em outras modalidades, o polímero é um polímero natural (por exemplo, uma proteína, polissacárido, borracha). Em certas modalidades, o polímero é um polímero ativo da superfície. Em certas modalidades, o polímero é um polímero não iônico. Em certas modalidades, o polímero é um polímero linear, polímero não iônico sintético. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em bloco não iônico. Em algumas modalidades, o polímero pode ser um copolímero, por exemplo, onde uma unidade de repetição é relativamente hidrofóbica e outra unidade de repetição é relativamente hidrofílica. O copolímero pode ser, por exemplo, um dibloco, tribloco, alternado, ou copolímero aleatório. O polímero pode ser carregado ou descarregado.

[184] Em algumas modalidades, um revestimento compreende um polímero sintético tendo grupos de hidroxila pendentes na estrutura do polímero. Por exemplo, em certas modalidades, o polímero pode incluir álcool poli(vinílico), um acetato de poli(vinil) parcialmente hidrolisado ou um copolímero de álcool vinílico e acetato de vinil. Em certas modalidades, um polímero sintético possuindo grupos de hidroxila pendentes sobre a estrutura dorsal do polímero pode incluir copolímeros poli(etilenoglicol)-poli(acetato de vinil)-poli(álcool vinílico), copolímeros de poli(etilenoglicol)-poli(álcool vinílico), copolímeros de

poli(óxido de propileno)-poli(álcool vinílico) e copolímeros de poli(álcool vinílico)-poli(acril amida). Sem pretender estar limitado pela teoria, uma partícula que inclui um revestimento que compreende um polímero sintético possuindo grupos pendentes de hidroxila no esqueleto do polímero pode ter reduzido a mucoadesão em comparação com uma partícula de controle, devido a pelo menos em parte, a exibição de uma pluralidade de grupos de hidroxila na superfície da partícula. Um mecanismo possível para a mucoadesão reduzida é que os grupos de hidroxila altera o microambiente da partícula, por exemplo, por direcionar a água e outras moléculas no ambiente de partícula/muco. Um possível mecanismo alternativo ou adicional é que os grupos de hidroxila protegem os domínios adesivos das fibras de mucina, reduzindo, assim, a adesão das partículas e aceleram o transporte de partículas.

[185] Além disso, a capacidade de uma partícula revestida com um polímero sintético possuindo grupos pendentes de hidroxila sobre a espinha dorsal do polímero a ser penetrante muco também pode depender, pelo menos em parte, no grau de hidrólise do polímero. Em algumas modalidades, as porções hidrofóbicas do polímero (por exemplo, porções de polímero que não são hidrolisados) podem permitir que o polímero a ser aderido à superfície do núcleo (por exemplo, no caso da superfície do núcleo sendo hidrofóbica), permitindo, assim, para uma forte associação entre o núcleo e o polímero. Surpreendentemente, verificou-se que, em algumas modalidades, envolvendo o agente de superfície de alteração de PVA, grau demasiadamente elevado de uma hidrólise não permite uma adesão suficiente entre o PVA e o núcleo (por exemplo, no caso do núcleo ser hidrofóbico) e, assim, as partículas revestidas com tal polímero, geralmente, não apresentam suficiente mucoadesão

reduzida. Em algumas modalidades, grau muito baixo de hidrólise não melhora o transporte das partículas no muco, talvez devido às quantidades mais baixas dos grupos disponíveis de hidroxila para alterar o microambiente da partícula e/ou proteger os domínios adesivos das fibras de mucina.

[186] Um polímero sintético possuindo grupos pendentes de hidroxila sobre a estrutura dorsal do polímero pode possuir qualquer grau adequado de hidrólise (e, por conseguinte, quantidades variáveis de grupos de hidroxila). O nível adequado de hidrólise pode depender de fatores adicionais, tais como o peso molecular do polímero, da composição do núcleo, a hidrofobicidade do núcleo, etc. Em algumas modalidades, um polímero sintético (por exemplo, PVA parcialmente hidrolisado ou poli(vinil de etil) ou um copolímero de álcool vinílico e acetato vinílico de vinil) pode ser pelo menos cerca de 30% hidrolisado, pelo menos cerca de 35% hidrolisado, pelo menos cerca de 40% hidrolisado, pelo menos cerca de 45% hidrolisado, pelo menos cerca de 50% hidrolisado, pelo menos cerca de 55% hidrolisado, pelo menos cerca de 60% hidrolisado, pelo menos cerca de 65% hidrolisado, pelo menos cerca de 70% hidrolisado, pelo menos cerca de 75% hidrolisado, pelo menos cerca de 80% hidrolisado, pelo menos cerca de 85% hidrolisado, pelo menos cerca de 87% hidrolisado, pelo menos cerca de 90% hidrolisado, pelo menos cerca de 95% hidrolisado, ou pelo menos cerca de 98% hidrolisado. Em algumas modalidades, o polímero sintético pode ser inferior a ou igual a cerca de 100% hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 99% hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 98% hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 97% hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 96% hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 95%

hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 94%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 93%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 92%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 91%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 90%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 87%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 85%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 80%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 75%
 hidrolisado, inferior a ou igual a cerca de 70%
 hidrolisado, ou inferior a ou igual a cerca de 60%
 hidrolisado. Combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, um polímero que é pelo menos cerca de 80% hidrolisado e inferior a ou igual a cerca de 95% hidrolisado). Outras faixas também são possíveis.

[187] O peso molecular de um polímero sintético aqui descrito (por exemplo, um tendo grupos pendentes de hidroxila sobre a estrutura dorsal do polímero) pode ser selecionado de modo a reduzir a mucoadesão de um núcleo e para assegurar a associação suficiente do polímero com o núcleo. Em certas modalidades, o peso molecular do polímero sintético é pelo menos cerca de 1 kDa, pelo menos cerca de 2 kDa, pelo menos cerca de 5 kDa, pelo menos cerca de 8 kDa, pelo menos cerca de 9 kDa, pelo menos cerca de 10 kDa, pelo menos cerca de 12 kDa, pelo menos cerca de 15 kDa, pelo menos cerca de 20 kDa, pelo menos cerca de 25 kDa, pelo menos cerca de 30 kDa, pelo menos cerca de 40 kDa, pelo menos cerca de 50 kDa, pelo menos cerca de 60 kDa, pelo menos cerca de 70 kDa, pelo menos cerca de 80 kDa, pelo menos cerca de 90 kDa, pelo menos cerca de 100 kDa, pelo menos cerca de 110 kDa, pelo menos cerca de 120 kDa, pelo menos cerca de 130 kDa, pelo menos cerca de 140 kDa, pelo menos cerca de 150 kDa,

pelo menos cerca de 200 kDa, pelo menos cerca de 500 kDa, ou, pelo menos cerca de 1000 kDa. Em algumas modalidades, o peso molecular do polímero sintético é inferior a ou igual a cerca de 1000 kDa, inferior a ou igual a cerca de 500 kDa, inferior a ou igual a cerca de 200 kDa, inferior a ou igual a cerca de 180 kDa, menos de ou igual a cerca de 150 kDa, inferior a ou igual a cerca de 130 kDa, inferior a ou igual a cerca de 120 kDa, inferior a ou igual a cerca de 100 kDa, inferior a ou igual a cerca de 85 kDa, inferior a ou igual a cerca de 70 kDa, inferior a ou igual a cerca de 65 kDa, inferior a ou igual a cerca de 60 kDa, inferior a ou igual a cerca de 50 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 40 kDa, inferior a ou igual a cerca de 30 kDa, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa, inferior a ou igual a cerca de 15 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 10 kDa. Combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, um peso molecular de pelo menos cerca de 10 kDa e inferior a ou igual a cerca de 30 kDa). As faixas de peso molecular acima mencionado também podem ser combinadas com as faixas de hidrólise acima mencionadas para formar polímeros adequados.

[188] Em algumas modalidades, um polímero sintético aqui descrito é ou compreende PVA. PVA é um polímero não ônico com propriedades tensoativas. É um polímero sintético tipicamente produzido por hidrólise de poli(acetato de vinil). PVA parcialmente hidrolisado está compreendido por dois tipos de unidades de repetição: unidades de álcool vinílico e unidades de acetato de vinil residual. As unidades de álcool vinílico são relativamente hidrofílicas; as unidades de acetato de vinil são relativamente hidrofóbicas. Em alguns casos, a sequência de distribuição das unidades de álcool vinílico e unidades de acetato de vinil estão em blocos. Por exemplo, uma série de

unidades de álcool vinílico pode ser seguida por uma série de unidades de acetato de vinil, e seguida por mais unidades de álcool vinílico para formar um polímero que tem um tipo de arranjo de copolímero misto em blocos, com unidades distribuídas em um modo de blocos. Em certas modalidades, as unidades de repetição formam um copolímero, por exemplo, um dibloco, tribloco, alternados, ou copolímero aleatório. Polímeros diferentes de polímeros PVA também podem ter estas configurações de unidades hidrofílicas e unidades hidrofóbicas.

[189] Em certas modalidades, o agente de alteração de superfície é um PVA que é inferior ou igual a cerca de 98% hidrolisado e tem um peso molecular inferior a ou igual a cerca de 75 kDa, ou um PVA que é inferior a cerca de 95% hidrolisado. Em algumas modalidades, o agente de alteração de superfície é um PVA que não tem ambas propriedades de um grau de hidrólise superior a 95% e um peso molecular superior a 31 kDa. Em certas modalidades, tais agentes de alteração de superfície podem ser utilizados para revestir certos agentes farmacêuticos, tais como corticosteróides (por exemplo, LE) e/ou outros compostos aqui descritos.

[190] Em algumas modalidades, as unidades hidrófilas de um polímero sintético, unidades aqui descritas, podem estar substancialmente presentes na superfície externa da partícula. Por exemplo, as unidades hidrofílicas podem formar uma maior parte da superfície externa do revestimento e pode auxiliar a estabilizar a partícula em uma solução aquosa contendo a partícula. As unidades hidrofóbicas podem ser substancialmente presente no interior do revestimento e/ou na superfície da partícula de núcleo, por exemplo, para facilitar a fixação do revestimento ao núcleo.

[191] A fração molar de unidades relativamente hidrofílicas e as unidades relativamente hidrofóbicas de um polímero sintético podem ser selecionadas de modo a reduzir a mucoadesão de um núcleo e para assegurar a associação suficiente do polímero com o núcleo, respectivamente. Tal como aqui descrito, a fração molar de unidades hidrofóbicas do polímero pode ser escolhida de tal modo que a associação adequada do polímero com o núcleo ocorra, aumentando, assim, a probabilidade de que o polímero permaneça aderido ao núcleo. A fração molar das unidades relativamente hidrofílicas para as unidades relativamente hidrofóbicas de um polímero sintético pode ser, por exemplo, pelo menos 0,5:1, pelo menos 1:1, pelo menos 2:1, pelo menos 3:1, pelo menos 5:1, pelo menos 7:1, pelo menos 10:1, pelo menos 15:1, pelo menos 20:1, pelo menos 25:1, pelo menos 30:1, pelo menos 40:1, pelo menos 50:1, pelo menos 75:1, ou pelo menos 100:1. Em algumas modalidades, a fração molar de unidades relativamente hidrofílicas para as unidades relativamente hidrofóbicas de um polímero sintético pode ser, por exemplo, inferior a ou igual a 100:1, inferior a ou igual a 75:1, inferior a ou igual a 50:1, inferior a ou igual a 40:1, inferior a ou igual a 30:1, inferior a ou igual a 25:1, inferior a ou igual a 20:1, inferior a ou igual a 15:1, inferior a ou igual a 10:1, inferior a ou igual a 7:1, inferior a ou igual a 5:1, inferior a ou igual a 3:1, inferior a ou igual a 2:1, ou inferior a ou igual a 1:1. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma razão de pelo menos 1:1 e inferior a ou igual a 50:1). Outras faixas também são possíveis.

[192] O peso molecular do polímero de PVA pode também ser adaptado para aumentar a eficácia do polímero para tornar as partículas penetrantes no muco.

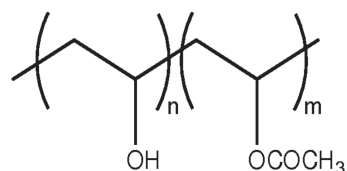
Exemplos de polímeros de PVA tendo vários pesos moleculares e graus de hidrólise são mostrados na Tabela 1.

[193] **Tabela 1.** Graus de PVA. O peso molecular (PM) e os valores do grau de hidrólise foram fornecidos pelos fabricantes.

Abreviatura PVA*	PM, kDa	Grau de Hidrólise
2K75	2	75-79
9K80	9-10	80
13K87	13-23	87-89
13K98	13-23	98
31K87	31-50	87-89
31K98	31-50	98-99
57K86	57-60	86-89
85K87	85-124	87-89
85K99	85-124	99+
95K95	95	95
105K80	104	80
130K87	130	87-89

* explicação da abreviatura PVA: XXXYY, onde XX representa o menor efeito do peso molecular do PVA em kDa e YY representa menor hidrólise na extremidade de PVA em%.

[194] Em certas modalidades, o polímero sintético é representado pela fórmula:



em que n é um número inteiro entre 0 e 22730, inclusive; e m é um número inteiro entre 0 e 11630, inclusive. Em certas modalidades, n é um número inteiro entre 25 e 20600, inclusive. Em algumas modalidades, m é um número inteiro entre 5 e 1100, inclusive. Em certas

modalidades, m é um número inteiro entre 0 e 400, inclusive, ou entre 1 e 400, inclusive. Note que n e m representam o conteúdo total de unidades de repetição de álcool vinílico e acetato de vinil no polímero, respectivamente, em vez dos comprimentos em bloco.

[195] O valor de n pode variar. Em certas modalidades, n é pelo menos 5, pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 30, pelo menos 50, pelo menos 100, pelo menos 200, pelo menos 300, pelo menos 500, pelo menos 800, pelo menos 1000, pelo menos 1200, pelo menos 1500, pelo menos 1800, pelo menos 2000, pelo menos 2200, pelo menos 2400, pelo menos 2600, pelo menos 3000, pelo menos 5000, pelo menos 10000, pelo menos 15000, pelo menos 20000, ou pelo menos 25000. Em alguns casos, n é inferior a ou igual a 30000, inferior a ou igual a 25000, inferior a ou igual a 20000, inferior a ou igual a 25000, inferior a ou igual a 20000, inferior a ou igual a 15000, inferior a ou igual a 10000, inferior a ou igual a 5000, inferior a ou igual a 3000, inferior a ou igual a 2800, inferior a ou igual a 2400, inferior a ou igual a 2000, inferior a ou igual a 1800, inferior a ou igual a 1500, inferior a ou igual a 1200, inferior a ou igual a 1000, inferior a ou igual a 800, inferior a ou igual a 500, inferior a ou igual a 300, inferior a ou igual a 200, inferior a ou igual a 100, ou inferior a ou igual a 50. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, sendo n , pelo menos 50 e inferior a ou igual a 2000). Outras faixas também são possíveis.

[196] Do mesmo modo, o valor de m pode variar. Por exemplo, em certas modalidades, m é pelo menos 5, pelo menos 10, pelo menos 20, pelo menos 30, pelo menos 50, pelo menos 70, pelo menos 100, pelo menos 150, pelo menos 200, pelo menos 250, em pelo menos 300, pelo menos

350, pelo menos 400, pelo menos 500, pelo menos 800, pelo menos 1000, pelo menos 1200, pelo menos 1500, pelo menos 1800, pelo menos 2000, pelo menos 2200, pelo menos 2400, pelo menos 2600, pelo menos 3000, pelo menos 5000, pelo menos 10000, ou pelo menos 15000. Em alguns casos, m é inferior a ou igual a 15000, inferior a ou igual a 10000, inferior a ou igual a 5000, inferior a ou igual a 3000, inferior a ou igual a 2800, inferior a ou igual a 2400, inferior a ou igual a 2000, inferior a ou igual a 1800, inferior a ou igual a 1500, inferior a ou igual a 1200, inferior a ou igual a 1000, inferior a ou igual a 800, inferior a ou igual a 500, inferior a ou igual a 400, inferior a ou igual a 350, inferior a ou igual a 300, inferior a ou igual a 250, inferior a ou igual a 200, inferior a ou igual a 150, inferior a ou igual a 100, inferior a ou igual a 70, inferior a ou igual a 50, inferior a ou igual a 30, inferior a ou igual a 20, ou inferior a ou igual a 10. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, sendo m igual a pelo menos 5 e inferior a ou igual a 200). Outras faixas também são possíveis.

[197] Em algumas modalidades, as partículas aqui descritas incluem um revestimento compreendendo um copolímero em bloco tendo um bloco relativamente hidrofílico e um bloco relativamente hidrofóbico. Em alguns casos, os blocos hidrofílicos podem estar substancialmente presentes na superfície externa da partícula. Por exemplo, os blocos hidrofílicos podem formar uma maior parte da superfície externa do revestimento e pode ajudar a estabilizar a partícula em uma solução aquosa contendo a partícula. O bloco hidrofóbico pode estar substancialmente presente no interior do revestimento e/ou na superfície da partícula de núcleo, por exemplo, para facilitar a fixação

do revestimento ao núcleo. Em alguns casos, o revestimento compreende um agente de alteração da superfície incluindo um copolímero em tribloco, em que o copolímero em tribloco compreende um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico. Copolímeros em diblocos tendo um bloco hidrofílico - configuração do bloco hidrofóbico também é possível. As combinações de copolímeros em bloco com outros polímeros apropriados para utilização como revestimentos são também possíveis. As configurações em blocos não lineares também são possíveis, como em copolímeros de cadeia pente, escova, ou estrela. Em algumas modalidades, o bloco relativamente hidrofílico inclui um polímero sintético tendo grupos pendentes de hidroxila na estrutura dorsal do polímero (por exemplo, PVA).

[198] O peso molecular dos blocos hidrofílicos e dos blocos hidrofóbicos dos copolímeros em bloco pode ser selecionado de modo a reduzir a mucoadesão de um núcleo e para assegurar a associação suficiente do copolímero em bloco com o núcleo, respectivamente. O peso molecular do bloco hidrofóbico do copolímero em bloco pode ser escolhido de tal modo que a associação adequada do copolímero em bloco com o núcleo ocorre, assim, aumentando a probabilidade de que o copolímero em bloco permanece aderido ao núcleo.

[199] Em certas modalidades, o peso molecular combinado dos (um ou mais) blocos relativamente hidrofóbicos ou unidades de repetição de um copolímero em bloco é pelo menos cerca de 0,5 kDa, pelo menos cerca de 1 kDa, pelo menos cerca de 2 kDa, pelo menos cerca de 3 kDa, pelo menos cerca de 4 kDa, pelo menos cerca de 5 kDa, pelo menos cerca de 6 kDa, pelo menos cerca de 10 kDa, pelo menos cerca de 12 kDa, pelo menos cerca de 15 kDa, pelo

menos cerca de 20 kDa, ou pelo menos cerca de 50 kDa, pelo menos cerca de 60 kDa, pelo menos cerca de 70 kDa, pelo menos cerca de 80 kDa, pelo menos cerca de 90 kDa, pelo menos cerca de 100 kDa, pelo menos cerca de 110 kDa, pelo menos cerca de 120 kDa, pelo menos cerca de 130 kDa, pelo menos cerca de 140 kDa, pelo menos cerca de 150 kDa, pelo menos cerca de 200 kDa, pelo menos cerca de 500 kDa, ou pelo menos cerca de 1000 kDa. Em algumas modalidades, o peso molecular combinada dos (uma ou mais) blocos relativamente hidrofóbicos ou unidades de repetição é inferior a ou igual a cerca de 1000 kDa, inferior a ou igual a cerca de 500 kDa, inferior a ou igual a cerca de 200 kDa, inferior a ou igual a cerca de 150 kDa, inferior a ou igual a cerca de 140 kDa, inferior a ou igual a cerca de 130 kDa, inferior a ou igual a cerca de 120 kDa, inferior a ou igual a cerca de 110 kDa, inferior a ou igual a cerca de 100 kDa, inferior a ou igual a cerca de 90 kDa, inferior a ou igual a cerca de 80 kDa, inferior a ou igual a cerca de 50 kDa, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa, inferior a ou igual a cerca de 15 kDa, inferior a ou igual a cerca de 13 kDa, inferior a ou igual a cerca de 12 kDa, inferior a ou igual a cerca de 10 kDa, inferior a ou igual a cerca de 8 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 6 kDa. As combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 3 kDa e inferior a ou igual a cerca de 15 kDa). Outras faixas também são possíveis.

[200] Em algumas modalidades, os (um ou mais) blocos relativamente hidrofílicos combinados ou unidades de repetição de um copolímero em bloco constituem pelo menos cerca de 15% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso, pelo menos cerca de 25% em peso, pelo menos cerca de 30% em peso, pelo menos cerca de 35% em peso, pelo menos cerca de

40% em peso, pelo menos cerca de 45% em peso, pelo menos cerca de 50% em peso, pelo menos cerca de 55% em peso, pelo menos cerca de 60% em peso, pelo menos cerca de 65% em peso, ou pelo menos cerca de 70% em peso do bloco copolímero. Em algumas modalidades, os (uma ou mais) blocos relativamente hidrofílicos combinados ou unidades de repetição de um copolímero em bloco constituem inferior a ou igual a cerca de 90% em peso, inferior a ou igual a cerca de 80% em peso, inferior a ou igual a cerca de 60% em peso, inferior a ou igual a cerca de 50% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 40% em peso do copolímero em bloco. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 30% em peso e inferior a ou igual a cerca de 80% em peso). Outras faixas também são possíveis.

[201] Em algumas modalidades, o peso molecular combinado de (um ou mais) blocos relativamente hidrofílicos ou unidades de repetição do copolímero em bloco pode ser de pelo menos cerca de 0,5 kDa, pelo menos cerca de 1 kDa, pelo menos cerca de 2 kDa, pelo menos cerca de 3 kDa, pelo menos cerca de 4 kDa, pelo menos cerca de 5 kDa, pelo menos cerca de 6 kDa, pelo menos cerca de 10 kDa, pelo menos cerca de 12 kDa, pelo menos cerca de 15 kDa, pelo menos cerca de 20 kDa, ou pelo menos cerca de 50 kDa, pelo menos cerca de 60 kDa, pelo menos cerca de 70 kDa, pelo menos cerca de 80 kDa, pelo menos cerca de 90 kDa, pelo menos cerca de 100 kDa, pelo menos cerca de 110 kDa, pelo menos cerca de 120 kDa, pelo menos cerca de 130 kDa, pelo menos cerca de 140 kDa, pelo menos cerca de 150 kDa, pelo menos cerca de 200 kDa, pelo menos cerca de 500 kDa, ou pelo menos cerca de 1000 kDa. Em certas modalidades, o peso molecular combinado de (um ou mais) blocos relativamente hidrofílicos ou unidades de repetição é

inferior a ou igual a cerca de 1000 kDa, inferior a ou igual a cerca de 500 kDa, inferior a ou igual a cerca de 200 kDa, inferior a ou igual a cerca de 150 kDa, inferior a ou igual a cerca de 140 kDa, inferior a ou igual a cerca de 130 kDa, inferior a ou igual a cerca de 120 kDa, inferior a ou igual a cerca de 110 kDa, inferior a ou igual a cerca de 100 kDa, inferior a ou igual a cerca de 90 kDa, inferior a ou igual a cerca de 80 kDa, inferior a ou igual a cerca de 50 kDa, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa, inferior a ou igual a cerca de 15 kDa, inferior a ou igual a cerca de 13 kDa, inferior a ou igual a cerca de 12 kDa, inferior a ou igual a cerca de 10 kDa, inferior a ou igual a cerca de 8 kDa, inferior a ou igual a cerca de 6 kDa, inferior a ou igual a cerca de 5 kDa, inferior a ou igual a cerca de 3 kDa, inferior a ou igual a cerca de 2 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 1 kDa. Combinações das faixas acima mencionadas são também possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 0,5 kDa e inferior a ou igual a cerca de 3 kDa). Outras faixas também são possíveis. Em modalidades em que dois blocos hidrofílicos estão na divisa de um bloco hidrofóbico, os pesos moleculares dos dois blocos hidrofílicos podem ser substancialmente os mesmos ou diferentes.

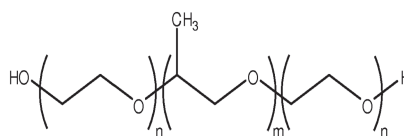
[202] Em certas modalidades, o polímero de um agente de alteração de superfície inclui uma porção de poliéter. Em certas modalidades, o polímero inclui uma porção de polialquiléter. Em certas modalidades, o polímero inclui a parte traseira do polietileno glicol. Em certas modalidades, o polímero inclui uma porção central do polipropileno glicol. Em certas modalidades, o polímero inclui polibutileno glicol como a porção central. Em certas modalidades, o polímero inclui polipentileno glicol como a porção central. Em certas modalidades, o polímero inclui

polihexileno glicol como a porção central. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em dibloco de um dos polímeros aqui descritos. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de um dos polímeros aqui descritos. Tal como aqui descrito, qualquer recitação de PEG pode ser substituída por óxido de polietileno (PEO) e qualquer recitação de PEO pode ser substituída com PEG. Em algumas modalidades, um copolímero em dibloco ou em tribloco compreende um polímero sintético tendo grupos pendentes de hidroxila no esqueleto do polímero (por exemplo, PVA) como um ou mais dos blocos (com graus variando de hidrólise e pesos moleculares variando, tal como aqui descrito). Os blocos de polímeros sintéticos podem formar a porção central ou as porções da extremidade do copolímero em bloco.

[203] Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de um éter de polialquil (por exemplo, polietileno glicol, polipropileno glicol) e outro polímero (por exemplo, um polímero sintético tendo grupos pendentes de hidroxila no esqueleto do polímero (por exemplo, PVA)). Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de um polialquil éter e outro polialquil éter. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de polietileno glicol e outro polialquil éter. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de polipropileno glicol e outro polialquil éter. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco com pelo menos uma unidade de polialquil éter. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de dois diferentes polialquil éteres. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco que inclui uma unidade de polietileno glicol. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero de

tribloco incluindo uma unidade de polipropileno glicol. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco de uma unidade mais hidrofóbica estando na divisa por mais duas unidades hidrofílicas. Em certas modalidades, as unidades hidrofílicas são do mesmo tipo de polímero. Em algumas modalidades, as unidades hidrofílicas incluem um polímero sintético que tem grupos pendentos de hidroxila no esqueleto do polímero (por exemplo, PVA). Em certas modalidades, o polímero inclui uma unidade de polipropileno glicol estando na divisa com mais duas unidades hidrofílicas. Em certas modalidades, o polímero inclui duas unidades de polietileno glicol estando na divisa com uma unidade mais hidrofóbica. Em certas modalidades, o polímero é um copolímero em tribloco com uma unidade de polipropileno glicol estando na divisa com duas unidades de polietileno glicol. Os pesos moleculares dos dois blocos que estão na divisa com o bloco central podem ser substancialmente os mesmos ou diferentes.

[204] Em certas modalidades, o polímero é de fórmula:



em que n é um número inteiro compreendido entre 2 e 1140, inclusive; e m é um número inteiro compreendido entre 2 e 1730, inclusive. Em certas modalidades, n é um número inteiro entre 10 e 170, inclusive. Em certas modalidades, m é um número inteiro entre 5 e 70, inclusive. Em certas modalidades, n é pelo menos 2 vezes m , 3 vezes m , ou 4 vezes m .

[205] Em certas modalidades, o revestimento inclui um agente de alteração de superfície compreendendo um copolímero em tribloco (poli(etileno glicol))-

(poli(óxido de propileno))-(poli(etileno glicol)) (daqui para diante "copolímero em tribloco PEG-PPO-PEG"), presente no revestimento sozinho ou em combinação com outro polímero, tal como um polímero sintético tendo grupos pendentes de hidroxila no esqueleto do polímero (por exemplo, PVA). Tal como aqui descrito, os blocos de PEG podem ser trocados com blocos de PEO em algumas modalidades. Os pesos moleculares do PEG (ou PEO) e os segmentos PPO do copolímero em tribloco de PEG-PPO-PEG podem ser selecionados de modo a reduzir a mucoadesão da partícula, tal como aqui descrito. Sem pretender estar limitado pela teoria, uma partícula tendo um revestimento que compreende um copolímero em tribloco de PEG-PPO-PEG pode ter reduzido por mucoadesão em comparação com uma partícula de controle, devido, pelo menos em parte, a exibição de uma pluralidade de segmentos de PEG (ou PEO) na superfície da partícula. O segmento de PPO pode ser aderido à superfície do núcleo (por exemplo, no caso da superfície do núcleo ser hidrofóbica) permitindo, assim, uma forte associação entre o núcleo e o copolímero em tribloco. Em alguns casos, o copolímero em tribloco PEG-PPO-PEG está associado com o núcleo através de interações não covalentes. Para fins de comparação, a partícula de controle pode ser, por exemplo, uma partícula de poliestireno modificado por carboxilato de tamanho similar ao da partícula revestida em questão.

[206] Em certas modalidades, um agente de alteração de superfície inclui um polímero que compreende um poloxâmero, tendo a marca Pluronic®. Os polímeros Pluronic® que podem ser úteis nas modalidades aqui descritas incluem, mas não estão limitados aos F127, F38, F108, F68, F77, F87, F88, F98, L101, L121, L31, L35, L43,

L44, L61, L62, L64, L81, L92, N3, P103, P104, P105, P123, P65, P84, e P85.

[207] Exemplos de pesos moleculares de certas moléculas de Pluronic® são mostrados na Tabela 2.

[208] **Tabela 2:** Pesos moleculares de moléculas Pluronic®

Pluronic®	PM médio	PM de PPO	% em peso de PEO	PM PEO
L31	1000	900	10	100
L44	2000	1200	40	800
L81	2667	2400	10	267
L101	3333	3000	10	333
P65	3600	1800	50	1800
L121	4000	3600	10	400
P103	4286	3000	30	1286
F38	4500	900	80	3600
P123	5143	3600	30	1543
P105	6000	3000	50	3000
F87	8000	2400	70	5600
F68	9000	1800	80	7200
F127	12000	3600	70	8400
P123	5750	4030	30	1730

[209] Embora outras faixas possam ser possíveis e úteis em certas modalidades aqui descritas, em algumas modalidades, o bloco hidrofóbico do copolímero em tribloco de PEG-PPO-PEG tem um dos pesos moleculares descritos acima (por exemplo, pelo menos cerca de 3 kDa e inferior a ou igual a cerca de 15 kDa), e os blocos hidrofílicos combinados tem uma percentagem em peso em relação ao polímero em um das faixas descritas acima (por exemplo, pelo menos cerca de 15 em peso, pelo menos cerca de 20 em peso, pelo menos cerca de 25 em peso, ou pelo

menos cerca de 30 em peso, e inferior a ou igual a cerca de 80 em peso). Certos polímeros Pluronic® que caem dentro destes critérios incluem, por exemplo, F127, F108, P105 e P103. Surpreendentemente, e tal como descrito em maiores detalhes nos Exemplos, constatou-se que esses polímeros Pluronic® particulares renderam certas partículas penetrantes de muco mais do que outros polímeros de Pluronic® testadas que não se enquadram neste critério. Além disso, outros agentes que não rendem partículas penetrantes de muco (para alguns determinados núcleos de partículas) incluídos certos polímeros, tais como polivinilpirrolidonas (PVP/Kollidon), copolímero de enxerto de álcool polivinílico - polietileno glicol (Kollicoat IR), hidroxipropil metilcelulose (Methocel); solutol HS 15, Triton X100, tiloxapol, cremofor RH 40; moléculas pequenas, tais como Span 20, Span 80, octil glucosídeo, cetitrimetilamônio (CTAB), dodecil sulfato de sódio (SDS).

[210] Deve ser notado que a capacidade de um agente de alteração de superfície torna uma partícula de ou núcleo penetrante no muco pode depender, pelo menos em parte, na combinação do núcleo específico / agente de alteração de superfície, incluindo a capacidade do agente de alteração de superfície de se ligar ao núcleo e/ou a densidade do agente de alteração de superfície na superfície do núcleo/superfície da partícula. Como tal, em algumas modalidades, um agente de alteração de superfície particular pode melhorar a mobilidade de um tipo de partícula ou núcleo, mas não podem aumentar a mobilidade da partícula ou núcleo de outro tipo.

[211] Embora grande parte da descrição aqui possa envolver revestimentos que compreendem um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico (por exemplo, um copolímero em tribloco de PEG-

PPO-PEG) ou revestimentos que compreendem um polímero sintético possuindo grupos pendentes de hidroxila, deve ser apreciado que os revestimentos não se limitam a estas configurações e materiais, e que outras configurações e materiais são possíveis.

[212] Além disso, embora muitas das modalidades aqui descritas envolvam um único revestimento, em outras modalidades, uma partícula pode incluir mais do que um revestimento (por exemplo, pelo menos dois, três, quatro, cinco, ou mais revestimentos), e cada um dos revestimentos não necessita ser formado de ou compreender um material de muco penetrante. Em alguns casos, um revestimento intermediário (isto é, um revestimento de superfície entre o núcleo e um revestimento externo) pode incluir um polímero que facilita a fixação de um revestimento externo à superfície do núcleo. Em muitas modalidades, um revestimento externo de uma partícula inclui um polímero que compreende um material que facilita o transporte da partícula através do muco.

[213] Como tal, um revestimento (por exemplo, um revestimento interno, um revestimento intermediário, e/ou um revestimento externo) pode incluir qualquer polímero adequado. Em alguns casos, o polímero pode ser biocompatível e/ou biodegradável. Em alguns casos, o material polimérico pode compreender mais do que um tipo de polímero (por exemplo, pelo menos dois, três, quatro, cinco, ou mais, polímeros). Em alguns casos, um polímero pode ser um copolímero aleatório, ou um copolímero em bloco (por exemplo, um copolímero em dibloco, um copolímero em tribloco) tal como aqui descrito.

[214] Os exemplos não limitativos de polímeros adequados podem incluir poliéteres, poliaminas, poliamidas, poliésteres, policarbamatos, poliureias,

policarbonatos, poliestirenos, poli-imidas, polissulfonas, poliuretanos, polietilenos, poliacetilenos, polietieneiminas, poli-isocianatos, poliacrilatos, polimetacrilatos, poliacrilonitrilas e poliarilatos. Exemplos não limitativos dos polímeros específicos incluem poli(caprolactona) (PCL), polímero de etileno acetato de vinil (EVA), poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(ácido L-láctico-co-ácido glicólico) (PLLGA), poli(D, L-lactido) (PDLA), poli(L-láctido) (PLLA), poli(D,L-lactido-co-caprolactona), poli(D,L-láctido-co-caprolactona-co-glicolídeo), poli(D,L-lactido-co-PEO-co-D,L-lactido), poli(D,L-lactido-co-PPO-co-D,L-láctido), polialquil cianoacrilato, poliuretano, poli-L-lisina (PLL), metacrilato de hidroxipropil (HPMA), poli(etileno glicol), ácido poli-L-glutâmico, poli(ácidos hidróxi), polianidridos, poliortoésteres, poli(ésteres de amidas), poliamidas, poli(éteres de éster), policarbonatos, polialquilenos, tais como polietileno e polipropileno, polialquilenos glicóis, tais como poli(etileno glicol) (PEG), óxidos de polialquilenos (PEO), tereftalatos de polialquilenos, tais como poli(tereftalato de etileno), álcoois de polivinil (PVA), éteres de polivinil, ésteres de polivinil, tais como poli(acetato de vinil), haletos de polivinil, tais como poli(cloreto de vinil) (PVC), polivinilpirrolidona, polissiloxanos, poliestireno (PS), poliuretanos, celulosas derivadas, tais como celulosas de alquil, celulosas de hidroxialquil, éteres de celulose, ésteres de celulose, nitro celulosas, hidroxipropilcelulose, carboximetilcelulose, polímeros de ácidos acrílicos, tais como poli(metil(met)acrilato) (PMMA), poli(etil(met)acrilato), poli(butil(met)acrilato), poli(isobutil(met)acrilato), poli(hexil(met)acrilato),

poli(isodecil(met)acrilato), poli(lauril(met)acrilato), poli(fenil(met)acrilato), poli(acrilato de metil), poli(acrilato de isopropil), poli(acrilato de isobutil), poli(acrilato de octadecil) (conjuntamente aqui referidos como "ácidos poliacrílicos"), e copolímeros e suas misturas, polidioxanona e seus copolímeros, polihidroxicanoatos, fumarato de polipropileno, polioximetileno, poloxâmeros, poli(orto)ésteres, poli(ácido butírico), poli(ácido valérico), poli(láctido-co-caprolactona), e carbonato de trimetileno, polivinilpirrolidona.

[215] O peso molecular de um polímero pode variar. Em algumas modalidades, o peso molecular pode ser, pelo menos cerca de 0,5 kDa, pelo menos cerca de 1 kDa, pelo menos cerca de 2 kDa, pelo menos cerca de 3 kDa, pelo menos cerca de 4 kDa, pelo menos cerca de 5 kDa, pelo menos cerca de 6 kDa, pelo menos cerca de 8 kDa, pelo menos cerca de 10 kDa, pelo menos cerca de 12 kDa, pelo menos cerca de 15 kDa, pelo menos cerca de 20 kDa, pelo menos cerca de 30 kDa, pelo menos cerca de 40 kDa, ou pelo menos cerca de 50 kDa. Em algumas modalidades, o peso molecular pode ser inferior a ou igual a cerca de 50 kDa, inferior a ou igual a cerca de 40 kDa, inferior a ou igual a cerca de 30 kDa, inferior a ou igual a cerca de 20 kDa, inferior a ou igual a cerca de 12 kDa, inferior a ou igual a cerca de 10 kDa, inferior a ou igual a cerca de 8 kDa, inferior a ou igual a cerca de 6 kDa, inferior a ou igual a cerca de 5 kDa, ou inferior a ou igual a cerca de 4 kDa. Combinações das faixas acima referidas são possíveis (por exemplo, um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa e inferior a ou igual a cerca de 15 kDa). Outras faixas também são possíveis. O peso molecular pode ser determinado utilizando qualquer técnica conhecida como varredura de luz e de

cromatografia de permeação em gel. Outros métodos são conhecidos na técnica.

[216] Em certas modalidades, o polímero é biocompatível, ou seja, o polímero tipicamente não induz uma resposta adversa quando inserido ou injetado em um sujeito vivo; por exemplo, ele não inclui a inflamação significativa e/ou a rejeição aguda do polímero pelo sistema imunológico, por exemplo, através de uma resposta mediada por células T. Será reconhecido, é claro, que "biocompatibilidade" é um termo relativo, e certo grau de resposta imune é para ser esperado, mesmo para os polímeros que são altamente compatíveis com o tecido vivo. No entanto, tal como aqui utilizado, "biocompatibilidade" refere-se à rejeição aguda de material em pelo menos uma porção do sistema imunológico, ou seja, um material biocompatível não implantado em um sujeito provoca uma resposta imune no sujeito que é grave o suficiente tal que a rejeição do material pelo sistema imunológico não pode ser adequadamente controlado e, muitas vezes, é de um grau tal que o material deve ser removido a partir do sujeito. Um teste simples para determinar a biocompatibilidade é expor um polímero de células *in vitro*; polímeros biocompatíveis são polímeros que, normalmente, não resultam em morte celular significativa em concentrações moderadas, por exemplo, em concentrações de cerca de 50 microgramas/ 10^6 células. Por exemplo, um polímero biocompatível pode causar menos do que cerca de 20% de morte celular quando expostos às células, tais como fibroblastos ou células epiteliais, mesmo se fagocitado ou de outro modo captado pelas tais células. Em algumas modalidades, uma substância é "biocompatível" se a sua adição às células em resultados *in vitro* inferior a ou igual a 20% de morte celular, e a sua administração *in vivo*

não induz inflamação indesejada ou outros tais efeitos adversos.

[217] Em certas modalidades, um polímero biocompatível pode ser biodegradável, ou seja, o polímero é capaz de degradar, quimicamente e/ou biologicamente (por exemplo, pela maquinaria celular ou por hidrólise), dentro de um ambiente fisiológico, tal como dentro do corpo ou quando introduzido nas células. Por exemplo, o polímero pode ser uma que hidrolisa espontaneamente após exposição à água (por exemplo, dentro de um sujeito) e/ou o polímero pode degradar-se por exposição ao calor (por exemplo, a temperaturas de cerca de 37°C). A degradação de um polímero pode ocorrer a taxas variadas, dependendo do polímero ou copolímero utilizado. Por exemplo, a meia vida do polímero (o tempo em que 50% do polímero é degradado em monômeros e/ou outras porções não poliméricas) pode ser da ordem de dias, semanas, meses, ou anos, dependendo do polímero. O polímero pode ser biologicamente degradado, por exemplo, por atividade enzimática ou por maquinaria celular, em alguns casos, por exemplo, através da exposição a uma lisozima (por exemplo, possuindo um pH relativamente baixo). Em alguns casos, o polímero pode ser dividido em monômeros e/ou outras porções não poliméricas que as células podem ou reutilizar ou descartar sem efeito tóxico significativo sobre as células (isto é, menos do que cerca de 20% das células são mortas quando os componentes estão adicionados às células *in vitro*). Por exemplo, a polilactida pode ser hidrolisada para formar o ácido láctico, o poliglicólido pode ser hidrolisado para formar o ácido glicólico, etc.

[218] Exemplos de polímeros biodegradáveis incluem, mas não estão limitados a, copolímeros em triblocos poli(etileno glicol)-poli(óxido de propileno)-

poli(etileno glicol), poli(láctido) (ou poli(ácido láctico)), poli(glicolídeo) (ou poli(ácido glicólico)), poli (ortoésteres), poli(caprolactonas), polilisina, poli(iminas de etileno), poli(ácido acrílico), poli (uretanos), poli(anidridos), poli(ésteres), poli(carbonato de trimetileno), poli(etilenoimina), poli(ácido acrílico), poli(uretano), poli(beta amino ésteres) ou semelhantes, e copolímeros ou derivados destes e/ou outros polímeros, por exemplo, poli(láctido-co-glicolídeo) (PLGA).

[219] Em certas modalidades, um polímero pode ser biodegradáveis dentro de um período que é aceitável na aplicação desejada. Em certas modalidades, como a terapia *in vivo*, tal degradação ocorre em um período de normalmente menos do que cerca de cinco anos, um ano, seis meses, três meses, um mês, quinze dias, cinco dias, três dias, ou até um dia ou menos (por exemplo, 1-4 horas, 4-8 horas, 4-24 horas, 1-24 horas) para a exposição a uma solução fisiológica com um valor de pH entre 6 e 8 tendo uma temperatura de entre 25 e 37°C. Em outras modalidades, o polímero degrada-se em um período de entre cerca de uma hora e várias semanas, dependendo da aplicação desejada.

[220] Embora os revestimentos e as partículas aqui descritas possam incluir polímeros, em algumas modalidades, as partículas aqui descritas compreendem um material hidrofóbico que não é um polímero (por exemplo, um não polímero) e não é um agente farmacêutico. Por exemplo, todas ou porções de uma partícula podem ser revestidas com uma camada de passivação em algumas modalidades. Exemplos de materiais não poliméricos não limitantes podem incluir certos metais, ceras, e materiais orgânicos (por exemplo, silanos orgânicos, materiais orgânicos fluorados ou perfluorados).

[221] Em certas modalidades, os agentes de alteração de superfície aqui descritos são tensoativos. Os tensoativos podem adsorver nas interfaces entre uma fase relativamente hidrofóbica e uma fase relativamente hidrofílica e pode formar micelas. Exemplos não limitativos de tensoativos que são adequados para utilização em revestimentos como os agentes de alteração de superfície incluem fosfolipídeos (por exemplo, L- α -fosfatidilcolina (PC), 1,2-dipalmitoilfosfatidicolina (DPPQ)), DSPC, DMPC, fosfolipídeos de PEGilados (por exemplo, DSPE-PEG(2000) Amina) tendo vários pesos moleculares de PEG, tais como pesos moleculares aqui descritos, ácido oléico, trioleato de sorbitano, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, ésteres de ácidos graxos de polioxileno de sorbitano (Tweens®)/polissorbatos, tais como mono-oleatos de polioxietileno de sorbitano (por exemplo, Tween 80®), monoestearato de polioxietileno de sorbitano (por exemplo, Tween 60®), polioxietileno de sorbitano (por exemplo, Tween 40®), monolaurato de polioxietileno de sorbitano (por exemplo, Tween20®), ésteres de ácidos graxos de sorbitano (por exemplo, Spans® (por exemplo, Span® 20 e Span® 85), tensoativos etoxilados octilfenol (por exemplo, Triton® X-100), tensoativos iônicos (por exemplo, SDS), polioxietileno 15 hidroxiestearatos (por exemplo, Solutol® HS 15), succinatos de polietileno glicol (por exemplo, succinatos de polietileno glicol de tocoferil (TPGSs, por exemplo, vitamina E TPGS)), lecitina natural, oleil éter de polioxietileno, estearil éter de polioxietileno, lauril éter de polioxietileno, alquil éteres de polioxileno, copolímeros em bloco de oxietileno e oxipropileno, esteratos de polioxietileno, óleo de rícino de polioxietileno e os seus derivados (por exemplo, Cremophor® EL e Cremophor® RH 40), Vitamina-PEG e seus derivados,

lecitina sintética, dioleato de dietileno glicol, oleato de tetrahidrofurfuril, oleato de etil, miristato de isopropil, mono-oleato de gliceril, monoestearato de gliceril, monorricinoleato de gliceril, álcool cetílico, álcool estearílico, polietileno glicol, cloreto de cetil piridínio, cloreto de benzalcônio, óleo oliva, monolaurato de gliceril, óleo de milho, óleo de semente de algodão, e óleo de semente de girassol. Os derivados dos compostos acima referidos são também possíveis. As combinações dos compostos acima mencionados e outros aqui descritos também podem ser utilizados como agentes de alteração de superfície nas partículas da invenção.

[222] Os agentes de alteração de superfície tais como tensoativos podem ser caracterizados pelo índice de equilíbrio hidrofílico-lipofílico (HLB). Valores de HLB podem ser calculados utilizando a abordagem Griffin (Griffin WC: "Classification of Surface-Active Agents by HLB" - "Classificação de Tensoativos por HLB", *Jornal da Society of Cosmetic Chemists* 1 (1949): 311; Griffin WC: "Calculation of HLB Values of Non-Ionic Surfactants", "Cálculo de valores de HLB de tensoativos não iônicos", *Jornal da Cosmetic Chemists* 5 (1954): 249), como mostrado na Equação 2:

$$\text{HLB} = \frac{\% \text{ de hidrófilo em peso da molécula}}{5} \quad (\text{Equação 2})$$

5

[223] Em certas modalidades, o valor de HLB de um tensoativo, aqui descrito, é pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 5, inferior a ou igual a cerca de 7, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, pelo menos cerca de 12, pelo menos cerca de 13, pelo menos cerca de 14, pelo menos cerca de 15, pelo menos cerca de 16, pelo menos cerca de 17, pelo

menos cerca de 18, pelo menos cerca de 19, ou pelo menos cerca de 20. Em certas modalidades, o valor de HLB de um tensoativo é aqui descrito, é inferior a ou igual a cerca de 20, inferior a ou igual a cerca de 19, inferior a ou igual a cerca de 18, inferior a ou igual a cerca de 17, inferior a ou igual a cerca de 16, inferior a ou igual a cerca de 15, inferior a ou igual a cerca de 14, inferior a ou igual a cerca de 13, inferior a ou igual a cerca de 12, inferior a ou igual a cerca de 11, inferior a ou igual a cerca de 10, inferior a ou igual a cerca de 9, inferior a ou igual a cerca de 8, inferior a ou igual a cerca de 7, inferior a ou igual a cerca de 5, inferior a ou igual a cerca de 3, inferior a ou igual a cerca de 2, ou inferior a ou igual a cerca de 1. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um valor de HLB de pelo menos cerca de 8 e inferior a ou igual a cerca de 19). Outras faixas também são possíveis.

[224] Em certas modalidades, os agentes de alteração de superfície aqui descritos são estabilizadores (isto é, agentes estabilizantes). Os estabilizadores são tipicamente polímeros e podem não ter nenhum domínio hidrofóbico-hidrofílico distinto. Estabilizadores podem adsorver em superfícies e interfaces não covalentes. Por exemplo, PVA, um polímero sintético não iônico solúvel em água, é largamente utilizado nas indústrias de alimentos e medicamentos como um estabilizador. O grau de hidrofilicidade de um PVA pode ser alterado fazendo variar o seu grau de hidrólise, devido à estrutura química e da via de síntese do PVA. Outros exemplos não limitativos de estabilizadores que são adequados para utilização em revestimentos como agentes de alteração de superfície incluem polivinilpirrolidonas (tais como os aqui descritos). Os derivados dos estabilizadores acima

mencionados são também possíveis. Combinações dos estabilizadores acima mencionados e outros aqui descritos podem ser utilizados como agentes de alteração de superfície nas partículas da invenção. As combinações dos acima referidos polímeros, tensoativos e estabilizadores aqui descritos também podem ser utilizados como agentes de alteração de superfície.

Partículas com mucoadesão reduzida

[225] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, um método envolve a identificação de um material tal como uma partícula para a qual é desejável que a sua mucoadesividade seja reduzida. Materiais que necessitam de uma maior difusividade através de muco podem ser, por exemplo, hidrofóbicos, têm muitos doadores ou receptor de ligações de hidrogênio, e/ou pode ser altamente carregado. Em alguns casos, o material pode incluir um material cristalino ou amorfo sólido. O material, o qual pode servir como um núcleo, pode ser revestido com um polímero adequado aqui descrito, formando assim uma partícula com uma pluralidade de porções de superfície alterando a superfície, resultando em mucoadesão reduzida. As partículas aqui descritas como tendo mucoadesão reduzida podem, alternativamente, ser caracterizadas como tendo um aumento do transporte através do muco, sendo móvel no muco, ou muco-penetrante (isto é, partículas de penetração no muco), o que significa que as partículas são transportadas através do muco mais rápido do que uma partícula de controle (negativo). A partícula de controle (negativo) pode ser uma partícula que é conhecida por ser mucoadesiva, por exemplo, uma partícula não modificada ou núcleo que não é revestido com um revestimento aqui descrito, tal como uma partícula de poliestireno carboxilado de 200nm.

[226] Em certas modalidades, os métodos aqui incluem preparar uma composição farmacêutica ou formulação da substância modificada, por exemplo, em uma formulação adaptada para distribuição (por exemplo, distribuição tópica) ao muco ou de uma superfície mucosa de um sujeito. A Composição farmacêutica com porções de alteração de superfícies pode ser distribuída à superfície da mucosa de um sujeito, pode passar através da barreira da mucosa do sujeito, e/ou a retenção prolongada e/ou aumento da distribuição uniforme das partículas nas superfícies mucosas, por exemplo, devido à mucoadesão reduzida. Como será conhecido pelos peritos na técnica, o muco é um viscoelástico e substância adesiva que retém a maioria das partículas estranhas. Partículas retidas não são capazes de atingir o epitélio subjacente e/ou são rapidamente eliminadas por mecanismos de eliminação de muco. Para uma partícula alcançar o epitélio subjacente e/ou para uma partícula ter retenção prolongada no tecido da mucosa, a partícula deve penetrar rapidamente secreções de muco e/ou evitar os mecanismos de liberação do muco. Se uma partícula não adere substancialmente ao muco, a partícula pode ser capaz de se difundir em fluidos intersticiais entre as fibras de mucina e alcançar ao epitélio subjacente e/ou não ser eliminados pelos mecanismos de liberação do muco. Assim, modificando materiais mucoadesivos, (por exemplo, agentes farmacêuticos que são hidrofóbicos) com um material para reduzir a mucoadesão da partícula pode permitir a entrega eficiente das partículas para o epitélio subjacente e/ou a retenção prolongada em superfícies de mucosas.

[227] Além disso, em algumas modalidades, as partículas aqui descritas tendo mucoadesão reduzida facilitam uma melhor distribuição das partículas em uma superfície de tecido, e/ou ter uma presença prolongada na

superfície do tecido, em comparação com as partículas que são mais mucoadesivas. Por exemplo, em alguns casos, um espaço luminal, tal como o trato gastrointestinal é envolvido por uma superfície revestida de muco. As partículas mucoadesivas distribuídas para tal espaço normalmente são removidas a partir do espaço luminal e da superfície revestida de muco por mecanismos de liberação natural do corpo. As partículas aqui descritas com mucoadesão reduzida podem permanecer no espaço luminal por períodos relativamente longos em comparação com as partículas mucoadesivas. Esta presença prolongada pode prevenir ou reduzir a liberação das partículas, e/ou pode permitir uma melhor distribuição das partículas na superfície do tecido. A presença prolongada também pode afetar o transporte de partículas através do espaço luminal, por exemplo, as partículas podem distribuir para a camada de muco e pode atingir o epitélio subjacente.

[228] Em certas modalidades, um material (por exemplo, um núcleo) revestido com um polímero aqui descrito pode passar através de uma barreira de muco ou mucosa em um sujeito, e/ou exibir uma retenção prolongada e/ou aumentar a distribuição uniforme das partículas nas superfícies da mucosa, por exemplo, tais substâncias são eliminadas mais lentamente (por exemplo, pelo menos 2 vezes, 5 vezes, 10 vezes, ou mesmo pelo menos 20 vezes mais lentamente) a partir do corpo de um indivíduo em comparação com uma partícula de controle (negativo). A partícula de controle (negativo) pode ser uma partícula que é conhecida por ser mucoadesiva, por exemplo, um núcleo ou partícula não modificada ou que não é revestida com um revestimento aqui descrito, tal como uma partícula de poliestireno carboxilado de 200 nm.

[229] Em certas modalidades, uma partícula aqui descrita tem certa velocidade relativa, $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$, que é definida como se segue:

$$\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}} = \frac{\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{amostra}} - \langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{controle negativo}}}{\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{controle negativo}} - \langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{controle positivo}}} \quad (\text{Equação 1})$$

[230] onde $\langle V_{\text{média}} \rangle$ é o conjunto de trajetória média - velocidade média, $V_{\text{média}}$ é a velocidade média de uma partícula individual calculada sobre sua trajetória, a amostra é a partícula de interesse, o controle negativo é uma partícula poliestireno carboxilado de 200 nm, e o controle positivo é uma partícula de poliestireno de 200 nm densamente PEGuilada com 2 kDa - 5 kDa de PEG.

[231] A velocidade relativa pode ser utilizada para comparar a velocidade de uma amostra de teste para que ambos um controle positivo e um controle negativo. Isto, portanto, normaliza dados de velocidade em relação às variabilidades naturais em amostras de muco a partir de diferentes doadores e acredita-se ser uma forma rigorosa para definir a mobilidade das partículas no muco. A velocidade relativa pode ser medida por uma técnica de rastreamento de partículas múltiplas. Por exemplo, um microscópio de fluorescência equipado com uma câmera CCD pode ser usado para capturar 15 s filmes em uma resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) sob 100x a ampliação a partir de várias áreas dentro de cada amostra para cada tipo de partículas: amostra, controle negativo, e controle positivo. A amostra, os controles negativos e positivos podem ser partículas fluorescentes para observar o rastreamento. Alternativamente partículas não fluorescentes podem ser revestidas com uma molécula fluorescente, um agente de superfície marcado fluorescentemente ou um polímero marcado fluorescentemente. Um software avançado de processamento de imagem (por exemplo, Imagem Pro ou

MetaMorph) pode ser usado para medir as trajetórias individuais de múltiplas partículas em uma escala de tempo de pelo menos 3,335 s (50 frames).

[232] Em algumas modalidades, uma partícula aqui descrita tem uma velocidade relativa superior ou igual a cerca de 0,3, superior a ou igual a cerca de 0,4, superior a ou igual a cerca de 0,5, superior a ou igual a cerca de 0,6, superior a ou igual a cerca de 0,7, superior a ou igual a cerca de 0,8, superior a ou igual a cerca de 0,9, superior a ou igual a cerca de 1,0, superior a ou igual a cerca de 1,1, superior a ou igual a cerca de 1,2, superior a ou igual a cerca de 1,3, superior a ou igual a cerca de 1,4, superior a ou igual a cerca de 1,5, superior a ou igual a cerca de 1,6, superior a ou igual a cerca de 1,7, superior a ou igual a cerca de 1,8, superior a ou igual a cerca de 1,9 ou superior a ou igual a cerca de 2,0 no muco. Em algumas modalidades, uma partícula aqui descrita tem uma velocidade relativa inferior a ou igual a cerca de 10,0, inferior a ou igual a cerca de 8,0, inferior a ou igual a cerca de 6,0, inferior a ou igual a cerca de 4,0, inferior a ou igual a cerca de 3,0, inferior a ou igual a cerca de 2,0, inferior a ou igual a cerca de 1,9, inferior a ou igual a cerca de 1,8, inferior a ou igual a cerca de 1,7, inferior a ou igual a cerca de 1,6, inferior a ou igual a cerca de 1,5, inferior a ou igual a cerca de 1,4, inferior a ou igual a cerca de 1,3, inferior a ou igual a cerca de 1,2, inferior a ou igual a cerca de 1,1, inferior a ou igual a cerca de 1,0, inferior a ou igual a cerca de 0,9, inferior a ou igual a cerca de 0,8, ou inferior a ou igual a cerca de 1,7 no muco. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, uma velocidade relativa superior a ou igual a cerca de 0,5 e inferior a ou igual a cerca de 6,0). Outras faixas também

são possíveis. O muco pode ser, por exemplo, muco cervico vaginal humano.

[233] Em certas modalidades, uma partícula aqui descrita pode ser difundida através do muco ou uma barreira mucosa a uma taxa maior ou difusividade do que uma partícula de controle ou uma partícula correspondente (por exemplo, uma partícula correspondente que não é modificada e/ou não é revestida com um revestimento aqui descrito). Em alguns casos, uma partícula aqui descrita pode passar através de um muco ou uma barreira mucosa em uma taxa de difusividade que é pelo menos cerca de 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 200 vezes, 500 vezes, 1000 vezes, 2000 vezes, 5000 vezes, a 10000 vezes, ou mais, maior do que uma partícula de controle ou uma partícula correspondente. Em alguns casos, uma partícula aqui descrita pode passar através de um muco ou uma barreira mucosa em uma taxa de difusividade que é inferior a ou igual a cerca de 10000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 5000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 2000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 1000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 500 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 200 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 100 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 50 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 30 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 20 vezes maior, ou inferior a ou igual a cerca de 10 vezes mais elevadas do que uma partícula de controle ou uma partícula correspondente. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 10 vezes e inferior a ou igual a cerca de 1000 vezes maior do que uma partícula de controle ou uma partícula correspondente). Outras faixas também são possíveis.

[234] Para efeitos de comparação os aqui descritos, a partícula correspondente pode ser aproximadamente do mesmo tamanho, forma, e/ou a densidade como a partícula de teste, mas faltando o revestimento que faz com que a partícula de teste mova-se no muco. Em alguns casos, a medida é baseada em uma escala de tempo de cerca de 1 segundo, ou cerca de 0,5 segundo, ou cerca de 2 segundos, ou cerca de 5 segundos, ou cerca de 10 segundos. Os peritos ordinários na técnica estarão cientes de métodos para determinar o quadrado médio geométrico de deslocamento e taxa de difusividade.

[235] Além disso, uma partícula aqui descrita pode passar através de um muco ou barreira mucosa com um deslocamento quadrado médio geométrico que é, pelo menos cerca de 10 vezes, 20 vezes, 30 vezes, 50 vezes, 100 vezes, 200 vezes, 500 vezes, 1000 vezes, 2000 vezes, 5000 vezes, a 10000 vezes, ou mais, superior a uma partícula ou partículas de controle correspondente. Em alguns casos, uma partícula aqui descrita pode passar através de um muco ou uma barreira mucosa com um deslocamento quadrado médio geométrico que é inferior ou igual a cerca de 10000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 5000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 2000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 1000 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 500 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 200 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 100 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 50 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 30 vezes maior, inferior a ou igual a cerca de 20 vezes maior, ou inferior a ou igual a cerca de 10 vezes maior do que uma partícula de controle ou uma partícula correspondente. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 10 vezes e inferior a ou igual a cerca de

1000 vezes maior do que uma partícula de controle ou uma partícula correspondente). Outras faixas também são possíveis.

[236] Em algumas modalidades, uma partícula aqui descrita difunde através de uma barreira mucosa em uma taxa que se aproxima a taxa ou difusividade na qual as referidas partículas podem se difundir através da água. Em alguns casos, uma partícula aqui descrita pode passar através de uma barreira mucosa, a uma taxa ou difusividade que é inferior a ou igual a cerca de 1/100, inferior a ou igual a cerca de 1/200, inferior a ou igual a cerca de 1/300, inferior a ou igual a cerca de 1/400, inferior a ou igual a cerca de 1/500, inferior a ou igual a cerca de 1/600, inferior a ou igual a cerca de 1/700, inferior a ou igual a cerca de 1/800, inferior a ou igual a cerca de 1/900, inferior a ou igual a cerca de 1/1000, inferior a ou igual a cerca de 1/2000, inferior a ou igual a cerca de 1/5000, inferior a ou igual a cerca de 1/10000, difusividade que a partícula se difundiu através da água sob condições idênticas. Em alguns casos, uma partícula aqui descrita pode passar através de uma barreira mucosa em uma taxa ou difusividade que é maior do que ou igual a cerca de 1/10000, superior a ou igual a cerca de 1/5000, superior a ou igual a cerca de 1/2000, superior a ou igual a cerca de 1/1000, superior a ou igual a cerca de 1/900, superior a ou igual a cerca de 1/800, superior a ou igual a cerca de 1/700, superior a ou igual a cerca de 1/600, superior a ou igual a cerca de 1/500, superior a ou igual a cerca de 1/400, superior a ou igual a cerca de 1/300, superior a ou igual a cerca de 1/200, ou superior a ou igual a cerca de 1/100, a difusividade que a partícula se difundiu através da água sob condições idênticas. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, superior a ou

igual a cerca de 1/5000 e inferior a 1/500, a difusividade que a partícula se difundiu através da água sob condições idênticas). Outras faixas também são possíveis. A medição pode ser baseada em uma escala de tempo de cerca de 1 segundo, ou cerca de 0,5 segundo, ou cerca de 2 segundos, ou cerca de 5 segundos, ou cerca de 10 segundos.

[237] Em uma modalidade particular, uma partícula aqui descrita pode se difundir através do muco cervico vaginal humano a uma difusividade que é inferior a cerca de 1/500, a difusividade que a partícula se difunde através da água. Em alguns casos, a medida é baseada em uma escala de tempo de cerca de 1 segundo, ou cerca de 0,5 segundo, ou cerca de 2 segundos, ou cerca de 5 segundos, ou cerca de 10 segundos.

[238] Em certas modalidades, a presente invenção proporciona partículas que se deslocam através do muco, tais como muco cervico vaginal humano, em certas difusividades absolutas. Por exemplo, as partículas aqui descritas podem se deslocar em difusividades de, pelo menos, cerca de $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, $1 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $4 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $6 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $8 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, $2 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, $5 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, $1 \mu\text{m/s}$, ou $2 \mu\text{m/s}$. Em alguns casos, as partículas podem deslocar em uma difusividade inferior a ou igual a cerca de $2 \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $1 \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $5 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $2 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $8 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $6 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $5 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual até cerca de $4 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $2 \times 10^{-2} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$,

inferior a ou igual a cerca de $5 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $2 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $1 \times 10^{-3} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $5 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, inferior a ou igual a cerca de $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$, ou inferior a ou igual a cerca de $1 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, superior a ou igual a cerca de $2 \times 10^{-4} \mu\text{m/s}$ e inferior a ou igual a cerca de $1 \times 10^{-1} \mu\text{m/s}$. Outras faixas também são possíveis. Em alguns casos, a medida é baseada em uma escala de tempo de cerca de 1 segundo, ou cerca de 0,5 segundo, ou cerca de 2 segundos, ou cerca de 5 segundos, ou cerca de 10 segundos.

[239] Deve ser observado que, embora muitas das mobilidades (por exemplo, velocidades relativas, as difusividades) aqui descritas podem ser medidas no muco cervico vaginal humano, elas podem ser medidas em outros tipos de muco também.

[240] Em certas modalidades, uma partícula aqui descrita compreende porções de superfície que alteram a uma dada densidade. As porções superficiais que alteram podem ser as porções de um agente de alteração de superfície que são, por exemplo, expostas ao solvente contendo a partícula. Como um exemplo, as unidades hidrolisadas/blocos de PVA podem ser porções de alteração da superfície dos agentes de alteração de superfície de PVA. Em outro exemplo, os segmentos PEG podem ser porções de alteração superficial de agentes PEG-PPO-PEG de alteração de superfície. Em alguns casos, as porções de alteração de superfície e/ou agentes de alteração de superfície estão presentes em uma densidade de pelo menos cerca de 0,001 unidades ou moléculas por nm^2 , pelo menos cerca de 0,002, pelo menos cerca de 0,005, pelo menos cerca de 0,01, pelo menos cerca de 0,02, pelo menos cerca de

0,05, pelo menos cerca de 0,1, pelo menos cerca de 0,2, pelo menos cerca de 0,5, pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 20, pelo menos cerca de 50, pelo menos cerca de 100 unidades ou moléculas por nm² ou mais unidades ou moléculas por nm². Em alguns casos, as porções de alteração superficiais e/ou agentes de alteração de superfície estão presentes em uma densidade inferior a ou igual a cerca de 100 unidades ou moléculas por nm², inferior a ou igual a cerca de 50, inferior a ou igual a cerca de 20, inferior a ou igual a cerca de 10, inferior a ou igual a cerca de 5, inferior a ou igual a cerca de 2, inferior a ou igual a cerca de 1, inferior a ou igual a cerca de 0,5, inferior a ou igual a cerca de 0,2, inferior a ou igual a cerca de 0,1, inferior a ou igual a cerca de 0,05, inferior a ou igual a cerca de 0,02, ou inferior a ou igual a cerca de 0,01 unidades ou moléculas por nm². As combinações das faixas acima referidas são possíveis (por exemplo, uma densidade de pelo menos cerca de 0,01 e inferior ou igual a cerca de 1 unidades ou moléculas por nm²). Outras faixas também são possíveis. Em algumas modalidades, os valores de densidade acima descritos podem ser uma densidade média à medida que o agente de alteração de superfície está em equilíbrio com outros componentes em solução.

[241] Os peritos ordinários na técnica estarão cientes de métodos para estimar a densidade média de porções de alteração superficial (ver, por exemplo, S.J. Budijono et al, *Colloids and Surfaces A: Physicochem. Eng. Aspects* 360 (2010) 105-110 and Joshi, et al., *"Anal. Chim. Acta* 104 (1979) 153-160, cada um dos quais é aqui incorporado por referência). Por exemplo, como aqui descrito, a densidade média das porções de alteração de

superfície pode ser determinada utilizando quantificação de HPLC e análise de DLS. Uma suspensão de partículas para as quais a determinação da densidade de superfície é de interesse é primeiro dimensionada utilizando DLS: um pequeno volume é diluído até uma concentração apropriada ($\sim 100\mu\text{g/mL}$, por exemplo), e o diâmetro médio z é tomado como uma medida representativa do tamanho das partículas. A suspensão restante é então dividida em duas alíquotas. Usando HPLC, a primeira alíquota é ensaiada para a concentração total de material do núcleo e para a concentração total da porção de alteração de superfície. Novamente usando HPLC a segunda alíquota é ensaiada para a concentração da porção de alteração de superfície livre ou não ligada. A fim de obter apenas a porção de alteração de superfície livre ou não ligada a partir da segunda alíquota, as partículas e, portanto, qualquer porção de superfície de alteração ligada, é removida por ultracentrifugação. Subtraindo-se a concentração da porção de alteração de superfície não ligada a partir da concentração total da porção de alteração de superfície, a concentração da porção de alteração de superfície ligada pode ser determinada. Uma vez que a concentração total do material de núcleo também foi determinada a partir da primeira alíquota, a razão em massa entre o material do núcleo e a porção de alteração de superfície pode ser determinada. Usando o peso molecular da porção de alteração de superfície, o número da porção de alteração de superfície para massa de material do núcleo pode ser calculada. Para transformar este número em uma medida de densidade de superfície, a área de superfície por massa de material do núcleo precisa ser calculada. O volume da partícula é aproximada à medida que a de uma esfera com o diâmetro obtido a partir de DLS permitindo o cálculo da

área de superfície por massa de material do núcleo. Desta forma, o número de porção de alteração de superfície por área de superfície pode ser determinada.

[242] Em certas modalidades, as partículas aqui descritas compreendem porções de alteração de superfície e/ou agentes de alteração de superfície que afetam o potencial zeta da partícula. O potencial zeta da partícula revestida pode ser, por exemplo, pelo menos cerca de -100 mV, pelo menos cerca de -75 mV, pelo menos cerca de -50 mV, pelo menos cerca de -40 mV, pelo menos cerca de -30 mV, pelo menos cerca de -20 mV, pelo menos cerca de -10 mV, pelo menos cerca de -5 mV, pelo menos cerca de 5 mV, pelo menos cerca de 10 mV, pelo menos cerca de 20 mV, pelo menos cerca de 30 mV, pelo menos cerca de 40 mV, pelo menos cerca de 50 mV, pelo menos cerca de 75 mV, ou pelo menos cerca de 100 mV. Combinações das faixas acima referidas são possíveis (por exemplo, um potencial zeta de pelo menos cerca de -50 mV e inferior a ou igual a cerca de 50 mV). Outras faixas também são possíveis.

[243] As partículas revestidas aqui descritas podem ter qualquer forma e/ou tamanho adequado. Em algumas modalidades, uma partícula revestida tem uma forma substancialmente similar à forma do núcleo. Em alguns casos, uma partícula revestida aqui descrita pode ser uma nanopartícula, isto é, a partícula tem uma dimensão característica inferior a cerca de 1 micrometro, em que a dimensão característica da partícula é o diâmetro de uma esfera perfeita tendo o mesmo volume que a partícula. Em outras modalidades, são possíveis dimensões maiores (por exemplo, cerca de 1-10 microns). Uma pluralidade de partículas, em algumas modalidades, pode também ser caracterizada por um tamanho médio (por exemplo, uma maior dimensão de seção transversal média, ou uma dimensão média

menor da seção transversal para a pluralidade de partículas). Uma pluralidade de partículas pode ter um tamanho médio de, por exemplo, inferior ou igual a cerca de 10µm, inferior a ou igual a cerca de 5 µm, inferior a ou igual a cerca de 1 µm, inferior a ou igual a cerca de 800 nm, inferior a ou igual a cerca de 700 nm, inferior a ou igual a cerca de 500 nm, inferior a ou igual a 400 nm, inferior a ou igual a 300 nm, inferior a ou igual a cerca de 200 nm, inferior a ou igual a cerca de 100 nm, inferior a ou igual a cerca de 75 nm, inferior a ou igual a cerca de 50 nm, inferior a ou igual a cerca de 40 nm, inferior a ou igual a cerca de 35 nm, inferior a ou igual a cerca de 30 nm, inferior a ou igual a cerca de 25 nm, inferior a ou igual a cerca de 20 nm, inferior a ou igual a cerca de 15 nm, ou inferior a ou igual a cerca de 5 nm. Em alguns casos, uma pluralidade de partículas pode ter um tamanho médio de, por exemplo, pelo menos cerca de 5 nm, pelo menos cerca de 20 nm, pelo menos cerca de 50 nm, pelo menos cerca de 100 nm, pelo menos cerca de 200 nm, pelo menos cerca de 300 nm, pelo menos cerca de 400 nm, pelo menos cerca de 500 nm, pelo menos, pelo menos cerca de 1 µm ou pelo menos cerca de 5 µm. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um tamanho médio de pelo menos cerca de 50 nm e menos do que ou igual a cerca de 500 nm). Outras faixas também são possíveis. Em algumas modalidades, os tamanhos dos núcleos formados por um processo aqui descrito tem uma distribuição de Gauss-tipo.

Agentes farmacêuticos

[244] Em algumas modalidades, uma partícula revestida que compreende pelo menos um agente farmacêutico. O agente farmacêutico pode estar presente no núcleo da partícula e/ou estar presente em um revestimento da partícula (por exemplo, disperso por todo o núcleo e/ou de

revestimento). Em alguns casos, um agente farmacêutico pode estar disposto sobre a superfície da partícula (por exemplo, sobre a superfície externa de um revestimento, a superfície interna de um revestimento, sobre uma superfície do núcleo). O agente farmacêutico pode estar contido dentro de uma partícula e/ou disposto em uma porção da partícula usando técnicas comuns conhecidas (por exemplo, por revestimento, adsorção, ligação covalente, encapsulamento, ou outro processo). Em alguns casos, o agente farmacêutico pode estar presente no núcleo da partícula antes ou durante o revestimento da partícula. Em alguns casos, o agente farmacêutico está presente durante a formação do núcleo da partícula, tal como aqui descrito.

[245] Os exemplos não limitativos de agentes farmacêuticos incluem agentes de imagiologia, agentes de diagnóstico, agentes terapêuticos, agentes com um marcador detectável, ácidos nucleicos, análogos de ácidos nucleicos, pequenas moléculas, peptidomiméticos, proteínas, peptídeos, lípídeos, vacinas, vetores virais, vírus e tensoativos.

[246] Em algumas modalidades, um agente farmacêutico contido em uma partícula aqui descrita tem um efeito terapêutico, efeito diagnóstico, ou efeito de imagem por um tecido da mucosa para ser alvo. Exemplos não limitativos de tecidos de mucosas incluem oral (por exemplo, incluindo a membrana bucal e a membrana do esôfago e a superfície das amígdalas), oftálmica, gastrointestinal (por exemplo, incluindo o estômago, intestino delgado, intestino grosso, cólon, reto), nasal, respiratório (por exemplo, incluindo membrana nasal, membrana da faringe, membrana da traquéia e membrana dos brônquios) e tecidos genitais (por exemplo, incluindo membrana da vagina, membrana cervical e membrana da uretra).

[247] Qualquer número adequado de agentes farmacêuticos pode estar presente em uma partícula aqui descrita. Por exemplo, pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 3, pelo menos 4, pelo menos 5 ou mais, mas geralmente menos do que 10, agentes farmacêuticos podem estar presentes em uma partícula aqui descrita.

[248] Um número de fármacos que são mucoadesivo é conhecido na técnica e pode ser utilizado como agentes farmacêuticos em que as partículas aqui descritas (ver, por exemplo, Khanvilkar K, Donovan MD, Flanagan DR, Drug transfer through mucus - Transferência de Fármaco através do Muco - Advanced Drug Delivery Reviews 48 (2001) 173-193; Bhat PG, Flanagan DR, Donovan MD. Difusão de fármaco através do muco fibrótico cístico: permeação em estado estacionário, propriedades reológicas, e morfologia glicoproteína, J Pharm Sci, 1996 Jun; 85(6): 624-30). Exemplos adicionais não limitativos de agentes farmacêuticos incluem imagiologia e agentes de diagnóstico (tais como agentes radiopacos, anticorpos marcados, sondas de ácidos nucleicos marcados, corantes, tais como corantes coloridos ou fluorescentes, etc.) e adjuvantes (radiossensibilizadores, agentes de aumento de transfecção, agentes quimiotáticos e agentes quimioatrativos, peptídeos que modulam a adesão celular e/ou mobilidade de células, agentes de permeabilização de células, potenciadores de vacinas, inibidores de resistência a múltiplos fármacos e/ou bombas de efluxo, etc).

[249] Exemplos adicionais não limitativos de agentes farmacêuticos incluem pazopanibe, sorafenibe, lapatinibe, fluocinolona acetonida, semaxanibe, axitinibe, tivozanibe, cediranibe, linifanibe, regorafenibe, telatinibe, vatalanibe, MGCD-265, OSI-930, KRN-633, bimatoprost, latanoprost, travoprost, alogixiprina,

auranofina, azapropazona, benorilato, diflunisal, etodolaco, fenbufeno, fenoprofeno calcim, flurbiprofeno, furosemida, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, etabonato de loteprednol, bromfenaco de berílio, bromfenaco de magnésio, bromfenaco de cálcio, bromfenaco de estrôncio, bromfenaco de bário, bromfenaco de zinco, bromfenaco de cobre (II), ácido livre de diclofenaco, diclofenaco de berílio, diclofenaco de magnésio, diclofenaco de cálcio, diclofenaco de estrôncio, diclofenaco de bário, diclofenaco de zinco, diclofenaco de cobre (II), ácido livre de cetorolaco, cetorolaco de berílio, cetorolaco de magnésio, cetorolaco de cálcio, cetorolaco de estrôncio, cetorolaco de bário, cetorolaco de zinco, cetorolaco de cobre (II), ácido meclofenâmico, ácido mefenâmico, nabumetona, naproxeno, oxifenbutazona, fenilbutazona, piroxicam, sulindaco, albendazol, hidroxinaftoato de befênio, cambendazol, diclorofeno, ivermectina, mebendazol, oxamniquina, oxfendazol, oxantel embonato, praziquantel, pirantel embonato, tiabendazol, amiodarona HCl, disopiramida, acetato de flecainida, sulfato de quinidina. Agentes antibacterianos: penicilina benetamina, cinoxacina, ciprofloxacina HCl, claritromicina, clofazimina, cloxacilina, demeclociclina, doxiciclina, eritromicina, etionamida, imipenem, ácido nalidíxico, nitrofurantoína, rifampicina, espiramicina, sulfabenzamida, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfafurazol, sulfametoxazol, sulfapiridina, tetraciclina, trimetoprim, dicumarol, dipiridamol, nicoumalona, fenindiona, amoxapina, maprotilina HCl, mianserina HCL, nortriptilina HCl, trazodona HCL, maleato de trimipramina, acetohexamida, clorpropamida, glibenclamida, gliclazida, glipizida, tolazamida, tolbutamida, beclamida, carbamazepina, clonazepam, etotoína, metoína, metsuximida,

metilfenobarbitona, oxcarbazepina, parametadiona, fenacemida, fenobarbitona, fenitoína, fensuximida, primidona, sultiam, ácido valpróico, anfotericina, nitrato de butoconazol, clotrimazol, nitrato de econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, itraconazol, cetoconazol, miconazol, natamicina, nistatina, nitrato de sulconazol, terbinafina HCl, terconazol, tioconazol, ácido undecenoico, alopurinol, probenecida, sulfin-pirazona, amlodipina, benidipina, darodipina, dilitazem HCl, diazóxido, felodipina, acetato de guanabenz, isradipina, minoxidil, nicardipina HCl, nifedipina, nimodipina, fenoxibenzamina HCl, prazosina HCl, reserpina, terazosina HCl, amodiaquina, cloroquina, cloroproguanil HCl, halofantrina HCl, mefloquina HCl, roguanil HCl, pirimetamina, sulfato de quinina, mesilato de dihidroergotamina, tartarato de ergotamina, maleato de metisergida, maleato de pizotifeno, succinato de sumatriptano, atropina, benzexol HCl, biperideno, etopropazina HCl, hiosciamina, brometo de mepenzolato, oxiphenilcimina HCl, tropicamida, aminoglutetimida, amsacrina, azatioprina, busulfano, clorambucil, ciclosporina, dacarbazina, estramustina, etoposido, lomustina, melfalano, mercaptopurina, metotrexato, mitomicina, mitotano, mitozantrona, procarbazona HCl, citrato de tamoxifeno, testolactona, benznidazol, clioquinol, decoquinato, diidrohdroxiquinolina, furoato de diloxanida, dinitolmida, furzolidona, metronidazol, nimorazol, nitrofurazona, ornidazol, tinidazol, carbimazol, propiltiouracil, alprazolam, amilobarbitona, barbitona, bentazepam, bromazepam, bromperidol, brotizolam, butobarbitona, carbromal, clordiazepóxido, clormetiazol, clorpromazina, clobazam, clotiazepam, clozapina, diazepam, droperidol, etinamato, flunanisona, flunitrazepam,

fluopromazina, decanoato flupentixol, decanoato de
 flufenazina, flurazepam, haloperidol, lorazepam,
 lormetazepam, medazepam, meprobamato, metaqualona,
 midazolam, nitrazepam, oxazepam, pentobarbitona, pimozida
 perpenazina, proclorperazina, sulpirida, temazepam,
 tioridazina, triazolam, zopiclona, acebutolol, alprenolol,
 atenolol, labetalol, metoprolol, nadolol, oxprenolol,
 pindolol, propanolol, amrinona, digitoxina, digoxina,
 enoximona, lanatosida C, medigoxina, beclometasona,
 betametasona, budesonida, acetato de cortisona,
 desoximetasona, dexametasona, acetato de fludrocortisona ,
 flunisolida, flucortolona, propionato de fluticasona,
 hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona,
 prednisona, triamcinolona, acetazolamida, amilorida,
 bendrofluazida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona,
 ácido etacrínico, furosemida, metolazona, espironolactona,
 triamtereno, mesilato de bromocriptina, maleato de
 lisurida, bisacodil, cimetidina, cisaprida, difenoxilato
 HCl, domperidona, famotidina, loperamida, mesalazina,
 nizatidina, omeprazol, ondansetrom HCL, ranitidina HCl,
 sulfassalazina, acrivastina, astemizol, cinarizina,
 ciclizina, ciproheptadina HCl, dimenidrinato, flunarizina
 HCl, loratadina, meclozina HCl, oxatomida, terfenadina,
 bezafibrato, clofibrato, fenofibrato, gemfibrozil,
 probucol, nitrato de amil, trinitrato de gliceril,
 dinitrato de isosorbida, mononitrato de isossorbida,
 tetranitrato de pentaeritritol, betacaroteno, vitamina A,
 vitamina B2, vitamina D, vitamina E, vitamina K, codeína,
 dextropropioxipeno, diamorfina, dihidrocodeína, meptazinol,
 metadona, morfina, nalbufina, pentazocina, citrato de
 clomifeno, danazol, etinil estradiol, acetato de
 medroxiprogesterona, mestranol, metiltestosterona,
 noretisterona, norgestrel, estradiol, estrogênios

conjugados, progesterona, estanozolol, stibestrol, testosterona, tibolona, anfetamina, dexanfetamina, dexfenfluramina, fenfluramina e mazindol.

[250] Em algumas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita pode ser um corticosteróide, um fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINE), um inibidor de receptor tirosina quinase (RTK), uma ciclooxygenase (COX), um inibidor angiogênese, um agonista do receptor de glucocorticóide, um análogo de prostaglandina, um β -bloqueador, um inibidor da anidrase carbônica, um alvo de mamífero do inibidor da rapamicina (mTOR), um inibidor da calcineurina, um inibidor da Rho-quinase, uma vitamina, um mineral, um anti-histamínico, um estabilizador de mastócitos, um imunossupressor, um imunomodulador, um α -bloqueador, um agente antibacteriano, um agente antiviral, um agente antifúngico, um agonista colinérgico, um agente anticolinesterase, um antagonista muscarínico, um agente simpaticomimético, e suas combinações.

[251] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um corticosteróide. Em certas modalidades, o corticosteróide presente em uma partícula aqui descrito é selecionado a partir de etabonato de loteprednol, hidrocortisona, cortisona, tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, betametasona, dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona, aclometasone, prednicarbato, clobetasona, clobetasol, fluprednidena, glicocorticóides, mineralocorticóides, aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona, halobetasol, diflorasona, desoximetasona, fluticasona, flurandrenolida, aclometasona,

diflucortolona, flunisolida, beclometasona, difluprednato, acetaterimexolona prednisolona, dexametasona, fluorometolona, ou suas combinações.

[252] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um AINE. Em certas modalidades, o AINE presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir bromfenaco, diclofenaco, cetorolaco, flurbiprofeno, nepafenaco, suprofenos e sais dos mesmos (por exemplo, sais de metais alcalino terrosos dos mesmos) e combinações dos mesmos.

[253] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um inibidor do receptor de tirosina quinase (RTK). Em certas modalidades, o inibidor de RTK presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, axitinibe, TAK-285 (Takeda), TAK-593 (Takeda), AGN-199659 (Allergan), lestaurtinibe, tivantinibe, lapatinibe, panitumumabe, imatinibe, nilotinibe, afatinibe, bevacizumabe, regorafenibe, vandetanibe, sunitinibe e suas combinações.

[254] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um inibidor do ciclo-oxigenase (COX). Em certas modalidades, o inibidor de COX presente em uma partícula aqui descrito é selecionado a partir de bromfenaco, celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, lumiracoxibe, etoricoxibe, firocoxibe, suprofenos, e suas combinações.

[255] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um inibidor da angiogênese. Em certas modalidades, o inibidor de angiogênese presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir sorafenibe, linifanibe, MGCD-265 (MethylGene), pazopanibe, cediranibe, axitinibe,

esqualamina, lactato de esqualamina, tivozanibe, semaxanibe, lapatinibe, regorafenibe, telatinibe, vatalanibe, OSI-930 (Astellas), KRN-633 (Kirin Brewery), NRP-1, angiopoietina 2, TSP-1, TSP-2, angiostatina, endostatina, vasostatina, calreticulina, fator plaquetário 4, TIMP, CDAI, Meth-1, Meth-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL10, IL-4, IL-12, IL-18, protrombina, fragmento da antitrombina III, prolactina, VEGI, SPARC, osteopontina, maspina, canstatina, proteína relacionada com proliferina, restina, TAK-285 (Takeda), TAK-593 (Takeda), AGN-199659 (Allergan), iSONEP (Lpath), MC-1101 (MacuCLEAR), ESBA1008 (Alcon), X-82 e ranibizumabe, bevacizumabe, vandetanibe, ranibizumabe, aflibercepte, pegaptanibe, cetuximabe, e suas combinações.

[256] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agonista do receptor de glucocorticóide. Em certas modalidades, o agonista do receptor de glucocorticóide presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de mapracorata, rimexolona, prednisolona, dexametasona, fluorometolona, medrisona, e suas combinações.

[257] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um análogo de prostaglandina. Em certas modalidades, o análogo de prostaglandina presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de latanoprosta, travoprosta, unoprostona, bimatoprosta, e suas combinações.

[258] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um β -bloqueador. Em certas modalidades, o β -bloqueador presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol,

labetalol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, maleato de timolol, eucommia casca, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, nebivolol, butaxamina, ICI-118.551 (imperial Chemical Industries), SR 59230A (Sanofi Recherche), levobunolol, metipranolol, carteolol, betaxolol e suas combinações.

[259] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um inibidor da anidrase carbônica. Em certas modalidades, o inibidor da anidrase carbônica presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de acetazolamida, brinzolamida, dorzolamida, dorzolamida e timolol, metazolamida, e suas combinações.

[260] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um alvo de mamífero de inibidor da rapamicina (mTOR). Em certas modalidades, o inibidor de mTOR presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de tacrolimus, sirolimus, e suas combinações.

[261] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um inibidor da calcineurina. Em certas modalidades, o inibidor de calcineurina presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir voclosporina, ciclosporina, e suas combinações.

[262] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um inibidor da Rho quinase. Em certas modalidades, o inibidor da Rho cinase presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir SNJ-1656 (Senju Pharmaceuticals), AR-12286 (Aerie Pharmaceuticals), AR-13324 (Aerie Pharmaceuticals) e suas combinações.

[263] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é uma vitamina. Em certas modalidades, a vitamina presente em uma partícula aqui descrita é selecionada a partir da vitamina A, vitamina B₁; vitamina B₂ (riboflavina), vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitamina C, vitamina E, ácido fólico, vitamina K, e as suas combinações.

[264] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um mineral. Em certas modalidades, o mineral presente em uma partícula aqui descrita é o zinco.

[265] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um anti-histamínico. Em certas modalidades, o anti-histamínico presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de difumarato de emedastina, cloridrato de levocabastina, cromoglicato de sódio, e suas combinações.

[266] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um estabilizador de mastócitos. Em certas modalidades, o estabilizador de mastócitos presentes em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de trometamina lodoxamida, pemirolast, nedocromil, cloridrato de olopatadina, fumarato de cetotifeno, azelastina, epinastina, e suas combinações.

[267] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um imunossupressor. Em certas modalidades, o imunossupressor presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de fluorouracil, mitomicina, e suas combinações.

[268] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um imunomodulador. Em certas modalidades, o imunomodulador presente em uma partícula aqui descrita é a ciclosporina.

[269] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um α -bloqueador. Em certas modalidades, um α -bloqueador presente em uma partícula aqui descrita é dapiprazol.

[270] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agente antibacteriano. Em certas modalidades, o agente antibacteriano presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de bacitracina de zinco, cloramfenicol, cloridrato de ciprofloxacina, eritromicina, gatifloxacina, sulfato de gentamicina, levofloxacina, moxifloxacina, ofloxacina, sulfacetamida de sódio, combinações de polimixina B, sulfato de tobramicina, e suas combinações.

[271] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agente antiviral. Em certas modalidades, o agente antiviral presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de trifluridina, vidarabina, aciclovir, valaciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, formivirsen, cidofovir, e suas combinações.

[272] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agente antifúngico. Em certas modalidades, o agente antifúngico presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de anfotericina B, natamicina, fluconazol, itraconazol, cetoconazol, miconazol, e suas combinações.

[273] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agonista colinérgico. Em certas modalidades, o agonista colinérgico presente em uma partícula aqui descrita é

selecionado a partir de acetilcolina, carbacol, pilocarpina, e suas combinações.

[274] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agente inibidor da colinesterase. Em certas modalidades, o agente inibidor da colinesterase presente em uma partícula aqui descrito é selecionado a partir de fisostigmina, ecotiofato, e suas combinações.

[275] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um antagonista muscarínico. Em certas modalidades, o antagonista muscarínico presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de atropina, escopolamina, homatropina, ciclopentolato, tropicamida, e suas combinações.

[276] Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é um agente simpaticomimético. Em certas modalidades, o agente simpaticomimético presente em uma partícula aqui descrita é selecionado a partir de dipivefrina, epinefrina, fenilefrina, apraclonidina, brimonidina, cocaína, hidroxianfetamina, nafazolina, tetrahidrozolina, e suas combinações.

[277] Os agentes farmacêuticos presentes em uma partícula aqui descrita podem também incluir outros compostos aqui descritos ou conhecidos na técnica. Em certas modalidades, o agente farmacêutico presente em uma partícula aqui descrita é microplasmina ou CLG561 (Alcon).

Usos e Composições Farmacêuticas

[278] As partículas aqui descritas podem ser empregadas em qualquer aplicação apropriada. Em alguns casos, as partículas são parte das composições farmacêuticas (por exemplo, tais como aqui descritas), por

exemplo, as utilizados para administrar um agente farmacêutico (por exemplo, um fármaco, um agente terapêutico, agente de diagnóstico, agente de imagiologia) através ou para o muco ou uma superfície da mucosa. Uma composição farmacêutica pode compreender pelo menos uma partícula aqui descrita e um ou mais excipientes ou veículos farmacêuticamente aceitáveis. A composição pode ser utilizada no tratamento, prevenção e/ou diagnóstico de uma condição em um sujeito, em que o método compreende a administrar a um sujeito a composição farmacêutica. Um sujeito ou paciente a ser tratado pelos artigos e métodos descritos aqui podem significar tanto um animal humano ou não humano, tal como os primatas, mamíferos e vertebrados.

[279] Os métodos envolvendo o tratamento de um sujeito pode incluir prevenção de uma doença, distúrbio ou condição a partir da ocorrência no sujeito que possa estar predisposto à doença, distúrbio e/ou condição, mas que ainda não foi diagnosticado como portador; inibir a doença, distúrbio ou condição, por exemplo, impedir o seu progresso; e aliviar a doença, distúrbio ou condição, por exemplo, provocar a regressão da doença, distúrbio e/ou condição. O tratamento da doença ou condição inclui a melhoria de pelo menos um sintoma da doença ou condição particular, mesmo que a patofisiologia subjacente não seja afetada (por exemplo, como o tratamento da dor de um sujeito por administração de um agente analgésico, embora tal agente não trate a causa da dor).

[280] Em algumas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita é entregue a uma superfície mucosa em um sujeito e pode passar através de uma barreira mucosa no sujeito (por exemplo, muco), e/ou pode apresentar uma retenção prolongada e/ou aumentar a sua distribuição uniforme das partículas em superfícies mucosas, por

exemplo, devido à redução da mucoadesão. Exemplos não limitativos de tecidos de mucosa incluem oral (por exemplo, incluindo a membrana bucal e membrana do esôfago e superfície das amígdalas), oftálmico, gastrointestinal (por exemplo, incluindo o estômago, intestino delgado, intestino grosso, cólon, reto), nasal, respiratório (por exemplo, incluindo membrana nasal, membrana da faringe, membrana da traquéia e membrana dos brônquios), genital (por exemplo, incluindo membrana da vagina, membrana cervical e membrana da uretra).

[281] As composições farmacêuticas para uso aqui e descritas de acordo com os artigos e métodos aqui descritos podem incluir um excipiente ou veículo farmacêuticamente aceitável. Um excipiente farmacêuticamente aceitável ou veículo farmacêuticamente aceitável pode incluir um sólido inerte não tóxico, carga líquida ou semissólida, diluente, material de encapsulação ou auxiliar de formulação de qualquer tipo adequado. Alguns exemplos de materiais que podem servir como veículos farmacêuticamente aceitáveis são açúcares tais como lactose, glicose e sacarose; amidos tais como amido de milho e amido de batata; celulose e seus derivados, tais como carboximetilcelulose de sódio, acetato de celulose, e acetato de celulose; tragacanto em pó; malte; gelatina; talco; excipientes tais como manteiga de cacau e ceras para supositório; óleos tais como óleo de amendoim, óleo de semente de algodão; óleo de cártamo; óleo de gergelim; azeite de oliva; óleo de milho e óleo de soja; glicóis, tais como propileno glicol; ésteres, tais como oleato de etil e laurato de etil; ágar; detergentes, tais como Tween 80; agentes tampões, tais como hidróxido de magnésio e hidróxido de alumínio; ácido algínico; água apirogênica; solução salina isotônica; solução de Ringer; álcool

etílico; e soluções de tampão fosfato, bem como outros lubrificantes compatíveis não tóxicos, tais como laurilsulfato de sódio e estearato de magnésio, assim como agentes corantes, agentes de liberação, agentes de revestimento, adoçantes, agentes aromatizantes e perfumantes, conservantes e antioxidantes podem também estar presentes na composição de acordo com o julgamento do formulador. Como seria apreciado por um perito nesta técnica, os excipientes podem ser escolhidos com base na rota de administração tal como descrito abaixo, o agente farmacêutico sendo distribuído, curso de tempo de distribuição do agente, etc.

[282] As composições farmacêuticas contendo as partículas aqui descritas podem ser administradas em um sujeito por qualquer via conhecida na técnica. Estes incluem, mas não estão limitadas à administração oral, sublingual, nasal, intradérmica, subcutânea, intramuscular, retal, vaginal, intravenosa, intra-arterial, intracisternal, intraperitoneal, intravítrea, periocular, tópica (como através de pós, cremes, pomadas, ou gotas), bucal e inalatória. Em algumas modalidades, as composições aqui descritas podem ser administradas por via parentérica, como injeções (intravenosa, intramuscular, ou subcutânea), preparações para infusão gota ou supositórios. Como seria apreciado por um perito nesta técnica, a via de administração e a dosagem eficaz para alcançar o efeito biológico desejado podem ser determinadas pelo agente a ser administrado, pelo órgão alvo, pela preparação a ser administrada, curso de tempo de administração, a doença sendo tratada, o uso pretendido, etc.

[283] Como um exemplo, as partículas podem ser incluídas em uma composição farmacêutica sendo formulada como um pulverizador nasal, de tal modo que a

composição farmacêutica é distribuída através de uma camada de muco nasal. Como outro exemplo, as partículas podem ser incluídas em uma composição farmacêutica a ser formulada como um inalador, de tal modo que as composições farmacêuticas sejam distribuídas através de uma camada de muco pulmonar. Como outro exemplo, se as composições são administradas por via oral, elas podem ser formuladas na forma de comprimidos, cápsulas, grânulos, pós ou xaropes. Da mesma forma, as partículas podem ser incluídas em uma composição farmacêutica que está sendo distribuída pela via oftálmica, gastrointestinal, nasal, respiratória, retal, uretral e/ou tecidos vaginais.

[284] Para aplicação pela rota da membrana mucosa oftálmica, as composições em questão podem ser formuladas como gotas para os olhos ou pomadas para os olhos. Estas formulações podem ser preparadas por meios convencionais e, se desejado, as composições em questão podem ser misturadas com qualquer aditivo convencional, tal como um tampão ou agentes de ajuste de pH, agentes de ajustamento da tonicidade, modificadores de viscosidade, estabilizadores de suspensão, conservantes, e outros produtos farmacêuticos excipientes. Além disso, em certas modalidades, as composições sujeitas aqui descritas podem ser liofilizadas ou submetidos a outra técnica de secagem apropriada, tal como secagem por pulverização.

[285] Em algumas modalidades, as partículas aqui descritas que podem ser administradas em formulações para inalação de aerossóis ou compreenderem um ou mais agentes farmacêuticos, tais como adjuvantes, agentes de diagnóstico, agentes de imagiologia ou os agentes terapêuticos úteis na terapia de inalação. O tamanho da partícula do medicamento em partículas deve ser tal que permita a inalação de substancialmente todo o medicamento

nos pulmões por administração da formulação de aerossol e pode ser, por exemplo, menos do que cerca de 20 microns, por exemplo, na faixa de cerca de 1 a cerca de 10 microns, por exemplo, cerca de 1 a cerca de 5 microns, embora outras faixas também são possíveis. O tamanho das partículas do medicamento pode ser reduzido por meios convencionais, por exemplo, por moagem ou micronização. Em alternativa, o medicamento em partículas pode ser administrado aos pulmões por nebulização de uma suspensão. A formulação em aerossol final pode conter, por exemplo, entre 0,005-90% p/p, entre 0,005-50%, entre 0,005-10%, entre cerca de 0,005-5% p/p, ou entre 0,01-1,0% p/p de medicamento em relação ao peso total da formulação. Outras faixas também são possíveis.

[286] É desejável, mas de modo algum necessário, que as formulações aqui descritas não contenham componentes que possam provocar a degradação do ozônio estratosférico. Em particular, em algumas modalidades, os propelentes são selecionados para não conter ou não consistir essencialmente em clorofluorocarbonetos, tais como CCl_3F , CCl_2F_2 , e CF_3CCl_3 .

[287] O aerossol pode compreender propelente. O propelente pode opcionalmente conter um adjuvante tendo uma polaridade superior e/ou um ponto de ebulição mais elevado do que o propelente. Os adjuvantes polares que podem ser utilizados incluem álcoois alifáticos (por exemplo, C_{2-6}) e polióis como o etanol, isopropanol e propileno glicol, preferencialmente, etanol. Em geral, apenas pequenas quantidades de adjuvantes polares (por exemplo, 0,05-3,0% p/p) podem ser necessárias para melhorar a estabilidade da dispersão - o uso das quantidades em excesso de 5% p/p pode tender a dissolver o medicamento. As formulações de acordo com as modalidades aqui descritas podem conter menos do que 1% p/p, por exemplo, cerca de

0,1% p/p, de adjuvante polar. No entanto, as formulações aqui descritas podem ser substancialmente isentas de adjuvantes polares, especialmente de etanol. Os adjuvantes voláteis adequados incluem hidrocarbonetos saturados, tais como propano, n-butano, isobutano, pentano e isopentano e éteres de alquil, tais como éter de dimetil. Em geral, até 50% p/p do propelente pode compreender um adjuvante volátil, por exemplo, até 30% p/p de um hidrocarboneto C₁-C₆ volátil saturado. Opcionalmente, as formulações de aerossol de acordo com a invenção podem ainda compreender um ou mais tensoativos. Os tensoativos podem ser fisiologicamente aceitáveis por administração por inalação. Dentro desta categoria estão incluídos tensoativos, tais como L- α -fosfatidilcolina (PC), 1,2-dipalmitoilfosfatidicolina (DPPC), ácido oleico, trioleato de sorbitano, mono-oleato de sorbitano, monolaurato de sorbitano, polioxietileno de monolaurato de sorbitano, polioxietileno de mono-oleato de sorbitano, lecitina natural, oleil éter de polioxietileno, estearil éter de polioxietileno, lauril éter de polioxietileno, copolímeros em bloco de oxietileno e oxipropileno, lecitina sintética, dioleato de dietilenoglicol, oleato de tetrahidrofurfuril, oleato de etil, miristato de isopropil, mono-oleato de gliceril, monoestearato de gliceril, monorricinoleato de gliceril, álcool cetílico, álcool estearílico, polietilenoglicol glicol 400, cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzalcônio, óleo de oliva, monolaurato de gliceril, óleo de milho, óleo de semente de algodão, e óleo de semente de girassol.

[288] As formulações aqui descritas podem ser preparadas por dispersão das partículas no agente propelente e/ou co-propelente selecionado em um recipiente apropriado, por exemplo, com o auxílio de sonicação. As

partículas podem ser suspensos em co-propelentes e carregados em um recipiente apropriado. A válvula do recipiente é, então, selada em posição e o propelente introduzido por enchimento sob pressão através da válvula de uma maneira convencional. As partículas podem ser, assim, suspensas ou dissolvidas em um propelente liquefeito, selada em um recipiente com uma válvula de medição e ajustadas dentro de um atuador. Tais inaladores de dose calibrados são bem conhecidos na técnica. A válvula de medição pode medir de 10 a 500 μL e, de preferência, 25 a 150 μL . Em certas modalidades, a dispersão pode ser alcançada utilizando inaladores de pó seco (por exemplo, Spinhaler) para as partículas (e que permanecem como pós secos). Em outras modalidades, nanoesferas podem ser suspensas em um fluido aquoso e nebulizadas em gotas finas para ser transformadas em aerossol nos pulmões.

[289] Os nebulizadores sônicos podem ser utilizados porque minimizam a exposição do agente de cisalhamento, o que pode resultar na degradação das partículas. Normalmente, um aerossol aquoso é feito por formular uma solução aquosa ou suspensão das partículas em conjunto com veículos e estabilizadores convencionais farmaceuticamente aceitáveis. Os veículos ou estabilizadores variam de acordo com as exigências da composição em particular, mas incluem tipicamente tensoativos não iônicos (Tweens, Pluronic®, ou polietileno glicol), proteínas inócuas como a albumina do soro, ésteres de sorbitano, ácido oleico, lecitina, aminoácidos, tais como glicina, tampões, sais, açúcares ou álcoois de açúcar. Os aerossóis são, geralmente, preparados a partir de soluções isotônicas.

[290] As formas de dosagem líquidas para administração oral incluem emulsões farmaceuticamente

aceitáveis, microemulsões, soluções, suspensões, xaropes, e elixires. Além dos ingredientes ativos (isto é, micropartículas, nanopartículas, lipossomas, micelas, complexos polinucleotídeo/lípido), as formas de dosagem líquidas podem conter diluentes inertes comumente utilizados na técnica tais como, por exemplo, água ou outros solventes, agentes solubilizantes e emulsificantes, tais como álcool etílico, álcool isopropílico, carbonato de etil, acetato de etil, álcool benzílico, benzoato de benzil, propileno glicol, 1,3-butileno glicol, dimetilformamida, óleos (em particular, semente de algodão, amendoim, milho, gérmen, azeitona, rícino, e gergelim), glicerol, álcool tetrahidrofurfurílico, polietileno glicóis e ésteres de ácidos graxos de sorbitano, e suas misturas. Além dos diluentes inertes, as composições orais podem também incluir adjuvantes tais como agentes de umidificação, agentes de emulsificação e agentes de suspensão, edulcorantes, aromatizantes e agentes perfumantes.

[291] As preparações injetáveis, por exemplo, suspensões aquosas ou oleaginosas injetáveis estéreis podem ser formuladas de acordo com a técnica conhecida utilizando agentes dispersantes ou umectantes adequados e agentes de suspensão. A preparação injetável estéril pode também ser uma solução injetável estéril, suspensão ou emulsão em um diluente não tóxico parentericamente aceitável ou solvente, por exemplo, como uma solução em 1,3-butanodiol. Entre os veículos e solventes aceitáveis que podem ser empregados estão a água, solução de Ringer, U.S.P. e solução de cloreto de sódio isotônica. Além disso, os óleos fixos estéreis são convencionalmente utilizados como um meio solvente ou de suspensão. Para este fim qualquer óleo fixo brando pode ser empregado incluindo mono- ou diglicerídeos

sintéticos. Além disso, ácidos graxos, tal como o ácido oleico, são utilizados na preparação de injetáveis. Em certas modalidades, as partículas são suspensas em um fluido de veículo compreendendo 1% (p/v) de carboximetilcelulose de sódio e 0,1% (v/v) de Tween 80.

[292] As formulações injetáveis podem ser esterilizadas, por exemplo, por filtração através de um filtro de retenção de bactérias, ou por incorporação de agentes esterilizantes na forma de composições sólidas estéreis que podem ser dissolvidas ou dispersas em água estéril ou outro meio injetável estéril antes da usar.

[293] As composições para administração retal ou vaginal podem ser supositórios que podem ser preparados por mistura com as partículas não irritantes adequadas, excipientes ou veículos tais como manteiga de cacau, polietileno glicol, ou uma cera de supositório, que são sólidos à temperatura ambiente, mas líquidos na temperatura do corpo e, portanto, derretem no reto ou na cavidade vaginal e liberam as partículas.

[294] As formas de dosagem sólidas para administração oral incluem cápsulas, comprimidos, pílulas, pós, e grânulos. Em tais formas de dosagem sólidas, as partículas são misturadas com excipiente pelo menos um inerte, ou excipiente farmacologicamente aceitável tal como citrato de sódio ou fosfato bicálcico e/ou a) cargas ou diluentes tais como amidos, lactose, sacarose, glicose, manitol, e ácidos de silícico, b) ligantes tais como, por exemplo, carboximetilcelulose, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarose, e acácia, c) umectantes tais como glicerol, d) agentes desintegrantes, tais como ágar - ágar, carbonato de cálcio, amido de batata ou amido de tapioca, ácido alginico, certos silicatos, e carbonato de sódio, e) agentes de retardamento de solução, tais como

parafina, f) aceleradores de absorção tais como compostos quaternários de amônio, g) agentes umectantes tais como, por exemplo, álcool cetílico e monoestearato de glicerol, h) absorventes, tais como caulim e argila de bentonita, e i) lubrificantes tais como talco, estearato de cálcio, estearato de magnésio, sólidos de polietileno glicóis, lauril sulfato de sódio, e suas misturas. No caso de cápsulas, comprimidos e pílulas, a forma de dosagem pode também compreender agentes tamponantes.

[295] As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como agentes de carga em cápsulas de gelatina mole e dura, utilizando excipientes tais como lactose ou açúcar do leite bem como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e outros semelhantes.

[296] As formas de dosagem sólidas de comprimidos, drágeas, cápsulas, pílulas, e grânulos podem ser preparados com revestimentos e invólucros, tais como revestimentos entéricos e outros revestimentos bem conhecidos na técnica de formulação farmacêutica. Eles podem conter opcionalmente agentes opacificantes e podem também ser de uma composição que libera o princípio(s) ativo apenas, ou preferencialmente, em certa parte do trato intestinal, opcionalmente, de uma forma retardada. Exemplos de composições de incrustação que podem ser utilizadas incluem substâncias poliméricas e ceras.

[297] As composições sólidas de um tipo similar podem também ser empregadas como agentes de carga em cápsulas de gelatina mole e dura, utilizando excipientes como lactose ou açúcar do leite, assim como polietilenoglicóis de elevado peso molecular e outros semelhantes.

[298] As formas de dosagem para administração tópica ou transdérmica de uma composição farmacêutica inventiva incluem pomadas, pastas, cremes, loções, géis, pós, soluções, pulverizadores, inalantes ou implastros. As partículas são misturadas sob condições estéreis com um veículo farmaceuticamente aceitável e quaisquer conservantes ou tampões necessários conforme possa ser necessário. As formulações oftálmicas, gotas auriculares, e gotas oculares também são contempladas como estando dentro do escopo da presente invenção.

[299] As pomadas, pastas, cremes, e géis podem conter, além das partículas aqui descritas, excipientes tais como gorduras animais e vegetais, óleos, ceras, parafinas, amido, tragacanto, derivados de celulose, polietilenoglicóis, silicones, bentonitas, ácido silícico, talco e óxido de zinco, ou suas misturas.

[300] Os pós e pulverizadores podem conter, além das partículas aqui descritas, excipientes tais como lactose, talco, ácido silícico, hidróxido de alumínio, silicatos de cálcio e pó de poliamida, ou misturas destas substâncias. Os pulverizadores podem conter adicionalmente propelentes usuais tais como clorofluorohidrocarbonetos.

[301] Os emplastros transdérmicos têm a vantagem adicional de proporcionar a distribuição controlada de um composto ao corpo. Tais formas de dosagem podem ser feitas dissolvendo ou dispensando as micropartículas ou nanopartículas em um meio adequado. Os potenciadores de absorção podem também ser usados para aumentar o fluxo do composto através da pele. A taxa pode ser controlada ou proporcionando uma membrana controladora pela taxa ou por dispersão das partículas em uma matriz de polímero ou gel.

[302] As partículas aqui descritas compreendendo um agente farmacêutico podem ser administradas a um sujeito para serem distribuídas em uma quantidade suficiente para distribuir a um sujeito uma quantidade terapeuticamente eficaz de um agente farmacêutico incorporado como parte de um tratamento de diagnóstico, profilático ou terapêutico. Em geral, uma quantidade eficaz de um agente ou componente farmacêutico refere-se à quantidade necessária para provocar a resposta biológica desejada. A concentração desejada de agente farmacêutico na partícula irá depender de inúmeros fatores, incluindo, mas não limitado às taxas de absorção, inativação e excreção do fármaco, bem como a taxa de distribuição do composto a partir das composições em questão, a meta desejada biológica, o agente a ser distribuído, o tecido alvo, etc. É para ser notado que os valores da dosagem podem também variar com a gravidade da condição a ser aliviada. Deve ser ainda entendido que para qualquer sujeito particular, os regimes de dosagem específicos devem ser ajustados ao longo do tempo de acordo com a necessidade individual e o julgamento profissional da pessoa administrando ou supervisionando a administração das composições. Tipicamente, a dosagem irá ser determinada utilizando técnicas conhecidas por um especialista na técnica.

[303] A concentração e/ou a quantidade de qualquer agente farmacêutico para ser administrada a um sujeito pode ser facilmente determinada por um perito ordinário na técnica. Os métodos conhecidos estão também disponíveis para ensaio das taxas de concentrações nos tecidos locais, taxas de difusão de partículas e o fluxo sanguíneo local antes e depois da administração da formulação terapêutica.

[304] As composições e/ou formulações aqui descritas podem ter qualquer osmolaridade adequada. Em algumas modalidades, uma composição e/ou formulação aqui descrita pode ter uma osmolaridade de pelo menos cerca de 0 mOsm/L, pelo menos cerca de 5 mOsm/L, pelo menos cerca de 25 mOsm/L, pelo menos cerca de 50 mOsm/L, pelo menos cerca de 75 mOsm/L, pelo menos cerca de 100 mOsm/L, pelo menos cerca de 150 mOsm/L, pelo menos cerca de 200 mOsm/L, pelo menos cerca de 250 mOsm/L, ou pelo menos cerca de 310 mOsm/L. Em certas modalidades, uma composição e/ou formulação aqui descrita pode ter uma osmolaridade inferior a ou igual a cerca de 310 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 250 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 200 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 150 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 100 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 75 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 50 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 25 mOsm/L, ou inferior a ou igual a cerca de 5 mOsm/L. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma osmolaridade de pelo menos cerca de 0 mOsm/L e inferior a ou igual a cerca de 50 mOsm/L). Outras faixas também são possíveis. A osmolaridade da composição e/ou formulação pode ser variada mudando-se, por exemplo, a concentração de sais presentes no solvente da composição e/ou formulação.

[305] Em um conjunto de modalidades, uma composição e/ou formulação inclui um material do núcleo que compreende um fármaco, tais como etabonato de loteprednol, sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, axitinibe, bromfenaco de cálcio, diclofenaco (por exemplo, ácido livre de diclofenaco ou um metal bivalente ou trivalente do sal do mesmo), cetorolaco (por exemplo, o ácido livre de cetorolaco ou um metal bivalente ou trivalente do sal do mesmo), ou outro fármaco adequado aqui

descrito. Em algumas modalidades, a razão do peso do fármaco para o peso dos um ou mais agentes de alteração de superfície (por exemplo, Pluronic[®] F127) presente na composição e/ou formulação é superior a ou igual a cerca de 1:100, superior a ou igual a cerca de 1:30, superior a ou igual a cerca de 1:10, superior a ou igual a cerca de 1:3, superior a ou igual a cerca de 1:1, superior a ou igual a cerca de 3: 1, superior a ou igual a cerca de 10:1, superior a ou igual a cerca de 30:1, ou superior a ou igual a cerca de 100:1. Em algumas modalidades, a razão do peso do medicamento para o peso de um ou mais agentes de alteração de superfície em uma composição e/ou formulação é inferior a ou igual a cerca de 100:1, inferior a ou igual a cerca de 30:1, inferior a ou igual a cerca de 10:1, inferior a ou igual a cerca de 3:1, inferior a ou igual a cerca de 1:1, inferior a ou igual a cerca de 1:3: inferior a ou igual a cerca de 1:10, inferior ou igual a cerca de 1:30, ou inferior ou igual a cerca de 1:100. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por ex., uma razão maior do que ou igual a cerca de 1:1 e inferior a ou igual a cerca de 10:1). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a razão é de cerca de 1:1. Em certas modalidades, a razão é de cerca de 2:1. Em certas modalidades, a razão é de cerca de 10:1.

[306] Em algumas modalidades, uma composição e/ou formulação pode incluir as faixas acima observadas para a razão do peso do fármaco para o peso de um ou mais agentes de alteração de superfície durante o processo de formação e/ou um processo de diluição aqui descrito. Em certas modalidades as faixas acima mencionadas para a razão do peso do medicamento para o peso de um ou mais agentes de alteração de superfície de um produto final.

[307] O agente farmacêutico pode estar presente na composição e/ou formulação em qualquer quantidade adequada, por exemplo, pelo menos cerca de 0,01% em peso, pelo menos cerca de 0,1% em peso, pelo menos cerca de 1% em peso, pelo menos cerca de 5% em peso, pelo menos cerca de 10% em peso, pelo menos cerca de 20% em peso da composição e/ou formulação. Em alguns casos, o agente farmacêutico pode estar presente na composição e/ou formulação inferior a ou igual a cerca de 30% em peso, inferior a ou igual a cerca de 20% em peso, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso, inferior a ou igual a cerca de 5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 2% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 1% em peso. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, presente em uma quantidade de pelo menos cerca de 0,1% e inferior a ou igual a cerca de 10% em peso). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 0,1-2% em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 2-20% em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 0,2% em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 0,4 em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 1% em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 2% em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 5% em peso da composição e/ou formulação. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é de cerca de 10% em peso da composição e/ou formulação.

[308] Em um conjunto de modalidades, uma composição e/ou formulação inclui um ou mais agentes quelantes. Um agente quelante aqui utilizado refere-se a um composto químico que tem a capacidade de reagir com um íon metálico para formar um complexo através de uma ou mais ligações. A uma ou mais ligações são tipicamente ligações iônicas ou de coordenação. O agente quelante pode ser um ácido inorgânico ou um composto orgânico. Um íon de metal capaz de catalisar certas reações químicas (por exemplo, reações de oxidação) pode perder sua atividade catalítica, quando o íon metálico é ligado a um agente de quelação para formar um complexo. Portanto, um agente quelante pode mostrar propriedades conservantes quando ele se liga a um íon metálico. Qualquer agente quelante adequado que tem propriedades conservantes pode ser utilizado, tal como os ácidos fosfônicos, ácidos aminocarboxílicos, ácidos hidroxicarboxílicos, poliaminas, aminoálcoois, e agentes quelantes poliméricos. Exemplos específicos de agentes quelantes incluem, mas não estão limitados ao ácido etilenodiaminotetracético (EDTA), ácido nitrilotriacético (NTA), ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA), ácido N-hidroxi-etil-etileno diaminetriacético (HEDTA), tetraboratos, trietilamina diamina e seus sais e derivados destes. Em certas modalidades, o agente quelante é EDTA. Em certas modalidades, o agente quelante é um sal de EDTA. Em certas modalidades, o agente quelante é EDTA dissódio.

[309] Um agente quelante pode estar presente em uma concentração adequada em uma composição e/ou formulação incluindo as partículas revestidas aqui descritas. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é superior a ou igual a cerca de 0,0003% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,001% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,003% em peso, superior a ou igual a

cerca de 0,01% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,05% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,3 em peso, superior a ou igual a cerca de 1% em peso, ou superior a ou igual a cerca de 3% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é inferior a ou igual a cerca de 3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,3 em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,1 em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,05% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,003% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,001% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,0003% em peso. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, uma concentração superior a ou igual a cerca de 0,01% em peso e inferior a ou igual a cerca de 0,3% em peso). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é de cerca de 0,001-0,1% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é de cerca de 0,005% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é de cerca de 0,01% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é de cerca de 0,05% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente quelante é de cerca de 0,1% em peso.

[310] Em algumas modalidades, um agente quelante pode estar presente em uma composição e/ou formulação em uma ou mais das faixas acima observadas durante um processo de formação e/ou um processo de diluição aqui descrito. Em certas modalidades, um agente quelante pode estar presente em uma composição e/ou

formulação em uma ou mais das faixas acima observadas em um produto final.

[311] Em algumas modalidades, um agente antimicrobiano pode ser incluído em uma composição e/ou formulação incluindo as partículas revestidas aqui descritas. Um agente antimicrobiano aqui utilizado refere-se a um agente bioativo eficaz na inibição de, prevenção de, ou a proteção contra micro-organismos, tais como bactérias, micróbios, vírus, fungos, esporos, leveduras, fungos e outros, geralmente, associados a infecções. Exemplos de agentes antimicrobianos incluem compostos cefaloporins, clindamicina, cloramfenicol, carbapenemos, minociclina, rifampicina, penicilinas, monobactâmicos, quinolonas, tetraciclina, macrolídeos, antibióticos à base de sulfa, trimetoprim, ácido fusídico, aminoglicosídeos, anfotericina B, azóis, flucitosina, cilofungin, compostos de nitrofuranos bactericida, nanopartículas de prata metálica ou de uma liga de prata contendo cerca de 2,5% em peso de cobre, citrato de prata, acetato de prata, benzoato de prata, piritona de bismuto, piritona de zinco, percarbonatos de zinco, perboratos de zinco, sais de bismuto, parabenos (por exemplo, metil-, etil-, propil-, butil-, e octil- ésteres de ácido benzóico), ácido cítrico, cloreto de benzalcônio (BAC), rifamicina, e percarbonato de sódio.

[312] Um agente antimicrobiano pode estar presente em uma concentração adequada em uma composição e/ou formulação incluindo as partículas revestidas aqui descritas. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano pode ser superior a ou igual a cerca de 0,0003% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,001% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,003% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, superior a ou

igual a cerca de 0,03% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, superior a ou igual a cerca de 1% em peso, ou superior a ou igual a cerca de 3% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano pode ser inferior ou igual a cerca de 3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,003 em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,001% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,0003% em peso. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, uma concentração maior do que ou igual a cerca de 0,001% em peso e inferior a ou igual a cerca de 0,1% em peso). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano é de cerca de 0,001-0,05% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano é de cerca de 0,002% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano é de cerca de 0,005% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano é de cerca de 0,01% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano é de cerca de 0,02% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente antimicrobiano é de cerca de 0,05% em peso.

[313] Em algumas modalidades, um agente antimicrobiano pode estar presente em uma composição e/ou formulação em uma ou mais das faixas acima anotadas durante um processo de formação e/ou um processo de diluição aqui descrito. Em certas modalidades, um agente antimicrobiano pode estar presente em uma composição e/ou formulação em

uma ou mais das faixas acima observadas em um produto final.

[314] Em algumas modalidades, um agente de tonicidade pode ser incluído em uma composição e/ou formulação incluindo as partículas revestidas aqui descritas. Um agente de tonicidade aqui utilizado refere-se a um composto ou substância que pode ser usado para ajustar a composição de uma formulação para a faixa de osmolaridade pretendida. Em certas modalidades, a faixa de osmolaridade desejada é uma faixa isotônica compatível com o sangue. Em certas modalidades, a faixa de osmolaridade pretendida é hipotônica. Em certas modalidades, a faixa de osmolaridade pretendido é hipertônica. Exemplos de agentes de tonicidade incluem glicerina, lactose, manitol, dextrose, cloreto de sódio, sulfato de sódio, sorbitol, citrato de sódio salino (SSC), e outros semelhantes. Em certas modalidades, pode ser usada uma combinação de um ou mais agentes de tonicidade. Em certas modalidades, o agente de tonicidade é a glicerina. Em certas modalidades, o agente de tonicidade é cloreto de sódio.

[315] Um agente de tonicidade (tal como um aqui descrito) pode estar presente em uma concentração adequada em uma composição e/ou formulação incluindo as partículas revestidas aqui descritas. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é superior a ou igual a cerca de 0,003% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, superior a ou igual a cerca de 1% em peso, superior a ou igual a cerca de 3% em peso, superior a ou igual a cerca de 10% em peso, superior a ou igual a cerca de 20% em peso, ou superior a ou igual a cerca de 30% em peso. Em certas

modalidades, a concentração do agente de tonicidade é inferior a ou igual a cerca de 30% em peso, inferior a ou igual a cerca de 10% em peso, inferior a ou igual a cerca de 3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,003% em peso. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, uma concentração superior a ou igual a cerca de 0,1% em peso e inferior a ou igual a cerca de 10% em peso). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é de cerca de 0,1-1%. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é de cerca de 0,5-3%. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é cerca de 0,25% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é de cerca de 0,45% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é de cerca de 0,9% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é de cerca de 1,2% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é de cerca de 2,4% em peso. Em certas modalidades, a concentração do agente de tonicidade é cerca de 5% em peso.

[316] Em algumas modalidades, um agente de tonicidade pode estar presente em uma composição e/ou formulação em uma ou mais das faixas acima observadas durante um processo de formação e/ou um processo de diluição aqui descrito. Em certas modalidades, um agente de tonicidade pode estar presente em uma composição e/ou formulação em uma ou mais das faixas acima observadas em um produto final.

[317] Em algumas modalidades, uma composição e/ou formulação aqui descrita pode ter uma osmolaridade de pelo menos cerca de 0 mOsm/L, pelo menos cerca de 5 mOsm/L, pelo menos cerca de 25 mOsm/L, pelo menos cerca de 50 mOsm/L, pelo menos cerca de 75 mOsm/L, pelo menos cerca de 100 mOsm/L, pelo menos cerca de 150 mOsm/L, pelo menos cerca de 200 mOsm/L, pelo menos cerca de 250 mOsm/L, pelo menos cerca de 310 mOsm/L, ou pelo menos cerca de 450 mOsm/L. Em certas modalidades, uma composição e/ou formulação aqui descrita pode ter uma osmolaridade inferior a ou igual a cerca de 450 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 310 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 250 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 200 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 150 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 100 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 75 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 50 mOsm/L, inferior a ou igual a cerca de 25 mOsm/L, ou inferior a ou igual a cerca de 5 mOsm/L. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma osmolaridade de pelo menos cerca de 0 mOsm/L e inferior a ou igual a cerca de 50 mOsm/L). Outras faixas também são possíveis.

[318] É apreciado na técnica que a força iônica de uma formulação compreendendo partículas podem afetar a polidispersão das partículas. A polidispersão é uma medida da heterogeneidade de tamanhos de partículas em uma formulação. A heterogeneidade de tamanhos de partícula pode ser devido às diferenças nos tamanhos de partículas individuais e/ou para a presença de agregação na formulação. Uma formulação que compreende partículas é considerada substancialmente homogênea ou "monodispersa" se as partículas têm, essencialmente, o mesmo tamanho, forma, e/ou massa. Uma formulação que compreende partículas de

vários tamanhos, formas, e/ou massas é considerada heterogênea ou "polidispersa".

[319] A força iônica de uma formulação que compreende partículas pode também afetar a estabilidade coloidal das partículas. Por exemplo, uma força iônica relativamente elevada de uma formulação pode fazer coagular as partículas da formulação e, portanto, pode desestabilizar a formulação. Em algumas modalidades, uma formulação compreendendo as partículas é estabilizada por forças interpartículas repulsivas. Por exemplo, as partículas podem ser eletricamente carregadas ou eletrostaticamente. Duas partículas carregadas podem repelir-se mutuamente, impedindo colisão e agregação. Quando as forças de repulsão entre as partículas enfraquecem ou tornam-se atraentes, as partículas podem começar a agregar. Por exemplo, quando a força iônica da formulação é aumentada até certo nível, as cargas (por exemplo, taxas negativas) das partículas podem ser neutralizadas pelos íons opostamente carregados presentes na formulação (por exemplo, íon Na^+ na solução). Como resultado, as partículas podem colidir e ligar uns aos outros para formar agregados (por exemplo, aglomerados) ou blocos de tamanhos maiores. Os agregados formados de partículas também podem ser diferentes em tamanho, e, assim, a polidispersão da formulação também pode aumentar. Por exemplo, uma formulação compreendendo partículas de tamanho similar pode tornar-se uma formulação que compreende partículas possuindo vários tamanhos (por exemplo, devido à agregação) quando a força iônica da formulação é aumentada para além de certo nível. No curso da agregação, os agregados podem crescer em tamanho e eventualmente assentar no fundo do recipiente, e a formulação é considerada instável coloidalmente. Uma vez

que as partículas em uma forma de formulação agregam, elas são geralmente difíceis de perturbar os agregados em partículas individuais.

[320] Certas formulações aqui descritas exibem propriedades inesperadas em que, entre outras coisas, a presença de um ou mais agentes de tonicidade iônicos (por exemplo, um sal tal como NaCl) nas formulações em certas concentrações, na verdade, diminui ou mantém o grau de agregação das partículas presentes nas formulações e/ou não aumenta significativamente a agregação. Vide, por exemplo, o Exemplo 14. Em certas modalidades, a polidispersão de uma formulação diminui, é relativamente constante, ou não se altera por uma quantidade apreciável após a adição de um ou mais agentes de tonicidade iônicos na formulação.

[321] Por exemplo, em algumas modalidades, a polidispersão de uma composição e/ou formulação é relativamente constante na presença de força iônica adicionada e/ou quando a força iônica adicionada da composição e/ou formulação é mantida relativamente constante ou aumentada (por exemplo, durante o processo de formação e/ou processo de diluição). Em certas modalidades, quando a força iônica aumenta em pelo menos 50%, o aumento da polidispersão é inferior a ou igual a cerca de 200%, inferior a ou igual a cerca de 150%, inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 75%, inferior a ou igual a cerca de 50%, inferior a ou igual a cerca de 30%, inferior a ou igual a cerca de 20%, inferior a ou igual a cerca de 10%, inferior a ou igual a cerca de 3%, ou inferior a ou igual a cerca de 1%. Em certas modalidades, quando a força iônica é aumentada em pelo menos 50%, o aumento da polidispersão é superior a ou igual a cerca de 1%, superior a ou igual a cerca de 3%, superior a ou igual

a cerca de 10%, superior a ou igual a cerca de 30%, ou superior a ou igual a cerca de 100%. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, um aumento na polidispersão inferior a ou igual a 50% e superior a ou igual a 1%). Outras faixas também são possíveis.

[322] A força iônica de uma formulação aqui descrita pode ser controlada (por exemplo, aumentada) através de uma variedade de meios, tais como a adição de um ou mais agentes iônicos de tonicidade (por exemplo, um sal tal como NaCl) para a formulação. Em certas modalidades, a força iônica de uma formulação aqui descrita é superior a ou igual a cerca de 0,0005 M, superior a ou igual a cerca de 0,001 M, superior a ou igual a cerca de 0,003 M, superior a ou igual a cerca de 0,01 M, superior a ou igual a cerca de 0,03 M, superior a ou igual a cerca de 0,1 M, superior a ou igual a cerca de 0,3 M, superior a ou igual a cerca de 1 M, superior a ou igual a cerca de 3 M, ou superior a ou igual a cerca de 10 M. Em certas modalidades, a força iônica de uma formulação aqui descrita é inferior a ou igual a cerca de 10 M, inferior a ou igual a cerca de 3 M, inferior a ou igual a cerca de 1 M, inferior a ou igual a cerca de 0,3 M, inferior a ou igual a cerca de 0,1 M, inferior a ou igual a cerca de 0,03 M, inferior a ou igual a cerca de 0,01 M, inferior a ou igual a cerca de 0,003 M, inferior a ou igual a cerca de 0,001 M ou inferior a ou igual a cerca de 0,0005 M. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, uma força iônica maior ou igual a cerca de 0,01 M e inferior a ou igual a cerca de 1 M). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, a força iônica de uma formulação aqui descrita é de cerca de 0,1 M. Em determinadas modalidades, a força iônica de uma formulação aqui descrita é de cerca

de 0,15 M. Em certas modalidades, a força iônica de uma formulação aqui descrita é de cerca de 0,3 M .

[323] Em certas modalidades, a polidispersão de uma formulação não se altera por adição de um ou mais agentes de tonicidade iônicos na formulação. Em certas modalidades, a polidispersão não aumenta significativamente com a adição de um ou mais agentes de tonicidade iônicos na formulação. Em certas modalidades, a polidispersão aumenta para um nível aqui descrito com a adição de um ou mais agentes iônicos de tonicidade na formulação.

[324] A polidispersão de uma formulação aqui descrita pode ser medida pelo índice de polidispersão (PDI). O PDI é usado para descrever a largura da distribuição de tamanho de partícula e é, frequentemente, calculada a partir de uma análise de acúmulo da varredura de luz dinâmica (DLS) medida em função da intensidade de autocorrelação. Os cálculos para estes parâmetros estão definidos nas normas ISO 13321: 1996 E e ISO 22412: 2008. O PDI é adimensional e, quando medido por DLS, dimensionado de tal forma que valores menores que 0,05 indicam uma amostra altamente monodispersa enquanto valores maiores do que 0,7 indicam uma ampla distribuição de tamanho. Em certas modalidades, o PDI de uma formulação e/ou da composição aqui descrita é inferior ou igual a cerca de 1, inferior a ou igual a cerca de 0,9, inferior a ou igual a cerca de 0,8, inferior a ou igual a cerca de 0,7, inferior a ou igual a cerca de 0,6, inferior a ou igual a cerca de 0,5, inferior a ou igual a cerca de 0,4, inferior a ou igual a cerca de 0,3, inferior a ou igual a cerca de 0,2, inferior a ou igual a cerca de 0,15, inferior a ou igual a cerca de 0,1, inferior a ou igual a cerca de 0,05, inferior a ou igual a cerca de 0,01, ou inferior a ou igual a cerca de 0,005. Em certas modalidades, o PDI de uma formulação

e/ou a composição aqui descrita é superior a ou igual a cerca de 0,005, superior a ou igual a cerca de 0,01, superior a ou igual a cerca de 0,05, superior a ou igual a cerca de 0,1, superior a ou igual a cerca de 0,15, superior a ou igual a cerca de 0,2, superior a ou igual a cerca de 0,3, superior a ou igual a cerca de 0,4, superior a ou igual a cerca de 0,5, superior a ou igual a cerca de 0,6, superior a ou igual a cerca de 0,7, superior a ou igual a cerca de 0,8, superior a ou igual a cerca de 0,9, ou superior a ou igual a cerca de 1. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, um PDI superior a ou igual a cerca de 0,1 e inferior a ou igual a cerca de 0,5). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o PDI de uma formulação é de cerca de 0,1. Em certas modalidades, o PDI de uma formulação é de cerca de 0,15. Em certas modalidades, o PDI de uma formulação é de cerca de 0,2.

[325] Em certas modalidades, as composições e/ou formulações aqui descritas podem ser altamente dispersáveis e não tendem a formar agregados. Mesmo quando as partículas de fazer formam agregados, os agregados podem ser facilmente divididos em partículas individuais, sem agitação rigorosamente as composições e/ou formulações.

[326] Em geral, é desejável que uma formulação seja esterilizada antes ou após a administração a um sujeito. Uma formulação estéril é essencialmente livre de micro-organismos patogênicos, tais como bactérias, micro-organismos, fungos, vírus, esporos, leveduras, fungos e outros, geralmente, associados às infecções. Em algumas modalidades, as composições e/ou as formulações, incluindo as partículas revestidas aqui descritas podem estar sujeitas a um processo asséptico e/ou outro processo de esterilização. Um processo de esterilização asséptico

tipicamente envolve os componentes de uma formulação, formulação final, e/ou de fechamento do recipiente de um medicamento através de um processo tal como o térmico, a radiação gama, óxido de etileno, ou filtração e, em seguida, combinando em um ambiente estéril. Em alguns casos, um processo asséptico, é o preferido. Em outras modalidades, a esterilização final é a preferida.

[327] Como exemplos de outros métodos de esterilização incluem esterilização por radiação (por exemplo, radiação gama, radiação de elétrons, ou raios x), esterilização térmica por calor, filtração estéril, e esterilização por óxido de etileno. Os termos "radiação" e "irradiação" são aqui utilizados de forma intercambiável. Ao contrário de outros métodos de esterilização, esterilização por radiação tem a vantagem da elevada capacidade de penetração e efeitos instantâneos, sem a necessidade de controlar a temperatura, pressão, vácuo, ou umidade, em alguns casos. Em certas modalidades, a radiação usada para esterilizar as partículas revestidas descritas neste documento é a radiação gama. A radiação gama pode ser aplicada em uma quantidade suficiente para matar a maior parte ou substancialmente todos os micróbios em ou sobre as partículas revestidas. A temperatura das partículas revestidas aqui descritas e a taxa de radiação podem ser relativamente constantes durante todo o período de radiação gama. A irradiação gama pode ser realizada a qualquer temperatura adequada (por exemplo, temperatura ambiente, cerca de 40°C, entre cerca de 30 a cerca de 50°C). Salvo indicação em contrário, as medições da radiação gama aqui descritas referem-se às realizadas cerca de 40°C.

[328] Em modalidades em que um processo de esterilização é utilizado, pode ser desejável que o processo não: (1) altere significativamente o tamanho de

partícula das partículas revestidas aqui descritas; (2) altere significativamente a integridade do princípio ativo (tal como um fármaco) das partículas revestidas aqui descritas; e (3) gere concentrações de impurezas inaceitáveis durante ou após o processo. Em certas modalidades, as impurezas geradas durante ou após o processo são produtos de degradação do princípio ativo das partículas revestidas aqui descritas. Por exemplo, quando o princípio ativo é o etabonato de loteprednol (LE), produtos de degradação de LE podem incluir ácido 11 β ,17 α -di-hidroxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (PJ-90), ácido 17 α -[(etoxicarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-3-oxoandrosta-1,4-dieno-17 β -carboxílico (PJ-91), clorometil éster de ácido 17 α -[(etoxicarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-3-oxoandrosta-4-eno-17-carboxílico (tetradeca), e/ou clorometil éster de ácido 17 α -[(etoxicarbonil)oxi]-3,11-dioxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (11-ceto), conforme mostrado na FIG. 22.

[329] Em certas modalidades, um processo utilizado para esterilizar uma composição e/ou formulação aqui descrita resulta na presença de um ou mais produtos de degradação na formulação inferior a ou igual a cerca de 10% em peso (em relação ao peso do fármaco não degradado), inferior a ou igual a cerca de 3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 2% em peso, inferior a ou igual a cerca de 1,5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,9% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,8% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,7% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,6% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,4% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,2% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,15% em

peso, inferior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,003% em peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,001% em peso. Em algumas modalidades, o processo resulta em um produto de degradação na formulação superior a ou igual a cerca de 0,001% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,003% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,01% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,03% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,1% em peso, superior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, superior a ou igual a cerca de 1% em peso, superior a ou igual a cerca de 3% em peso, ou superior a ou igual a cerca de 10% em peso. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso e superior a ou igual a cerca de 0,01% em peso). Outras faixas também são possíveis.

[330] Em algumas modalidades, uma composição e/ou formulação submetida à irradiação gama inclui um produto de degradação com uma concentração em uma ou mais das faixas acima mencionadas. Em um conjunto de modalidades, o fármaco é o etabonato de loteprednol e é o produto de degradação PJ-90, PJ-91, tetradeca, e/ou 11-ceto. Em certas modalidades, um ou mais, ou cada um dos produtos de degradação está presente em uma composição e/ou formulação em uma ou mais das faixas acima mencionadas (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 1% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,9% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,8% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,7% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,6% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,5% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,4% em peso, inferior a ou igual a cerca de 0,3% em peso, inferior ou igual a cerca de 0,2% em

peso, ou inferior a ou igual a cerca de 0,1% em peso). Outras faixas também são possíveis.

[331] Em algumas modalidades, um ou mais aditivos são incluídos na composição e/ou formulação para ajudar a alcançar uma quantidade relativamente baixa de um ou mais produtos de degradação. Por exemplo, tal como descrito no Exemplo 13, a presença de glicerina em uma formulação de etabonato de loteprednol resultou em quantidades relativamente baixas do produto de degradação tetradeca após a formulação ter sido esterilizada com irradiação gama, em comparação com uma formulação de etabonato de loteprednol, que não incluiu a glicerina.

[332] Quando a irradiação gama é utilizada em um processo de esterilização, a quantidade cumulativa da radiação gama utilizada pode variar. Em certas modalidades, a quantidade cumulativa da radiação gama é superior a ou igual a cerca de 0,1 kGy, superior a ou igual a cerca de 0,3 kGy, superior a ou igual a cerca de 1 kGy, superior a ou igual a cerca de 3 kGy, superior a ou igual a cerca de 10 kGy, superior a ou igual a cerca de 30 kGy, superior a ou igual a cerca de 100 kGy, ou superior a ou igual a cerca de 300 kGy. Em certas modalidades, a quantidade cumulativa da radiação gama é inferior ou igual a cerca de 0,1 kGy, inferior a ou igual a cerca de 0,3 kGy, inferior a ou igual a cerca de 1 kGy, inferior a ou igual a cerca de 3 kGy, inferior a ou igual a cerca de 10 kGy, inferior a ou igual a cerca de 30 kGy, inferior a ou igual a cerca de 100 kGy, ou inferior a ou igual a cerca de 300 kGy. Combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, superior a ou igual a cerca de 1 kGy e inferior a ou igual a cerca de 30 kGy). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, várias doses de radiação são utilizadas para atingir uma dosagem desejada de radiação cumulativa.

[333] As composições e/ou formulações aqui descritas podem ter quaisquer valores de pH adequados. O termo "pH", salvo fornecido de outra forma, refere-se ao pH medido à temperatura ambiente (por exemplo, cerca de 20°C, cerca de 23°C, ou cerca de 25°C). As composições e/ou formulações têm, por exemplo, um pH ácido, um pH neutro, ou um pH básico e podem depender, por exemplo, para onde as composições e/ou formulações serão distribuídas no corpo. Em certas modalidades, as composições e/ou formulações têm um pH fisiológico. Em certas modalidades, o valor de pH das composições e/ou formulações é pelo menos cerca de 1, pelo menos cerca de 2, pelo menos cerca de 3, pelo menos cerca de 4, pelo menos cerca de 5, pelo menos cerca de 6, pelo menos cerca de 6,2, pelo menos cerca de 6,4, pelo menos cerca de 6,6, pelo menos cerca de 6,8, pelo menos cerca de 7, pelo menos cerca de 7,2, pelo menos cerca de 7,4, pelo menos cerca de 7,6, pelo menos cerca de 7,8, pelo menos cerca de 8, pelo menos cerca de 8,2, pelo menos cerca de 8,4, pelo menos cerca de 8,6, pelo menos cerca de 8,8, pelo menos cerca de 9, pelo menos cerca de 10, pelo menos cerca de 11, ou pelo menos cerca de 12. Em certas modalidades, o valor das composições e/ou formulações de pH é inferior a ou igual a cerca de 12, inferior a ou igual a cerca de 11, inferior a ou igual a cerca de 10, inferior a ou igual a cerca de 9, inferior a ou igual a cerca de 8,8, inferior a ou igual a cerca de 8,6, inferior a ou igual a cerca de 8,4, inferior a ou igual a cerca de 8,2, inferior a ou igual a cerca de 8, inferior a ou igual a cerca de 7,8, inferior a ou igual a cerca de 7,6, inferior a ou igual a cerca de 7,4, inferior a ou igual a cerca de 7,2, inferior a ou igual a cerca de 7, inferior a ou igual a cerca de 6,8, inferior a ou igual a cerca de 6,6, inferior a ou igual a cerca de 6,4, inferior a ou igual a cerca de 6,2,

inferior a ou igual a cerca de 6, inferior a ou igual a cerca de 5, inferior a ou igual a cerca de 4, inferior a ou igual a cerca de 3, inferior a ou igual a cerca de 2, ou inferior a ou igual a cerca de 1. As combinações das faixas acima mencionadas são possíveis (por exemplo, um valor de pelo menos cerca de 5 e pH inferior a ou igual a cerca de 8,2). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o valor do pH das composições e/ou as formulações aqui descritas é, pelo menos, cerca de 5% e inferior ou igual a cerca de 8.

Métodos, Composições e Formulações para o Tratamento das Condições Oculares

[334] O olho do mamífero é um órgão complexo que compreende um revestimento externo incluindo a esclera (a porção branca dura do exterior do olho) e a córnea (a porção exterior transparente, que cobre a pupila e a íris). Um diagrama esquemático exemplar de um olho é mostrado na FIG. 15 A. Como é mostrado ilustrativamente na Fig. 15A em uma seção transversal média, a partir da parte anterior para posterior, um olho 100 compreende características, incluindo, sem limitação: a córnea 105, um íris 110 (uma característica de cortina que pode abrir e fechar em resposta à luz ambiente), a conjuntiva 115 (composta por um epitélio colunar estratificado raro, que cobre a esclerótica, e que reveste o interior das pálpebras), um filme de lágrima 120 (os quais podem incluir uma camada de óleo, uma camada de água, e uma camada de mucosa (em que a camada(s) de mucosa tem várias funções, tais como servir como uma âncora para o filme lacrimal e ajudar na adesão ao olho), um epitélio corneano 125 (várias camadas de células que cobrem a parte dianteira da córnea que atuam como uma barreira para proteger a córnea, resistir ao fluxo livre de fluidos a partir das lágrimas, e impedir a entrada de

bactérias), uma câmara anterior 130 (uma característica oca carregada com um líquido aquoso e transparente chamado humor aquoso 135 e delimitada pela córnea na frente e da íris), uma lente 140 (um estrutura transparente, biconvexo que, juntamente com a córnea, o que ajuda a refratar a luz a ser focada na retina), um corpo ciliar 145 (um tecido circunferencial composto por músculos ciliares e processos ciliares), um zônula ciliar 146 (um anel de fios fibrosos que ligam o corpo ciliar com a lente), uma câmara posterior 148 (um espaço estreito delimitado pela íris em frente e pela zônula ciliar e o corpo ciliar em volta e também contém o humor aquoso), uma retina 150, uma mácula 155, uma esclera 160, um nervo ótico 165 (também conhecido como nervo craniano, transmitindo informação visual da retina para o cérebro), um coróide 170, e câmara não vítrea 175 (cheia com um fluido viscoso chamado humor vítreo 180). A câmara vítrea compreende cerca de 2/3 do volume interno do olho, enquanto que a câmara anterior e a câmara posterior compreende cerca de 1/3 do volume interno do olho.

[335] Como mostrado ilustrativamente na Fig. 15B, não há número de camadas de muco no olho, presentes em uma conjuntiva bulbar 116 (cobrindo o globo ocular, através da esclera, fortemente ligada à esclerótica subjacente, e movendo-se com os movimentos do globo ocular), uma área conjuntiva palpebral 117 (que reveste as pálpebras), a conjuntiva fórnix 118 (um tecido solto e flexível formando a junção entre o bulbar e a conjuntiva palpebral e permitindo a livre circulação das pálpebras e do globo ocular) e da córnea. Estas camadas de muco formam uma superfície completa que uma medicação administrada topicamente contata. Por isso, o medicamento administrado por via tópica tem, geralmente, que penetrar através dessas

camadas de muco, a fim de atingir os vários tecidos oculares por baixo.

[336] Como mostrado ilustrativamente na Fig. 15 A, frente do olho, ou segmento anterior ou segmento anterior do olho, representado por um suporte 190, inclui, geralmente, tecidos ou fluidos que estão localizados na parede anterior a uma parede posterior 142 de uma cápsula de lente 144 (uma estrutura clara do tipo membranar que é elástica e mantém a lente sob tensão constante) ou músculos ciliares. A parte frontal do olho inclui, por exemplo, a conjuntiva, a córnea, a íris, a película lacrimal, a câmara anterior, a câmara posterior, a lente posterior e a cápsula da lente, assim como os vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos, os quais vascularizam, mantêm ou inervam uma região ocular anterior ou local.

[337] Como mostrado ilustrativamente na FIG. 15 A, a parte posterior do olho, ou posterior ou segmento posterior do olho, representado por um suporte 195, inclui, geralmente, tecidos ou fluidos que estão localizados posteriores à parede posterior da cápsula do cristalino ou músculos ciliares. A parte posterior do olho inclui, por exemplo, a coróide, a esclera (em uma posição posterior a um plano que passa pela parede posterior da cápsula da lente), o humor vítreo, na câmara vítrea, a retina, a mácula, o nervo óptico e os vasos sanguíneos e os nervos que inervam ou vascularizam ou a região ocular posterior ou local.

[338] Tal como descrito em maiores detalhes abaixo, em algumas modalidades, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser utilizadas para diagnosticar, prevenir, tratar ou controlar doenças ou condições na parte posterior do olho, tais como a retina, mácula, coróide, esclera e/ou úvea.

[339] A retina é uma membrana em 10 camadas de tecido nervoso delicado do olho contínua com o nervo óptico, que recebe imagens de objetos externos e transmite impulsos visuais através do nervo óptico para o cérebro. A retina é suave e semitransparente e contém rodopsina. Consiste na camada pigmentada externa e retina de nove camadas adequada. Essas nove camadas, começando com a mais interna, são a membrana limitante interna, o estrato óptico, a camada de células ganglionares, a camada plexiforme interna, a camada nuclear interna, a camada plexiforme externa, a camada nuclear externa, a membrana limitante externa, e a camada de cones e de bastonetes. A superfície externa da retina está em contato com a coróide; a superfície interna com o corpo vítreo. A retina é mais fina anteriormente, onde ela se estende perto até o ponto do corpo ciliar e ela é mais espessa posteriormente, exceto para um ponto fino no centro exato da superfície posterior, onde o foco é melhor. Os fotorreceptores terminam anteriormente no ora serrata recortada no corpo ciliar, mas a membrana da retina se estende sobre a parte de trás dos processos ciliares e da íris. A retina torna-se nublada e opaca se exposta à luz solar direta.

[340] A mácula ou mácula lútea é uma mancha amarela altamente pigmentada de forma oval perto do centro da retina do olho humano. Ela tem um diâmetro de cerca de 5 mm e é frequentemente histologicamente definida como tendo duas ou mais camadas de células ganglionares. Perto de seu centro é a fóvea, um pequeno poço que contém a maior concentração de células cone no olho e é responsável pela visão central de alta resolução. A mácula também contém o parafovea e perifovea. Porque a mácula é de cor amarela que absorve o excesso de luz azul e ultravioleta que entra no olho, e atua como um protetor solar natural (análogo aos

óculos de sol) para esta área da retina. A cor amarela vem do seu conteúdo de luteína e de zeaxantina, que são de xantofila carotenóides amarelos, derivado da dieta. A zeaxantina predomina na mácula, enquanto que a luteína predomina em outros lugares na retina. Existe alguma evidência de que estes carotenóides protegem a região pigmentada de alguns tipos de degeneração macular. Estruturas na mácula são especializadas em alta acuidade visual. Dentro da mácula é a fóvea e foveola que contêm uma elevada densidade de cones (fotorreceptores com alta acuidade).

[341] O coróide, também conhecido como o revestimento coróide ou coróide, é a camada vascular do olho contendo tecido conjuntivo, e encontra-se entre a retina e a esclerótica. O coróide humano é o mais grosso na parte traseira extrema do olho (em 0,2 mm), enquanto que nas áreas periféricas restringe a 0,1 mm. A coróide fornece oxigênio e nutrientes para as camadas externas da retina. Junto com o corpo ciliar e a íris, o coróide forma o trato uveal.

[342] A esclera refere-se à membrana rígida opaca inelástica cobrindo os posteriores cinco sextos do bulbo do olho. Mantém o tamanho e a forma do bulbo e atribui aos músculos que movem o bulbo. Posteriormente é perfurada pelo nervo óptico e, com a córnea transparente, torna-se o mais externa das três túnica cobrindo o bulbo do olho.

[343] A úvea refere-se à túnica fibrosa sob a esclera, que inclui a íris, corpo ciliar e coróide do olho.

[344] A terapia oftálmica pode ser realizada por composições de administração tópica, tais como gotas para os olhos, para a superfície externa do olho. A administração de colírio nos olhos é, de longe a via mais

desejada de distribuição dos fármacos ao olho devido à sua conveniência, a natureza não invasiva, a ação localizada, e conforto relativo do paciente. No entanto, os fármacos administrados ao olho por via tópica como soluções (por exemplo, soluções oftálmicas) podem ser rapidamente removidos da superfície do olho por drenagem e lacrimação. Os fármacos administrados por via tópica ao olho na forma de partículas (por exemplo, suspensões oftálmicas) são tipicamente presos pela camada de muco ou filme lacrimal no olho. Mecanismos de liberação natural do olho removem as espécies presas em tal camada e, portanto, os fármacos presos nesta camada também são rapidamente liberados. Como resultado, alcançando níveis de fármacos desejados no olho, especialmente nas porções posteriores do olho, tais como a esclerótica posterior, o trato uveal (localizado na camada média vascular do olho, que constitui a íris, corpo ciliar e coróide), o humor vítreo, a coróide, a retina e a cabeça do nervo óptico (ONH), ou mesmo as porções internas da córnea, pela via de administração tópica é muitas vezes difícil.

[345] Por exemplo, a córnea e a conjuntiva são naturalmente cobertas por uma camada de muco 3-40µm. Como mostrado ilustrativamente na Fig. 15C, a camada externa é composta de mucinas segretadas 310 (liberadas rapidamente pela movimentação agitada de mucina e piscadelas), cuja principal função é reter e eliminar agentes patogênicos, alergênicos, e detritos (incluindo partículas dos fármacos) a partir da camada aquosa 305 do olho. A camada interna (espessura de até 500 nm) é formada por mucinas presas ao epitélio 315 (glicocálice), as quais protegem o tecido subjacente ao estresse abrasivo e são liberadas menos rapidamente. Sem pretender estar limitado pela teoria, acredita-se que partículas convencionais (CP;

isto é, não-MPP) estão presas na camada de muco externo e são facilmente eliminadas da superfície ocular. Assim, as partículas convencionais podem ser removidas antes dos fármacos contidos nas partículas serem transportados para outras porções do olho (por exemplo, por difusão ou por outros mecanismos). Em contraste, as partículas aqui descritas (por exemplo, MPP) podem evitar a aderência de mucinas segregadas e, assim, podem penetrar a camada de muco periférica e alcançar o glicocálice da liberação lenta, prolongando assim a retenção das partículas e sustentando a liberação do fármaco (Fig. 15C). Isto sugere que as partículas descritas aqui podem distribuir fármacos aos tecidos subjacentes (córnea, conjuntiva, etc.) com muito mais eficiência do que CP presas no muco externo. Além disso, as formulações aqui descritas podem criar uma cobertura uniforme de partículas e/ou agente farmacêutico ao longo de toda a superfície do olho, onde a formulação convencional sem os revestimentos aqui descritos pode não se espalhar o mais uniformemente devido à sua imobilização no muco. Portanto, as formulações aqui descritas podem aumentar a eficácia por uma cobertura mais uniforme. Esta, por sua vez, juntamente com concentrações mais elevadas, pode aumentar a penetração através do muco.

[346] Além disso, a utilização das partículas aqui descritas para administração tópica podem resolver alguns dos desafios associados com outros modos de distribuição para o olho, tais como os métodos de injeção e a utilização de géis para aplicação tópica ou inserções. Métodos de injeção podem ser eficazes para a distribuição de fármacos para as porções posteriores do olho, mas tais métodos são invasivos e podem não ser desejáveis. Outros métodos de distribuição, tais como géis tópicos e/ou várias inserções, as quais podem ajudar a fornecer medicamentos

para os olhos são menos desejáveis do ponto de vista do conforto do paciente.

[347] Há outros desafios associados com a administração tópica ao olho. A absorção de agentes farmacêuticos para o olho é severamente limitada por alguns mecanismos de proteção que garantem o bom funcionamento do olho, e por outros fatores concomitantes, por exemplo: drenagem das soluções instiladas; movimentação agitada de lágrima e lacrimejamento; metabolismo; evaporação das lágrimas; absorção/adsorção improdutiva; limitada área da córnea e permeabilidade insuficiente da córnea; e fixação pelas proteínas lacrimais. Portanto, gotas oculares que podem atingir e manter uma alta concentração do agente farmacêutico para uma duração prolongada na superfície do olho seria desejável.

[348] Por exemplo, a drenagem da dose administrada via o sistema nasolacrimonial para a nasofaringe e do trato gastrointestinal ocorre quando o volume de fluido no olho excede o volume lacrimal normal de sete a 10 microlitros. Assim, a porção da dose de gotas instiladas (uma a duas, correspondendo a 50-100 microlitros), que não é eliminada por derramamento a partir da fenda palpebral pode ser drenada rapidamente e o tempo de contato da dose com as superfícies absorventes (córnea e esclera) pode ser reduzida para, por exemplo, um máximo de dois minutos.

[349] O lacrimejamento e a movimentação agitada da lágrima fisiológica (por exemplo, 16% por minuto em humanos em condições normais) podem ser estimulados e aumentados pela instilação de soluções, mesmo moderadamente irritantes. O resultado líquido é uma diluição do medicamento aplicada e uma aceleração da perda do agente farmacêutico.

[350] As nanopartículas e micropartículas carregadas com fármaco administradas topicamente têm o potencial para prolongar a retenção ocular e aumentar a biodisponibilidade local de medicamentos sem causar o desconforto associado com outras formulações de liberação controlada, tais como géis, pomadas e inserções. No entanto, uma importante barreira para tais partículas, é a camada de muco na superfície ocular (por exemplo, na conjuntiva palpebral, conjuntiva bulbar, e córnea, Fig. 15B). Este muco, cujo papel é natural, para limpar os detritos e alergênicos, eficazmente retidos e rapidamente remove virtualmente todas as partículas estranhas, incluindo nanopartículas carregadas com fármaco a partir da superfície ocular. Para prolongar a retenção do fármaco na superfície ocular e distribuir o fármaco mais perto ao tecido subjacente, veículos/partículas de fármacos podem precisar evitar a aderência ao muco rapidamente liberando. Portanto, veículos/partículas de fármacos que podem evitar ou reduzir a adesão ao muco seria desejável.

[351] Para uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico sendo distribuído em um olho podem ser usadas doses elevadas e/ou dosagens frequentes. No entanto, doses elevadas de um agente farmacêutico aumentam o risco de efeitos colaterais locais e sistêmicos. Por outro lado, a administração frequente não é desejável devido ao seu inconveniente causado ao paciente, muitas vezes resultando em fraca adesão. Portanto, melhorar a penetração do muco do agente farmacêutico utilizando formulações adequadas, tais como aquelas aqui descritas, torna-se vantajoso porque uma concentração eficaz do agente farmacêutico no olho pode ser alcançada sem a necessidade de utilizar doses elevadas e/ou frequentes.

[352] Por outro lado, sem pretender ficar limitada pela teoria, acredita-se que os agentes farmacêuticos administrados por via tópica podem ser transportados para a parte traseira do globo ocular através de uma ou mais das três vias principais: 1) a difusão da córnea trans de trans vítreo seguida pela entrada em vítreo e subsequente distribuição aos tecidos oculares (FIG. 16, via 205); 2) a rota úvea-esclerótica, ou seja, difusão trans da córnea, a passagem através da câmara anterior, e a drenagem através do humor aquoso para o tecido úvea-esclerótica para os tecidos posteriores (FIG. 16, rota 210); e 3) a rota periocular, ou seja, a permeação através da conjuntiva para acessar ao fluido periocular da espiga, difusão em torno da esclera seguida por difusão através da esclerótica, coróide e retina (FIG. 16, rota 215) (Uday B. Kompella e Henry F. Edelhauser; *Drugs Product Development for the Back of the Eye*, Desenvolvimento de Produtos de Fármacos para a parte posterior do olho, 1ª edição; Springer; 2011). Devido a barreiras anatômicas da membrana (ou seja, membrana da córnea, conjuntiva e esclera) e a drenagem lacrimal, pode ser bastante desafiador obter concentrações terapêuticas de fármacos nas partes posterior do olho após a administração tópica de fármacos. Alcançando a parte posterior do olho é ainda tarefa mais desafiadora por causa das barreiras anatômicas e fisiológicas associadas com esta parte do olho. Dado que estas barreiras não podem ser alteradas com métodos não invasivos, melhorias nas composições oftálmicas e formulações que aumentariam a biodisponibilidade ocular e abordagem de outros desafios da administração tópica no olho seriam benéficas.

[353] A urgência em desenvolver tais formulações pode ser inferida a partir do fato de que as

principais causas de deficiência visual e cegueira são condições ligadas ao segmento posterior do olho. Estas condições podem incluir, sem limitação, doenças oculares degenerativas relacionadas com o envelhecimento, tais como, relacionada com a idade de degeneração macular (AMD), vitreorretinopatia proliferativa (PVR), a condição da retina ocular, lesão da retina, edema macular (por exemplo, edema macular cistoíde (CME) ou (edema macular diabético (DME)), e endoftalmite. O glaucoma, que é muitas vezes considerado como uma condição da câmara anterior que afeta o fluxo (e, assim, a pressão intraocular (IOP)), do humor aquoso, também tem um componente do segmento posterior. De fato, certas formas de glaucoma não são caracterizadas por alta pressão intraocular, mas principalmente pela degeneração da retina sozinha.

[354] Em certas modalidades, estas e outras condições podem ser tratadas, diagnosticadas, impedidas, ou gerenciadas utilizando as partículas de penetração no muco, composições e formulações aqui descritas. Por exemplo, a administração tópica de gotas oculares contendo partículas penetrantes de muco pode ser usada para distribuir eficazmente um fármaco anti-AMD para a parte posterior do olho e tratar AMD sem sujeitar o paciente a um procedimento invasivo, tal como uma injeção intravetreal. Ou, por exemplo, a administração tópica de gotas oculares contendo partículas penetrantes do muco carregadas com um fármaco anti-inflamatório (por exemplo, corticosteróide ou AINE) pode ser utilizada para o tratamento da inflamação ocular com uma frequência de dosagem reduzida.

[355] As partículas, as composições e os métodos aqui descritos podem enfrentar os desafios aqui descritos associados com a administração de agentes farmacêuticos para os porções anteriores e/ou posteriores

do olho, pelo menos em parte devido às propriedades de penetração ao muco das partículas. Sem pretender ser limitado pela teoria, acredita-se que as partículas aqui descritas tendo propriedades de penetração de muco são capazes de evitar a aderência, e efetivamente penetrar, o muco que reveste o olho. À medida que as partículas penetram através da camada do muco de um tecido ocular (por exemplo, conjuntiva palpebral, conjuntiva bulbar, córnea, ou filme lacrimal), elas evitam uma rápida eliminação por mecanismos de eliminação naturais do corpo e alcançam uma retenção prolongada na parte frontal do olho. As partículas podem então ser dissolvidas e/ou podem liberar um agente farmacêutico como as partículas e/ou agentes farmacêuticos são transportados em direção à parte posterior do olho, por exemplo, por um dos mecanismos descritos na FIG. 16. Por outro lado, as partículas ou fármacos que não são muco penetrante podem aderir ao muco, e podem ser rapidamente liberadas por mecanismos de liberação natural do corpo de tal modo que as quantidades insuficientes de partículas ou fármacos permanecem na parte frontal do olho, pouco depois da administração. Assim, as quantidades relativamente baixas de partículas ou os fármacos podem estar disponíveis para serem transportados para a parte traseira do olho (por exemplo, por difusão ou por outros mecanismos). Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes nos Exemplos 3 e 8, a suspensão oftálmica comercializado Lotemax[®], que inclui partículas do agente farmacêutico etabonato de loteprednol (LE) que não penetram eficazmente no muco, foi comparada com partículas LE tendo um revestimento de Pluronic[®] F127. Este fármaco é tipicamente utilizado para o tratamento de inflamação de tecidos na parte frontal do olho. Surpreendentemente, quando as partículas do agente farmacêutico LE foram revestidas com um revestimento de

Pluronic® F127, Tween 80®, ou certos PVAs tornando-as muco penetrante, não só não foi distribuída pela superfície ocular na parte frontal do olho (por exemplo, córnea, íris/corpo ciliar, humor aquoso) marcadamente melhorada conforme descrito nos Exemplos 3 e 34, mas a distribuição para o meio e fundo do olho (por exemplo, retina, coróide, e esclera) também foi aumentada como descrito no Exemplo 8. Esses resultados foram inesperados, em particular, porque LE não tinha sido previamente demonstrada penetrar na parte traseira do olho quando dosada topicamente como gotas para os olhos. Além disso, a sabedoria convencional poderia sugerir que as partículas LE revestidas com Pluronic® F127 seria rapidamente lavada para longe da superfície ocular por lacrimação uma vez que muitos relataram anteriormente que as partículas nanométricas de fármacos são altamente solúveis em solução em que estão contidas e, assim, esperava-se que se comportassem mais como uma solução convencional incapaz de liberação prolongada. Deve ser apreciado que, embora a maior parte da descrição aqui se refere a tratar, diagnosticar, prevenir, ou administrar tecidos nas porções posteriores dos olhos ou a parte posterior do olho, os métodos, composições e formulações aqui descritas não são tão limitados, e que as outras porções do olho podem se beneficiar dos métodos, composições e formulações aqui descritas.

[356] Além disso, descrito nos Exemplos 21 e 29-33 estão as partículas e composições incluindo um inibidor RTK (por exemplo, sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, e axitinibe), as quais demonstram a exposição melhorada do inibidor de RTK na parte posterior do olho.

[357] As porções do olho que podem ser alvo ou tratadas pelos métodos, composições e formulações aqui descritas são agora descritas em maiores detalhes.

[358] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizadas para direcionar e/ou tratar a conjuntiva de um sujeito. A conjuntiva refere-se à membrana mucosa que reveste as superfícies internas das pálpebras e parte anterior da esclera. As conjuntivas da pálpebra delinham a superfície interna das pálpebras e são espessas, opacas e altamente vasculares. A conjuntiva bulbar é fina, frouxamente conectada e transparente, cobrindo a esclerótica ou o terço anterior do olho.

[359] Em certas modalidades, os métodos, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser utilizadas para direcionar e/ou tratar a totalidade ou porções da córnea de um sujeito. A córnea refere-se à parte anterior convexa, transparente do olho, compreendendo um sexto da túnica mais externa do globo ocular. Ela permite que a luz passe através dela para a lente. A córnea é uma estrutura fibrosa com cinco camadas: o epitélio da córnea anterior, contínuo com a da conjuntiva; a camada limitante anterior (membrana de Bowman); a própria substancial; limitando a camada posterior (membrana de Descemet); e o endotélio da câmara anterior (queratoderma). É densa, uniforme em espessura, e não vascular, e projeta como uma cúpula para além da esclera, que forma os outros cinco sextos da túnica mais externa do olho. O grau de curvatura da córnea varia entre os diferentes indivíduos e na mesma pessoa em diferentes idades; a curvatura é mais acentuada na juventude do que em idade avançada.

[360] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser utilizadas para direcionar e/ou tratar porções dentro da porção posterior ou posterior do olho, como a retina, a coróide, e/ou a esclera de um sujeito. Começando a partir do interior do olho e indo para a parte traseira, as três camadas principais na parte traseira do olho são a retina, que contém os nervos; o coróide, que contém o suprimento de sangue; e a esclera, que é o branco do olho.

[361] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritos podem ser utilizados para tratar, diagnosticar, prevenir, ou administrar uma condição ocular, isto é, uma doença, enfermidade, ou condição que afeta ou envolve o olho ou uma ou mais das partes ou regiões do olho. De um modo geral, o olho inclui o globo ocular e os tecidos e fluidos que constituem o globo ocular, os músculos perioculares (tais como os músculos oblíquos e retos) e a parte do nervo óptico, que está no interior ou adjacente ao globo ocular.

[362] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizados para tratar, diagnosticar, prevenir, ou administrar uma condição ocular na parte frontal do olho de um sujeito. Em geral, uma parte frontal da condição ocular do olho (ou anterior ou segmento anterior) é uma doença, condição ou enfermidade que afeta ou envolve um tecido ou um fluido na parte frontal do olho, tal como aqui descrito. Uma parte dianteira da condição ocular do olho inclui uma doença, condição ou doença, tal como, por exemplo, inflamação pós-cirúrgica; uveíte; infecções; afacia; pseudofacia; astigmatismo; blefaroespasmo; catarata; doenças da conjuntiva; conjuntivite; doenças da córnea; úlcera da córnea;

síndromes do olho seco; doenças da pálpebra; doenças do aparelho lacrimal; obstrução do canal lacrimal; miopia; presbiopia; distúrbios da pupila; neovascularização da córnea; distúrbios de refração e de estrabismo. O glaucoma pode ser considerado como sendo uma parte dianteira da condição ocular do olho em algumas modalidades, porque um objetivo clínico do tratamento do glaucoma pode ser a redução da hipertensão de um fluido aquoso na câmara anterior do olho (isto é, reduzir a pressão intraocular).

[363] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir, ou administrar uma condição ocular na parte traseira do olho de um sujeito. Em geral, uma parte traseira do olho ou condição ocular posterior é uma doença, enfermidade, ou condição que afeta principalmente ou envolve um tecido ou de fluido na parte posterior do olho, tal como aqui descrito. Uma condição ocular posterior pode incluir uma doença, enfermidade, ou condição, tal como o melanoma intraocular; neurorretinopatia macular aguda; doença de Behcet; neovascularização do coróide; uveíte; uveíte diabética; histoplasmose; infecções, como fungos ou infecções causadas por vírus; degeneração macular, como a degeneração macular aguda, degeneração macular relacionada à idade não exsudativa e degeneração macular relacionada à idade exsudativa; edema, tal como edema macular (por exemplo, o edema macular cistóide (CME) e do edema macular diabético (DME)); coróide multifocal; trauma ocular que afeta um local ou localização ocular posterior; tumores oculares; distúrbios da retina, tais como a oclusão da veia retinal central, retinopatia diabética (incluindo a retinopatia diabética proliferativa), vitreorretinopatia proliferativa (PVR), doença arterial oclusiva da retina,

descolamento da retina, doenças da retina uveítica; oftalmia receptiva; síndrome Vogt Koyanagi-Harada (VKH); difusão uveal; uma condição ocular posterior provocada ou influenciada por um tratamento ocular com laser; condições posteriores oculares causadas por ou influenciadas por uma terapia fotodinâmica, fotocoagulação, retinopatia por radiação, distúrbios da membrana epirretiniana, ramo da oclusão da veia da retina, neuropatia óptica isquêmica anterior, disfunção da retina diabética da não retinopatia, retinite pigmentosa, retinoblastoma e glaucoma. O glaucoma pode ser considerado um estado ocular posterior em algumas modalidades, porque o objetivo terapêutico consiste em evitar a perda de ou reduzir a ocorrência de perda de visão devido a danos ou perda de células da retina ou células do nervo óptico (isto é, de neuroproteção).

[364] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir ou controlar o olho seco em um sujeito. O olho seco é uma condição em que existem lágrimas insuficientes para lubrificar e nutrir o olho. Lágrimas são necessárias para manter a saúde da superfície frontal do olho e para proporcionar uma visão clara. Pessoas com olhos secos ou não produzem lágrimas suficientes ou têm uma má qualidade de lágrimas. O olho seco é um problema comum e muitas vezes crônico, particularmente, em adultos mais velhos. Com cada piscar das pálpebras, lágrimas são espalhadas por toda a superfície frontal do olho, conhecida como a córnea. As lágrimas proporcionam lubrificação, reduzem o risco de infecção do olho, lavar matéria estranha no olho, e manter a superfície dos olhos lisa e clara. O excesso de lágrimas nos olhos flui em pequenos dutos de drenagem, nos cantos internos das pálpebras, as quais drenam na parte traseira

do nariz. Lágrimas são produzidas por várias glândulas (por exemplo, glândula lacrimal) e em torno das pálpebras. A produção da lágrima tende a diminuir com a idade, com várias condições médicas, ou como um efeito colateral de alguns medicamentos. As condições ambientais, tais como vento e climas secos também podem afetar o volume lágrima, aumentando a evaporação das lágrimas. Quando a quantidade normal de produção de lágrima decresce ou lágrimas evaporam demasiadamente rápida dos olhos, os sintomas de olho seco podem ser desenvolvidos.

[365] A forma mais comum de olhos secos é devido a uma quantidade insuficiente da camada de água de lágrimas. Esta condição, chamada de ceratoconjuntivite seca (KCS), é também referida como a síndrome do olho seco.

[366] Os tratamentos para os olhos secos visam restaurar ou manter a quantidade normal de lágrimas nos olhos para minimizar o ressecamento e desconforto relacionado e para manter a saúde dos olhos. Esses objetivos podem ser alcançados através de diferentes vias, como aumentar a produção de lágrimas das glândulas lacrimais, regulamentar a produção de mucina da conjuntiva, e suprimir a inflamação dos tecidos oculares. Por exemplo, o Restasis® (0,05% ciclosporina) é um imunossupressor que diminui a atividade das células T na conjuntiva e glândula lacrimal. Desafios em desenvolver um novo tratamento de olhos secos incluem a identificação de doenças de base e causas, período de tempo para ver os resultados (3-6 meses), e o fato de que o tratamento só pode funcionar em 10-15% da população do olho seco. A distribuição do fármaco também pode ser um desafio. Embora os tecidos oculares visados no tratamento de olho seco estão na parte da frente do olho, uma fração de um agente farmacêutico administrado por via tópica pode ainda ser imobilizada pelo muco na

conjuntiva, película de lágrima, e córnea. Em algumas modalidades, as partículas, as formulações e as composições aqui descritas podem resolver estes problemas, facilitando a distribuição eficaz de agentes farmacêuticos para os tecidos apropriados, promovendo ainda mais e/ou cobrindo propagação mais extensa das partículas através da superfície do olho e/ou evitando ou minimizando a liberação da partícula/agente farmacêutico.

[367] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir ou administrar a inflamação no olho de um sujeito. A inflamação está associada com uma variedade de distúrbios oculares. A inflamação pode também resultar de um número de procedimentos cirúrgicos oftálmicos, incluindo a cirurgia da catarata. Os corticosteróides são frequentemente utilizados como agentes anti-inflamatórios oculares, no entanto, eles tipicamente requerem a dosagem frequente.

[368] Para evitar a inflamação pós-cirúrgica, esteróides ou AINES (fármacos de anti-inflamatórios não esteroidais) podem ser administrados de forma profilática. O tratamento atual da inflamação pós-cirúrgico inclui esteróide (por exemplo, Lotemax[®] (etabonato de loteprednol a 0,5%), Durezol[®] (difluprednato 0,05%), Pred Mild[®] (acetato de prednisolona a 0,12%) e Omnipred[®] (acetato de prednisolona a 1%)) e os AINES (por exemplo, Bromday[®] (bromofenaco a 0,09%), Nevanac[®] (nepafenaco a 0,1%), Acular LS[®] (trometamina de ceterolaco 0,4%), Acuvail[®] (trometamina de ceterolaco a 0,45%)), Toradol[®] (trometamina de ceterolaco), Sprix[®] (trometamina de ceterolaco), Voltaren[®] (diclofenaco a 0,1%), Aclonac[®] (diclofenaco), e Cataflam[®] (diclofenaco). Um dos maiores desafios para o tratamento de inflamação pós-cirúrgica é o cumprimento na medida em que,

devido à rápida liberação do colírio a partir da superfície do olho, mais atualmente comercializado esteróides ou colírio AINE para os olhos deve ser administrado várias vezes por dia para conseguir e prolongar o efeito terapêutico. Em algumas modalidades, as partículas, composições e/ou as formulações aqui descritas podem incluir um ou mais desses agentes farmacêuticos esteróides. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes nos Exemplos, as partículas de etilcarbonato de Loteprednol, o ingrediente de Lotemax®, que incluíram certos revestimentos poliméricos aqui descritos produzidos comercialmente com níveis mais elevados de fármacos em vários tecidos oculares em coelhos brancos da Nova Zelândia, em comparação com uma dose equivalente da formulação comercial, que não inclui um revestimento polimérico adequado. Estes dados sugerem que as partículas revestidas podem ser administradas menos vezes por dia para atingir e prolongar o efeito terapêutico em comparação com formulações comerciais.

[369] Certo número de formulações tópicas de AINES (por exemplo, Bromday® (bromofenaco a 0,09%)) está disponível no mercado. A Tabela 17 fornece uma lista dessas formulações, seus respectivos nomes comerciais, ingredientes farmacêuticos ativos (APIs), concentração de dosagem, e frequência de dosagem. A maioria dessas formulações (isto é, Bromday®, Flurbiprofeno®, Acular®, e Voltaren®) é fornecida como soluções em que o princípio ativo está completamente dissolvido.

[370] Verificou-se que o bromofenaco é suscetível de degradação em solução através da formação de lactama, especialmente, abaixo de pH neutro (Tabela 18). Os dados da Tabela 18 mostram que mais produtos de degradação de bromofenaco foram observados quando o pH de uma solução

contendo bromofenaco de sódio aquoso foi reduzido (por exemplo, a de pH 7,8 para 5,8).

[371] Para melhorar a distribuição tópica de bromfenaco, que por sua vez pode traduzir-se em uma dose mais baixa para a melhoria da segurança ou terapia melhorada para as condições do meio e fundo do olho, pode ser desejável formular bromofenaco como uma suspensão de PPMP compreendendo um núcleo de bromfenaco. Além disso, a formulação de bromofenaco como uma suspensão de PPMP pode permitir um aumento na concentração de bromofenaco na formulação sem aumentar substancialmente a concentração de produtos de degradação (por exemplo, em comparação com uma solução aquosa de bromofenaco). No entanto, é difícil formular bromofenaco de sódio como uma partícula sólida ou cristalina, devido à sua relativamente elevada solubilidade em água. Ácido livre de bromofenaco (bromofenaco FA) pode também ser difícil desenvolver em uma formulação em suspensão MPP estável de prateleira em algumas modalidades, por exemplo, devido à significativa degradação do bromofenaco FA na presença de Pluronic® aquoso F127 (Tabela 19).

[372] **Tabela 17.** Os produtos atualmente disponíveis com AINEs distribuídos topicamente.

Marca	Fabricante	API	Concentração de API (%p/v)	Frequência de tratamento (gotas por dia)	Forma de dosagem
Bromday®	Bausch & Lomb	Bromfenaco de sódio	0,09	1	solução
Ocufen®	Allergan	flurbiprofeno	0,03	4	solução
Acular® Acular LS® Acuvail	Allergan	Trometamina cetorolaco	0,4-0,5	2-4	Solução
Voltaren®	Novartis	Diclofenaco de sódio	0,1	4	Solução

Nevanac®	Alcon	nepafenaco	0,1	3	suspensão

Os produtos listados são prescritos para administração pós-cirurgia, com a exceção de Ocufen® que é administrado dentro de 2 horas antes da cirurgia.

[373] Tabela 18. Degradação química de bromofenaco de sódio em vários pH.*

pH	% de área de pico
5,8	3,16
6,8	0,05
7,8	0

*A estabilidade química de bromofenac de sódio foi determinada como % de área de pico cromatográfico para o produto de degradação de lactama de bromofenac após soluções aquosas a 0,02% de bromofenaco de sódio terem sido armazenadas durante 5 dias em temperatura ambiente.

[374] Tabela 19. Degradação química de ácido livre de bromofenaco em suspensões aquosas não tamponadas, na presença de Pluronic® F127*.

Concentração de Pluronic® F127 (%p/v)	Concentração de Bromfenaco FA (%p/v)	% de área de pico
0,50	0,05	12,0 (14° dia)
5	5	10,2 (5° dia)

*A estabilidade química de ácido livre de bromofenaco foi determinada como % de área de pico cromatográfico para o produto de degradação de lactama de bromofenaco após uma suspensão aquosa de ácido livre de bromofenaco ter sido armazenado durante 5 ou 14 dias em temperatura ambiente.

[375] Como aqui descrito, é desejável desenvolver uma composição que compreende um AINE (por exemplo, bromfenaco, diclofenaco, cetorolaco, ou um sal deste) que é estável em um pH adequado para administração

tópica no olho. Em algumas modalidades, estas composições incluem partículas sólidas ou cristalinas de bromfenaco, diclofenaco, ceterolaco, ou um sal deste, que podem penetrar eficazmente no muco. As partículas podem incluir um ou mais agentes de alteração de superfície aqui descritos (por exemplo, um poloxâmero, um polisorbato (por exemplo, Tween 80 [®]), PVA) que podem reduzir mucoadesão das partículas.

[376] Em algumas modalidades, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas incluem um sal de metal divalente de bromfenaco, tal como um sal de metal divalente de bromofenaco. Por exemplo, o sal de metal divalente de bromofenaco pode ser relativamente insolúvel em água e pode incluir, por exemplo, bromfenaco de berílio, bromfenaco de magnésio, bromfenaco de cálcio, bromfenaco de estrôncio, bromfenaco de bário, bromfenaco de zinco, ou bromofenaco de cobre (II). Em algumas modalidades, as partículas incluindo um sal de metal divalente de bromofenaco podem ter uma solubilidade aquosa de uma faixa aqui descrita (por exemplo, pelo menos cerca de 0,001 mg/mL e inferior ou igual a cerca de 1 mg/mL).

[377] Em certas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas incluem o diclofenaco FA. Em certas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas incluem um sal de metal de diclofenaco, tais como um sal de metal alcalino terroso de diclofenaco. Em certas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas incluem ceterolaco FA. Em certas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas incluem um sal de metal de ceterolaco, tal como um sal de metal alcalino terroso de ceterolaco. Sais de metais trivalentes de tais compostos são também possíveis.

[378] Os sais de metais divalentes de bromofenaco aqui descrito (por exemplo, bromfenaco de cálcio) são menos solúveis em água e mais hidrofóbicos do que bromofenaco de sódio e/ou de outros sais monovalentes de bromofenaco. Por exemplo, a solubilidade aquosa do bromofenaco de cálcio a 25°C é de cerca de 0,15 mg/mL. Em comparação com o mais solúvel em água e com bromofenaco hidrofílico de sódio, os sais de metal divalente de bromofenaco podem ser mais adequados para ser transformados em MPPs utilizando os métodos aqui descritos (por exemplo, trituração e/ou precipitação). Os sais de metal divalente de bromofenaco estão presentes nas MPPs, principalmente, na forma sólida (por exemplo, cristalina) e, portanto, podem ser menos propensos à degradação e quimicamente mais estáveis. Adicionalmente, as concentrações relativamente elevadas dos sais de metal divalente de bromofenaco em uma composição e/ou uma formulação incluindo MPPs dos sais de metal divalente de bromofenaco não estão limitadas pela solubilidade aquosa e/ou pela formação de produtos de degradação dos sais de metal divalente de bromofenaco. Portanto, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas compreendendo um sal de metal divalente de bromofenaco pode permitir para as concentrações mais elevadas de bromofenaco nas composições ou nas formulações em comparação com a forma de ácido livre, a qual é dissolvida em solução. Em algumas modalidades, tais partículas, composições, e/ou formulações permitem concentrações mais elevadas de bromofenaco nos tecidos oculares após administração ao olho.

[379] Por razões semelhantes aqui discutidas no que diz respeito ao bromofenaco de cálcio e a forma de ácido livre de bromfenaco, diclofenaco FA hidrofílico e menos solúvel em água e um sal de metal deste (por exemplo,

divalente ou trivalente sais de metal) pode ser mais adequado para ser processado em partículas, composições e/ou formulações que são muito penetrantes em comparação com o diclofenaco de sódio e/ou outros sais monovalentes de diclofenaco. Da mesma forma, cetorolaco FA e um sal metálico deste (por exemplo, sais de metais divalentes ou trivalentes), os quais são menos solúveis em água e hidrofílicos do que a trometamina de cetorolaco e/ou outros sais monovalentes de cetorolaco, podem ser formados em partículas muito penetrantes, composições, e/ou formulações. Além disso, uma vez que o diclofenaco FA ou cetorolaco FA, ou um sal de metal divalente ou trivalente deste, não pode ser limitado pelas suas solubilidades aquosas, estes compostos podem estar presentes em uma concentração mais elevada nas partículas, composições e / ou formulações aqui descritas em relação às formulações aquosas de diclofenaco de sódio ou cetorolaco de trometamina, respectivamente.

[380] Em certas modalidades, um agente farmacêutico descrito neste documento (por exemplo, um AINE), tal como um sal de metal divalente de bromofenaco (por exemplo, bromofenaco cálcio), diclofenac FA, um sal de metal de diclofenaco (por exemplo, sais de metal divalente ou trivalente), cetorolaco FA, ou um sal de metal de cetorolaco (por exemplo, sais de metais divalentes ou trivalentes); um inibidor de receptor de tirosina quinase (RTK), tal como o sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, e axitinibe; ou um corticosteróide, tal como LE) está presente em uma composição e/ou formulação descrita aqui em, pelo menos, cerca de 0,001%, pelo menos cerca de 0,003%, pelo menos cerca de 0,01%, pelo menos cerca de 0,02%, pelo menos cerca de 0,05%, pelo menos cerca de 0,1%, pelo menos cerca de 0,2%, pelo menos cerca de 0,3%, pelo menos cerca de 0,4%, pelo menos cerca de

0,5%, pelo menos cerca de 0,6%, pelo menos cerca de 0,8%, pelo menos cerca de 1%, pelo menos cerca de 1,5%, pelo menos cerca de 2%, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 4%, pelo menos cerca de 5%, pelo menos cerca de 6%, pelo menos cerca de 8%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, ou pelo menos cerca de 50% p/v. Em certas modalidades, o agente farmacêutico está presente em uma composição e/ou formulação aqui descrita inferior a ou igual a cerca de 50%, inferior a ou igual a cerca de 40%, inferior a ou igual a cerca de 30%, inferior a ou igual a cerca de 20%, inferior a ou igual a cerca de 10%, inferior a ou igual a cerca de 8%, inferior a ou igual a cerca de 6%, inferior a ou igual a cerca de 5%, inferior a ou igual a cerca de 4%, inferior a ou igual a cerca de 3%, inferior a ou igual a cerca de 2%, inferior a ou igual a cerca de 1,5%, inferior a ou igual a cerca de 1%, inferior a ou igual a cerca de 0,8%, inferior a ou igual a cerca de 0,6%, inferior a ou igual a cerca de 0,5%, inferior a ou igual a cerca de 0,4%, inferior a ou igual a cerca de 0,3%, inferior a ou igual a cerca de 0,2%, inferior a ou igual a cerca de 0,1%, inferior a ou igual a cerca de 0,05%, inferior a ou igual a cerca de 0,02%, inferior a ou igual a cerca de 0,01%, inferior a ou igual a cerca de 0,003%, ou inferior a ou igual a cerca de 0,001% p/v. Combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, pelo menos cerca de 0,5% e inferior a ou igual a 5% p/v). Outras faixas também são possíveis.

[381] Em certas modalidades, um sal de metal divalente de bromofenaco (por exemplo, bromfenaco de cálcio) está presente em uma composição e/ou formulação aqui descrita a cerca de 0,09% p/v ou superior. Em certas modalidades, o sal de metal divalente de bromofenaco (por

exemplo, bromfenaco de cálcio) está presente em uma composição e/ou formulação aqui descrita em cerca de 0,5% p/v ou superior. Em certas modalidades, o diclofenaco FA ou cetorolaco FA, ou seu sal metálico (por exemplo, sal de metal divalente ou trivalente) está presente em uma composição e/ou formulação aqui descrita a cerca de 0,5% p/v ou superior.

[382] Em algumas modalidades, a composições e/ou formulações incluindo MPPs de sais de metais divalentes de bromofenaco ou outros agentes farmacêuticos aqui descritos pode ter um pH que não é irritante para o olho, tais como um pH levemente básico (por exemplo, pH 8), pH fisiológico (isto é, cerca de pH 7,4), um pH substancialmente neutro (por exemplo, cerca de pH 7), um pH ligeiramente ácido (por exemplo, cerca de pH 5-6), ou faixas destes (por exemplo, cerca de pH 5-7, ou pH 6-7). A estes valores de pH, as MPPs, composições e/ou formulações podem ser quimicamente e coloidalmente estáveis e podem atingir níveis terapêuticamente e/ou profilaticamente eficazes do fármaco para uma longa duração em tecidos oculares em comparação com certas formulações comercializadas. Os benefícios aqui descritos podem ainda levar a uma dose mais baixa necessária para uma melhor segurança deste tratamento e/ou distribuição tópica melhorada para o tratamento de condições no meio e fundo do olho em relação a certas formulações comercializadas.

[383] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir ou administrar o glaucoma em um sujeito. O glaucoma é uma doença ocular, no qual o nervo óptico é danificado em um padrão característico. Isso pode danificar permanentemente a visão no olho afetado e levar à cegueira

se não for tratada. É normalmente associada ao aumento da pressão do líquido no olho (humor aquoso). O termo hipertensão ocular é usado para pessoas com IOP consistentemente elevado sem qualquer dano ao nervo óptico associado. Por outro lado, o termo tensão normal ou glaucoma de baixa tensão é utilizado para aqueles com lesão do nervo óptico e perda de campo visual associados, mas a IOP normal ou baixa.

[384] O dano do nervo envolve a perda de células ganglionares da retina em um padrão característico. Existem diversos subtipos diferentes de glaucoma, mas todos eles podem ser considerados como um tipo de neuropatia óptica. Aumento da pressão intraocular (por exemplo, acima de 21 mmHg ou 2,8 kPa) é o fator de risco mais importante e só modificável para o glaucoma. No entanto, alguns podem ter a pressão ocular elevada durante anos e nunca desenvolver danos, enquanto outros podem desenvolver danos no nervo em uma pressão relativamente baixa. Glaucoma não tratado pode levar a danos permanentes do nervo óptico e perda resultante do campo visual, que ao longo do tempo pode evoluir para a cegueira.

[385] O tratamento atual do glaucoma pode incluir o uso de análogos de prostaglandinas que aumentam o escoamento do humor aquoso (por exemplo, o Xalatan® (latanoprost a 0,005%), Lumigan® (bimatoprost a 0,03% e 0,01%), e Travatan Z® (travoprost a 0,004%)); beta-bloqueadores, o que diminui a produção de humor aquoso (por exemplo, Timoptic® (timolol a 0,5% e 0,25%)); alfa agonistas, os quais tanto diminuem a produção de humor aquoso quanto aumentam a saída (por exemplo, Alphagan® (tartarato de brimonidina a 0,1% e 0,15%)); inibidores da anidrase carbônica, os quais diminuem a produção de humor aquoso (por exemplo, Trusopt® (dorzolamida a 2%)); e

colinérgicos (miótico), os quais aumentam o escoamento convencional (por exemplo, Isopto® (pilocarpina a 1%, 2%, 4%)). Em algumas modalidades, as partículas, as formulações e as composições aqui descritas podem resolver os problemas acima descritos por facilitar a administração eficaz de agentes farmacêuticos para os tecidos apropriados e evitando ou minimizando a eliminação do agente farmacêutico. Por exemplo, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem incluir um ou mais destes ou de outros análogos de prostaglandina, beta bloqueadores, alfa agonistas, inibidores da anidrase carbônica e colinérgicos, e podem incluir um revestimento aqui descrito para facilitar a penetração da partícula através do muco e permitir a entrega eficaz do agente farmacêutico.

[386] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizados para tratar, diagnosticar, prevenir, administrar ou uveíte em um sujeito. A uveíte é a inflamação da úvea, a camada vascular do olho imprensada entre a retina e o branco do olho (esclera). A úvea se estende para a parte frontal do olho e é composta da íris, da camada coróide e do corpo ciliar. O tipo mais comum de uveíte é uma inflamação da íris chamados irite (uveíte anterior). A uveíte pode ocorrer também no segmento posterior do olho (por exemplo, na coróide). A inflamação da úvea pode ser recorrente e pode causar problemas graves, como a cegueira se não tratada (responsável por 10% dos casos de cegueira a nível mundial). O diagnóstico precoce e o tratamento são importantes para evitar as complicações da uveíte.

[387] O tratamento atual de uveíte inclui colírios (por exemplo, Tobradex® (dexametasona a 0,1%/tobramicina a 0,3%) e Zylet® (etabonato de loteprednol

a 0,5%/tobramicina a 0,3%)); injeções intravítreas de "suspensão de gel" em hialuronato de sódio (por exemplo, Trivaris® (acetonida de triamcinolona a 8%)); injeção intravítrea de "suspensão aquosa" em carboximetilcelulose e Tween 80 (por exemplo, Triesence® (acetonida de triamcinolona a 4%)); e implantes (por exemplo, Retisert® (0,59 mg de acetonida de fluocinolona) e Ozurdex® (0,7 mg de dexametasona)). Os esteróides orais e anti-inflamatórios não esteroidais AINES também são empregados. Desafios no desenvolvimento de um novo tratamento de uveíte incluem a administração não invasiva para uveíte posterior, a liberação devido à alta vascularização da úvea, efeitos colaterais do uso de esteróides em longo prazo, como aumento da pressão intraocular e catarata. Em algumas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem incluir um ou mais destes fármacos, os quais podem ser administrados topicamente a um sujeito.

[388] Em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir ou administrar a degeneração macular relacionada com a idade (AMD) em um sujeito. AMD é um problema de saúde que afeta normalmente adultos mais velhos e resulta em uma perda de visão no centro do campo de visão (a macula) devido aos danos na retina. Ela ocorre na forma "seca" e na forma "molhada". É uma das principais causas de cegueira e deficiência visual em adultos mais velhos (> 50 anos). A degeneração macular pode tornar difícil ou impossível ler ou reconhecer faces, embora a visão periférica permaneça suficiente para permitir que outras atividades da vida diária. A mácula é a área central da retina, a qual proporciona a visão central mais detalhada. Na forma seca

(não exsudativa), detritos celulares chamados drusas acumulam-se entre a retina e o coróide, e a retina pode soltar. Na forma molhada (exsudativa), a qual é mais grave, os vasos sanguíneos crescem a partir do coróide atrás da retina, e a retina também pode soltar. Pode ser tratado com a coagulação a laser, e com a medicação que pára e, por vezes, reverte o crescimento dos vasos sanguíneos. Apesar de algumas distrofias maculares que afetam os indivíduos mais jovens são, muitas vezes, referidos como a degeneração macular, o termo geralmente se refere à degeneração macular relacionada à idade (AMD ou ARMD).

[389] A degeneração macular relacionada à idade começa com depósitos amarelos característicos (drusas) na mácula, entre o epitélio de pigmentado da retina e a coróideia subjacente. A maioria das pessoas com essas primeiras mudanças (referidas como maculopatia relacionada à idade) têm uma boa visão. Pessoas com drusas podem vir a desenvolver AMD avançada. O risco é consideravelmente maior quando as drusas são grandes e numerosas e associadas com perturbações na camada das células pigmentadas sob a mácula. Pesquisas recentes sugerem que drusas grandes e moles estão relacionadas a depósitos de colesterol elevados e podem responder a agentes redutores do colesterol.

[390] O tratamento potencial da AMD inclui uso de agentes farmacêuticos como verteporfin (por exemplo, clorina®, Visudyne®), talidomida (por exemplo, Ambiodry®, Synovir®, Thalomid®), talaporfina de sódio (por exemplo, Aptocine®, Laserphyrin®, Litx®), ranibizumabe (por exemplo, Lucentis®), pegaptanibe octasódio (por exemplo, Macugen®, Macuverse®), isopropil-unoprostona (por exemplo, Ocuseva®, Rescula®), beta interferon (por exemplo, Feron®), fluocinolona acetonida (por exemplo, Envision TD®,

Retisert®), everolimus (por exemplo, Afinitor®, Certican®, Votubia®, Zortress®), eculizumabe (por exemplo, Solaris®, Soliris®), dexametasona (por exemplo, Osurdex®, Ozurdex®, Posurdex®, Surodex®), canaquinumabe (por exemplo, Ilaris®), bromfenaco (Bromday®), oftálmica (por exemplo, Bronac®, Bronuck®, Xibrom®, Yellox®), brimonidina (por exemplo, Alphagan®, Bromoxidine®, Enidin®), acetato de anecortave (por exemplo, Retaane®, Edex®, Prostavasin®, Rigidur®, Vasoprost®, Viridal®), solução oftálmica aflibercepte (por exemplo, Eyelea®, Eylea®, VEGF-trap-Eye®), ocriplasmina (por exemplo, Iluvien®, Medidur®, Medidur FA®), sirolimus (por exemplo, Perceiva®), NT-501, KH-902, trometamina fosbretabulina (por exemplo, Zybrestat®), AL-8309, aganirsen (por exemplo, Norvess®), volociximabe (por exemplo, Opthotec®), triamcinolona (por exemplo, Icon Bioscience), TRC-105, Burixafor (por exemplo, TG-0054), TB-403 (por exemplo, R-7334), esqualamina (por exemplo, Evizon®), SB-623, S-646240, RTP-80li-14 (por exemplo, PF-4523655), RG-7417 (por exemplo, FCFD-4514S), AL-78898A (por exemplo, POT-4), PG-11047 (por exemplo, a CGC-11047), cloridrato de pazopanibe, sonepcizumabe (por exemplo, Asonep®, Sphingomab®, padeliporfina (por exemplo, Stakel®), OT-551, ontecizumabe, NOX-A12, hCNS-SC, Neu-2000, NAFB001, MA09-hRPE, LFG-316, iCo-007 (por exemplo, ISIS 13650), hIcon1, GSK-933776A, GS-6624 (por exemplo, AB-0024), ESBA-1008, epitalon, E-10030 (por exemplo, ARC-127), dalantercepte, MP-0112, CNTO-2476, CERE-120, AAV-NTN, CCX-168, brimonidina-DDS, bevasiranibe de sódio (por exemplo, Cand5), bertilimumabe, AVA-101, ALG-1001, AL-39324, AGN-150998, ACU-4429, A6 (por exemplo, Paralit®), TT-30, terapia de gene de sFLT-01, RetinoStat®, PRS-050 (por exemplo, Angiocal®), PF-4382923, Palomid-529, MC-1101, GW-824575, Dz13 (por exemplo, TRC-093), D93, CDX-1135 (por exemplo,

TP10), ATL-1103, ARC-1905, XV-615, anticorpos AMD-úmidos (por exemplo, pSivida), VEGF/rGel, VAR-10200, VAL-566-620-MULTI, TKI, TK-001, STP-601, terapia de célula tronco seca AMD (por exemplo, EyeCyte), OpRegen, SMT-D004, SAR-397769, RTU-007, RST-001, RGNX-004, RFE-007-CAI, programa de degeneração da retina (por exemplo, Orphagen), células da retina (por exemplo, ISCO), ReN003, PRM-167, ProDex, photoswitches (por exemplo, Photoswitch Biosciences), terapia de Parkinson, OMS-721, OC-10X, NV.AT.08, NT-503, NAFB002, inibidores da oxidase NADPH (por exemplo, Alimera Sciences), MC-2002, lycium antiangiogênica proteoglicanos, IXSVEGF, inibidores de integrinas, GW-771806, GBS-007, Eos-013, CE-400, seco terapia AMD (por exemplo, Sistemas Neuron), CGEN-25017, CERE-140, AP-202, terapia AMD (por exemplo, Valens Therapeutics), terapia AMD (por exemplo, Amarna Therapeutics), terapia AMD RNAi (por exemplo, RXi), ALK-001, terapia AMD (por exemplo, Aciont), AC-301, 4-IPP, complexos de monocisteína de zinco (por exemplo, Adeona), vatalanibe, TG-100-344, prinomastate, PMX-53, Neovastat, mecamilamina, JSM-6427, JPE-1375, CereCRIB, BA-285, ATX-S10, AG-13958, verteporfin/conjugado α v β 3, VEGF/rGel, VEGF-saporina, VEGF-R2 antagonista (por exemplo, Allosteria), inibidores de VEGF (por exemplo, Santen), antagonistas do VEGF (por exemplo, Ark), Vangiolum[®], Trifenilmetanos (por exemplo, Alimera), TG-100-801, TG-100-572, TA-106, T2-TrpRS, SU-0879, terapia de célula tronco (por exemplo, Pfizer e UCL), miméticos da SOD (por exemplo, Inotek), SHEF-1, rostaporfina (por exemplo, Photrex[®], Purlytin[®], SnEt₂), interferência de RNA (por exemplo, Idera e Merck), rhCFHp (por exemplo, Optherion), retino-NPY, terapia de retinite pigmentosa (por exemplo, Mimetogen), terapia de gene de AMD (por exemplo, Novartis), terapia de genes da retina (por exemplo, Genzyme), terapia de gene de

AMD (por exemplo, Copernicus), ther distrofia retinal (por exemplo, Fovea e Genzyme), projeto Ramot No. K-734B, PRS-055, as células RPE suína (por exemplo, GenVec), PMI-002, PLG-101 (por exemplo, BiCentis®), PJ-34, conjugados de PI3K (por exemplo, Semafore), PhotoPoint, Pharmaprojects No. 6526, pegaptanibe de sódio (por exemplo, SurModics®, PEDF ZFP TF, terapia genética PEDF (por exemplo, GenVec), PDS-1,0, PAN-90806, Opt-21, OPK-HVB-010, OPK-HVB-004, oftalmológicos (por exemplo, NetworX celular), compostos oftálmicas (por exemplo, AstraZenca e Alcon), OcuXan, NTC-200, NT-502, NOVA-21012, Neurosolve®, neuroprotetor (por exemplo, BDSI), MEDI-548, MCT-355, McEye®, LentiVue®, LYN-002, LX-213, texafírina lutécio (por exemplo, Antrin®), LG-339 inibidores (por exemplo, Lexicon), inibidores da quinase KDR (por exemplo, Merck), ISV-616, INDUS-815C, ICAM-1 aptâmero (por exemplo, Eyetech), os antagonistas de hedgehog (por exemplo, Ophthalmo), GTx-822, GS-102, Granzyme B/VEGF®, terapia gênica (por exemplo, Eyegate), programa análogo GCS-100, FOV-RD-27, fator de crescimento de fibroblastos (por exemplo, Ramot), fenretinida, F-200 (por exemplo, Eos-200-F), Panzem SR®, ETX-6991, ETX-6201, EG-3306, DZ-13, dissulfiram (por exemplo, ORA 102), diclofenaco (por exemplo, Ophthalmopharma), ACU-02, CLT-010, CLT-009, CLT-008, CLT-007, CLT-006, CLT-005, CLT-004, CLT-003 (por exemplo, Chirovis®), CLT-001, Cethrin® (por exemplo, 210-BA), celecoxibe, antagonista do CD91 (por exemplo, Ophthalmophar), CB-42, BNC-4, bestrofina, batimastate, BA-1049, AVT-2, AVT-1, atu012, programa de Ape1 (por exemplo, ApeX-2), anti-VEGF (por exemplo, Gryphon), AMD ZFPs (por exemplo, ToolGen), terapia AMD (por exemplo, Optherion), terapia AMD (por exemplo, ItherX), terapia AMD seca (por exemplo, Opko), terapia AMD (por exemplo, CSL), terapias AMD (por exemplo, Pharmacopeia e

Allergan), proteína terapêutica AMD (por exemplo, ItherX), terapia AMD RNAi (por exemplo, Biomolecular Therapeutics), AM-1101, ALN-VEG01, AK-1003, AGN-211745, ACU-XSP-001 (por exemplo, Excellair®), ACU-HTR-028, ACU-HHY-011, ACT-MD (por exemplo, NewNeural), moduladores ABCA4 (por exemplo, Active Pass), A36 (por exemplo, Angstrom), 267268 (por exemplo, SB-267268), bevacizumabe (por exemplo, Avastin®), aflibercepte (por exemplo, Eylea®), 131-TTM-601, vandetanibe (por exemplo, Caprelsa®, Zactima®, Zictifa®), malato de sunitinibe (por exemplo, Sutene®, Sutent®), sorafenibe (por exemplo, Nexavar®), pazopanibe (por exemplo, Armala®, Patorma®, Votrient®), axitinibe (por exemplo, Inlyta®, Tivozanibe, XL-647, RAF-265, pegdinetanibe (por exemplo, Angiocept®), pazopanibe, MGCD-265, icrucumabe, foretinibe, ENMD-2076, BMS-690514, regorafenibe, ramucirumabe, plitidepsina (por exemplo, Aplidin®, orantinibe, nintedanibe (por exemplo, Vargatef®), motesanibe, midostaurina, linifanibe, telatinibe, lenvatinibe, elpamotide, dovitinibe, cediranibe (por exemplo, Recentin®), JI-101, cabozantinibe, brivanibe, apatinibe, Angiozyme®, X-82, SSR-106462, rebastinibe, PF-337210, IMC-3C5, CYC116, AL-3818, inibidor VEGFR2 (por exemplo, AB Science), VEGF/rGel (por exemplo, Clayton Biotechnologies), TLK-60596, TLK-60404, anticorpo R84 (por exemplo, Peregrine), MG-516, inibidores da quinase FLT4 (por exemplo, Sareum), inibidores flt-4-quinase, Sareum, DCC-2618, CH-330331, XL-999, XL-820, vatalanibe, SU-14813, semaxanibe, KRN-633, CEP-7055, CEP-5214, ZK-CDK, ZK-261991, YM-359445, YM-231146, inibidores de cinase de VEGFR2 (por exemplo, Takeda), inibidores da quinase VEGFR-2 (por exemplo, Hanmi), antagonista VEGFR-2 (por exemplo, Affymax), VEGF/rGel (por exemplo, Targa), inibidores de VEGF-TK (por exemplo, AstraZeneca), inibidores da tirosina

quinase (por exemplo, Abbott), inibidores da tirosina quinase (por exemplo, Abbott), inibidores da quinase Tie-2 (por exemplo, GSK), SU-0879, SP-5.2, gotas de sorafenibe (por exemplo, gotas de Nexavar®), SAR-131675, Ro-4383596, R-1530, Pharmaprojects No. 6059, OSI-930, OSI-817, OSI-632, MED-A300, L-000021649, KM-2550, inibidores de quinase (por exemplo, MethylGene), inibidores da quinase (por exemplo, Amgen), Ki-8751, inibidores de quinase de KDR (por exemplo, Celltech), inibidores da quinase KDR (por exemplo, Merck), inibidores da quinase KDR (por exemplo, Amgen), inibidores de KDR (por exemplo, Abbott), inibidores de KDR (por exemplo, LGLS), JNJ-17029259, IMC-1C11, anticancerígeno Flt 3/4 (por exemplo, Sentinel), EG-3306, DP-2514, DCC-2157, CDP-791, CB-173, inibidores de c-kit (por exemplo, Deciphera), BIW-8556, anticancerígenos (por exemplo, Bracco e Dyax), anti-Flt-1 MAb (por exemplo, ImClone), AGN-211745, AEE-788 e AB-434.

[391] A terapia com laser também está disponível para AMD molhada. As terapias anti-VEGF para pequenas moléculas estão sendo investigadas, mas nenhuma delas está atualmente aprovada. Desafios no desenvolvimento de um novo tratamento da AMD incluem tratamentos de identificação, administração para a mácula, efeitos colaterais e adesão do paciente com injeção intravítrea.

[392] Para além de outras condições aqui descritas corporais, em algumas modalidades, os métodos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir ou administrar o edema macular (por exemplo, o edema macular cistóide (CME) ou (edema macular diabético (DME)) em um sujeito. O CME é um distúrbio que afeta a retina central ou mácula do olho. Quando essa condição está presente, múltiplas áreas císticas-símile (cistóides) de

fluido aparecem na mácula da retina e causam inchaço ou edema. O CME pode acompanhar uma variedade de doenças, tais como a oclusão da veia da retina, uveíte, e/ou diabetes. CME comumente ocorre após a cirurgia de catarata.

[393] Atualmente, o tratamento de CME inclui a administração de um aine (tais como bromfenaco (por exemplo, Bromday®)). O AINE pode ser coadministrado por via tópica ou por via intravítrea com um corticosteróide. Os casos graves e persistentes de CME são normalmente tratados por injeção intravítrea de corticosteróides, que é um procedimento invasivo e caro.

[394] DME ocorre quando os vasos sanguíneos na retina de pacientes com diabetes começam a vazar para a mácula, a parte do olho responsável pela visão central detalhada. Esses vazamentos tornam a mácula mais espessa e inchada, distorcendo progressivamente a visão aguda. Enquanto o inchaço pode não levar à cegueira, o efeito pode causar uma perda grave da visão central.

[395] Atualmente o tratamento de DME inclui injeções de Lucentis® (ranibizumabe) que são inconvenientes e invasivas. Outro tratamento de DME é a fotocoagulação com laser. A fotocoagulação com laser é um procedimento da retina em que é usado um laser para cauterizar os vasos sanguíneos com vazamentos ou para aplicar um padrão de queimaduras para reduzir o edema. Este procedimento tem efeitos colaterais indesejáveis, incluindo a perda parcial da visão periférica e noite.

[396] Devido às desvantagens descritas acima, existe uma necessidade de uma formulação melhorada para o tratamento e/ou prevenção de edema macular (por exemplo, o CME ou DME). As partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas, incluindo um AINE (por exemplo, bromfenaco de cálcio) são estáveis em um pH adequado para

administração tópica no olho e pode abordar os problemas descritos acima em relação aos métodos atuais de tratamento para o edema macular. (Ver, por exemplo, Exemplos 27-28).

[397] As partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser administradas no olho por uma variedade de vias, incluindo, sem limitação, por via oral em qualquer forma aceitável (por exemplo, comprimido, líquido, cápsula, pó, e outros semelhantes); topicamente, sob qualquer forma aceitável (por exemplo, emplastro, colírio, cremes, géis, nebulização, tampão dos pontos lacrimais, contato com eluição de fármaco, iontoforese, e pomadas); por injeção em qualquer forma aceitável (por exemplo, intravenosa, intraperitoneal, intramuscular, subcutânea, parentérica, e epidural); e por implante ou a utilização de reservatórios (por exemplo, bomba subcutânea, bomba intratecal, supositório, sistema de administração biodegradável, sistema de administração não biodegradável e outro implantado estendido ou dispositivo de liberação lenta ou formulação).

[398] Em parte porque a administração de partículas, composições e/ou formulações para dentro do olho através de injeções é invasiva (causando desconforto para o paciente e também pode levar a complicações que são ainda mais graves do que a doença a ser tratada) e doses orais frequentemente levam a baixa distribuição das partículas, composições e/ou formulações para dentro do olho, a administração tópica pode ser preferida em algumas modalidades. Os principais benefícios da administração tópica incluem caráter não invasivo, a ação localizada com reduzida exposição sistêmica, conforto relativo do paciente e facilidade de administração.

[399] A adesão é uma questão que decorre de uma ampla variedade de fatores, desde a dificuldade dos

pacientes em lembrar-se de tomar as gotas, a dificuldade em administrar fisicamente as gotas, de efeitos colaterais desagradáveis. Outras questões incluem rápida liberação de fármacos e exposição sistêmica.

[400] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, as partículas, as composições, e/ou as formulações podem ser administradas topicamente a um olho do sujeito, e um agente farmacêutico pode ser administrado a uma parte posterior do olho (por exemplo, a retina, coróide, vítreo e nervo óptico). As partículas, as composições, e/ou as formulações podem ser utilizadas para tratar, diagnosticar, prevenir ou administrar uma doença, tais como a degeneração macular relacionada com a idade, retinopatia diabética, oclusão venosa da retina, oclusão arterial da retina, edema macular, inflamação pós-operatória, uveíte, retinite, vitreorretinopatia proliferativa e glaucoma.

[401] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis na formação de imagens do olho. Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis no diagnóstico de uma condição ocular.

[402] Em algumas modalidades, a administração oftálmica de uma composição farmacêutica descrita aqui, inclui a administração de uma superfície ocular para as glândulas lacrimais ou sistema de drenagem lacrimal, para as pálpebras, para o segmento anterior do olho, para o segmento posterior do olho, e/ou para o espaço periocular. Em certas modalidades, uma composição farmacêutica aqui descrita pode ser administrada para córnea, íris/corpo ciliar, humor aquoso, humor vítreo, retina, coróide e/ou esclera. O efeito terapêutico de administração de uma composição farmacêutica aqui descrita pode ser melhorado em

comparação com o efeito de administrar de partículas que não são aqui identificadas como muco penetrante.

[403] Em algumas modalidades, o agente farmacêutico que é administrado no interior do olho pelas partículas, pelas composições, e/ou pelos métodos aqui descritos podem ser um corticosteróide. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é o etabonato de loteprednol. Em certas modalidades, o agente farmacêutico inclui um ou mais de hidrocortisona, cortisona, tixocortol, prednisolona, metilprednisolona, prednisona, triamcinolona, mometasona, amcinonida, budesonida, desonida, fluocinonida, fluocinolona, halcinonida, betametasona, dexametasona, fluocortolona, hidrocortisona, aclometasone, prednicarbato, clobetasona, clobetasol, fluprednideno, glicocorticóides, mineralocorticóides, aldosterona, desoxicorticosterona, fludrocortisona, halobetasol, diflorasona, desoximetasona, fluticasona, flurandrenolida, alclometasona, diflucortolona, flunisolido, e beclometasona.

[404] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis na administração de um corticosteróide, como descrito acima, no olho para o tratamento da inflamação do olho. Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos são úteis para a administração de um corticosteróide para o olho para o tratamento da degeneração macular, edema macular, outros distúrbios da retina, ou de outras condições aqui descritas.

[405] Em algumas modalidades, o agente farmacêutico que é administrado no olho pelas partículas, pelas composições e pelos métodos aqui descritos pode ser um fármaco anti-inflamatório não esteroideal (AINE). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um sal de metal divalente de bromofenaco (por exemplo, bromfenaco de

cálcio). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é o diclofenaco (por exemplo, o diclofenaco de ácido livre ou sal de metal divalente ou trivalente do mesmo). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é cetorolaco (por exemplo, ácido livre de cetorolaco ou sal de metal divalente ou trivalente do mesmo). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um salicilato (por exemplo, a aspirina (ácido acetilsalicílico), diflunisal, ou salsalato). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um derivado do ácido propiônico (por exemplo, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, cetoprofeno, dexcetoprofeno, flurbiprofeno, oxaprozina, e loxoprofeno). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um derivado do ácido acético (por exemplo, indometacina, sulindaco, etodolaco, cetorolaco, diclofenaco, e nabumetona). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um ácido enólico (oxicam) derivado (por exemplo, piroxicam, meloxicam, tenoxicam, droxicam, lornoxicam, e isoxicam). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um derivado do ácido fenâmico (fenamatos) (por exemplo, ácido mefenâmico, ácido meclofenâmico, ácido flufenâmico e ácido tolfenâmico). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um inibidor da ciclo-oxigenase (cox), tais como um inibidor da cox-1 ou cox-2 (por exemplo, bromofenaco de cálcio). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um inibidor de cox-2 inibidor seletivo (coxib) (por exemplo, celecoxibe, rofecoxibe, valdecoxibe, parecoxibe, lumiracoxibe, etoricoxibe, e firocoxibe). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é uma sulfonanilida (por exemplo, nimesulida). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é licofelone.

[406] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis na administração de um AINE, como descrito acima, no olho para

o tratamento da inflamação do olho ou outras condições aqui descritas. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico que é administrado no olho pelas partículas, pelas composições e pelos métodos aqui descritos pode ser um inibidor da angiogênese. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um inibidor de angiogênese de endógenos (por exemplo, VEGFR-1 (por exemplo, o pazopanibe (Votrient®), cediranibe (Recentin®), Tivozanibe (AV-951), axitinibe (Inlyta®), semaxanibe), HER2 (lapatinibe (Tykerb®, Tyverb®), linifanibe (ABT-869), MGCD-265, e KRN-633), VEGFR-2 (por exemplo, regorafenibe (BAY 73-4506), telatinibe (BAY 57-9352), vatalanibe (PTK787, PTK/ZK), MGCD-265, OSI-930, e KRN-633), NRP-1, angiopoietina 2, TSP-1, TSP-2, angiostatina, endostatina, vasostatina, calreticulina, fator plaquetário 4, TIMP, CDAI, Meth-1, Meth-2, IFN- α , IFN- β , IFN- γ , CXCL10, IL-4, IL-12, IL-18, protrombina (domínio kringle-2), fragmento de antitrombina III, prolactina, VEGI, SPARC, osteopontina, maspina, canstatina, uma proteína relacionada com proliferina, sorafenibe (Nexavar®)), e restina). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um inibidor de angiogênese exógeno (por exemplo, bevacizumabe, itraconazol, carboxiamidotriazol, TNP-470, CM101, IFN- α , IL-12, fator de plaquetas-4, suramina, SU5416, trombospondina, antagonista VEGFR, uma esteróide angiostático heparina +, um fator de angiogênese inibidora derivada de cartilagem, um inibidor de matriz metaloproteinase, angiostatina, endostatina, 2-metoxiestradiol, tecogalan, tetratiomolibdato, talidomida, trombospondina, prolactina, um $\alpha v\beta_3$ inibidor, linomida, e tasquinimode).

[407] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis para a

administração de um inibidor de angiogênese, como os descritos acima, no olho para o tratamento da degeneração macular, outros distúrbios da retina, ou outras condições aqui descritas. Em algumas modalidades, o agente farmacêutico que é administrado no interior do olho pelas partículas, pelas composições e pelos métodos aqui descritos podem ser um análogo de prostaglandina. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é o latanoprost, travoprost, unoprostone, ou bimatoprost.

[408] Em algumas modalidades, o agente farmacêutico em uma partícula, uma composição e/ou uma formulação descrita aqui é um inibidor RTK. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é sorafenibe. Por exemplo, como descrito em maiores detalhes nos Exemplos 21, 25, e 29, a administração das partículas de sorafenibe que incluíram certos agentes de alteração de superfície, aqui descritos, resultou em níveis significativamente mais elevados de sorafenibe em vários tecidos oculares (por exemplo, tecidos na parte de trás do olho) em coelhos, em comparação com uma dose equivalente de partículas de sorafenibe que não incluem um agente de alteração de superfície adequado.

[409] Em certas modalidades, o agente farmacêutico em uma partícula, uma composição e/ou formulação aqui descrita é linifanibe. Por exemplo, como descrito em maiores detalhes no Exemplo 29, a administração de MPPs contendo linifanibe reforçou a exposição de linifanibe na parte de trás do olho de coelhos.

[410] Em certas modalidades, o agente farmacêutico em uma partícula, uma composição e/ou uma formulação descrita aqui é MGCD-265. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes no Exemplo 30, a administração de MPPs contendo MGCD-265 resultou em níveis

terapeuticamente relevantes de MGCD-265 na parte posterior do olho de coelhos.

[411] Em certas modalidades, o agente farmacêutico em uma partícula, uma composição e/ou uma formulação aqui descrita é o pazopanibe. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes no Exemplo 30, a administração de MPPs contendo o pazopanibe gerou níveis terapêuticamente relevantes de pazopanibe na parte de trás do olho de coelhos.

[412] Em certas modalidades, o agente farmacêutico em uma partícula, uma composição e/ou uma formulação aqui descrita é cediranibe. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes no Exemplo 31, uma única administração tópica de cediranibe-MPPs produziu níveis de cediranibe terapêuticamente relevantes na parte de trás do olho de coelhos durante 24 horas.

[413] Em certas modalidades, o agente farmacêutico em uma partícula, uma composição e/ou uma formulação aqui descrita é axitinibe. Por exemplo, tal como descrito em maiores detalhes nos Exemplos 32 e 33, uma única administração tópica de axitinibe-MPP resultou em níveis de axitinibe terapêuticamente relevantes na parte de trás do olho de coelhos durante 24 horas, e axitinibe-MPP reduziu o derrame vascular em um VEGF no coelho (receptor do fator de crescimento vascular endotelial) - modelo desafio.

[414] Os resultados descritos acima e aqui sugerem que as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser administradas por via tópica para alcançar e prolongar o efeito terapêutico no tratamento da AMD, outros distúrbios da retina, ou outras condições aqui descritas, em relação a certas formulações

comercializadas tais como as que devem ser injetadas no olho.

[415] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis na distribuição de um análogo de prostaglandina, como descrito acima, no olho para o tratamento de glaucoma ou de outras condições aqui descritas.

[416] Em algumas modalidades, o agente farmacêutico que é distribuído no olho pelas partículas, pelas composições e pelos métodos aqui descritos podem ser um beta bloqueador. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um beta bloqueador não seletivo (por exemplo, alprenolol, bucindolol, carteolol, carvedilol, labetalol, nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol, e eucommia casca). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um bloqueador do β_1 -seletivo (por exemplo, acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, celiprolol, esmolol, metoprolol, e nebivolol). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um bloqueador de β_2 -seletivo (por exemplo, butaxamina e ICI-118,551). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um bloqueador de β_3 -seletivo (por exemplo, SR 59230A).

[417] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis na distribuição de um beta bloqueador, como descrito acima, no olho para o tratamento de glaucoma ou de outras condições aqui descritas.

[418] Em certas modalidades, o agente farmacêutico que é administrado no olho pelas partículas, pelas composições e pelos métodos da presente invenção podem ser um inibidor da anidrase carbônica. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é a acetazolamida,

brinzolamida, dorzolamida, dorzolamida e timolol, ou metazolamida.

[419] Em certas modalidades, as partículas, as composições e os métodos aqui descritos são úteis na distribuição de um inibidor da anidrase carbônica, como os descritos acima, no olho para o tratamento de glaucoma ou de outras condições aqui descritas. Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem melhorar ou aumentar a biodisponibilidade ocular, definida como a área sob a curva (AUC) da concentração do fármaco no tecido ocular de interesse contra o tempo após a administração, de um agente farmacêutico que é administrado por via tópica a um olho de um sujeito em comparação com certas partículas, composições e/ou formulações existentes. Em algumas modalidades, a biodisponibilidade ocular do agente farmacêutico pode aumentar devido, pelo menos em parte, a um revestimento nas partículas de núcleo compreendendo o agente farmacêutico que torna as partículas de muco penetrante, em comparação com partículas do agente farmacêutico de tamanho similar como a partícula revestida em questão, mas que não inclui o revestimento.

[420] Em algumas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas aumentam a biodisponibilidade ocular de um agente farmacêutico por pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 150%, pelo menos cerca de 200%, em menos cerca de 5 vezes, pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos

cerca de 500 vezes, ou pelo menos cerca de 1000 vezes. Determinadas partículas, composições e/ou formulações aqui descritas aumentam a biodisponibilidade ocular de um agente farmacêutico sendo inferior a ou igual a cerca de 1000 vezes, inferior a ou igual a cerca de 500 vezes, inferior a ou igual a cerca de 100 vezes, inferior a ou igual a cerca de 50 vezes, inferior a ou igual a cerca de 20 vezes, inferior a ou igual a cerca de 10 vezes, inferior a ou igual a cerca de 5 vezes, inferior a ou igual a cerca de 200%, inferior a ou igual a cerca de 150%, inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 90%, inferior a ou igual a cerca de 80%, inferior a ou igual a cerca de 70%, inferior a ou igual a cerca de 60%, inferior a ou igual a cerca de 50%, inferior a ou igual a cerca de 40%, inferior a ou igual a cerca de 30%, inferior a ou igual a cerca de 20%, ou inferior a ou igual a cerca de 10%. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um aumento de pelo menos cerca de 10% e inferior a ou igual a cerca de 10 vezes). Outras faixas também são possíveis. Em alguns casos, a AUC de um agente farmacêutico aumenta em um tecido e/ou fluido na parte da frente do olho. Em outros casos, a AUC de um agente farmacêutico aumenta em um tecido e/ou fluido na parte posterior do olho.

[421] Em geral, um aumento da biodisponibilidade ocular pode ser calculado tomando a diferença na AUC medida em um tecido ocular de interesse (por exemplo, no humor aquoso) entre aqueles de uma composição de teste e uma composição de controle, e dividindo a diferença pela biodisponibilidade da composição de controle. Uma composição de teste pode incluir partículas que compreendem um agente farmacêutico, e as partículas podem ser caracterizadas como sendo partículas

muco penetrantes (por exemplo, tendo uma velocidade relativa de muco superior a cerca de 0,5, ou de outra outra velocidade relativa aqui descrita). Uma composição de controle pode incluir partículas compreendendo o mesmo agente farmacêutico que está presente na composição de teste, as partículas tendo um tamanho substancialmente similar, como os da composição de teste, mas que não são muco penetrante (por exemplo, tendo uma velocidade relativa no muco inferior a ou igual a cerca de 0,5, ou de outra outra velocidade relativa aqui descrita).

[422] A biodisponibilidade ocular de um agente farmacêutico pode ser medida em um modelo animal apropriado (por exemplo, em um modelo de coelho branco da Nova Zelândia). A concentração de um agente farmacêutico e, quando for o caso, do seu metabolito(s), em tecidos oculares adequados ou fluidos é medida como uma função do tempo após a administração.

[423] Outros métodos de medição da biodisponibilidade ocular de um agente farmacêutico são possíveis.

[424] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, a concentração de um agente farmacêutico em um tecido e/ou fluido ocular pode ser aumentada quando o agente farmacêutico é administrado (por exemplo, por administração por via tópica ao olho) utilizando as partículas, as composições, e/ou as formulações aqui descritas, comparado com quando o agente farmacêutico é administrado utilizando certas partículas, composições e/ou formulações existentes que contêm o mesmo agente farmacêutico (ou em comparação com a distribuição do mesmo agente farmacêutico (por exemplo, de tamanho semelhante) como a partícula revestida em questão, mas que não inclui o revestimento). Em certas modalidades, uma dose de

partículas, de composições e/ou de formulações é administrada seguida pela medição da concentração do agente farmacêutico em um tecido e/ou fluidos do olho. Para fins de comparação, a quantidade de agente farmacêutico incluído na dose administrada de partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser semelhantes ou substancialmente iguais à quantidade do agente farmacêutico incluído na dose administrada das partículas, composições e/ou formulações existentes. Em certas modalidades, a concentração do agente farmacêutico em um tecido e/ou fluido do olho é medida em um determinado momento posterior à administração ("tempo pós-dose") de uma dose de partículas, composições e/ou formulações aqui descritas ou das partículas, composições e/ou formulações existentes descritas. Em certas modalidades, o momento quando a concentração é medida é de cerca de 1 min, cerca de 10 minutos, cerca de 30 min, cerca de 1 h, cerca de 2 horas, cerca de 3 horas, cerca de 4 h, cerca de 5 horas, cerca de 6 h, cerca de 7 h, cerca de 8 horas, cerca de 9 h, cerca de 10 h, cerca de 11 h, cerca de 12 h, cerca de 18 h, cerca de 24 h, cerca de 36 h ou cerca de 48 h, pós-dose.

[425] Em algumas modalidades, a concentração do agente farmacêutico em um tecido e/ou fluido pode aumentar devido, pelo menos em parte, a um revestimento sobre partículas de núcleo compreendendo o agente farmacêutico que torna as partículas de muco penetrante, em comparação com partículas do mesmo agente farmacêutico (por exemplo, de tamanho semelhante) como a partícula revestida em questão, mas que não inclui o revestimento. Em algumas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas aumentam a concentração de um agente farmacêutico em um tecido e/ou fluidos por, pelo menos, cerca de 10%, pelo menos cerca de 20%, pelo menos

cerca de 30%, pelo menos cerca de 40%, pelo menos cerca de 50%, pelo menos cerca de 60%, pelo menos cerca de 70%, pelo menos cerca de 80%, pelo menos cerca de 90%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 300 %, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 500%, ou pelo menos cerca de 10 vezes, pelo menos cerca de 20 vezes, pelo menos cerca de 50 vezes, pelo menos cerca de 100 vezes, pelo menos cerca de 1000 vezes, pelo menos cerca de 10^4 vezes, pelo menos, cerca de 10^5 vezes, ou pelo menos cerca de 10^6 vezes. Em alguns casos, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas aumentam a concentração de um agente farmacêutico em um tecido e/ou fluido sendo inferior a ou igual a cerca de 10^6 vezes, inferior a ou igual a cerca de 10^5 vezes, inferior a ou igual a cerca de 10^4 vezes, 1000 vezes, inferior a ou igual a cerca de 100 vezes, inferior a ou igual a cerca de 10 vezes, inferior a ou igual a cerca de 500%, inferior a ou igual a cerca de 400%, inferior a ou igual a cerca de 300%, inferior a ou igual a cerca de 200%, inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 90%, inferior a ou igual a cerca de 80%, inferior a ou igual a cerca de 70%, inferior a ou igual a cerca de 60%, inferior a ou igual a cerca de 50%, inferior a ou igual a cerca de 40%, inferior a ou igual a cerca de 30%, inferior a ou igual a cerca de 20%, ou inferior a ou igual a cerca de 10%. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um aumento superior a ou igual a cerca de 10% e inferior a ou igual a cerca de 90%). Outras faixas também são possíveis. Em alguns casos, a concentração de um agente farmacêutico aumenta em um tecido e/ou fluido na parte da frente do olho. Em outros casos, a concentração de um agente farmacêutico aumenta em um tecido e/ou fluido na parte posterior do olho.

[426] A concentração ocular de um agente farmacêutico e, quando for o caso, do seu metabolito(s), em fluidos ou tecidos oculares apropriados pode ser medida como uma função do tempo *in vivo* utilizando um modelo animal adequado. Um método para determinar a concentração ocular de um agente farmacêutico envolve a dissecação do olho para isolar os tecidos de interesse (por exemplo, em um modelo animal comparável ao sujeito). A concentração do agente farmacêutico nos tecidos de interesse é então determinada por análise de HPLC ou LC/MS.

[427] Em certas modalidades, o período de tempo entre a administração das partículas aqui descritas e a obtenção de uma amostra para a medição da concentração ou a AUC é inferior a cerca de 1 hora, inferior a ou igual a cerca de 2 horas, inferior a ou igual a cerca de 3 horas, inferior a ou igual a cerca de 4 horas, inferior a ou igual a cerca de 6 horas, inferior a ou igual a cerca de 12 horas, inferior a ou igual a cerca de 36 horas, ou inferior a ou igual a cerca de 48 horas. Em certas modalidades, o período de tempo é pelo menos cerca de 1 hora, pelo menos cerca de 2 horas, pelo menos cerca de 3 horas, pelo menos cerca de 4 horas, pelo menos cerca de 6 horas, pelo menos cerca de 8 horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 36 horas, ou pelo menos cerca de 48 horas. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um período de tempo entre doses consecutivas de maior ou igual a cerca de 3 horas e inferior ou igual a cerca de 12 horas). Outras faixas também são possíveis.

[428] Outros métodos de medição da concentração de um agente farmacêutico em um olho de um sujeito ou um modelo animal também são possíveis. Em algumas modalidades, a concentração de um agente farmacêutico pode ser medida no olho do indivíduo, direta

ou indiretamente (por exemplo, tomando uma amostra de fluido, tais como o humor vítreo, a partir de um olho do sujeito).

[429] Em geral, um aumento na concentração de um agente farmacêutico em um local ocular pode ser calculado tomando a diferença em concentração medida entre aqueles de uma composição de teste e uma composição de controle, e dividindo a diferença pela concentração da composição de controle. Uma composição de teste pode incluir partículas que compreendem um agente farmacêutico, e as partículas podem ser caracterizadas como sendo partículas muco penetrantes (por exemplo, tendo uma velocidade relativa superior a cerca de 0,5, ou de outra velocidade relativa aqui descrita). Uma composição de controle pode incluir partículas compreendendo o mesmo agente farmacêutico que está presente na composição de teste, as partículas tendo um tamanho substancialmente semelhante como aquelas da composição de teste, mas que não são partículas muco penetrantes (por exemplo, tendo uma velocidade relativa inferior a cerca de 0,5, ou de outra velocidade relativa aqui descrita).

[430] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descrito, ou um seu componente, está presente numa quantidade suficiente para aumentar a biodisponibilidade e/ou concentração de um agente farmacêutico em um tecido ocular, em comparação com o agente farmacêutico administrado ao tecido ocular na ausência das partículas, das composições e das formulações aqui descritas, ou um componente das mesmas.

[431] O tecido ocular pode ser um tecido ocular aqui descrito, tal como um tecido anterior ocular (por exemplo, uma conjuntiva palpebral, uma conjuntiva

bulbar, ou uma córnea). O agente farmacêutico pode ser qualquer agente adequado, tal como aqui descrito, tal como um corticosteróide (por exemplo, etabonato de loteprednol), um inibidor de RTK (por exemplo, sorafenibe, linifanibe, MGCD-265, pazopanibe, cediranibe, e axitinibe), um AINE (por exemplo, bromfenaco de cálcio), ou um inibidor de cox (por exemplo, bromofenaco de cálcio). Em certas modalidades, o núcleo da partícula de uma formulação que compreende um agente farmacêutico está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a biodisponibilidade e/ou a concentração do agente farmacêutico em um tecido ocular. Em certas modalidades, o revestimento na partícula de núcleo de uma formulação que compreende um agente farmacêutico está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a biodisponibilidade e/ou a concentração do agente farmacêutico em um tecido ocular. Em certas modalidades, o revestimento na partícula do núcleo de uma formulação que compreende um agente farmacêutico está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a concentração do agente farmacêutico em um tecido ocular após pelo menos 10 minutos, pelo menos 20 minutos, pelo menos 30 minutos, pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas, pelo menos 3 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 6 horas, pelo menos 9 horas, pelo menos 12 horas, pelo menos 18 horas, ou pelo menos 24 horas após a administração da formulação para o tecido ocular. Em certas modalidades, o revestimento na partícula do núcleo de uma formulação compreendendo um agente farmacêutico está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a concentração do agente farmacêutico em um tecido ocular após um tempo inferior a ou igual a 24 horas, inferior a ou igual a 18 horas, inferior a ou igual a 12 horas, inferior a ou igual a 9 horas, inferior a ou igual a 6 horas, inferior a ou

igual a 4 horas, inferior a ou igual a 3 horas, inferior a ou igual a 2 horas, inferior a ou igual a 1 hora, inferior a ou igual a 30 minutos, inferior a ou igual a 20 minutos, ou inferior a ou igual a 10 minutos após a administração da formulação para o tecido ocular. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, a concentração do agente farmacêutico aumenta em um tempo após pelo menos 10 minutos e inferior a ou igual a 2 horas). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, o revestimento na partícula do núcleo de uma formulação compreendendo um agente farmacêutico está presente em uma quantidade suficiente para aumentar a concentração do agente farmacêutico em um tecido ocular após cerca de 30 minutos após a administração da formulação para o tecido ocular.

[432] Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, as partículas, as composições, e/ou as formulações aqui descritas podem ser administradas topicamente a um olho de um sujeito, em várias formas de doses. Por exemplo, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser administradas em uma única dose unitária ou elas podem ser repetidamente administradas em uma pluralidade de doses unitárias. Uma dose unitária é uma quantidade distinta das partículas, das composições e/ou das formulações aqui descritas, compreendendo uma quantidade predeterminada de um agente farmacêutico. Em algumas modalidades, menor número de doses (por exemplo, $1/2$, $1/3$, ou $1/4$ do número de doses) é necessário usando as partículas aqui descritas possuindo um revestimento de penetração no muco comparado com as partículas que não têm tal revestimento.

[433] A quantidade exata das partículas, das composições e/ou das formulações aqui descritas necessárias

para alcançar uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz irá variar de sujeito para sujeito, dependendo, por exemplo, das espécies, idade, e condição geral do sujeito, gravidade dos efeitos colaterais ou distúrbio, a identidade do composto particular, modo de administração, e outros semelhantes. As partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem ser administradas usando administrações repetidas onde existe um período de tempo entre as doses consecutivas. A administração repetida pode ser vantajosa porque pode permitir que o olho a ser exposto a uma quantidade terapêuticamente ou profilaticamente eficaz de um agente farmacêutico durante um período de tempo seja suficientemente longo para a condição ocular a ser tratada, evitada, ou administrada. Em certas modalidades, o período de tempo entre doses consecutivas é inferior a ou igual a cerca de 1 hora, inferior a ou igual a cerca de 2 horas, inferior a ou igual a cerca de 3 horas, inferior a ou igual a cerca de 4 horas, inferior a ou igual a cerca de 6 horas, inferior a ou iguais a cerca de 12 horas, inferior a ou igual a cerca de 36 horas, ou inferior a ou igual a cerca de 48 horas. Em certas modalidades, o período de tempo entre doses consecutivas é, pelo menos, cerca de 1 hora, pelo menos cerca de 2 horas, pelo menos cerca de 3 horas, pelo menos cerca de 4 horas, pelo menos cerca de 6 horas, pelo menos cerca de 12 horas, pelo menos cerca de 36 horas, ou pelo menos cerca de 48 horas. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um período de tempo entre doses consecutivas superior a ou igual a cerca de 3 horas e inferior a ou igual a cerca de 12 horas). Outras faixas também são possíveis.

[434] A administração das partículas, das composições e/ou das formulações aqui descritas em um

tecido ocular pode resultar em níveis de fármaco oftalmicamente eficazes no tecido ocular por um período de tempo prolongado após a administração (por exemplo, administração tópica ou administração por injeção direta). Um nível oftalmicamente eficaz de um fármaco refere-se a uma quantidade suficiente para provocar a resposta biológica desejada de um tecido ocular, ou seja, o tratamento de uma doença ocular. Como será apreciado pelos peritos nesta técnica, o nível oftalmicamente eficaz de um fármaco pode variar dependendo dos fatores, tais como a meta biológica desejada, a farmacocinética do fármaco, a doença ocular a ser tratada, o modo de administração, e a idade e saúde do sujeito. Em certas modalidades, o nível oftalmicamente eficaz de um fármaco é uma quantidade do fármaco sozinho ou em combinação com outras terapias, as quais proporcionam um benefício terapêutico no tratamento da doença ocular. O nível oftalmicamente eficaz de um fármaco pode englobar um nível que melhora a terapia global, reduz ou evita sintomas ou causas da doença ocular, ou aumenta a eficácia terapêutica de outro agente terapêutico.

[435] Em algumas modalidades, um nível de fármaco oftalmicamente eficaz pode ser medido, pelo menos em parte, pela concentração máxima ($C_{\text{máx}}$) do agente farmacêutico no tecido ocular após a administração. Em alguns casos, a entrega das partículas, composições e/ou formulações compreendendo um agente farmacêutico, tal como aqui descrito a um tecido ocular pode resultar em um $C_{\text{máx}}$ mais elevada do agente farmacêutico no tecido ocular após a administração, em comparação com as partículas, composições e as formulações comercializadas em doses semelhantes. Em certas modalidades, a $C_{\text{máx}}$ obtida a partir de uma administração de partículas, composições e/ou formulações

aqui descritas é, pelo menos cerca de 3%, pelo menos cerca de 10%, pelo menos cerca de 30%, pelo menos cerca de 100%, pelo menos cerca de 200%, pelo menos cerca de 300%, pelo menos cerca de 400%, pelo menos cerca de 500%, pelo menos cerca de 1000%, ou, pelo menos cerca de 3000%, superior a $C_{\text{máx}}$ obtida a partir de uma administração das partículas composições e/ou formulações comercializadas. Em certas modalidades, a $C_{\text{máx}}$ obtida a partir de uma administração das partículas, composições e/ou formulações aqui descritas é inferior a ou igual a cerca de 3000%, inferior a ou igual a cerca de 1000%, inferior a ou igual a cerca de 500%, inferior a ou igual a cerca de 400%, inferior a ou igual a cerca de 300%, inferior a ou igual a cerca de 200%, inferior a ou igual a cerca de 100%, inferior a ou igual a cerca de 30%, inferior a ou igual a cerca de 10%, ou inferior a ou igual a cerca de 3%, superior a $C_{\text{máx}}$ obtida a partir de uma administração de partículas, composições, e/ou formulações comercializadas. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um aumento na a $C_{\text{máx}}$ inferior a cerca de 30% e inferior a ou igual a cerca de 500%). Outras faixas também são possíveis.

[436] Em algumas modalidades, os níveis eficazes de fármaco oftalmicamente são medidos, pelo menos em parte por concentrações minimamente eficazes do fármaco, por exemplo, IC_{50} ou IC_{90} , tal como é conhecido na técnica.

[437] Em certas modalidades em que os níveis do fármaco oftalmicamente eficazes (ou a $C_{\text{máx}}$, IC_{50} ou IC_{90}) estão presentes no tecido ocular por um período prolongado de tempo depois da administração, o período de tempo prolongado após a administração pode variar de horas a dias. Em certas modalidades, o período de tempo prolongado após a administração é de pelo menos 1 hora, pelo menos 2 horas, pelo menos 4 horas, pelo menos 6 horas, pelo menos 9

horas, pelo menos 12 horas, pelo menos 1 dia, pelo menos 2 dias, pelo menos 3 dias, pelo menos 4 dias, pelo menos 5 dias, pelo menos 6 dias, ou pelo menos 1 semana. Em certas modalidades, o período de tempo prolongado após a administração, é inferior a ou igual a 1 semana, inferior a ou igual a 6 dias, inferior a ou igual a 5 dias, inferior a ou igual a 4 dias, inferior a ou igual a 3 dias, inferior a ou igual a 2 dias, inferior a ou igual a 1 dia, inferior a ou igual a 12 horas, inferior a ou igual a 9 horas, inferior a ou igual a 6 horas, inferior a ou igual a 4 horas, inferior a ou igual a 2 horas, inferior a ou igual a 1 hora. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, um período de tempo prolongado de pelo menos cerca de 4 horas e inferior a ou igual a cerca de 1 semana). Outras faixas também são possíveis.

[438] Em certas modalidades, as partículas, as composições e/ou as formulações aqui descritas podem estar em níveis de dosagem suficientes para administrar uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico a um olho de um sujeito para se obter um efeito terapêutico ou profilático desejado. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico que está administrado a um tecido do olho apropriado é, pelo menos cerca de 10^{-3} ng/g, pelo menos cerca de 10^{-2} ng/g, pelo menos cerca de 10^{-1} ng/g, pelo menos cerca de 10^1 ng/g, pelo menos cerca de 10^2 ng/g, pelo menos cerca de 10^3 ng/g, pelo menos cerca de 10^4 ng/g, pelo menos cerca de 10^4 ng/g, pelo menos cerca de 10^5 ng/g, ou, pelo menos cerca de 10^6 ng/g de peso do tecido. Em certas modalidades, uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico que é distribuído ao olho é inferior a ou igual a cerca de 10^6 ng/g, inferior a ou igual a cerca de 10^5 ng/g, inferior a ou igual a cerca de 10^4 ng/g, inferior a ou igual a cerca de 10^3 ng/g, ou inferior ou igual a

cerca de 10^2 ng/g, inferior ou igual a cerca de 10^1 ng/g, ou inferior a ou igual a cerca de 1 ng/g, inferior a ou igual a cerca de 10^{-1} ng/g, inferior a ou igual a cerca de 10^{-2} ng/g, ou inferior a ou igual a cerca de 10^{-3} ng/g em peso de tecido. As combinações das faixas acima referidas também são possíveis (por exemplo, uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico de pelo menos cerca de 10^{-2} ng/g e inferior a ou igual a cerca de 10^3 ng/g em peso de tecido). Outras faixas também são possíveis. Em certas modalidades, as partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem estar em níveis de dosagem suficientes para administrar uma quantidade eficaz de um agente farmacêutico para a parte de trás de um olho de um sujeito para se obter um efeito terapêutico ou profilático desejado.

[439] Será apreciado que as faixas de dose como aqui descritas fornecem uma orientação para a administração de partículas, composições e/ou formulações fornecidas para um adulto. A quantidade a ser administrada, por exemplo, uma criança ou um adolescente pode ser determinada por um médico ou perito na técnica e pode ser menor ou a mesma que a administrada a um adulto.

[440] As partículas, composições e/ou formulações aqui descritas podem ser administradas por via tópica por qualquer método, por exemplo, como por colírios, pós, pomadas ou cremes. Outras abordagens da administração tópica ou formas são também possíveis.

[441] Em certas modalidades, as composições e/ou formulações aqui descritas são embalados como suspensão de prateleira estável pronta pra usar. Formulações de colírio são tradicionalmente formulações líquidas (soluções ou suspensões) que podem ser embaladas em frascos conta gotas (que distribuem um volume da gota de líquido padrão) ou em conta gotas de uso individuais

(tipicamente utilizados para gotas livres de conservantes; usados uma vez e descartados). Estas formulações estão prontas para usar e podem ser autoadministradas. Em alguns casos, o frasco deve ser agitado antes da utilização para assegurar a homogeneidade da formulação, mas nenhuma outra preparação pode ser necessária. Este pode ser o método mais simples e mais conveniente de distribuição ocular. As composições e/ou formulações aqui descritas podem ser embaladas da mesma maneira como formulações de colírios para olhos tradicionais. Eles podem ser armazenados em suspensão e podem reter as características que permitem evitar a adesão das partículas ao muco.

[442] O agente farmacêutico pode ser um daqueles agentes farmacêuticos aqui descritos. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um AINE, um inibidor de RTK, um inibidor de cox, um corticosteróide, um inibidor da angiogênese, um análogo de prostaglandina, um beta bloqueador, ou um inibidor da anidrase carbônica. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é o etabonato de loteprednol. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é sorafenibe. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é linifanibe. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é MGCD-265. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é o pazopanibe. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é cediranibe. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é axitinibe. Em certas modalidades, o agente farmacêutico é um sal de metal divalente de bromofenaco (por exemplo, bromfenaco de cálcio). Em certas modalidades, o agente farmacêutico é bromofenaco de berílio, bromfenaco de magnésio, bromfenaco de estrôncio, bromfenac de bário ou bromfenaco de zinco, ou bromofenaco de cobre (II). Outros agentes farmacêuticos são também possíveis.

[443] Em um conjunto de modalidades, uma composição farmacêutica adequada para administração a um olho é fornecida. A composição farmacêutica compreende uma pluralidade de partículas revestidas compreendendo uma partícula de núcleo compreendendo ou formada de A) um agente farmacêutico ou um sal deste, em que A) o agente farmacêutico ou sal do mesmo constitui pelo menos cerca de 80% em peso da partícula de núcleo, e um revestimento compreendendo ou formado por um ou mais B) agentes de alteração de superfície em torno da partícula do núcleo. O um ou mais agentes de alteração de superfície está presente sobre a superfície externa da partícula de núcleo em C) uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm². O um ou mais agentes de superfície de alteração de superfície está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso. A pluralidade das partículas revestidas têm uma dimensão média menor em corte transversal de inferior a cerca de 1 micron. A composição farmacêutica também inclui um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis. Métodos de utilização e administração de tais composições farmacêuticas para o olho são também fornecidos.

[444] Em algumas modalidades, A) um agente farmacêutico ou um sal do mesmo pode ser selecionado a partir de: A1), um corticosteróide, A2) um agonista de receptores de glucocorticóides (SEGRAs), A3) um inibidor de RTK, A4) um AINE, A5) um inibidor de mTOR, A6) um inibidor da calcineurina, A7) um prostanóide, A8) um inibidor de rho quinase, A9) uma riboflavina, A10) um inibidor de Cox-2, A11) um inibidor de angiogênese, A12) um análogo de prostaglandina, A13) um beta bloqueador, A14) um inibidor da anidrase carbônica, A15) um anti-histamínico, A16) um estabilizador de mastócitos, A17) um imunossupressor, A18)

um alfa bloqueador, A19) um antibiótico, e suas combinações.

[445] Em algumas modalidades, B) um agente de alteração da superfície pode ser selecionado a partir de: B1) um copolímero em tribloco composto por um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco (por exemplo, certos poloxâmeros), B2) um polímero sintético contendo grupos de hidroxila pendent na estrutura do polímero, o polímero tem um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior a ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é pelo menos cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado (por exemplo, poli(álcool vinílico), um poli(acetato de vinil) parcialmente hidrolisado ou um copolímero de álcool vinílico e acetato de vinil), B3) um polissorbato, B4) um tensoativo octilfenol etoxilado, B5) um hidroxiestearato de polioxietileno, B6) um derivado de óleo de rícino de polioxietileno, B7) um alquil aril álcool de poliéter, B8) um succinato de polietileno glicol, B9) um éter de alquil de polioxietileno, e suas combinações.

[446] Em certas modalidades, A1) um corticosteróide pode ser selecionado a partir de: A1a) etabonato de loteprednol, A1b) dexametasona, A1c) triamcinolona, A1d) flucinolide, A1e) prednisolona, A1f) fluormetalona, A1g) difluprednato, A1h) fluticasona, e suas combinações.

[447] Em certas modalidades, A2) um agonista de receptores de glucocorticóides pode ser selecionado a partir de: A2a) mapracorat, A2b) rimexolona, e suas combinações.

[448] Em certas modalidades, A3) um inibidor RTK pode ser selecionado a partir de: A3a) sorafenibe, A3b) linifanibe, A3c) MGCD-265 (MethylGene), A3d) pazopanibe, A3e) cediranibe, A3F) axitinibe e suas combinações.

[449] Em certas modalidades, A4) um AINE pode ser selecionado a partir de: A4a) nepafanaco, A4b) bromofenaco (por exemplo, bromofenaco de cálcio), A4c) diclofenaco (por exemplo, o ácido livre de diclofenaco), A4d) cetorolaco (por exemplo, o ácido livre de cetorolaco), e suas combinações.

[450] Em certas modalidades, A5) um inibidor de mTOR pode ser selecionado a partir de: A5a) tacrolimus, A5b) sirolimus, e suas combinações.

[451] Em certas modalidades, A6) um inibidor da calcineurina pode ser selecionado a partir de: A6a) ciclosporina, A6b) voclosporina, e suas combinações.

[452] Em certas modalidades, A7) um prostanóide pode ser selecionado a partir de: A7a) latanoprost, A7b) bimatoprost, A7c) travoprost, e suas combinações.

[453] Em certas modalidades, A8) um inibidor de rho cinase pode ser selecionado a partir de: A8a) SNJ-1656, A8b) AR-12286, A8c) AR-13324, e suas combinações.

[454] Em certas modalidades, A10) um inibidor de Cox-2 pode ser selecionado a partir de: A10a) celecoxibe, A10b) valdecoxibe, e suas combinações.

[455] Em certas modalidades, B1) um copolímero em tribloco compreendendo um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 15% em peso do copolímero em tribloco, pode ser selecionado a partir de: B1a) um poloxâmero, B1b)

Pluronic F127, B1c) Pluronic P123, B1d) Pluronic P103, B1e) Pluronic P105, B1f) Pluronic F108, e suas combinações.

[456] Em certas modalidades, B2) um polímero sintético contendo grupos hidroxila pendentes na estrutura do polímero, o polímero tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior a ou igual a cerca de 1000 kDa, em que o polímero é inferior a cerca de 30% hidrolisado e inferior a cerca de 95% hidrolisado, pode ser selecionado a partir de: B2a) um álcool polivinílico, B2b) PVA 13K87, B2c) PVA 31K98, B2d) PVA 31K87, B2e) PVA 9K80, B2f) PVA 2K75, B2g) PVA 57K87, B2h) PVA85K87, B2i) PVA105K80, B2j) PVA130K87, e suas combinações.

[457] Em certas modalidades, B3) um polissorbato pode ser selecionado a partir de: B3a) Tween 20, B3b) Tween 80, e suas combinações.

[458] Em certas modalidades, B4) um tensoativo de etoxilato de octilfenol pode ser: B4a) Triton X100.

[459] Em certas modalidades, B5) um hidroxiestearato de polioxietileno pode ser: B5a) Solutol HS 15.

[460] Em certas modalidades, B6) um derivado de óleo de rícino de polioxietileno pode ser selecionado a partir de: B6a) Cremophor EL, B6b) Cremophor RH 40, e suas combinações.

[461] Em certas modalidades, B7) um alquil aril álcool de poliéter pode ser: B7a) Tyloxapol.

[462] Em certas modalidades, B8) um polietileno glicol succinato pode ser: B8a) Vitamina E-TPGS.

[463] Em certas modalidades, B9) um alquil éter de polioxietileno pode ser selecionado a partir de:

B9a) Brij 35, B9b) Brij 98, B9c) Brij S100, e suas combinações.

[464] Em certas modalidades, C) a densidade de um ou mais agentes de alteração da superfície presentes na superfície externa da partícula do núcleo pode ser selecionada a partir de: C1) uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm², C2) uma densidade de pelo menos 0,05 moléculas/nm², C3) uma densidade de pelo menos 0,1 moléculas/nm², C4) uma densidade de pelo menos 0,15 moléculas/nm², C5) ou uma densidade de pelo menos 0,2 moléculas/nm².

[465] Deve ser apreciado que qualquer combinação dos aqui divulgados A) agente farmacêutico ou um sal do mesmo (por exemplo, A1-A19 e espécies dos mesmos aqui identificadas), B) um agente de alteração superfície (por exemplo, B1-B9 e espécies do mesmo aqui identificado), e/ou C) densidade de um ou mais agentes de alteração superfície presentes na superfície externa da partícula de núcleo (por exemplo, C1-C5), podem estar presentes em uma composição e/da formulação aqui descrita. Além disso, tais combinações podem estar presentes em conjunto com os parâmetros aqui descritos, tais como as faixas particulares ou valores de % em peso do agente de alteração de superfície, de tamanho médio ou menor dimensão de corte transversal das partículas revestidas, pH, espessura do revestimento, PDI, tipos de veículos e diluentes, etc.

[466] Em algumas modalidades, a combinação de um agente farmacêutico A) ou um sal deste, e B) um agente de alteração de superfície na composição farmacêutica pode ser selecionado a partir de: A1, B1 (isto é, A1 e B1); A1, B2; A1, B3; A1, B4; A1, B5; A1, B6; A1, B7; A1, B8; A1, B9; A2, B1; A2, B2; A2, B3; A2, B4; A2, B5; A2, B6; A2, B7; A2, B8; A2, B9; A3, B1; A3, B2; A3, B3; A3, B4; A3, B5; A3, B6;

A3, B7; A3, B8; A3, B9; A4, B1; A4, B2; A4, B3; A4, B4; A4, B5; A4, B6; A4, B7; A4, B8; A4, B9; A5, B1; A5, B2; A5, B3; A5, B4; A5, B5; A5, B6; A5, B7; A5, B8; A5, B9; A6, B1; A6, B2; A6, B3; A6, B4; A6, B5; A6, B6; A6, B7; A6, B8; A6, B9; A7, B1; A7, B2; A7, B3; A7, B4; A7, B5; A7, B6; A7, B7; A7, B8; A7, B9; A8, B1; A8, B2; A8, B3; A8, B4; A8, B5; A8, B6; A8, B7; A8, B8; A8, B9; A9, B1; A9, B2; A9, B3; A9, B4; A9, B5; A9, B6; A9, B7; A9, B8; A9, B9; A10, B1; A10, B2; A10, B3; A10, B4; A10, B5; A10, B6; A10, B7; A10, B8; A10, B9; A11, B1; A11, B2; A11, B3; A11, B4; A11, B5; A11, B6; A11, B7; A11, B8; A11, B9; A12, B1; A12, B2; A12, B3; A12, B4; A12, B5; A12, B6; A12, B7; A12, B8; A12, B9; A13, B1; A13, B2; A13, B3; A13, B4; A13, B5; A13, B6; A13, B7; A13, B8; A13, B9; A14, B1; A14, B2; A14, B3; A14, B4; A14, B5; A14, B6; A14, B7; A14, B8; A14, B9; A15, B1; A15, B2; A15, B3; A15, B4; A15, B5; A15, B6; A15, B7; A15, B8; A15, B9; A16, B1; A16, B2; A16, B3; A16, B4; A16, B5; A16, B6; A16, B7; A16, B8; A16, B9; A17, B1; A17, B2; A17, B3; A17, B4; A17, B5; A17, B6; A17, B7; A17, B8; A17, B9; A18, B1; A18, B2; A18, B3; A18, B4; A18, B5; A18, B6; A18, B7; A18, B8; A18, B9; A19, B1; A19, B2; A19, B3; A19, B4; A19, B5; A19, B6; A19, B7; A19, B8; A19, B9; e suas combinações.

[467] Em algumas modalidades, a combinação de A) agente farmacêutico ou um sal do mesmo e B) um agente de alteração de superfície na composição farmacêutica pode ser selecionado a partir de: A1, B1a; A1, B1b; A1, B1c; A1, B1d; A1, B1e; A1, B1f; A1, B2a; A1, B2b; A1, B2c; A1, B2d; A1, B2e; A1, B2f; A1, B2g; A1, B2h; A1, B2i; A1, B2j; A1, B3a; A1, B3b; A1, B4a; A1, B5a; A1, B6a; A1, B6b; A1, B7a; A1, B8a; A1, B9a; A1, B9b; A1, B9c; A2, B1a; A2, B1b; A2, B1c; A2, B1d; A2, B1e; A2, B1f; A2, B2a; A2, B2b; A2, B2c; A2, B2d; A2, B2e; A2, B2f; A2, B2g; A2, B2h; A2, B2i; A2, B2j; A2, B3a; A2, B3b; A2, B4a; A2, B5a; A2, B6a; A2, B6b;

A2, B7a; A2, B8a; A2, B9a; A2, B9b; A2, B9c; A3, B1a; A3, B1b; A3, B1c; A3, B1d; A3, B1e; A3, B1f; A3, B2a; A3, B2b; A3, B2c; A3, B2d; A3, B2e; A3, B2f; A3, B2g; A3, B2h; A3, B2i; A3, B2j; A3, B3a; A3, B3b; A3, B4a; A3, B5a; A3, B6a; A3, B6b; A3, B7a; A3, B8a; A3, B9a; A3, B9b; A3, B9c; A4, B1a; A4, B1b; A4, B1c; A4, B1d; A4, B1e; A4, B1f; A4, B2a; A4, B2b; A4, B2c; A4, B2d; A4, B2e; A4, B2f; A4, B2g; A4, B2h; A4, B2i; A4, B2j; A4, B3a; A4, B3b; A4, B4a; A4, B5a; A4, B6a; A4, B6b; A4, B7a; A4, B8a; A4, B9a; A4, B9b; A4, B9c; A5, B1a; A5, B1b; A5, B1c; A5, B1d; A5, B1e; A5, B1f; A5, B2a; A5, B2b; A5, B2c; A5, B2d; A5, B2e; A5, B2f; A5, B2g; A5, B2h; A5, B2i; A5, B2j; A5, B3a; A5, B3b; A5, B4a; A5, B5a; A5, B6a; A5, B6b; A5, B7a; A5, B8a; A5, B9a; A5, B9b; A5, B9c; A6, B1a; A6, B1b; A6, B1c; A6, B1d; A6, B1e; A6, B1f; A6, B2a; A6, B2b; A6, B2c; A6, B2d; A6, B2e; A6, B2f; A6, B2g; A6, B2h; A6, B2i; A6, B2j; A6, B3a; A6, B3b; A6, B4a; A6, B5a; A6, B6a; A6, B6b; A6, B7a; A6, B8a; A6, B9a; A6, B9b; A6, B9c; A7, B1a; A7, B1b; A7, B1c; A7, B1d; A7, B1e; A7, B1f; A7, B2a; A7, B2b; A7, B2c; A7, B2d; A7, B2e; A7, B2f; A7, B2g; A7, B2h; A7, B2i; A7, B2j; A7, B3a; A7, B3b; A7, B4a; A7, B5a; A7, B6a; A7, B6b; A7, B7a; A7, B8a; A7, B9a; A7, B9b; A7, B9c; A8, B1a; A8, B1b; A8, B1c; A8, B1d; A8, B1e; A8, B1f; A8, B2a; A8, B2b; A8, B2c; A8, B2d; A8, B2e; A8, B2f; A8, B2g; A8, B2h; A8, B2i; A8, B2j; A8, B3a; A8, B3b; A8, B4a; A8, B5a; A8, B6a; A8, B6b; A8, B7a; A8, B8a; A8, B9a; A8, B9b; A8, B9c; A9, B1a; A9, B1b; A9, B1c; A9, B1d; A9, B1e; A9, B1f; A9, B2a; A9, B2b; A9, B2c; A9, B2d; A9, B2e; A9, B2f; A9, B2g; A9, B2h; A9, B2i; A9, B2j; A9, B3a; A9, B3b; A9, B4a; A9, B5a; A9, B6a; A9, B6b; A9, B7a; A9, B8a; A9, B9a; A9, B9b; A9, B9c; A10, B1a; A10, B1b; A10, B1c; A10, B1d; A10, B1e; A10, B1f; A10, B2a; A10, B2b; A10, B2c; A10, B2d; A10, B2e; A10, B2f; A10, B2g; A10, B2h; A10, B2i; A10, B2j; A10, B3a; A10, B3b; A10, B4a;

A10, B5a; A10, B6a; A10, B6b; A10, B7a; A10, B8a; A10, B9a;
 A10, B9b; A10, B9c; A11, B1a; A11, B1b; A11, B1c; A11, B1d;
 A11, B1e; A11, B1f; A11, B2a; A11, B2b; A11, B2c; A11, B2d;
 A11, B2e; A11, B2f; A11, B2g; A11, B2h; A11, B2i; A11, B2j;
 A11, B3a; A11, B3b; A11, B4a; A11, B5a; A11, B6a; A11, B6b;
 A11, B7a; A11, B8a; A11, B9a; A11, B9b; A11, B9c; A12, B1a;
 A12, B1b; A12, B1c; A12, B1d; A12, B1e; A12, B1f; A12,
 B2a; A12, B2b; A12, B2c; A12, B2d; A12, B2e; A12, B2f; A12,
 B2g; A12, B2h; A12, B2i; A12, B2j; A12, B3a; A12, B3b; A12,
 B4a; A12, B5a; A12, B6a; A12, B6b; A12, B7a; A12, B8a; A12,
 B9a; A12, B9b; A12, B9c; A13, B1a; A13, B1b; A13, B1c; A13,
 B1d; A13, B1e; A13, B1f; A13, B2a; A13, B2b; A13, B2c; A13,
 B2d; A13, B2e; A13, B2f; A13, B2g; A13, B2h; A13, B2i; A13,
 B2j; A13, B3a; A13, B3b; A13, B4a; A13, B5a; A13, B6a; A13,
 B6b; A13, B7a; A13, B8a; A13, B9a; A13, B9b; A13, B9c; A14,
 B1a; A14, B1b; A14, B1c; A14, B1d; A14, B1e; A14, B1f; A14,
 B2a; A14, B2b; A14, B2c; A14, B2d; A14, B2e; A14, B2f; A14,
 B2g; A14, B2h; A14, B2i; A14, B2j; A14, B3a; A14, B3b; A14,
 B4a; A14, B5a; A14, B6a; A14, B6b; A14, B7a; A14, B8a; A14,
 B9a; A14, B9b; A14, B9c; A15, B1a; A15, B1b; A15, B1c; A15,
 B1d; A15, B1e; A15, B1f; A15, B2a; A15, B2b; A15, B2c; A15,
 B2d; A15, B2e; A15, B2f; A15, B2g; A15, B2h; A15, B2i; A15,
 B2j; A15, B3a; A15, B3b; A15, B4a; A15, B5a; A15, B6a; A15,
 B6b; A15, B7a; A15, B8a; A15, B9a; A15, B9b; A15, B9c; A16,
 B1a; A16, B1b; A16, B1c; A16, B1d; A16, B1e; A16, B1f; A16,
 B2a; A16, B2b; A16, B2c; A16, B2d; A16, B2e; A16, B2f; A16,
 B2g; A16, B2h; A16, B2i; A16, B2j; A16, B3a; A16, B3b; A16,
 B4a; A16, B5a; A16, B6a; A16, B6b; A16, B7a; A16, B8a; A16,
 B9a; A16, B9b; A16, B9c; A17, B1a; A17, B1b; A17, B1c; A17,
 B1d; A17, B1e; A17, B1f; A17, B2a; A17, B2b; A17, B2c; A17,
 B2d; A17, B2e; A17, B2f; A17, B2g; A17, B2h; A17, B2i; A17,
 B2j; A17, B3a; A17, B3b; A17, B4a; A17, B5a; A17, B6a; A17,
 B6b; A17, B7a; A17, B8a; A17, B9a; A17, B9b; A17, B9c; A18,

B1a; A18, B1b; A18, B1c; A18, B1d; A18, B1e; A18, B1f; A18, B2a; A18, B2b; A18, B2c; A18, B2d; A18, B2e; A18, B2f; A18, B2g; A18, B2h; A18, B2i; A18, B2j; A18, B3a; A18, B3b; A18, B4a; A18, B5a; A18, B6a; A18, B6b; A18, B7a; A18, B8a; A18, B9a; A18, B9b; A18, B9c; A19, B1a; A19, B1b; A19, B1c; A19, B1d; A19, B1e; A19, B1f; A19, B2a; A19, B2b; A19, B2c; A19, B2d; A19, B2e; A19, B2f; A19, B2g; A19, B2h; A19, B2i; A19, B2j; A19, B3a; A19, B3b; A19, B4a; A19, B5a; A19, B6a; A19, B6b; A19, B7a; A19, B8a; A19, B9a; A19, B9b; A19, B9c; e suas combinações.

[468] Em algumas modalidades, a combinação de A) agente farmacêutico ou um sal deste, e B) um agente de alteração de superfície na composição farmacêutica pode ser selecionado a partir de: A1a, B1; A1b, B1; A1e, B1; A1d, B1; A1e, B1; A1f, B1, A1g, B1; A1h, B1; A2a, B1; A2b, B1; A3a, B1; A3b, B1; A3c, B1; A3d, B1; A3e, B1, A3f, B1; A4a, B1; A4b, B1; A4c, B1; A4d, B1; A5a, B1; A5b, B1; A6a, B1; A6b, B1; A7a, B1; A7b, B1; A7c, B1; A8a, B1; A8b, B1; A8c, B1; A10a, B1; A10b, B1; A1a, B2; A1b, B2; A1e, B2; A1d, B2; A1e, B2; A1f, B2, A1g, B2; A1h, B2; A2a, B2; A2b, B2; A3a, B2; A3b, B2; A3c, B2; A3d, B2; A3e, B2, A3f, B2; A4a, B2; A4b, B2; A4c, B2; A4d, B2; A5a, B2; A5b, B2; A6a, B2; A6b, B2; A7a, B2; A7b, B2; A7c, B2; A8a, B2; A8b, B2; A8c, B2; A10a, B2; A10b, B2; A1a, B3; A1b, B3; A1e, B3; A1d, B3; A1e, B3; A1f, B3, A1g, B3; A1h, B3; A2a, B3; A2b, B3; A3a, B3; A3b, B3; A3c, B3; A3d, B3; A3e, B3, A3f, B3; A4a, B3; A4b, B3; A4c, B3; A4d, B3; A5a, B3; A5b, B3; A6a, B3; A6b, B3; A7a, B3; A7b, B3; A7c, B3; A8a, B3; A8b, B3; A8c, B3; A10a, B3; A10b, B3; A1a, B4; A1b, B4; A1e, B4; A1d, B4; A1e, B4; A1f, B4, A1g, B4; A1h, B4; A2a, B4; A2b, B4; A3a, B4; A3b, B4; A3c, B4; A3d, B4; A3e, B4, A3f, B4; A4a, B4; A4b, B4; A4c, B4; A4d, B4; A5a, B4; A5b, B4; A6a, B4; A6b, B4; A7a, B4; A7b, B4; A7c, B4; A8a, B4; A8b, B4; A8c, B4;

A10a, B4; A10b, B4; A1a, B5; A1b, B5; A1e, B5; A1d, B5; A1e, B5; A1f, B5, A1g, B5; A1h, B5; A2a, B5; A2b, B5; A3a, B5; A3b, B5; A3c, B5; A3d, B5; A3e, B5, A3f, B5; A4a, B5; A4b, B5; A4c, B5; A4d, B5; A5a, B5; A5b, B5; A6a, B5; A6b, B5; A7a, B5; A7b, B5; A7c, B5; A8a, B5; A8b, B5; A8c, B5; A10a, B5; A10b, B5; A1a, B6; A1b, B6; A1e, B6; A1d, B6; A1e, B6; A1f, B6, A1g, B6; A1h, B6; A2a, B6; A2b, B6; A3a, B6; A3b, B6; A3c, B6; A3d, B6; A3e, B6, A3f, B6; A4a, B6; A4b, B6; A4c, B6; A4d, B6; A5a, B6; A5b, B6; A6a, B6; A6b, B6; A7a, B6; A7b, B6; A7c, B6; A8a, B6; A8b, B6; A8c, B6; A10a, B6; A10b, B6; A1a, B7; A1b, B7; A1e, B7; A1d, B7; A1e, B7; A1f, B7, A1g, B7; A1h, B7; A2a, B7; A2b, B7; A3a, B7; A3b, B7; A3c, B7; A3d, B7; A3e, B7, A3f, B7; A4a, B7; A4b, B7; A4c, B7; A4d, B7; A5a, B7; A5b, B7; A6a, B7; A6b, B7; A7a, B7; A7b, B7; A7c, B7; A8a, B7; A8b, B7; A8c, B7; A10a, B7; A10b, B7; A1a, B8; A1b, B8; A1e, B8; A1d, B8; A1e, B8; A1f, B8, A1g, B8; A1h, B8; A2a, B8; A2b, B8; A3a, B8; A3b, B8; A3c, B8; A3d, B8; A3e, B8, A3f, B8; A4a, B8; A4b, B8; A4c, B8; A4d, B8; A5a, B8; A5b, B8; A6a, B8; A6b, B8; A7a, B8; A7b, B8; A7c, B8; A8a, B8; A8b, B8; A8c, B8; A10a, B8; A10b, B8; A1a, B9; A1b, B9; A1e, B9; A1d, B9; A1e, B9; A1f, B9, A1g, B9; A1h, B9; A2a, B9; A2b, B9; A3a, B9; A3b, B9; A3c, B9; A3d, B9; A3e, B9, A3f, B9; A4a, B9; A4b, B9; A4c, B9; A4d, B9; A5a, B9; A5b, B9; A6a, B9; A6b, B9; A7a, B9; A7b, B9; A7c, B9; A8a, B9; A8b, B9; A8c, B9; A10a, B9; A10b, B9; e suas combinações.

[469] Em algumas modalidades, a combinação de A) agente farmacêutico ou um sal do mesmo, e B) um agente de alteração de superfície na composição farmacêutica pode ser selecionado a partir de: A1a, B1a; A1a, B1b; A1a, B1c; A1a, B1d; A1a, B1e; A1a, B1f; A1a, B2a; A1a, B2b; A1a, B2c; A1a, B2d; A1a, B2e; A1a, B2f; A1a, B2g; A1a, B2h; A1a, B2i; A1a, B2j; A1a, B3a; A1a, B3b; A1a, B4a; A1a, B5a; A1a, B6a;

A1a, B6b; A1a, B7a; A1a, B8a; A1a, B9a; A1a, B9b; A1a, B9c;
 A1b, B1a; A1b, B1b; A1b, B1c; A1b, B1d; A1b, B1e; A1b, B1f;
 A1b, B2a; A1b, B2b; A1b, B2c; A1b, B2d; A1b, B2e; A1b, B2f;
 A1b, B2g; A1b, B2h; A1b, B2i; A1b, B2j; A1b, B3a; A1b, B3b;
 A1b, B4a; A1b, B5a; A1b, B6a; A1b, B6b; A1b, B7a; A1b, B8a;
 A1b, B9a; A1b, B9b; A1b, B9c; A1e, B1a; A1e, B1b; A1e, B1c;
 A1e, B1d; A1e, B1e; A1e, B1f; A1e, B2a; A1e, B2b; A1e, B2c;
 A1e, B2d; A1e, B2e; A1e, B2f; A1e, B2g; A1e, B2h; A1e, B2i;
 A1e, B2j; A1e, B3a; A1e, B3b; A1e, B4a; A1e, B5a; A1e, B6a;
 A1e, B6b; A1e, B7a; A1e, B8a; A1e, B9a; A1e, B9b; A1e, B9c;
 A1d, B1a; A1d, B1b; A1d, B1c; A1d, B1d; A1d, B1e; A1d, B1f;
 A1d, B2a; A1d, B2b; A1d, B2c; A1d, B2d; A1d, B2e; A1d, B2f;
 A1d, B2g; A1d, B2h; A1d, B2i; A1d, B2j; A1d, B3a; A1d, B3b;
 A1d, B4a; A1d, B5a; A1d, B6a; A1d, B6b; A1d, B7a; A1d, B8a;
 A1d, B9a; A1d, B9b; A1d, B9c; A1e, B1a; A1e, B1b; A1e, B1c;
 A1e, B1d; A1e, B1e; A1e, B1f; A1e, B2a; A1e, B2b; A1e, B2c;
 A1e, B2d; A1e, B2e; A1e, B2f; A1e, B2g; A1e, B2h; A1e, B2i;
 A1e, B2j; A1e, B3a; A1e, B3b; A1e, B4a; A1e, B5a; A1e, B6a;
 A1e, B6b; A1e, B7a; A1e, B8a; A1e, B9a; A1e, B9b; A1e, B9c;
 A1f, B1a; A1f, B1b; A1f, B1c; A1f, B1d; A1f, B1e; A1f, B1f;
 A1f, B2a; A1f, B2b; A1f, B2c; A1f, B2d; A1f, B2e; A1f, B2f;
 A1f, B2g; A1f, B2h; A1f, B2i; A1f, B2j; A1f, B3a; A1f, B3b;
 A1f, B4a; A1f, B5a; A1f, B6a; A1f, B6b; A1f, B7a; A1f, B8a;
 A1f, B9a; A1f, B9b; A1f, B9c; A1g, B1a; A1g, B1b; A1g, B1c;
 A1g, B1d; A1g, B1e; A1g, B1f; A1g, B2a; A1g, B2b; A1g, B2c;
 A1g, B2d; A1g, B2e; A1g, B2f; A1g, B2g; A1g, B2h; A1g, B2i;
 A1g, B2j; A1g, B3a; A1g, B3b; A1g, B4a; A1g, B5a; A1g, B6a;
 A1g, B6b; A1g, B7a; A1g, B8a; A1g, B9a; A1g, B9b; A1g, B9c;
 A1h, B1a; A1h, B1b; A1h, B1c; A1h, B1d; A1h, B1e; A1h, B1f;
 A1h, B2a; A1h, B2b; A1h, B2c; A1h, B2d; A1h, B2e; A1h, B2f;
 A1h, B2g; A1h, B2h; A1h, B2i; A1h, B2j; A1h, B3a; A1h, B3b;
 A1h, B4a; A1h, B5a; A1h, B6a; A1h, B6b; A1h, B7a; A1h, B8a;
 A1h, B9a; A1h, B9b; A1h, B9c; A2a, B1a; A2a, B1b; A2a, B1c;

A2a, B1d; A2a, B1e; A2a, B1f; A2a, B2a; A2a, B2b; A2a, B2c;
 A2a, B2d; A2a, B2e; A2a, B2f; A2a, B2g; A2a, B2h; A2a, B2i;
 A2a, B2j; A2a, B3a; A2a, B3b; A2a, B4a; A2a, B5a; A2a, B6a;
 A2a, B6b; A2a, B7a; A2a, B8a; A2a, B9a; A2a, B9b; A2a, B9c;
 A2b, B1a; A2b, B1b; A2b, B1c; A2b, B1d; A2b, B1e; A2b, B1f;
 A2b, B2a; A2b, B2b; A2b, B2c; A2b, B2d; A2b, B2e; A2b, B2f;
 A2b, B2g; A2b, B2h; A2b, B2i; A2b, B2j; A2b, B3a; A2b, B3b;
 A2b, B4a; A2b, B5a; A2b, B6a; A2b, B6b; A2b, B7a; A2b, B8a;
 A2b, B9a; A2b, B9b; A2b, B9c; A3a, B1a; A3a, B1b; A3a, B1c;
 A3a, B1d; A3a, B1e; A3a, B1f; A3a, B2a; A3a, B2b; A3a, B2c;
 A3a, B2d; A3a, B2e; A3a, B2f; A3a, B2g; A3a, B2h; A3a, B2i;
 A3a, B2j; A3a, B3a; A3a, B3b; A3a, B4a; A3a, B5a; A3a, B6a;
 A3a, B6b; A3a, B7a; A3a, B8a; A3a, B9a; A3a, B9b; A3a, B9c;
 A3b, B1a; A3b, B1b; A3b, B1c; A3b, B1d; A3b, B1e; A3b, B1f;
 A3b, B2a; A3b, B2b; A3b, B2c; A3b, B2d; A3b, B2e; A3b, B2f;
 A3b, B2g; A3b, B2h; A3b, B2i; A3b, B2j; A3b, B3a; A3b, B3b;
 A3b, B4a; A3b, B5a; A3b, B6a; A3b, B6b; A3b, B7a; A3b, B8a;
 A3b, B9a; A3b, B9b; A3b, B9c; A3c, B1a; A3c, B1b; A3c, B1c;
 A3c, B1d; A3c, B1e; A3c, B1f; A3c, B2a; A3c, B2b; A3c, B2c;
 A3c, B2d; A3c, B2e; A3c, B2f; A3c, B2g; A3c, B2h; A3c, B2i;
 A3c, B2j; A3c, B3a; A3c, B3b; A3c, B4a; A3c, B5a; A3c, B6a;
 A3c, B6b; A3c, B7a; A3c, B8a; A3c, B9a; A3c, B9b; A3c, B9c;
 A3d, B1a; A3d, B1b; A3d, B1c; A3d, B1d; A3d, B1e; A3d, B1f;
 A3d, B2a; A3d, B2b; A3d, B2c; A3d, B2d; A3d, B2e; A3d, B2f;
 A3d, B2g; A3d, B2h; A3d, B2i; A3d, B2j; A3d, B3a; A3d, B3b;
 A3d, B4a; A3d, B5a; A3d, B6a; A3d, B6b; A3d, B7a; A3d, B8a;
 A3d, B9a; A3d, B9b; A3d, B9c; A3e, B1a; A3e, B1b; A3e, B1c;
 A3e, B1d; A3e, B1e; A3e, B1f; A3e, B2a; A3e, B2b; A3e, B2c;
 A3e, B2d; A3e, B2e; A3e, B2f; A3e, B2g; A3e, B2h; A3e, B2i;
 A3e, B2j; A3e, B3a; A3e, B3b; A3e, B4a; A3e, B5a; A3e, B6a;
 A3e, B6b; A3e, B7a; A3e, B8a; A3e, B9a; A3e, B9b; A3e, B9c;
 A3f, B1a; A3f, B1b; A3f, B1c; A3f, B1d; A3f, B1e; A3f, B1f;
 A3f, B2a; A3f, B2b; A3f, B2c; A3f, B2d; A3f, B2e; A3f, B2f;

A3f, B2g; A3f, B2h; A3f, B2i; A3f, B2j; A3f, B3a; A3f, B3b;
 A3f, B4a; A3f, B5a; A3f, B6a; A3f, B6b; A3f, B7a; A3f, B8a;
 A3f, B9a; A3f, B9b; A3f, B9c; A4a, B1a; A4a, B1b; A4a, B1c;
 A4a, B1d; A4a, B1e; A4a, B1f; A4a, B2a; A4a, B2b; A4a, B2c;
 A4a, B2d; A4a, B2e; A4a, B2f; A4a, B2g; A4a, B2h; A4a, B2i;
 A4a, B2j; A4a, B3a; A4a, B3b; A4a, B4a; A4a, B5a; A4a, B6a;
 A4a, B6b; A4a, B7a; A4a, B8a; A4a, B9a; A4a, B9b; A4a, B9c;
 A4b, B1a; A4b, B1b; A4b, B1c; A4b, B1d; A4b, B1e; A4b, B1f;
 A4b, B2a; A4b, B2b; A4b, B2c; A4b, B2d; A4b, B2e; A4b, B2f;
 A4b, B2g; A4b, B2h; A4b, B2i; A4b, B2j; A4b, B3a; A4b, B3b;
 A4b, B4a; A4b, B5a; A4b, B6a; A4b, B6b; A4b, B7a; A4b, B8a;
 A4b, B9a; A4b, B9b; A4b, B9c; A4c, B1a; A4c, B1b; A4c, B1c;
 A4c, B1d; A4c, B1e; A4c, B1f; A4c, B2a; A4c, B2b; A4c, B2c;
 A4c, B2d; A4c, B2e; A4c, B2f; A4c, B2g; A4c, B2h; A4c, B2i;
 A4c, B2j; A4c, B3a; A4c, B3b; A4c, B4a; A4c, B5a; A4c, B6a;
 A4c, B6b; A4c, B7a; A4c, B8a; A4c, B9a; A4c, B9b; A4c, B9c;
 A4d, B1a; A4d, B1b; A4d, B1c; A4d, B1d; A4d, B1e; A4d, B1f;
 A4d, B2a; A4d, B2b; A4d, B2c; A4d, B2d; A4d, B2e; A4d, B2f;
 A4d, B2g; A4d, B2h; A4d, B2i; A4d, B2j; A4d, B3a; A4d, B3b;
 A4d, B4a; A4d, B5a; A4d, B6a; A4d, B6b; A4d, B7a; A4d, B8a;
 A4d, B9a; A4d, B9b; A4d, B9c; A5a, B1a; A5a, B1b; A5a, B1c;
 A5a, B1d; A5a, B1e; A5a, B1f; A5a, B2a; A5a, B2b; A5a, B2c;
 A5a, B2d; A5a, B2e; A5a, B2f; A5a, B2g; A5a, B2h; A5a, B2i;
 A5a, B2j; A5a, B3a; A5a, B3b; A5a, B4a; A5a, B5a; A5a, B6a;
 A5a, B6b; A5a, B7a; A5a, B8a; A5a, B9a; A5a, B9b; A5a, B9c;
 A5b, B1a; A5b, B1b; A5b, B1c; A5b, B1d; A5b, B1e; A5b, B1f;
 A5b, B2a; A5b, B2b; A5b, B2c; A5b, B2d; A5b, B2e; A5b, B2f;
 A5b, B2g; A5b, B2h; A5b, B2i; A5b, B2j; A5b, B3a; A5b, B3b;
 A5b, B4a; A5b, B5a; A5b, B6a; A5b, B6b; A5b, B7a; A5b, B8a;
 A5b, B9a; A5b, B9b; A5b, B9c; A6a, B1a; A6a, B1b; A6a, B1c;
 A6a, B1d; A6a, B1e; A6a, B1f; A6a, B2a; A6a, B2b; A6a, B2c;
 A6a, B2d; A6a, B2e; A6a, B2f; A6a, B2g; A6a, B2h; A6a, B2i;
 A6a, B2j; A6a, B3a; A6a, B3b; A6a, B4a; A6a, B5a; A6a, B6a;

A6a, B6b; A6a, B7a; A6a, B8a; A6a, B9a; A6a, B9b; A6a, B9c;
 A6b, B1a; A6b, B1b; A6b, B1c; A6b, B1d; A6b, B1e; A6b, B1f;
 A6b, B2a; A6b, B2b; A6b, B2c; A6b, B2d; A6b, B2e; A6b, B2f;
 A6b, B2g; A6b, B2h; A6b, B2i; A6b, B2j; A6b, B3a; A6b, B3b;
 A6b, B4a; A6b, B5a; A6b, B6a; A6b, B6b; A6b, B7a; A6b, B8a;
 A6b, B9a; A6b, B9b; A6b, B9c; A7a, B1a; A7a, B1b; A7a, B1c;
 A7a, B1d; A7a, B1e; A7a, B1f; A7a, B2a; A7a, B2b; A7a, B2c;
 A7a, B2d; A7a, B2e; A7a, B2f; A7a, B2g; A7a, B2h; A7a, B2i;
 A7a, B2j; A7a, B3a; A7a, B3b; A7a, B4a; A7a, B5a; A7a, B6a;
 A7a, B6b; A7a, B7a; A7a, B8a; A7a, B9a; A7a, B9b; A7a, B9c;
 A7b, B1a; A7b, B1b; A7b, B1c; A7b, B1d; A7b, B1e; A7b, B1f;
 A7b, B2a; A7b, B2b; A7b, B2c; A7b, B2d; A7b, B2e; A7b, B2f;
 A7b, B2g; A7b, B2h; A7b, B2i; A7b, B2j; A7b, B3a; A7b, B3b;
 A7b, B4a; A7b, B5a; A7b, B6a; A7b, B6b; A7b, B7a; A7b, B8a;
 A7b, B9a; A7b, B9b; A7b, B9c; A7c, B1a; A7c, B1b; A7c, B1c;
 A7c, B1d; A7c, B1e; A7c, B1f; A7c, B2a; A7c, B2b; A7c, B2c;
 A7c, B2d; A7c, B2e; A7c, B2f; A7c, B2g; A7c, B2h; A7c, B2i;
 A7c, B2j; A7c, B3a; A7c, B3b; A7c, B4a; A7c, B5a; A7c, B6a;
 A7c, B6b; A7c, B7a; A7c, B8a; A7c, B9a; A7c, B9b; A7c, B9c;
 A8a, B1a; A8a, B1b; A8a, B1c; A8a, B1d; A8a, B1e; A8a, B1f;
 A8a, B2a; A8a, B2b; A8a, B2c; A8a, B2d; A8a, B2e; A8a, B2f;
 A8a, B2g; A8a, B2h; A8a, B2i; A8a, B2j; A8a, B3a; A8a, B3b;
 A8a, B4a; A8a, B5a; A8a, B6a; A8a, B6b; A8a, B7a; A8a, B8a;
 A8a, B9a; A8a, B9b; A8a, B9c; A8b, B1a; A8b, B1b; A8b, B1c;
 A8b, B1d; A8b, B1e; A8b, B1f; A8b, B2a; A8b, B2b; A8b, B2c;
 A8b, B2d; A8b, B2e; A8b, B2f; A8b, B2g; A8b, B2h; A8b, B2i;
 A8b, B2j; A8b, B3a; A8b, B3b; A8b, B4a; A8b, B5a; A8b, B6a;
 A8b, B6b; A8b, B7a; A8b, B8a; A8b, B9a; A8b, B9b; A8b, B9c;
 A8c, B1a; A8c, B1b; A8c, B1c; A8c, B1d; A8c, B1e; A8c, B1f;
 A8c, B2a; A8c, B2b; A8c, B2c; A8c, B2d; A8c, B2e; A8c, B2f;
 A8c, B2g; A8c, B2h; A8c, B2i; A8c, B2j; A8c, B3a; A8c, B3b;
 A8c, B4a; A8c, B5a; A8c, B6a; A8c, B6b; A8c, B7a; A8c, B8a;
 A8c, B9a; A8c, B9b; A8c, B9c; A10a, B1a; A10a, B1b; A10a,

B1c; A10a, B1d; A10a, B1e; A10a, B1f; A10a, B2a; A10a, B2b; A10a, B2c; A10a, B2d; A10a, B2e; A10a, B2f; A10a, B2g; A10a, B2h; A10a, B2i; A10a, B2j; A10a, B3a; A10a, B3b; A10a, B4a; A10a, B5a; A10a, B6a; A10a, B6b; A10a, B7a; A10a, B8a; A10a, B9a; A10a, B9b; A10a, B9c; A10b, B1a; A10b, B1b; A10b, B1c; A10b, B1d; A10b, B1e; A10b, B1f; A10b, B2a; A10b, B2b; A10b, B2c; A10b, B2d; A10b, B2e; A10b, B2f; A10b, B2g; A10b, B2h; A10b, B2i; A10b, B2j; A10b, B3a; A10b, B3b; A10b, B4a; A10b, B5a; A10b, B6a; A10b, B6b; A10b, B7a; A10b, B8a; A10b, B9a; A10b, B9b; A10b, B9c; e suas combinações.

[470] Em algumas modalidades, a combinação de A) um agente farmacêutico ou de um seu sal, B) agente de alteração de superfície na composição farmacêutica, e C) a densidade de um ou mais dos agentes de alteração de superfície está presente sobre a superfície externa da partícula de núcleo, pode ser selecionado a partir de: A1, B1, C1; A1, B1, C2; A1, B1, C3; A1, B1, C4; A1, B1, C5; A1, B2, C1; A1, B2, C2; A1, B2, C3; A1, B2, C4; A1, B2, C5; A1, B3, C1; A1, B3, C2; A1, B3, C3; A1, B3, C4; A1, B3, C5; A1, B4, C1; A1, B4, C2; A1, B4, C3; A1, B4, C4; A1, B4, C5; A1, B5, C1; A1, B5, C2; A1, B5, C3; A1, B5, C4; A1, B5, C5; A1, B6, C1; A1, B6, C2; A1, B6, C3; A1, B6, C4; A1, B6, C5; A1, B7, C1; A1, B7, C2; A1, B7, C3; A1, B7, C4; A1, B7, C5; A1, B8, C1; A1, B8, C2; A1, B8, C3; A1, B8, C4; A1, B8, C5; A1, B9, C1; A1, B9, C2; A1, B9, C3; A1, B9, C4; A1, B9, C5; A2, B1, C1; A2, B1, C2; A2, B1, C3; A2, B1, C4; A2, B1, C5; A2, B2, C1; A2, B2, C2; A2, B2, C3; A2, B2, C4; A2, B2, C5; A2, B3, C1; A2, B3, C2; A2, B3, C3; A2, B3, C4; A2, B3, C5; A2, B4, C1; A2, B4, C2; A2, B4, C3; A2, B4, C4; A2, B4, C5; A2, B5, C1; A2, B5, C2; A2, B5, C3; A2, B5, C4; A2, B5, C5; A2, B6, C1; A2, B6, C2; A2, B6, C3; A2, B6, C4; A2, B6, C5; A2, B7, C1; A2, B7, C2; A2, B7, C3; A2, B7, C4; A2, B7, C5; A2

B8, C1; A2, B8, C2; A2, B8, C3; A2, B8, C4; A2, B8, C5; A2
 B9, C1; A2, B9, C2; A2, B9, C3; A2, B9, C4; A2, B9, C5; A3,
 B1, C1; A3, B1, C2; A3, B1, C3; A3, B1, C4; A3, B1, C5; A3,
 B2, C1; A3, B2, C2; A3, B2, C3; A3, B2, C4; A3, B2, C5; A3,
 B3, C1; A3, B3, C2; A3, B3, C3; A3, B3, C4; A3, B3, C5; A3
 B4, C1; A3, B4, C2; A3, B4, C3; A3, B4, C4; A3, B4, C5; A3,
 B5, C1; A3, B5, C2; A3, B5, C3; A3, B5, C4; A3, B5, C5; A3,
 B6, C1; A3, B6, C2; A3, B6, C3; A3, B6, C4; A3, B6, C5; A3,
 B7, C1; A3, B7, C2; A3, B7, C3; A3, B7, C4; A3, B7, C5; A3
 B8, C1; A3, B8, C2; A3, B8, C3; A3, B8, C4; A3, B8, C5; A3,
 B9, C1; A3, B9, C2; A3, B9, C3; A3, B9, C4; A3, B9, C5; A4,
 B1, C1; A4, B1, C2; A4, B1, C3; A4, B1, C4; A4, B1, C5; A4,
 B2, C1; A4, B2, C2; A4, B2, C3; A4, B2, C4; A4, B2, C5; A4,
 B3, C1; A4, B3, C2; A4, B3, C3; A4, B3, C4; A4, B3, C5; A4
 B4, C1; A4, B4, C2; A4, B4, C3; A4, B4, C4; A4, B4, C5; A4,
 B5, C1; A4, B5, C2; A4, B5, C3; A4, B5, C4; A4, B5, C5; A4,
 B6, C1; A4, B6, C2; A4, B6, C3; A4, B6, C4; A4, B6, C5; A4,
 B7, C1; A4, B7, C2; A4, B7, C3; A4, B7, C4; A4, B7, C5; A4
 B8, C1; A4, B8, C2; A4, B8, C3; A4, B8, C4; A4, B8, C5; A4,
 B9, C1; A4, B9, C2; A4, B9, C3; A4, B9, C4; A4, B9, C5; A5,
 B1, C1; A5, B1, C2; A5, B1, C3; A5, B1, C4; A5, B1, C5; A5,
 B2, C1; A5, B2, C2; A5, B2, C3; A5, B2, C4; A5, B2, C5; A5,
 B3, C1; A5, B3, C2; A5, B3, C3; A5, B3, C4; A5, B3, C5; A5,
 B4, C1; A5, B4, C2; A5, B4, C3; A5, B4, C4; A5, B4, C5; A5,
 B5, C1; A5, B5, C2; A5, B5, C3; A5, B5, C4; A5, B5, C5; A5,
 B6, C1; A5, B6, C2; A5, B6, C3; A5, B6, C4; A5, B6, C5; A5,
 B7, C1; A5, B7, C2; A5, B7, C3; A5, B7, C4; A5, B7, C5; A5,
 B8, C1; A5, B8, C2; A5, B8, C3; A5, B8, C4; A5, B8, C5; A5,
 B9, C1; A5, B9, C2; A5, B9, C3; A5, B9, C4; A5, B9, C5; A6,
 B1, C1; A6, B1, C2; A6, B1, C3; A6, B1, C4; A6, B1, C5; A6,
 B2, C1; A6, B2, C2; A6, B2, C3; A6, B2, C4; A6, B2, C5; A6,
 B3, C1; A6, B3, C2; A6, B3, C3; A6, B3, C4; A6, B3, C5; A6,
 B4, C1; A6, B4, C2; A6, B4, C3; A6, B4, C4; A6, B4, C5; A6,

B5, C1; A6, B5, C2; A6, B5, C3; A6, B5, C4; A6, B5, C5; A6, B6, C1; A6, B6, C2; A6, B6, C3; A6, B6, C4; A6, B6, C5; A6, B7, C1; A6, B7, C2; A6, B7, C3; A6, B7, C4; A6, B7, C5; A6, B8, C1; A6, B8, C2; A6, B8, C3; A6, B8, C4; A6, B8, C5; A6, B9, C1; A6, B9, C2; A6, B9, C3; A6, B9, C4; A6, B9, C5; A7, B1, C1; A7, B1, C2; A7, B1, C3; A7, B1, C4; A7, B1, C5; A7, B2, C1; A7, B2, C2; A7, B2, C3; A7, B2, C4; A7, B2, C5; A7, B3, C1; A7, B3, C2; A7, B3, C3; A7, B3, C4; A7, B3, C5; A7, B4, C1; A7, B4, C2; A7, B4, C3; A7, B4, C4; A7, B4, C5; A7, B5, C1; A7, B5, C2; A7, B5, C3; A7, B5, C4; A7, B5, C5; A7, B6, C1; A7, B6, C2; A7, B6, C3; A7, B6, C4; A7, B6, C5; A7, B7, C1; A7, B7, C2; A7, B7, C3; A7, B7, C4; A7, B7, C5; A7, B8, C1; A7, B8, C2; A7, B8, C3; A7, B8, C4; A7, B8, C5; A7, B9, C1; A7, B9, C2; A7, B9, C3; A7, B9, C4; A7, B9, C5; A8, B1, C1; A8, B, C2; A8, B1, C3; A8, B1, C4; A8, B1, C5; A8, B2, C1; A8, B2, C2; A8, B2, C3; A8, B2, C4; A8, B2, C5; A8, B3, C1; A8, B3, C2; A8, B3, C3; A8, B3, C4; A8, B3, C5; A8, B4, C1; A8, B4, C2; A8, B4, C3; A8, B4, C4; A8, B4, C5; A8, B5, C1; A8, B5, C2; A8, B5, C3; A8, B5, C4; A8, B5, C5; A8, B6, C1; A8, B6, C2; A8, B6, C3; A8, B6, C4; A8, B6, C5; A8, B7, C1; A8, B7, C2; A8, B7, C3; A8, B7, C4; A8, B7, C5; A8, B8, C1; A8, B8, C2; A8, B8, C3; A8, B8, C4; A8, B8, C5; A8, B9, C1; A8, B9, C2; A8, B9, C3; A8, B9, C4; A8, B9, C5; A9, B1, C1; A9, B1, C2; A9, B1, C3; A9, B1, C4; A9, B1, C5; A9, B2, C1; A9, B2, C2; A9, B2, C3; A9, B2, C4; A9, B2, C5; A9, B3, C1; A9, B3, C2; A9, B3, C3; A9, B3, C4; A9, B3, C5; A9, B4, C1; A9, B4, C2; A9, B4, C3; A9, B4, C4; A9, B4, C5; A9, B5, C1; A9, B5, C2; A9, B5, C3; A9, B5, C4; A9, B5, C5; A9, B6, C1; A9, B6, C2; A9, B6, C3; A9, B6, C4; A9, B6, C5; A9, B7, C1; A9, B7, C2; A9, B7, C3; A9, B7, C4; A9, B7, C5; A9, B8, C1; A9, B8, C2; A9, B8, C3; A9, B8, C4; A9, B8, C5; A9, B9, C1; A9, B9, C2; A9, B9, C3; A9, B9, C4; A9, B9, C5; A10, B1, C1; A10, B1, C2; A10, B1, C3; A10, B1, C4 A10, B1,

C5; A10, B2, C1; A10, B2, C2; A10, B2, C3; A10, B2, C4;
 A10, B2, C5; A10, B3, C1; A10, B3, C2; A10, B3, C3; A10,
 B3, C4; A10, B3, C5; A10, B4, C1; A10, B4, C2; A10, B4, C3;
 A10, B4, C4; A10, B4, C5; A10, B5, C1; A10, B5, C2; A10,
 B5, C3; A10, B5, C4; A10, B5, C5: A10, B6, C1: A10, B6, C2;
 A10, B6, C3: A10, B6, C4: A10, B6, C5: A10, B7, C1; A10,
 B7, C2; A10, B7, C3; A10, B7, C4; A10, B7, C5; A10, B8, C1;
 A10, B8, C2; A10, B8, C3; A10, B8, C4; A10, B8, C5; A10,
 B9, C1; A10, B9, C2; A10, B9, C3; A10, B9, C4; A10, B9, C5;
 A11, B1, C1; A11, B1, C2; A11, B1, C3; A11, B1, C4; A11,
 B1, C5; A11, B2, C1; A11, B2, C2; A11, B2, C3; A11, B2, C4;
 A11, B2, C5; A11, B3, C1; A11, B3, C2; A11, B3, C3; A11,
 B3, C4; A11, B3, C5; A11, B4, C1; A11, B4, C2; A11, B4, C3;
 A11, B4, C4; A11; B4, C5; A11, B5, C1; A11, B5, C2; A11,
 B5, C3; A11, B5, C4; A11, B5, C5; A11; B6, C1; A11, B6, C2;
 A11, B6, C3; A11, B6, C4; A11, B6, C5; A11, B7, C1; A11,
 B7, C2; A11, B7, C3; A11, B7, C4; A11, B7, C5; A11, B8, C1;
 A11, B8, C2; A11, B8, C3; A11, B8, C4; A11, B8, C5; A11,
 B9, C1; A11, B9, C2; A11, B9, C3; A11, B9, C4; A11, B9, C5;
 A12, B1, C1; A12, B1, C2; A12, B1, C3; A12, B1, C4; A12,
 B1, C5; A12, B1, C1; A12, B1, C2; A12, B2, C3; A11, B2, C4;
 A11, B2, C5; A11, B3, C1; A11, B3, C2; A11, B3, C3; A11,
 B3, C4; A12, B3, C5; A12, B4, C1; A12, B4, C2; A12, B4, C3;
 A12, B4, C4; A12, B4, C5; A12, B5, C1; A12, B5, C2; A12,
 B5, C3; A12, B5; C4; A12, B5, C5; A12, B6, C1; A12, B6, C2;
 A12, B6, C3; A11, B6, C4; A11, B6, C5; A11, B7, C1; A11,
 B7, C2; A11, B7, C3; A11, B7, C4; A12, B7, C5: A12, B8, C1;
 A12, B8, C2; A12, B8, C3; A12, B8, C4; A12, B8, C5: A12,
 B9, C1; A12, B9, C2; A12, B9, C3; A12, B9, C4; A12, B9, C5;
 A13, B1, C1; A13, B1, C2; A13, B1, C3; A13, B1, C4; A13,
 B1, C5; A13, B2, C1; A13, B2, C2; A13, B2, C3; A13, B2, C4;
 A13, B2, C5; A13, B3, C1; A13, B3, C2; A13, B3, C3; A13,
 B3, C4; A13, B3, C5: A13, B4, C1; A13, B4, C2; A13, B4, C3;

A13, B4, C4; A13, B4, C5; A13, B5, C1; A13, B5, C2; A13, B5, C3; A13, B5, C4; A13, B5, C5; A13, B6, C1; A13, B6, C2; A13, B6, C3; A13, B6, C4; A13, B6, C5; A13, B7, C1; A13, B7, C2; A13, B7, C3; A13, B7, C4; A13, B7, C5; A13, B8, C1; A13, B8, C2; A13, B8, C3; A13, B8, C4; A13, B8, C5; A13, B9, C1; A13, B9, C2; A13, B9, C3; A13, B9, C4; A13, B9, C5; A14, B1, C1; A14, B1, C2; A14, B1, C3; A14, B1, C4; A14, B1, C5; A14, B2, C1; A14, B2, C2; A14, B2, C3; A14, B2, C4; A14, B2, C5; A14, B3, C1; A14, B3, C2; A14, B3, C3; A14, B3, C4; A14, B3, C5; A14, B4, C1; A14, B4, C2; A14, B4, C3; A14, B4, C4; A14, B4, C5; A14, B5, C1; A14, B5, C2; A14, B5, C3; A14, B5, C4; A14, B5, C5; A14, B6, C1; A14, B6, C2; A14, B6, C3; A14, B6, C4; A14, B6, C5; A14, B7, C1; A14, B7, C2; A14, B7, C3; A14, B7, C4; A14, B7, C5; A14, B8, C1; A14, B8, C2; A14, B8, C3; A14, B8, C4; A14, B8, C5; A14, B9, C1; A14, B9, C2; A14, B9, C3; A14, B9, C4; A14, B9, C5; A15, B1, C1; A15, B1, C2; A15, B1, C3; A15, B1, C4; A15, B1, C5; A15, B2, C1; A15, B2, C2; A15, B2, C3; A15, B2, C4; A15, B2, C5; A15, B3, C1; A15, B3, C2; A15, B3, C3; A15, B3, C4; A15, B3, C5; A15, B4, C1; A15, B4, C2; A15, B4, C3; A15, B4, C4; A15, B4, C5; A15, B5, C1; A15, B5, C2; A15, B5, C3; A15, B5, C4; A15, B5, C5; A15, B6, C1; A15, B6, C2; A15, B6, C3; A15, B6, C4; A15, B6, C5; A15, B7, C1; A15, B7, C2; A15, B7, C3; A15, B7, C4; A15, B7, C5; A15, B8, C1; A15, B8, C2; A15, B8, C3; A15, B8, C4; A15, B8, C5; A15, B9, C1; A15, B9, C2; A15, B9, C3; A15, B9, C4; A15, B9, C5; A16, B1, C1; A16, B1, C2; A16, B1, C3; A16, B1, C4; A16, B1, C5; A16, B2, C1; A16, B2, C2; A16, B2, C3; A16, B2, C4; A16, B2, C5; A16, B3, C1; A16, B3, C2; A16, B3, C3; A16, B3, C4; A16, B3, C5; A16, B4, C1; A16, B4, C2; A16, B4, C3; A16, B4, C4; A16, B4, C5; A16, B5, C1; A16, B5, C2; A16, B5, C3; A16, B5, C4; A16, B5, C5; A16, B6, C1; A16, B6, C2; A16, B6, C3; A16, B6, C4; A16, B6, C5; A16, B7, C1; A16,

B7, C2; A16, B7, C3; A16, B7, C4; A16, B7, C5; A16, B8, C1;
 A16, B8, C2; A16, B8, C3; A16, B8, C4; A16, B8, C5; A16,
 B9, C1; A16, B9, C2; A16, B9, C3; A16, B9, C4; A16, B9, C5;
 A17, B1, C1; A17, B1, C2; A17, B1, C3; A17, B1, C4; A17,
 B1, C5; A17, B2, C1; A17, B2, C2; A17, B2, C3; A17, B2, C4;
 A17, B2, C5; A17, B3, C1; A17, B3, C2; A17, B3, C3; A17,
 B3, C4; A17, B3, C5; A17, B4, C1; A17, B4, C2; A17, B4, C3;
 A17, B4, C4; A17, B4, C5; A17, B5, C1; A17, B5, C2; A17,
 B5, C3; A17, B5, C4; A17, B5, C5; A17, B6, C1; A17, B6, C2;
 A17, B6, C3; A17, B6, C4; A17, B6, C5; A17, B7, C1; A17,
 B7, C2; A17, B7, C3; A17, B7, C4; A17, B7, C5; A17, B8, C1;
 A17, B8, C2; A17, B8, C3; A17, B8, C4; A17, B8, C5; A17,
 B9, C1; A17, B9, C2; A17, B9, C3; A17, B9, C4; A17, B9, C5;
 A18, B1, C1; A18, B1, C2; A18, B1, C3; A18, B1, C4; A18,
 B1, C5; A18, B2, C1; A18, B2, C2; A18, B2, C3; A18, B2, C4;
 A18, B2, C5; A18, B3, C1; A18, B3, C2; A18, B3, C3; A18,
 B3, C4; A18, B3, C5; A18, B4, C1; A18, B4, C2; A18, B4, C3;
 A18, B4, C4; A18, B4, C5; A18, B5, C1; A18, B5, C2; A18,
 B5, C3; A18, B5, C4; A18, B5, C5; A18, B6, C1; A18, B6, C2;
 A18, B6, C3; A18, B6, C4; A18, B6, C5; A18, B7, C1; A18,
 B7, C2; A18, B7, C3; A18, B7, C4; A18, B7, C5; A18, B8, C1;
 A18, B8, C2; A18, B8, C3; A18, B8, C4; A18, B8, C5; A18,
 B9, C1; A18, B9, C2; A18, B9, C3; A18, B9, C4; A18, B9, C5;
 A19, B1, C1; A19, B1, C2; A19, B1, C3; A19, B1, C4; A19,
 B1, C5; A19, B2, C1; A19, B2, C2; A19, B2, C3; A19, B2, C4;
 A19, B2, C5; A19, B3, C1; A19, B3, C2; A19, B3, C3; A19,
 B3, C4; A19, B3, C5; A19, B4, C1; A19, B4, C2; A19, B4, C3;
 A19, B4, C4; A19, B4, C5; A19, B5, C1; A19, B5, C2; A19,
 B5, C3; A19, B5, C4; A19, B5, C5; A19, B6, C1; A19, B6, C2;
 A19, B6, C3; A19, B6, C4; A19, B6, C5; A19, B7, C1; A19,
 B7, C2; A19, B7, C3; A19, B7, C4; A19, B7, C5; A19, B8, C1;
 A19, B8, C2; A19, B8, C3; A19, B8, C4; A19, B8, C5; A19,

B9, C1; A19, B9, C2; A19, B9, C3; A19, B9, C4; A19, B9, C5; e suas combinações.

[471] Nas composições farmacêuticas acima descritas compreendendo a pluralidade de partículas revestidas possuindo uma combinação de características adequadas A) (por exemplo, A1-A19 e espécies aqui identificadas), em combinação com B) (por exemplo, B1-B9 e espécies identificadas nestes) e C) (por exemplo, C1-C5), em algumas modalidades da partícula revestida inclui uma partícula de núcleo que compreende ou é formada de um agente farmacêutico sólido ou um sal do mesmo, em que o agente ou sal tem uma solubilidade aquosa inferior a ou igual a cerca de 1 mg/mL em 25°C (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 0,1 mg/mL em 25°C) em qualquer ponto ao longo da faixa de pH, em que o agente farmacêutico ou sal do mesmo constitui pelo menos cerca de 80% em peso (por exemplo, pelo menos cerca de 90% em peso, pelo menos cerca de 95% em peso, pelo menos cerca de 99% em peso) da partícula do núcleo. O agente de alteração de superfície pode ser adsorvido na superfície da partícula do núcleo. As partículas revestidas podem ter uma velocidade relativa superior a 0,5 no muco. As partículas revestidas podem ter um tamanho médio de pelo menos cerca de 20 nm e inferior a ou igual a cerca de 1 µm (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 500 nm). A espessura do revestimento pode ser, por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 50 nm (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 30 nm, inferior a ou igual a cerca de 10 nm). A composição farmacêutica pode incluir um ou mais veículos, aditivos, e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis. Opcionalmente, o um ou mais veículos, aditivos, e/ou diluentes farmacêuticamente aceitáveis compreendem glicerina. Em algumas modalidades, a pluralidade de partículas revestidas está em solução (por

exemplo, uma solução aquosa) com um ou mais agentes de alteração superfície livres (por exemplo, agentes de alteração superfície que não estão ligados a uma partícula) na composição. O(s) agente(s) de alteração de superfície livre na solução e o agente de alteração superfície B) na superfície da partícula pode ser o mesmo agente(s) de alteração superfície e podem estar em equilíbrio um com o outro na composição. A quantidade total de agente de alteração de superfície presente na composição pode estar, por exemplo, entre cerca de 0,001% a cerca de 5% em peso (por exemplo, entre cerca de 0,01% a cerca de 5% em peso, ou entre cerca de 0,1% a cerca de 5 % em peso). Em algumas modalidades, o PDI da composição é inferior a ou igual a cerca de 0,5 (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 0,3, ou inferior a ou igual a cerca de 0,2), e opcionalmente, superior a ou igual a cerca de 0,1. Em algumas modalidades, a composição farmacêutica compreende um ou mais produtos de degradação do agente farmacêutico, e a concentração de cada produto de degradação na composição é inferior a ou igual a cerca de 1% em peso em relação ao peso do agente farmacêutico. Métodos de utilização e/ou a administração de tais composições em um paciente ou sujeito (por exemplo, ao olho, ao muco, ou a uma membrana mucosa) também são fornecidos.

[472] Em um determinado conjunto de modalidades que envolvem as composições farmacêuticas acima descritas, o agente de alteração superfície B) é ou compreende um copolímero em tribloco composto por um bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - configuração do bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos cerca de 3 kDa, os blocos hidrofílicos constituem pelo menos cerca de 30% em peso do tribloco, em que os blocos hidrofílicos compreendem ou são

poli(óxido de etileno) tendo um peso molecular de pelo menos cerca de 2 kDa, em que os blocos hidrofóbicos está associado com a superfície da partícula de núcleo (por exemplo, por adsorção), e em que o bloco hidrofílico está presente na superfície da partícula revestida e torna a partícula revestida hidrofílica.

[473] Em algumas das modalidades acima descritas, em que o B) agente de alteração superfície é um poloxâmero, o poloxâmero é selecionado a partir de Pluronic® P123, Pluronic® P103, Pluronic® P105, Pluronic® F127, e suas combinações. Em algumas modalidades, o poloxâmero não é Pluronic F68® ou Pluronic F108®.

[474] Em outro conjunto de modalidades particular, envolvendo as composições farmacêuticas acima descritas, o agente de alteração superfície B) é ou compreende um polímero sintético possuindo grupos pendentes de hidroxila na estrutura do polímero. O polímero tem um peso molecular de pelo menos cerca de 1 kDa e inferior a ou igual a cerca de 1000 kDa (por exemplo, inferior a ou igual a cerca de 200 kDa), e pode ser pelo menos cerca de 30% hidrolisado (por exemplo, pelo menos cerca de 70% hidrolisado) e inferior a ou igual a cerca de 98% hidrolisado (por exemplo, inferior a cerca de 95% hidrolisado). O polímero sintético pode ser, por exemplo, poli(álcool vinílico), um poli(acetato de vinil) parcialmente hidrolisado ou um copolímero de álcool vinílico e acetato de vinil. (Em certas modalidades, o polímero é um PVA que é inferior a ou igual a cerca de 98% hidrolisado e tem um peso molecular inferior a ou igual a cerca de 75 kDa, ou um PVA que é inferior a cerca de 95% hidrolisado.) O agente de alteração superfície pode ser adsorvido na superfície da partícula de núcleo.

[475] Em algumas das modalidades acima descritas, em que o B) o agente de alteração superfície é PVA, o PVA é selecionado a partir de PVA 13K87, PVA 31K98, PVA 31K87, PVA 9K80, PVA 2K75, PVA 57K87, PVA 85K87, PVA105K80, PVA130K87, e suas combinações.

[476] Tal como aqui descrito, tais composições farmacêuticas descritas acima podem incluir qualquer agente adequado farmacêutico A) e densidade C) do agente de alteração de superfície.

[477] Estes e outros aspectos da presente invenção serão ainda apreciados levando em consideração os seguintes exemplos, que são destinados a ilustrar certas modalidades particulares da invenção, mas não se destinam a limitar o seu escopo, tal como definido pelas reivindicações.

Exemplos

Exemplo 1

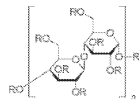
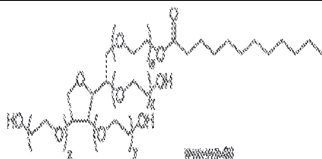
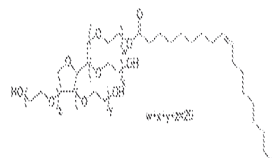
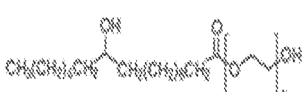
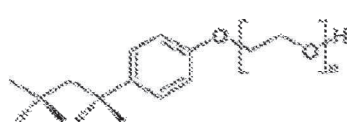
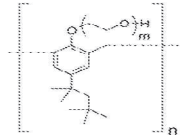
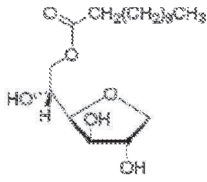
[478] O seguinte descreve um exemplo não limitativo de um método de formação de partículas sólidas não poliméricas em partículas de penetração de muco. O pireno, um composto naturalmente fluorescente hidrofóbico, foi utilizado como a partícula de núcleo e foi preparado por um processo de trituração, na presença de vários agentes de alteração superfície. Os agentes de alteração superfície formaram revestimentos em torno das partículas de núcleo. Os agentes de alteração superfície diferentes foram avaliados para determinar a eficácia das partículas revestidas de penetração de muco.

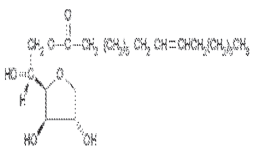
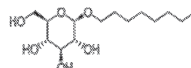
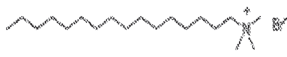
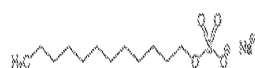
[479] O pireno foi triturado em dispersões aquosas na presença de vários agentes de alteração superfície para determinar se certos agentes de alteração superfície podem: 1) auxiliar na redução do tamanho das partículas em várias centenas de nanômetros e 2) revestir

fisicamente (não covalente) a superfície de nanopartículas geradas com um revestimento muco inerte que minimizaria as interações das partículas com o constituintes do muco e evitaria a aderência de muco. Nestas experiências, os agentes de alteração superfície atuaram como um revestimento em torno das partículas de núcleo, e as partículas resultantes foram testadas quanto à sua mobilidade no muco, embora em outras modalidades, os agentes de alteração superfície podem ser trocados com outros agentes de alteração superfície que podem aumentar a mobilidade das partículas no muco. Os agentes de alteração superfície testados incluíram uma variedade de polímeros, oligômeros, e pequenas moléculas listadas na Tabela 2, incluindo excipientes farmacologicamente relevantes, tais como copolímeros em bloco poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli (óxido de etileno) (Pluronic®), polivinilpirrolidonas (Kollidon), e hidroxipropil metilcelulose (Methocel), etc.

[480] **Tabela 2.** Os agentes de alteração superfície testados com pireno como um composto modelo.

Agentes de alteração superfície Poliméricos			
<u>Estabilizador</u>	<u>Acrônimo ou Marca</u>	<u>Grau ou Peso Molecular</u>	<u>Estrutura Química</u>
Copolímeros em bloco poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno)	Pluronic®	F127, F108, F68, F87, F38, P123, P105, P103, P65, L121, L101, L81, L44, L31	
Polivinilpirrolidona	PVP	Kollidon 17 (9K), Kollidon 25 (26K), Kollidon 30 (43K),	
PVA-poli(etileno glicol)enxertado-copolímero		Kollicoat IR	
Hidroxipropil	HPMC	Methocel E50,	

metilcelulose		Methocel K100	
Agentes de Alteração de superfície oligoméricos			
Tween 20			
Tween 80			
Solutol H 15			
Triton X100			
Tyloxapol			
Cremophor RH 40			
Agentes de Alteração de superfície de pequenas moléculas			
Span 20			

Span 80	
Octil Glicosídeo	
Brometo de cetitrimetilamônio	
Dodecil sulfato de sódio	

[481] Uma dispersão aquosa contendo pireno e um dos agentes de alteração superfície listados acima foi triturada com um dispositivo de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido abaixo de 500 nm. A Tabela 3 lista características de tamanho de partícula de partículas pireno obtidas por trituração na presença de vários agentes de alteração superfície. O tamanho das partículas foi medido por varredura dinâmica da luz. Quando Pluronic® L10, L81, L44, L31, Span 20, Span 80, ou octil glicosídeo foram usados como agentes de alteração de superfície, nanossuspensões estáveis não puderam ser obtidas. Por conseguinte, estes agentes de alteração superfície foram excluídos da investigação mais aprofundada devido à sua incapacidade de auxiliar a redução eficaz do tamanho de partícula.

[482] Tabela 3. O tamanho das partículas medido por DLS em nanossuspensões obtidos por trituração de pireno com vários agentes de alteração superfície.

Estabilizador	D médio de N (nm)
Pluronic® F127	239
Pluronic® F108	267
Pluronic® P105	303
Pluronic® P103	319
Pluronic® P123	348
Pluronic® L121	418
Pluronic® F68	353
Pluronic® P65	329
Pluronic® F87	342
Pluronic® F38	298
Pluronic® L101	não mensurável*
Pluronic® L81	não mensurável*
Pluronic® L44	não mensurável*
Pluronic® L31	não mensurável*
PVA 13K	314
PVA 31 K	220
PVA 85K	236
Kollicoat IR	192
Kollidon 17 (PVP 9K)	163
Kollidon 25 (PVP 26K)	210
Kollidon 30 (PVP 43K)	185
Methocel E50	160
Methocel K100	216
Tween 20	381
Tween 80	322
Solutol HS	378
Triton X100	305
Tyloxapol	234

Cremophor RH40	373
SDS	377
CTAB	354
Span 20	não mensurável*
Span 80	não mensurável*
Octil glicosídeo	não mensurável*

* Trituração com Pluronic[®] L101, L81, L44, L31, Span 20, Span 80, Octil glicosídeo não falharam em reduzir efetivamente tamanho de partícula de pireno e produzir nanossuspensões estáveis.

[483] A mobilidade e a distribuição de nanopartículas de pireno das nanossuspensões produzidas no muco cérvico vaginal humano (CVM) foram caracterizadas por microscopia de fluorescência e software de rastreamento de múltiplas partículas. Em uma experiência típica, $\leq 0,5\mu\text{L}$ de uma nanossuspensão (diluída se necessário, para a concentração de tensoativo $\sim 1\%$) foi adicionada em $20\mu\text{L}$ de CVM fresco juntamente com os controles. Nanopartículas convencionais (200 nm microesferas de poliestireno modificado com carboxilato fluorescente amarelo-verde a partir de Invitrogen) foram usados como um controle negativo para confirmar as propriedades de barreira das amostras CVM. Nanopartículas de poliestireno fluorescentes vermelhas covalentemente revestidas com PEG de 5 kDa foram usadas como um controle positivo com o comportamento MPP bem estabelecido. Usando um microscópio de fluorescência equipado com uma câmera CCD, filmes de 15 s foram capturados em uma resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) sob a ampliação de 100x de várias áreas dentro de cada amostra para cada tipo de partículas: amostra (pireno), controle negativo e controle positivo

(fluorescência azul natural de pireno permitiu observar nanopartículas de pireno separadamente dos controles). Em seguida, usando um software avançado de processamento de imagem, trajetórias individuais de múltiplas partículas foram medidas através de uma escala de tempo de pelo menos 3,335 s (50 frames). Transportes de dados resultantes são aqui apresentados sob a forma de trajetória velocidade média $V_{\text{média}}$, isto é, a velocidade de uma partícula individual medida sobre sua trajetória e velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$, isto é, $V_{\text{média}}$ medida em mais de um conjunto de partículas. Para permitir a fácil comparação entre diferentes amostras e padronizar os dados de velocidade em relação à variabilidade natural na penetrabilidade das amostras de CVM, a velocidade da amostra em relação $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ foi determinada de acordo com a fórmula apresentada na Equação 1.

[484] Antes de quantificar a mobilidade das nanopartículas produzidas de pireno, sua distribuição espacial na amostra de muco foi avaliada por microscopia em ampliações baixas (10X, 40x). Verificou-se que nanossuspensões de pireno/Methocel não se alcança uma distribuição uniforme na CVM e fortemente agregada em domínios muito maiores do que o tamanho de malha de muco (dados não mostrados). Tal agregação é indicativa do comportamento mucoadesivo de forma eficaz e previne a penetração de muco. Portanto, a análise quantitativa da mobilidade de partículas foi considerada desnecessária. De forma semelhante ao controle positivo, todos os outros pireno/sistemas de estabilizador testados alcançaram uma distribuição razoavelmente uniforme na CVM. Rastreamentos de múltiplas partículas confirmaram que em todas as amostras testadas nos controles negativos foram altamente restritas, enquanto que os controles positivos foram

altamente móveis como demonstrado pela $\langle V_{\text{média}} \rangle$ para os controles positivos que são significativamente maiores do que os dos controles negativos (Tabela 4).

[485] Tabela 4. Velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$ (um/s) e a velocidade da amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ para nanopartículas de pireno/estabilizador (amostra) e controles CVM.

Estabilizador	Controle negativo		Controle positivo		Amostra		Amostra (relativa)	
	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD
Pluronic F127	0,58	0,18	5,97	0,54	6,25	0,72	1,05	0,18
Pluronic F108	0,43	0,64	5,04	1,88	4,99	1,47	0,99	0,55
Pluronic P105	0,56	0,52	4,38	1,36	4,47	2,11	1,02	0,69
Pluronic P103	0,58	0,77	4,5	2,01	4,24	1,95	0,93	0,74
Pluronic P123	0,56	0,44	4,56	1,44	3,99	1,66	0,86	0,54
Pluronic L121	0,42	0,3	4,27	2,04	0,81	0,51	0,10	0,16
Pluronic F68	0,56	0,52	4,38	1,36	0,81	0,7	0,07	0,23
Pluronic P65	0,26	0,25	4,52	2,15	0,53	0,56	0,06	0,15
Pluronic F87	0,95	1,6	5,06	1,34	0,74	0,78	-0,05	-0,43
Pluronic F38	0,26	0,1	5,73	0,84	0,54	0,29	0,05	0,06
Kollicoat IR	0,62	0,62	5,39	0,55	0,92	0,81	0,06	0,22
Kollidon 17	1,69	1,8	5,43	0,98	0,82	0,59	-0,23	-0,52
Kollidon 25	0,41	0,34	5,04	0,64	1,29	1,09	0,19	0,25
Kollidon 30	0,4	0,2	4,28	0,57	0,35	0,11	-0,01	0,06
Methocel E50**								
Methocel K100**								
Tween 20	0,77	0,93	5,35	1,76	1,58	2,02	0,18	0,49
Tween 80	0,46	0,34	3,35	1,89	0,94	0,5	0,17	0,24
Solutol HS	0,42	0,13	3,49	0,5	0,8	0,6	0,12	0,20
Triton X100	0,26	0,13	4,06	1,11	0,61	0,19	0,09	0,07
Tyloxapol	0,5	0,5	3,94	0,58	0,42	0,23	-0,02	-0,16
Cremophor RH40	0,48	0,21	3,2	0,97	0,49	0,24	0,00	0,12
SDS	0,3	0,12	5,99	0,84	0,34	0,15	0,01	0,03
CTAB	0,39	0,09	4,75	1,79	0,32	0,31	-0,02	-0,07

*Não produziu nanossuspensões estáveis, portanto, não é muco penetrante (velocidade na CVM não medida)

****Agregado em CVM, portanto, não é muco penetrante (velocidade na CVM não medida)**

[486] Descobriu-se que as nanopartículas obtidas na presença de certos (mas, mais importante, não todos) os agentes de alteração de superfície migram através de CVM com a mesma taxa ou quase a mesma velocidade que o controle positivo. Especificamente, as nanopartículas estabilizadas com pireno Pluronic® F127, F108, P123, P105, e P103 exibiram $\langle V_{\text{média}} \rangle$ que excederam as $V_{\text{média}}$ dos controles negativos em aproximadamente uma ordem de grandeza e não se distinguiram, dentro do erro experimental, a partir daquelas dos controles positivos, como mostrado na Tabela 4 e na FIG. 2A. Para estas amostras, os valores de $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ excedeu 0,5, como mostrado na FIG. 2B.

[487] Por outro lado, as nanopartículas de pireno obtidas com os outros agentes de alteração de superfície foram predominantemente ou totalmente imobilizadas como demonstrados pelos respectivos valores $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ não superiores a 0,4 e, com a maioria dos agentes de alteração de superfície, não superiores a 0,1 (Tabela 4 e Fig. 2B). Além disso, Figs. 3A-3D são histogramas mostrando a distribuição de $\langle V_{\text{média}} \rangle$ dentro de um conjunto de partículas. Estes histogramas ilustram o comportamento muco-difusivo das amostras estabilizadas com Pluronic® F127 e Pluronic® F108 (histogramas semelhantes foram obtidos para as amostras estabilizadas com Pluronic® P123, P105 e P103, mas não são mostrados aqui) em oposição com o comportamento muco-adesivo das amostras estabilizadas com Pluronic® 87, e Kollidon 25 (escolhidas como amostras muco-adesivas representativas).

[488] Para identificar as características de Pluronic® que tornam nanocristais de pireno muco penetrantes, $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ dos pireno/nanocristais Pluronic®

foi mapeada em relação ao peso molecular do bloco de PPO e o teor em peso de PEO (%) dos Pluronic[®] usados (Fig. 4). Concluiu-se que pelo menos aqueles Pluronic[®] que têm o bloco de PPO de pelo menos 3 kDa e o teor de PEO de pelo menos cerca de 30% em peso rendeu os nanocristais mucus-penetrantes. Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que o bloco de PPO hidrofóbico pode fornecer associação eficaz com a superfície das partículas de núcleo, se o peso molecular do bloco que é suficiente (por exemplo, pelo menos cerca de 3 kDa, em algumas modalidades); enquanto que os blocos de PEO hidrofílicos estão presentes na superfície das partículas revestidas e podem proteger as partículas revestidas de interações adesivas com fibras de mucina se o conteúdo do PEO do Pluronic[®] é suficiente (por exemplo, pelo menos 30% em peso, em algumas modalidades). Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, o teor de PEO do agente de alteração de superfície pode ser escolhido para ser superior a ou igual a cerca de 10% em peso (por exemplo, pelo menos cerca de 15% em peso, ou pelo menos cerca de 20% em peso), como uma porção de PEO a 10% em peso rendem as partículas mucoadesiva.

Exemplo 2

[489] Este exemplo descreve a formação de partículas de penetração do muco usando várias partículas sólidas não poliméricas.

[490] A técnica descrita no Exemplo 1 foi aplicada a outras partículas sólidas não poliméricas para mostrar a versatilidade da abordagem. F127 foi usado como o agente de alteração de superfície para o revestimento de uma variedade de produtos farmacêuticos ativos utilizados como partículas de núcleo. Dodecil sulfato de sódio (SDS) foi escolhido como um controle negativo, de modo que cada

fármaco foi comparado com uma nanopartícula de tamanho similar do mesmo composto. Uma dispersão aquosa contendo o agente farmacêutico e Pluronic® F127 ou SDS foi triturada com os meios de trituração até que o tamanho da partícula foi reduzido abaixo de 300 nm. A Tabela 5 lista os tamanhos das partículas para uma seleção representativa de fármacos que foram moídos utilizando este método.

[491] **Tabela 5.** Os tamanhos de partículas para uma seleção representativa de fármacos triturados na presença de SDS e F127.

Fármaco	Estabilizador	D médio Z (nm)	PDI
Propionato de Fluticasona	F127	203	0,114
	SDS	202	0,193
Furosemida	F127	217	0,119
	SDS	200	0,146
Itraconazol	F127	155	0,158
	SDS	168	0,163
Prednisolona	F127	273	0,090
	SDS	245	0,120
Etabonato de Loteprednol	F127	241	0,123
	SDS	241	0,130
Budesonida	F127	173	0,112
	SDS	194	0,135
Indometacina	F127	225	0,123
	SDS	216	0,154

[492] Para medir a capacidade das nanopartículas de fármacos para penetrar o muco, um novo ensaio foi desenvolvido que mede o transporte de massa de nanopartículas em uma amostra de muco. A maioria dos medicamentos não é naturalmente fluorescente e é, portanto, difícil de medir com técnicas de microscopia de rastreamento de partículas. O ensaio de transporte a granel recém-desenvolvido não requer a análise das partículas sendo fluorescente ou marcada com corante. Neste método, 20 µL de CVM é coletado em um tubo capilar e uma extremidade é

selada com o barro. A extremidade aberta do tubo capilar é então submersa em 20 μ L de uma suspensão aquosa de partículas que é de 0,5% p/v de fármacos. Após o tempo desejado, tipicamente 18 horas, o tubo capilar é removido a partir da suspensão e o lado de fora é limpo. O capilar contendo a amostra de muco é colocado em um tubo de ultracentrífuga. Meio de extração é adicionado ao tubo e incubado durante 1 hora, enquanto se mistura o que remove o muco a partir do tubo capilar e extrai o fármaco a partir do muco. A amostra é então girada para remover mucinas e outros componentes não solúveis. A quantidade de fármaco na amostra extraída pode então ser quantificada utilizando HPLC. Os resultados destas experiências estão em boa concordância com aquelas do método de microscopia, mostrando clara diferenciação no transporte entre partículas de muco penetrante e partículas convencionais. Os resultados do transporte para uma seleção representativa de drogas são mostrados na FIG. 5. Estes resultados corroboram para as descobertas da microscopia/rastreamento da partícula com pireno e demonstram a extensão de compostos farmacêuticos ativos comuns; revestimento de nanopartículas sólidas não poliméricas com F127 aumenta a penetração do muco.

[493] Nos Exemplos 1-2, 4-6 e 10, as amostras do muco cérvico vaginal (CVM) foram obtidas de fêmeas saudáveis voluntárias com idade de 18 anos ou mais. CVM foi coletado por inserção de um copo de coleta menstrual Softcup® para o trato vaginal, como descrito na literatura do produto por entre 30 segundos e 2 minutos. Após a remoção, o CVM foi, então, coletado a partir de Softcup® por centrifugação suave em $\sim 30\times G$ a $\sim 120\times G$ em um tubo de centrífuga de 50 mL. No exemplo 1, o CVM foi usado não diluído e fresco (conservado durante o período de 7 dias

sob condições de refrigeração). Barreira e transporte de todas as amostras utilizadas de CVM no Exemplo 1 foram verificadas com o controle negativo (partículas de poliestireno carboxilado de 200nm) e controle positivo (partículas de poliestireno modificadas com PEG de 200 nm) 5K. No Exemplo 2, o CVM foi liofilizado e reconstituído. No Exemplo 2, o muco foi congelado a -50°C e depois liofilizado até à secura. As amostras foram, então, armazenadas em -50°C. Antes da utilização, o muco foi reconstituído através da trituração do sólido em um pó fino usando um almofariz e pilão, seguido pela adição de água até um volume final igual ao volume inicial de 2 vezes o volume original. O muco reconstituído foi, então, incubado em 4°C durante 12 horas e usado como descrito no Exemplo 2. Barreira e transporte de todas as amostras utilizadas de CVM no Exemplo 2 foram verificadas com o controle negativo (partículas de poliestireno carboxilado de 200nm) e o controle positivo (partículas de poliestireno de 200nm revestidas de F127).

Exemplo 3

[494] Este exemplo descreve a formação de partículas de penetração do muco usando um núcleo compreendendo o fármaco etabonato de loteprednol (LE).

[495] A fim de demonstrar o valor de penetração aumentada de muco na distribuição de partículas sólidas não poliméricas, uma formulação MPP de etabonato de loteprednol (LE MPP; partículas LE revestidas com Pluronic® F127 feitas pelo método descrito em Exemplo 2) foi comparada com a formulação atualmente comercializada, Lotemax®. Lotemax® é um colírio para olhos de esteróide aprovado para o tratamento da inflamação ocular da superfície. Partículas convencionais, tais como aquelas em Lotemax®, são extensivamente retidas pela camada de muco

rapidamente liberada perifericamente no olho e, por conseguinte, também são rapidamente eliminadas. LE MPPs são capazes de evitar a adesão a e efetivamente penetrar através do muco para facilitar a liberação prolongada diretamente aos tecidos subjacentes. Melhorar a exposição do fármaco no local alvo permitiria que a dose total a ser reduzida, aumentando a adesão do paciente e a segurança. *In vivo*, uma única instilação tópica de LE MPP para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu significativamente mais altos níveis do fármaco na conjuntiva palpebral, conjuntiva bulbar, córnea e em comparação com uma dose equivalente de Lotemax® (Figs. 6A-6C). Às 2 horas, os níveis de LE a partir de MPP são 6, 3 e 8 vezes maior do que a partir de Lotemax® (palpebral, bulbar, e córnea, respectivamente). Notavelmente, os níveis de LE do MPP são aproximadamente 2 vezes superior a 2 horas do que os níveis de Lotemax® em 30 minutos. Estes resultados demonstram a exposição aumentada alcançável com a tecnologia MPP sobre a formulação comercial.

Exemplo 4

[496] O seguinte descreve um exemplo não limitativo de um método de formação de partículas de penetração no muco a partir das partículas poliméricas pré-fabricadas por adsorção física de certos polímeros de poli(álcool vinílico) (PVA). Nanopartículas de poliestireno carboxilado (PSCOO) foram utilizadas como a partícula pré-fabricada/partícula do núcleo com um comportamento fortemente mucoadesivo bem estabelecido. Os PVAs atuaram como agentes de alteração de superfície que formam revestimentos em torno das partículas de núcleo. PVA de diferentes pesos moleculares (PM) e graus de hidrólise foram avaliados para determinar a eficácia das partículas revestidas muco penetrante.

[497] As partículas PSCOO foram incubadas em solução aquosa na presença de vários polímeros de PVA para determinar se certos PVAs poderiam revestir fisicamente (não covalente) a partícula de núcleo com um revestimento muco inerte que iria minimizar interações de partículas com constituintes do muco e levar a penetração rápida da partícula no muco. Nestas experiências, o PVA atuou como um revestimento em torno das partículas de núcleo, e as partículas resultantes foram testadas quanto à sua mobilidade no muco, embora em outras modalidades, o PVA pode ser trocado com outros agentes de alteração de superfície que pode aumentar a mobilidade das partículas no muco. Os PVAs testados variaram no peso molecular médio de 2 kDa a 130 kDa e no grau médio de hidrólise de 75% a 99+%. Os PVAs que foram testados são indicados na Tabela 1, mostrada acima.

[498] O processo de modificação das partículas foi como se segue: nanopartículas de poliestireno de 200nm fluorescentes vermelhas modificadas por carboxilato (PSCOO) foram adquiridas a partir de Invitrogen. As partículas PSCOO (0,4-0,5% em peso) foram incubadas em uma solução aquosa de PVA (0,4-0,5% em peso) durante pelo menos 1 hora em temperatura ambiente.

[499] A mobilidade e a distribuição das nanopartículas modificadas em muco cérvico vaginal em humanos (CVM) foram caracterizadas por microscopia de fluorescência e software de rastreamento de partículas múltiplas. Em uma experiência típica, $\leq 0,5 \mu\text{L}$ de uma nanossuspensão incubada ($\sim 10\times$ diluída com uma solução aquosa em 0,5% em peso de um PVA correspondente) foi adicionado em 20 μL de CVM fresco juntamente com os controles. Nanopartículas convencionais (microesferas de poliestireno de 200 nm modificado por carboxilato

fluorescentes azul de Invitrogen) foram usadas como um controle negativo para confirmar as propriedades de barreira das amostras CVM. Nanopartículas de poliestireno fluorescentes amarelas - verdes covalentemente revestidas com PEG de 2 kDa foram usadas como um controle positivo com o comportamento MPP bem estabelecido. Usando um microscópio de fluorescência equipado com uma câmera CCD, 15 s filmes foram capturados em uma resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) sob a ampliação de 100x de várias áreas dentro de cada amostra para cada tipo de partículas: amostra (observado através de um conjunto de filtros de Red Texas), controle negativo (observado através de um conjunto de filtros DAPI) e controle positivo (observado através de um conjunto de filtros FITC). Em seguida, usando um software avançado processamento de imagem, trajetórias individuais de múltiplas partículas foram medidas através de uma escala de tempo de pelo menos 3,335 s (50 frames). Transportes de dados resultantes são aqui apresentados sob a forma de trajetória - velocidade média $\langle V_{\text{média}} \rangle$, isto é, velocidade de uma partícula individual medida sobre sua trajetória e velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$, isto é, $V_{\text{média}}$ medida de mais de um conjunto de partículas. Para permitir a fácil comparação entre as diferentes amostras e padronizar os dados de velocidade em relação à variabilidade natural em penetrabilidade das amostras de CVM, a velocidade média do conjunto (absoluto) é, então, convertida a velocidade de amostra relativamente $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$. de acordo com a fórmula apresentada na Equação 1. O rastreamento de partículas múltiplas confirmou que em todas as amostras testadas de CVM, os controles negativos foram compelidos, enquanto que os controles positivos foram móveis como demonstrado pelas diferenças na $\langle V_{\text{média}} \rangle$ para os controles positivos e os controles negativos (Tabela 6).

[500] **Tabela 6.** Transporte de nanopartículas incubadas com vários PVAS (amostra) e controles em CVM: velocidade média agrupada $\langle V_{\text{média}} \rangle$ ($\mu\text{m/s}$) e a velocidade da amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$.

Estabilizador	Controle Negativo		Controle Positivo		Amostra		Amostra (relativa)	
	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$	SD
PVA2K75	1,39	0,33	3,3	0,68	3,44	0,7	1,07	0,59
PVA9K80	0,4	0,08	5,13	1,16	4,88	1,74	0,95	0,44
PVA13K87	0,56	0,61	5,23	1,24	4,92	1,77	0,93	0,49
PVA31K87	0,53	0,63	4,48	1,38	3,69	1,94	0,80	0,60
PVA57K86	0,5	0,25	5,74	1,11	4,76	0,91	0,81	0,25
PVA85K87	0,29	0,28	4,25	0,97	4,01	0,71	0,94	0,31
PVA105K80	0,98	0,52	5,44	0,86	4,93	0,66	0,89	0,27
PVA130K87	1,41	0,56	3,75	0,82	3,57	0,6	0,92	0,53
PVA95K95	0,51	0,36	3,19	0,68	0,45	0,19	-0,02	-0,15
PVA13K98	0,43	0,17	3,42	1,65	0,5	0,76	0,02	0,26
PVA31K98	0,41	0,23	6,03	1,19	0,26	0,14	-0,03	-0,05
PVA85K99	0,28	0,1	4,7	0,82	0,53	0,77	0,06	0,18

[501] Descobriu-se que as nanopartículas transportadas foram incubadas na presença de certos PVAs (mas, de forma interessante, nem todos) através do CVM com a mesma taxa ou quase a mesma velocidade que o controle positivo. Especificamente, as partículas estabilizadas com PVA2K75, PVA9K80, PVA13K87, PVA31K87, PVA57K86, PVA85K87, PVA105K80, e PVA130K87 exibiram $\langle V_{\text{média}} \rangle$. que excedeu significativamente os controles negativos e eram indistinguíveis, dentro do erro experimental, daqueles dos controles positivos. Os resultados são mostrados na Tabela 6 e na FIG. 7A. Para estas amostras, os valores de $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ excederam 0,5, como mostrado na FIG. 7B.

[502] Por outro lado, as nanopartículas incubadas com PVA95K95, PVA13K98, PVA31K98 e PVA85K99 eram predominantemente ou totalmente imobilizadas como demonstrados pelos respectivos valores de $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ não superiores a 0,1 (Tabela 6 e Fig. 7B).

[503] Para identificar as características do PVA que tornam as partículas muco penetrante, $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ das nanopartículas preparadas por incubação com os vários PVAs foi mapeada no que diz respeito ao PM e um grau de hidrólise dos PVAs utilizados (Fig. 8). Concluiu-se que, pelo menos, aqueles PVAs que têm o grau de hidrólise inferior a 95% renderam as nanocristais penetrantes no muco. Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que as unidades não hidrolisadas (acetato de vinil) de PVA podem fornecer associação hidrofóbica eficaz com a superfície das partículas do núcleo se o teor destes segmentos no PVA for suficiente (por exemplo, superior a 5% em algumas modalidades); enquanto que as unidades hidrofílicas (álcool vinílico) de PVA presentes na superfície das partículas revestidas tornam estas hidrofílicas e podem proteger as partículas revestidas de interações adesivas com muco.

[504] Para confirmar ainda mais a capacidade dos tipos específicos de PVA para converter partículas mucoadesivas em partículas de penetração de muco por adsorção física, nanopartículas de PSCOO incubadas com os vários PVAs foram testadas utilizando o ensaio de transporte a granel. Neste método, 20 μL do CVM foi coletado em um tubo capilar e uma extremidade é selada com barro. A extremidade aberta do tubo capilar é, então, submersa em 20 μL de uma suspensão aquosa de partículas que é de 0,5% p/v de fármacos. Após o tempo desejado, tipicamente 18 horas, o tubo capilar é removido a partir da suspensão e o lado de fora é limpo. O capilar contendo a amostra de muco é colocado em um tubo de ultracentrífuga. Meios de extração são adicionados ao tubo e incubados durante 1 hora, enquanto mistura o que remove o muco a partir do tubo capilar e extrai o fármaco a partir do muco.

A amostra é, então, centrifugada para remover as mucinas e outros componentes não solúveis. A quantidade de fármaco na amostra extraída pode então ser quantificada utilizando HPLC. Os resultados destas experiências estão em boa concordância com os do método de microscopia, que mostra uma clara diferenciação no transporte em controles positivos (partículas de penetração no muco) e controles negativos (partículas convencionais). Os resultados de transporte a granel para as nanopartículas PSCOO incubadas com os vários PVAs são apresentados na FIG. 9. Estes resultados corroboram descobertas de microscopia/rastreamento de partículas com nanopartículas PSCOO incubadas com os vários PVAs e demonstram que a incubação de nanopartículas com PVA parcialmente hidrolisado aumenta a penetração do muco.

Exemplo 5

[505] O seguinte descreve um exemplo não limitativo de um método de formação de partículas que penetram no muco por um processo de emulsificação na presença de certos polímeros de poli(álcool vinílico) (PVA). O polilactido (PLA), um polímero biodegradável farmacologicamente relevante foi utilizado como um material para formar a partícula de núcleo por meio de um processo de emulsificação óleo-em-água. Os PVAs atuaram como agentes de alteração de superfície da emulsão e os agentes de alteração de superfície formando revestimentos de superfície em torno das partículas de núcleo produzidas. PVA de diferentes pesos moleculares (PM) e graus de hidrólise foram avaliados para determinar a eficácia das partículas formadas no muco penetrante.

[506] A solução PLA em diclorometano foi emulsificada na solução aquosa na presença de vários PVA para determinar se certos PVAs podem fisicamente (não

covalentemente) revestir na superfície das nanopartículas geradas com um revestimento que conduziria a uma rápida penetração de partículas no muco. Nestas experiências, o PVA atuou como um tensoativo que forma um revestimento de estabilização em torno das gotículas de fase orgânica emulsionada que, após a solidificação, formam o núcleo de partículas. As partículas resultantes foram testadas quanto à sua mobilidade no muco, embora em outras modalidades, o PVA pode ser trocado com outros agentes de alteração de superfície que possam aumentar a mobilidade das partículas no muco. Os PVAs testados variaram no peso molecular médio de 2 kDa a 130 kDa e no grau médio de hidrólise de 75% a 99+%. Os PVAs que foram testados são indicados na Tabela 1, mostrada acima.

[507] O processo de evaporação de solventes de emulsificação foi como se segue: Aproximadamente 0,5 mL de 20-40 mg/mL, solução de PLA (grau 100DL7A de polilactido, adquirido a partir de SurModics) em diclorometano foi emulsificado em aproximadamente 4 mL de uma solução aquosa de PVA (0,5 - 2% em peso) por sonicação para obter uma emulsão estável com o tamanho médio de partícula alvo de <500 nm. Emulsões obtidas foram imediatamente submetidas à evaporação rotativa exaustiva sob pressão reduzida em temperatura ambiente para remover o solvente orgânico. As suspensões obtidas foram filtradas através de filtros de fibra de vidro de 1 micron para remover quaisquer aglomerados. Tabela 7 lista as características de tamanho de partícula de nanossuspensões obtidas por este procedimento de emulsificação com os vários PVA. Em todos os casos, um corante fluorescente Vermelho do Nilo orgânico foi adicionado à fase orgânica emulsionada para marcar por fluorescência as partículas resultantes.

[508] **Tabela 7.** O tamanho das partículas medidas por DLS em nanossuspensões obtidas pelo processo de emulsificação com vários PVAs.

Grau PVA	D médio Z (nm)	D médio N (nm)
PVA2K75	186	156
PVA10K80	208	173
PVA13K98	245	205
PVA13K87	266	214
PVA31K98	245	228
PVA85K87	356	301
PVA85K99	446	277
PVA95K95	354	301
PVA105K80	361	300
PVA103K87	293	243

[509] A mobilidade e a distribuição das nanopartículas produzidas em muco cérvico vaginal humano (CVM) foram caracterizadas por microscopia de fluorescência e software de rastreamento de partículas múltiplas. Numa experiência típica, $\leq 0,5$ uL de uma nanossuspensão (diluída, se necessário, para a concentração de PVA de $\sim 0,5\%$) foi adicionado em 20 μ L de CVM fresco juntamente com os controles. Nanopartículas convencionais (microesferas de poliestireno de 200 nm modificado por carboxilato de azul fluorescente a partir de Invitrogen) foram usadas como um controle negativo para confirmar as propriedades de barreira das amostras CVM. Nanopartículas de poliestireno fluorescentes amarelas verdes covalentemente revestidas com PEG de 2 kDa foram usadas como um controle positivo com o comportamento MPP bem estabelecido. Usando um microscópio de fluorescência equipado com uma câmera CCD, 15 s filmes foram capturados em uma resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) sob a ampliação 100x de várias áreas dentro de

cada amostra para cada tipo de partículas: amostra (observada através de um conjunto de filtros Red Texas devido ao vermelho Nilo encapsulado), controle negativo (observado através de um conjunto de filtros DAPI) e controle positivo (observado através de um conjunto de filtros FITC). Em seguida, usando um software avançado de processamento de imagem, trajetórias individuais de múltiplas partículas foram medidas através de uma escala de tempo de pelo menos 3,335 s (50 frames). Transportes de dados resultantes são aqui apresentados sob a forma de trajetória - velocidade média $V_{\text{média}}$, isto é, a velocidade de uma partícula individual calculada sobre sua trajetória e velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$, isto é, $V_{\text{média}}$ medida sobre um conjunto de partículas. Para permitir a fácil comparação entre as diferentes amostras e normalizar os dados de velocidade em relação à variabilidade natural na penetrabilidade das amostras de CVM, a velocidade média do conjunto (absoluta) é então convertida na velocidade da amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ de acordo com a fórmula apresentada na Equação 1. O rastreamento de partículas múltiplas confirmou que em todas as amostras de CVM testadas, os controles negativos foram compelidos, enquanto que os controles positivos foram móveis como demonstrado pelas diferenças na $\langle V_{\text{média}} \rangle$ para os controles positivos e controles negativos (Tabela 8).

[510] Tabela 8. O transporte de nanopartículas de PLA obtidas pelo processo de emulsificação com vários PVA (amostra) e controles de CVM: velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$ (um/s) e a velocidade da amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$

Estabilizador	Controle Negativo		Controle Positivo		Amostra		Amostra (relativa)	
	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$	SD

PVA2K75	0,95	0,64	5,5	0,92	5,51	1,2	1,00	0,39
PVA9K80	0,72	0,47	5,61	0,79	4,6	1,5	0,79	0,35
PVA31K87	0,63	0,60	4,94	1,50	3,36	1,84	0,63	0,51
PVA85K87	0,57	0,4	4,49	1,21	2,9	1,56	0,59	0,45
PVA105K80	0,69	0,56	4,85	1,54	3,55	1,26	0,69	0,43
PVA130K87	0,95	0,54	4,98	1,25	3,46	1,23	0,62	0,39
PVA95K95	1,39	1,28	5,72	1,57	1,63	1,5	0,06	0,46
PVA13K98	1,02	0,49	5,09	0,99	2,61	1,54	0,39	0,41
PVA31K98	1,09	0,6	5,09	0,9	2,6	1,13	0,38	0,34
PVA85K99	0,47	0,33	5,04	2,2	0,81	0,77	0,07	0,19

[511] Descobriu-se que as nanopartículas preparadas na presença de certos PVAs (mas, de forma interessante, nem todos PVAs) transportadas através de CVM com a mesma taxa ou quase a mesma velocidade que o controle positivo. Especificamente, as partículas estabilizadas com PVA2K75, PVA9K80, PVA13K87, PVA31K87, PVA85K87, PVA105K80, e PVA130K87 exibiu $\langle V_{\text{média}} \rangle$ que excedeu significativamente aquelas dos controles negativos e eram indistinguíveis, dentro do erro experimental, a partir dos controles positivos, como mostrado na Tabela 8 e na FIG. 10A. Para estas amostras, valores $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ excedeu 0,5, como mostrado na FIG. 10B.

[512] Por outro lado, as nanopartículas de pireno obtidas com PVA95K95, PVA13K98, PVA31K98 e PVA85K99 foram predominantemente ou totalmente imobilizadas como demonstrados pelos respectivos valores $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ não superiores a 0,4 (Tabela 8 e na FIG. 10B). Para identificar as características do PVA que tornam as partículas de muco penetrante $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ das nanopartículas preparadas com os vários PVAs foi mapeada no que diz respeito ao PM e o grau de hidrólise dos PVAs utilizados (Tabela 6 e Fig. 7B). Concluiu-se que, pelo menos, aqueles PVAs que têm o grau de hidrólise inferior a 95% renderam os nanocristais muco-penetrantes. Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que as unidades não hidrolisadas (acetato de

vinil) de PVA podem fornecer associação hidrofóbica eficaz com a superfície das partículas de núcleo, se o teor destes segmentos no PVA for suficiente (por exemplo, superior a 5% em algumas modalidades); enquanto que as unidades hidrofílicas (álcool vinílico) de PVA presentes na superfície das partículas revestidas tornam estas hidrofílicas e podem proteger as partículas revestidas de interações adesivas com muco.

Exemplo 6

[513] O seguinte descreve um exemplo não limitativo de um método de formação de partículas sólidas de penetração do muco não poliméricas por trituração na presença de certos polímeros poli(álcool vinílico) (PVA). O pireno, um composto hidrofóbico modelo, foi usado como a partícula de núcleo processada por trituração. O PVA atuou como auxiliar de trituração facilitando a redução do tamanho de partícula das partículas de núcleo e agentes de alteração de superfície formando revestimentos em torno das partículas de núcleo. PVA de diferentes pesos moleculares (PM) e graus de hidrólise foram avaliados para determinar a eficácia das partículas trituradas de penetração do muco.

[514] O pireno foi triturado em dispersões aquosas na presença de vários PVA para determinar se certos PVAs de PM e um grau de hidrólise podem: 1) auxiliar na redução do tamanho das partículas para várias centenas de nanômetros e 2) revestir fisicamente (não covalentemente) a superfície de nanopartículas geradas com um revestimento muco inerte que minimizaria as interações das partículas com constituintes de muco e evitaria a aderência ao muco. Nestas experiências, o PVA atuou como um revestimento em torno das partículas de núcleo, e as partículas resultantes foram testadas quanto à sua mobilidade no muco. Os PVAs testados variaram no peso molecular médio de 2 kDa a 130

kDa e no grau médio de hidrólise de 75% a 99+%. Os PVAs que foram testados são indicados na Tabela 1, mostrada acima. Uma variedade de outros polímeros, oligômeros e pequenas moléculas listadas na Tabela, incluindo excipientes farmacologicamente relevantes, tais como polivinilpirrolidonas (Kollidon), hidroxipropil metilcelulose (Methocel), Tween, Span, etc., foram testadas de um modo semelhante.

[515] **Tabela 9.** Outros agentes de alteração de superfície testados com pireno como um composto modelo.

Família Química	Grau
Polivinilpirrolidonas (PVP)	Kollidon 17 Kollidon 25 Kollidon 30
PVA-enxerto poli(etileno glicol)-copolímero	Kollicoat IR
Hidroxipropil metilcelulose (HPMC)	Methocel E50 Methocel K100
Tensoativos não iônicos de polioxietileno	Solutol HS 15 Span 20 Span 80 Triton X100 Tween 20 Tween 80 Tyloxapol
Tensoativos não iônicos de pequenas moléculas	Octil glicosídeo
Tensoativos iônicos de pequenas moléculas	Brometo de cetrimetilamônio (CTAB) Dodecil sulfato de sódio (SDS)

[516] Uma dispersão aquosa contendo pireno e um dos agentes de alteração de superfície listados acima

foi agitada com meios de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzida abaixo de 500 nm (medido por varredura dinâmica da luz). A Tabela 10 lista as características de tamanho de partícula das partículas obtidas por trituração de pireno na presença de vários agentes de alteração de superfície. Quando Span 20, Span 80, ou octil glucosídeo foi usado como agentes de alteração de superfície, nanossuspensões estáveis não puderam ser obtidas. Por conseguinte, estes agentes de alteração de superfície foram excluídos da investigação mais aprofundada devido à sua incapacidade para auxiliar a redução eficaz do tamanho de partícula.

[517] **Tabela 10.** O tamanho das partículas medido por DLS em nanossuspensões obtidas por trituração de pireno com vários agentes de alteração de superfície.

Estabilizador	D médio Z (nm)	D médio D (nm)
PVA2K75	340	301
PVA9K80	380	337
PVA13K87	375	326
PVA13K98	396	314
PVA31K87	430	373
PVA31K98	344	220
PVA85K87	543	434
PVA85K99	381	236
PVA95K95	534	392
PVA130K87	496	450
Kollidon 17	237	163
Kollidon 25	307	210
Kollidon 30	255	185
Kolicoat IR	364	192
Methocel E 50	244	160
Methocel K 100	375	216

Tween 20	567	381
Tween 80	553	322
Solutol HS	576	378
Triton X100	410	305
Tyloxapol	334	234
Cremophor RH40	404	373
Span 20	Não mensurável*	
Span 80	Não mensurável*	
Octil glicosídeo	Não mensurável*	
SDS	603	377
CTAB	432	354

*trituração com Span 20, Span 80, octil glicosídeo não conseguiu reduzir efetivamente tamanho de partícula de pireno e produzir nanossuspensões estáveis.

[518] A mobilidade e a distribuição das nanopartículas de pireno produzidas no muco cérvico vaginal humano (CVM) foram caracterizadas por microscopia de fluorescência e software de rastreamento de partículas múltiplas. Numa experiência típica, $\leq 0,5\mu\text{L}$ de uma nanossuspensão (diluída, se necessário, para a concentração de tensoativo $\sim 1\%$) foi adicionado em 20 μL de CVM fresco juntamente com os controles. Nanopartículas convencionais (microesferas de poliestireno de 200 nm modificadas com carboxilato amarelo - verde fluorescente de Invitrogen) foram usadas como um controle negativo para confirmar as propriedades de barreira das amostras de CVM. Nanopartículas de poliestireno vermelho fluorescente covalentemente revestidas com PEG de 5 kDa foram usadas como um controle positivo com o bem estabelecido comportamento MPP. Usando um microscópio fluorescente equipado com uma câmera CCD, 15 s filmes foram capturados em uma resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) sob

ampliação de 100 x de várias áreas dentro de cada amostra para cada tipo de partículas: amostra (pireno), controle negativo, e controle positivo (fluorescência azul natural de pireno permitiu observação de nanopartículas de pireno separadamente dos controles). Em seguida, usando um software avançado de processamento de imagem, trajetórias individuais de múltiplas partículas foram medidas através de uma escala de tempo de pelo menos 3,335 s (50 frames). Transportes de dados resultantes são aqui apresentados sob a forma de trajetória - velocidade média $V_{\text{média}}$, isto é, a velocidade de uma partícula individual medida sobre sua trajetória e velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$, isto é, $V_{\text{média}}$ medida sobre um conjunto de partículas. Para permitir a fácil comparação entre as diferentes amostras e padronizar os dados de velocidade em relação à variabilidade natural na penetrabilidade das amostras de CVM, a velocidade média do conjunto (absoluta) é, então, convertida na velocidade de amostra relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ de acordo com a fórmula apresentada na Equação 1.

[519] Antes de quantificar a mobilidade das partículas de pireno, sua distribuição espacial na amostra de muco foi avaliada visualmente. Verificou-se que nanossuspensões de pireno/Methocel não alcançaram uma distribuição uniforme em CVM e fortemente agregaram em domínios muito maiores do que o tamanho de malha de muco (dados não mostrados). Tal agregação é indicativa do comportamento mucoadesivo e previne de forma eficaz a penetração do muco. Portanto, análise quantitativa da mobilidade de partículas foi considerada desnecessária. De forma semelhante ao controle positivo, todos os outros sistemas de pireno/estabilizadores testados alcançaram uma distribuição razoavelmente uniforme em CVM. Rastreamento de partículas múltiplas confirmou que em todas as amostras

testadas de CVM os controles negativos foram compelidos, enquanto os controles positivos foram móveis como demonstrado pelas diferenças de $\langle V_{\text{média}} \rangle$ para os controles positivos e negativos (Tabela).

[520] Tabela 11. Transporte de nanopartículas de pireno (amostra) obtido com vários agentes de alteração de superfície e controles em CVM: velocidade média do conjunto $\langle V_{\text{média}} \rangle$ (um/s) e a velocidade da amostra em relativa $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$

Estabilizador	Controle Negativo		Controle Positivo		Amostra		Amostra (relativa)	
	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle$	SD	$\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$	SD
PVA2K75	0,4	0,24	5,73	0,73	4,73	1,08	0,81	0,24
PVA9K80	0,36	0,20	6,00	0,70	6,19	1,13	1,03	0,24
PVA13K87	1,01	1,21	5,09	0,98	4,54	1,03	0,87	0,51
PVA31K87	1,28	1,14	4,88	0,6	4,57	1,123	0,91	0,55
PVA85K87	1,05	0,9	4,1	0,57	3,3	0,98	0,74	0,51
PVA130K87	0,51	0,82	5,29	0,73	4,12	1,49	0,76	0,40
PVA95K95	0,4	0,27	4,53	1,03	0,67	0,6	0,07	0,16
PVA13K98	0,61	0,42	2,13	0,99	1,29	0,57	0,45	0,56
PVA31K98	0,68	0,87	5,77	1,24	2,69	2,02	0,39	0,45
PVA85K99	0,43	0,23	5,42	0,97	2,23	1,60	0,36	0,33
Kollicoat IR	0,62	0,62	5,39	0,55	0,92	0,81	0,06	0,22
Kollidon 17	1,69	1,8	5,43	0,98	0,82	0,59	-0,23	-0,52
Kollidon 25	0,41	0,34	5,04	0,64	1,29	1,09	0,19	0,25
Kollidon 30	0,4	0,2	4,28	0,57	0,35	0,11	-0,01	0,06
Methocel E50*								
Methocel K100*								
Tween 20	0,77	0,93	5,35	1,76	1,58	2,02	0,18	0,49
Tween 80	0,46	0,34	3,35	1,89	0,94	0,5	0,17	0,24
Solutol HS	0,42	0,13	3,49	0,5	0,8	0,6	0,12	0,20
Triton X100	0,26	0,13	4,06	1,11	0,61	0,19	0,09	0,07
Tyloxapol	0,5	0,5	3,94	0,58	0,42	0,23	-0,02	-0,16
Cremophor RH40	0,48	0,21	3,2	0,97	0,49	0,24	0,00	0,12
SDS	0,3	0,12	5,99	0,84	0,34	0,15	0,01	0,03
CTAB	0,39	0,09	4,75	1,79	0,32	0,31	-0,02	-0,07

*Agregado em CVM, portanto, não muco penetrante (velocidade no CVM não medido)

[521] Descobriu-se que as nanopartículas obtidas na presença de certos PVAs (mas, de forma interessante, nem todos PVA) transportados através de CVM com a mesma taxa ou quase a mesma velocidade que o controle positivo. Especificamente, as nanopartículas de pireno estabilizadas com PVA2K75, PVA9K80, PVA13K87, PVA31K87, PVA85K87, e PVA130K87 exibiram $\langle V_{\text{média}} \rangle$ que excedeu significativamente as dos controles negativos e eram indistinguíveis, dentro do erro experimental, das dos controles positivos, como mostrado na Tabela 1 e FIG. 12A. Para estas amostras, valores de $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ excederam 0,5, como mostrado na FIG. 12B.

[522] Por outro lado, as nanopartículas de pireno obtidas com os outros agentes de alteração de superfície, incluindo PVA95K95, PVA13K98, PVA31K98, e PVA85K99, foram predominantemente ou totalmente imobilizadas, conforme demonstrado pelos respectivos valores de $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel.}}$ não superiores a 0,5 e, com a maioria dos agentes de alteração de superfície, não superior a 0,4 (Tabela 11 e Fig. 12 B). Além disso, Figs. 13A-13F são histogramas mostrando a distribuição da $V_{\text{média}}$ dentro de um conjunto de partículas. Estes histogramas ilustram o comportamento muco difusivo das amostras estabilizadas com PVA2K75 e PVA9K80 (histogramas semelhantes foram obtidos para as amostras estabilizadas com PVA13K87, PVA31K87, PVA85K87, e PVA130K87, mas não são mostrados aqui), em oposição ao comportamento muco adesivo das amostras estabilizadas com PVA31K98, PVA85K99, Kollidon 25, e Kollicoat IR (escolhidas como amostras representativas de muco adesiva).

[523] Para identificar as características do PVA que tornam nanocristais de pireno muco penetrantes, $\langle V_{\text{média}} \rangle_{\text{rel}}$ dos nanocristais de pireno estabilizadas com vários PVAs foi mapeada no que diz respeito ao PM e o grau de hidrólise dos PVAs utilizados (Fig. 14). Concluiu-se que, pelo menos, aqueles PVAs que têm o grau de hidrólise inferior a 95% renderam os nanocristais penetrantes no muco. Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que os segmentos não hidrolisados (acetato de vinil) de PVA pode fornecer associação hidrofóbica eficaz com a superfície das partículas de núcleo, se o teor destes segmentos no PVA for suficiente (por exemplo, superior a 5% em algumas modalidades); enquanto os segmentos hidrofílicos (álcool vinílico) de PVA presente na superfície das partículas revestidas tornam estas hidrofílicas e pode proteger as partículas revestidas de interações adesivas com muco.

Exemplo 7

[524] Este exemplo mostra uma aplicação oftálmica melhorada de um agente farmacêutico a partir de partículas de penetração no muco constituídas por um núcleo polimérico de encapsulando o agente farmacêutico e as partículas de penetração de muco constituídas por um núcleo de fármaco, sem qualquer veículo polimérico.

[525] A fim de demonstrar o valor de penetração do muco aumentado na administração de agentes farmacêuticos ao olho, as concentrações de etabonato de loteprednol na córnea de coelhos brancos da Nova Zelândia foram medidas após uma dose única equivalente de Lotemax® (a suspensão oftálmica atualmente comercializada do etabonato de loteprednol (LE), um esteróide suave indicado para o tratamento da inflamação ocular), MPP1 (partículas de penetração no muco constituídas por uma encapsulação do

núcleo polimérico de LE), e MPP2 (partículas de penetração do muco compreendidas do núcleo LE). As partículas MPP1 foram feitas por nanoprecipitação de etabonato de loteprednol com poli(láctido) (100DL2A de SurModics) a partir de uma solução em acetona em uma solução aquosa. As partículas MPP2 foram preparadas pelo método descrito no Exemplo 2. Ambas as partículas MPP1 e MPP2 foram revestidas com Pluronic® F127. Como mostrado na FIG. 17A e FIG. 17B, as formulações MPP1 e MPP2 resultam em maiores níveis do fármaco na córnea em comparação com aquelas a partir da gota comercial tendo a mesma concentração de partículas que as formulações MPP. Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que as partículas convencionais, tais como aquelas em Lotemax®, são extensivamente retidas pela camada de muco rapidamente liberada periférica no olho e, por conseguinte, são rapidamente eliminadas; enquanto que as partículas MPP são capazes de evitar a aderência ao muco e, portanto, atingir residência prolongada na superfície ocular e facilitar a liberação prolongada de fármacos diretamente para os tecidos subjacentes.

Exemplo 8

[526] Este exemplo mostra uma distribuição melhorada de um agente farmacêutico a partir de partículas de penetração do muco revestidas com Pluronic® F 127 da parte posterior do olho, incluindo a retina, coróide e esclera, que não é vista com partículas convencionais. Distribuição para a córnea e para íris também foi melhorada para partículas revestidas com Pluronic® F127 partículas convencionais comparados.

[527] A fim de demonstrar o valor aumentado de penetração do muco na distribuição de partículas sólidas não poliméricas, uma formulação de MPP de etabonato de loteprednol (LE MPP; partículas de LE revestidas com

Pluronic® F127 preparadas pelo método descrito no exemplo 2) foram comparadas com a formulação atualmente comercializada, Lotemax®. Lotemax® é um colírio de esteróide aprovado para o tratamento da inflamação ocular. Partículas convencionais, tais como aquelas em Lotemax®, são extensivamente retidas pela camada periférica de muco rapidamente liberadas no olho e, por conseguinte, são rapidamente eliminadas. LE MPPs são capazes de evitar a adesão, e efetivamente penetrar, no muco para facilitar a liberação sustentada diretamente aos tecidos subjacentes. Não só é distribuída na superfície ocular aumentada como descrita no Exemplo 3, mas a distribuição para o meio e fundo do olho é também melhorada. *In vivo*, a única instilação tópica de MPP LE para coelhos da Nova Zelândia brancos produziu significativamente mais altos níveis do fármaco na córnea, íris/corpo ciliar, humor aquoso, retina, coróide e esclera, em comparação com uma dose equivalente de Lotemax® (Fig. 18). As gotas oculares atuais comerciais são utilizadas no tratamento de distúrbios oculares anteriores, mas não são eficazes no tratamento de distúrbios posteriores porque o fármaco não atinge o fundo do olho. Aqui, retina, coróide e esclera são amostrados usando uma punção de 8 mm, onde a mácula humana estaria localizada. Na parte de trás do olho, níveis de LE estão abaixo do limite da detecção para Lotemax®, enquanto MPP LE distribuem níveis detectáveis de LE a retina, coróide e esclera. Estes resultados demonstram a utilidade da abordagem de MPP sólida não polimérica sobre abordagens convencionais.

Exemplo 9

[528] Este exemplo descreve a medição da densidade de Pluronic® F127 sobre a superfície das

partículas que compreendem um núcleo de nanocristais de um agente farmacêutico.

[529] Uma dispersão aquosa contendo um agente farmacêutico e Pluronic® F127 foi triturada com os meios de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido abaixo de 300 nm. Um pequeno volume da suspensão triturado foi diluído para uma concentração apropriada (~100µg/mL, por exemplo) e o diâmetro médio z foi tomado como uma medida representativa do tamanho de partícula. A suspensão restante foi, então, dividida em duas alíquotas. Usando HPLC, a primeira alíquota foi ensaiada para a concentração total do fármaco (aqui, eltabonato de loteprednol ou propionato de fluticasona) e para a concentração total da porção de alteração da superfície (aqui, Pluronic® F127). Novamente usando HPLC, a segunda alíquota foi ensaiada para a concentração da porção de alteração da superfície livre ou não ligada. A fim de obter apenas a porção de alteração da superfície livre ou não ligada a partir da segunda alíquota, as partículas e, portanto, qualquer porção de alteração da superfície ligada, foram removidas por ultracentrifugação. Subtraindo-se a concentração da porção de alteração da superfície não ligada a partir da concentração total de porção de alteração da superfície, a concentração de porção de alteração da superfície ligada foi determinada. Uma vez que a concentração total do fármaco também foi determinada a partir da primeira alíquota, a razão em massa entre o material do núcleo e a porção de alteração da superfície pode ser determinada. Usando o peso molecular da porção de alteração da superfície, o número da porção de alteração da superfície para massa do material do núcleo pode ser calculado. Para transformar este número em uma medida de densidade de superfície, a área de superfície por massa de material do

núcleo precisa ser calculada. O volume da partícula é aproximado como a de uma esfera com o diâmetro obtido a partir de SDS permitindo o cálculo da área de superfície por massa de material do núcleo. Desta forma, é determinado o número de porções de alteração da superfície por área de superfície. Fig. 19 mostra os resultados da determinação da densidade da porção de alteração da superfície para etabonato de loteprednol e propionato de fluticasona.

Exemplo 10

[530] O seguinte descreve um exemplo não limitativo de um método de formar partículas de penetração de muco utilizando um núcleo compreendendo o fármaco de etabonato de loteprednol (LE) por trituração na presença de vários agentes de alteração de superfície Pluronic®.

[531] LE foi triturado como uma suspensão aquosa com meios de trituração e na presença de um estabilizador. Pluronic de vários graus (listados na Tabela 12) foram testados como agentes de alteração da superfície a fim de determinar se certos graus de Pluronic podem: 1) auxiliar na redução do tamanho das partículas de LE para a faixa de submícron e 2) fisicamente revestir (não covalentemente) a superfície de nanopartículas geradas de LE com um revestimento muco inerte que iria minimizar interações de partículas com constituintes de muco e evitar a adesão do muco. Nestas experiências, os Pluronic atuaram como um revestimento em torno das partículas de núcleo, e as partículas resultantes foram testadas quanto à sua mobilidade no muco, embora em outras modalidades, os agentes de alteração de superfície podem ser trocados com outros agentes de alteração de superfície que podem aumentar a mobilidade das partículas no muco.

[532] O processo de trituração foi realizado até que as partículas LE estivessem pequenas e

polidispersão estivesse baixa (ou seja, o diâmetro da partícula média z abaixo de 500 nm e o índice de polidispersão $< 0,20$ conforme medido por varredura dinâmica da luz). A Tabela 12 lista características de tamanho de partícula de partículas de LE obtidas por trituração na presença dos vários Pluronics®. O tamanho das partículas foi medido por varredura dinâmica da luz. Trituração de LE na presença de Pluronic® L31, L35, L44 ou L81 não conseguiu produzir nanossuspensões estáveis. Portanto, estes Pluronics foram excluídos de uma investigação mais aprofundada devido à sua incapacidade para auxiliar a redução eficaz do tamanho de partícula.

[533] A mobilidade das nanopartículas de LE das nanossuspensões produzidas em muco cérvico vaginal humano fresco não diluído (CVM) foi caracterizada por microscopia de campo escuro usando um sistema de iluminação de alta resolução CytoViva® que permite a visualização de objetos de tamanho nano não fluorescente e fluorescente. Em uma experiência típica, 0,5 μL de uma nanossuspensão foi adicionado a 20 μL de CVM não diluído pré-depositado em uma cavidade de 20 μL em uma lâmina de microscópio. Usando uma câmera CCD, 15 s filmes foram capturados em uma resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) sob ampliação 100x de diversas áreas selecionadas aleatoriamente dentro de cada amostra. A mobilidade de partículas nos filmes foi pontuada numa escala de 0 a 3 a fim de aumentar a mobilidade, em uma experiência única de maneira cega por observadores independentes. O critério de pontuação é como se segue: 0-0,5 imóvel; 0,51-1,5 ligeiramente móvel; 1,51-2,5 moderadamente móvel; e 2,51-3,0 muito móvel.

[534] As pontuações médias de mobilidade para cada amostra LE/Pluronic estão representadas graficamente na Fig. 20 como uma função do peso molecular do componente

de PPO (PM PPO) e a percentagem de peso do componente de PEO (PEO%) do polímero Pluronic®. Descobriu-se que LE triturado na presença de Pluronic® F87, F108, F127 e resultou em partículas que são muito móveis no CVM (pontuação da mobilidade > 2,51). Isto corresponde a polímeros de Pluronic® com propriedades físicas do PM PPO $\geq 2,3\text{kDa}$ e PEO% $\geq 70\%$. Nanocristais LE trituradas em Pluronic® P103, P105, e P123 são moderadamente móveis (pontuação da mobilidade 1,51-2,50). As propriedades físicas correspondentes desta classe de Pluronic® é PM PPO $\geq 3,3\text{kDa}$ e $30\% \leq \text{PEO} \leq 70\%$. O Pluronic® L121, P65, F38, e F68 produziu nanocristais LE que não eram móveis (pontuação de mobilidade < 0,50). Este grupo de polímeros de Pluronic® constitui aqueles com PM PPO $\leq 1,9\text{kDa}$ e PEO% $\leq 10\%$. O Pluronic® L31, L35, L44, L81 ou, cujas propriedades físicas também se enquadram nas categorias anteriores PM PPO e %PEO mencionadas não conseguiram produzir partículas pequenas e monodispersas e são considerados imóveis (pontuação de mobilidade < 0,50) na análise.

[535] Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que o bloco de PPO hidrofóbico pode fornecer eficaz associação com a superfície das partículas do núcleo de LE, se o peso molecular do bloco que for suficiente (por exemplo, pelo menos cerca de 2,3 kDa em algumas modalidades); enquanto que os blocos de PEO hidrofílicos estão presentes na superfície das partículas de LE revestidas e pode proteger as partículas de LE revestidas de interações adesivas com fibras de mucina, se o teor do PEO do Pluronic for suficiente (por exemplo, pelo menos 30% em peso, em algumas modalidades). Tal como aqui descrito, em algumas modalidades, o teor de PEO do agente de alteração de superfície pode ser escolhido para ser

maior que ou igual a cerca de 10% em peso (por exemplo, pelo menos cerca de 15% em peso ou pelo menos cerca de 20% em peso), à medida que 10% em peso da porção PEO rendeu as partículas mucoadesiva.

[536] Curiosamente, o peso molecular do bloco de PPO necessário para fornecer uma elevada mobilidade (pontuação mobilidade > 2,51) quando LE foi utilizado como o núcleo era pelo menos cerca de 2,3 kDa, em comparação com 3 kDa para pireno quando foi utilizado como o núcleo. Estes dados sugerem que o agente de alteração de superfície (por exemplo, o peso molecular do bloco de PPO) pode ser variado, dependendo do núcleo a ser revestido, para adaptar a mobilidade da partícula.

[537] **Tabela 12.** O tamanho das partículas medido por varredura dinâmica de luz (DLS) em nanossuspensões obtidas por trituração de LE com vários agentes de alteração da superfície de Pluronic®.

Grau de Pluronic®	Diâmetro médio de Z (nm)	Índice de polidispersão
L31*	não mensurável*	não mensurável*
L35*	não mensurável*	não mensurável*
L44*	não mensurável*	não mensurável*
L81*	não mensurável*	não mensurável*
L101*	não mensurável*	não mensurável*
L121	343	0,18
P65	224	0,06
P103	251	0,08
P105	356	0,19
P123	281	0,12
F38	233	0,10
F68	404	0,13
F87	316	0,07

F108	294	0,12
F127	404	0,13

*Denota amostras que falharam em reduzir efetivamente tamanho de partícula de LE e produzir nanossuspensões estáveis. Para estas amostras, o diâmetro médio de Z foi maior do que pelo menos 1 µm e não mensuráveis com DLS.

Exemplo 11

[538] O seguinte descreve um exemplo não limitativo de um método de formação de partículas penetrantes no muco (MPP), utilizando um núcleo compreendendo o fármaco de etabonato de loteprednol (LE) na presença de outros componentes, tais como Pluronic®, glicerina, cloreto de sódio (NaCl), ácido etilenodiaminotetracético dissódio (Na₂EDTA), e cloreto de benzalcônio (BAC).

[539] O método de formar as partículas de penetração do muco do etabonato de loteprednol (LE MPP) envolveu duas etapas consecutivas: trituração e diluição. Na etapa de trituração, uma suspensão aquosa áspera contendo cerca de 2-20% de etabonato de loteprednol (cristais grossos ou micronizados), cerca de 0,2-20% de Pluronic® F127, cerca de 0,5-3% de glicerina, cerca de 0,1-1% de cloreto de sódio, e cerca de 0,001 - 0,1% de EDTA foi triturado na presença de meios de trituração para produzir uma nanossuspensão de partículas de etilcarbonato de loteprednol dimensionada na faixa de 200-300 nm.

[540] Na etapa de diluição subsequente, a suspensão nanocristalina obtida separada do meio de trituração foi misturada em um vaso de produto com diluente pós-trituração contendo cerca de 0,5-3% de glicerina, cloreto de sódio cerca de 0,1-1%, cerca de 0,001-0,1% EDTA, e cerca de 0,001-0,05% BAC. Este método produziu uma composição incluindo cerca de 0,1-2% de loteprednol, cerca

de 0,01-2% Pluronic® F127, cerca de 0,5-3% de glicerina, cerca de 0,1-1% de cloreto de sódio, cerca de 0,001-0,1% de EDTA, e cerca de 0,001-05% BAC.

Exemplo 12

[541] O seguinte descreve um exemplo não limitativo do efeito de Pluronic® F127 sobre propriedades de penetração no muco das formulações.

[542] As formulações foram formadas utilizando métodos semelhantes aos do método descrito no Exemplo 10. A FIG. 21 mostra os dados de massa-transporte-em-muco das seguintes formulações: partículas compreendendo etabonato de loteprednol e Pluronic® F127 (LE F127), partículas compreendendo etabonato de loteprednol e dodecil sulfato de sódio, mas não Pluronic® F127 (LE SDS), e formulação Lotemax® comercializada. A razão de etabonato de loteprednol para Pluronic® F127 é de 1:1% em peso e a razão entre o etabonato de loteprednol para SDS é de 50:1% em peso. O transporte de massa foi medido de acordo com o procedimento descrito no Exemplo 2. Os resultados mostrados na FIG. 21 indicam que as propriedades de penetração no muco de LE F127 foram aproximadamente 20 vezes maior em comparação com LE SDS e aproximadamente 40 vezes maior em comparação com Lotemax®. Acredita-se que uma formulação oftálmica de um fármaco incluindo um núcleo um etabonato de loteprednol e um revestimento de F127 pode aumentar a exposição ocular do fármaco.

Exemplo 13

[543] Este exemplo não limitativo mostra que as MPPs do etabonato de loteprednol (EL) pode ser irridiadas por raio gama por esterilização terminal sem afetar adversamente a estabilidade das partículas MPP's LE, estabilidade química, e farmacocinética e que a glicerina

fornece proteção química para as MPPs LE contra irradiação gama.

[544] A irradiação gama de uma formulação pode causar degradação química e geração de radicais livres e é uma preocupação especialmente em formulações aquosas. LE é um esteróide suave projetado para metabolizar através da clivagem hidrolítica ou enzimática de duas ligações éster em PJ-91 e PJ-90. Quando LE é exposto à irradiação gama, clorometil éster de ácido 17α -[(etoxicarbonil)oxi]- 11β -hidroxi-3-oxoandrosta-4-eno-17-carboxílico (tetradeca) e clorometil éster de ácido 17α -[(etoxicarbonil)oxi]-3,11-dioxoandrosta-1,4-dieno-17-carboxílico (11-ceto) são formados. Quando LE é gama irradiado, 11-ceto aparece em pequenas quantidades, enquanto a quantidade de tetradeca aumenta rapidamente para acima de 1%.

[545] As formulações compreendendo LE e diferentes concentrações de glicerina foram formadas utilizando métodos similares aos métodos descritos nos Exemplos 10-11. A Tabela 13 mostra as concentrações de certos produtos de degradação de LE após as formulações terem sido expostas a radiação gama. As concentrações dos produtos de degradação foram medidas imediatamente após ser submetidas à irradiação gama ("inicialmente irradiadas por gama") e 4 semanas após terem sido submetidas à irradiação gama ("gama irradiadas com raios após 4 semanas") utilizando uma fonte de irradiação gama de Cobalto 60 em uma dose de 25 kGy. Em LE PPMP sem glicerina, a quantidade de tetradeca aumentou 18 vezes após a irradiação gama das MPPs LE. Em contraste, após irradiação gama, pouco tetradeca foi formado nas MPPs LE com 1,2% ou 2,4% de glicerina. Surpreendentemente, os níveis de PJ-91 e PJ-90 foram diminuídos em todos os casos. Embora 11-ceto tenha

sido observado após a irradiação gama, o nível de 11-ceto não excedeu 0,2%. Os resultados mostram que muito menos tetradeca é produzido mediante radiação gama quando a glicerina está presente nas formulações. Foram utilizadas diferentes concentrações de glicerina (por exemplo, 1,2% em peso e 2,4% em peso), e as formulações resultantes geraram níveis semelhantes de tetradeca após a exposição à radiação gama. Estes resultados são inesperados e sugerem que a glicerina, comumente utilizada como um agente de tonicidade, pode fornecer proteção química para as formulações durante a radiação gama.

[546] **Tabela 13.** Concentrações de LE e certos produtos de degradação de LE após formulações de LE terem sido expostas em 25 kGy de radiação gama.

Composição/formulação	Tempo de radiação gama	Concentração (% em peso)				
		PJ-90	PJ-91	LE	Tetradeca	11-ceto
LE, F127, NaCl, EDTA, BAC	Não irradiada	0,48	0,97	97,22	0,08	0,04
	Inicialmente gama irradiada	0,07	0,45	96,51	1,45	0,13
	Gama irradiada após 4 semanas	0,07	0,46	96,55	1,49	0,16
LE, F127, glicerina a 2,4%, EDTA, BAC	Não irradiada	0,48	0,87	97,21	0,08	0,05
	Inicialmente gama irradiada	0,31	0,70	97,28	0,10	0,15
	Gama irradiada após 4 semanas	0,36	0,81	97,24	0,11	0,16
LE, F127, glicerina a 1,2%, NaCl, EDTA, BAC	Não irradiada	0,38	0,78	97,93	0,06	0,09
	Inicialmente gama irradiada	0,29	0,48	98,04	0,09	0,16
	Gama irradiada após 2 semanas	0,28	0,50	97,80	0,15	0,20

*LE MPPs empregadas neste Exemplo foram lotes de laboratório em escala e podem ser menos puras do que o lote utilizado nos outros exemplos aqui descritos.

[547] Em adição à estabilidade química de uma formulação de partículas, a estabilidade física da formulação é também de grande importância. Como mostrado na

FIG. 33A, as formulações LE MPP contendo cloreto de sódio e glicerina não mostraram nenhuma mudança no tamanho das partículas ao longo de um mês após a exposição a 25 kGy de irradiação gama.

[548] Os efeitos da irradiação gama sobre a farmacocinética (PK) de LE MPPs também foram estudados para investigar se o desempenho de LE MPPs não foi afetado por irradiação gama. *In vivo*, a única instilação tópica de LE MPPs, que havia sido gama irradiada a 25 kGy (Formulação 1 GAMA, Formulação 2 GAMA), para coelhos brancos de Nova Zelândia produziu os mesmos níveis de LE na córnea dos coelhos como fez LE MPPs que não tinham sido expostas a radiação gama (Formulação 1, Formulação 2; Fig. 33B). Na Fig. 33B, Formulação 1 (e Formulação 1 GAMA) incluiu um nível mais elevado de Pluronic® F127 do que a Formulação 2 (e Formulação 2 GAMA). Estes resultados demonstram que LE MPPs podem ser terminalmente esterilizadas por irradiação gama, sem efeitos adversos sobre a estabilidade das partículas, estabilidade química do API (princípio farmacêutico ativo), ou PK das LE MPPs.

Exemplo 14

[549] Este exemplo não limitativo mostra que o NaCl é benéfico para a estabilidade de uma formulação de MPP LE aqui descrita durante a diluição da formulação com água.

[550] As formulações que compreendem LE e um ou mais agentes de tonicidade (por exemplo, NaCl, Tiloxapol, glicerina, e SSC (uma solução aquosa de citrato de sódio e cerca de NaCl a 1%)) foram formadas utilizando métodos semelhantes aos do método descrito nos Exemplos 10 - 11. A Tabela 14 mostra o tamanho de partícula e o índice de polidispersão (PDI) das formulações LE medidas por dispersão de luz dinâmica (DLS) antes e depois de uma

diluição de 10 vezes das formulações com água. Em entradas 1, 4, e 5, onde as formulações não incluem NaCl, o tamanho de partícula (medida pelo diâmetro) aumentou em cerca de 2-3 vezes após diluição da formulação com água, provavelmente devido a agregação das partículas. Em entradas 4 e 5, o PDI também aumentou em cerca de 2-3 vezes. Em contraste, nas entradas 2, 3, 6, e 7, onde as formulações incluíram NaCl, o tamanho das partículas manteve-se relativamente constante após diluição da formulação com água. Em entradas 2, 3 e 7, também não houve aumento significativo no PDI. Estes resultados foram inesperados porque a adição de NaCl (um agente de tonicidade) a uma formulação de partículas aumenta a força iônica da formulação, e é, geralmente, conhecida por desestabilizar a formulação de partículas, fazendo com que as partículas se agregem. O efeito contrário foi observado aqui.

[551] **Tabela 14.** O tamanho das partículas e índice de polidispersão (PDI) de formulações LE medidas por varredura de luz dinâmica (DLS) antes e depois de uma diluição de 10 vezes com água.

Entrada	Composição da Formulação	Antes da Diluição		Depois da Diluição	
		Diâmetro (nm)	PDI	Diâmetro (nm)	PDI
1	1-5% LE, 1-5% F127	208	0,148	395	0,156
2	1-5% LE, 1-5% F127, 0,9% NaCl, 0,05% EDTA, 0,01% BAC	188	0,102	187	0,122
3	1-5% LE, 1-5% F127, 0,9% NaCl, 0,1% Tyloxapol, 0,05% EDTA, 0,01% BAC	190	0,128	193	0,139
4	1-5% LE, 1-5% F127, 2,4% glicerina, 0,05% EDTA, 0,01% BAC	197	0,133	514	0,409
5	1-5% LE, 1-5% F127, 2,4% glicerina, 0,1% Tyloxapol, 0,05%	191	0,116	389	0,337

	EDTA, 0,01% BAC				
6	1-5% LE, 1-5% F127, SSC, 0,05% EDTA, 0,01% BAC	212	0,096	244	0,176
7	1-5% LE, 1-5% F127, SSC, 0,1% Tyloxapol, 0,05% EDTA, 0,01% BAC	212	0,100	246	0,095

Exemplo 15

[552] Este exemplo não limitativo mostra que LE MPPs resultaram em um aumento da exposição quando administrado por via tópica a um olho, em comparação com tamanho similar de não MPPs.

[553] LE MPPs foram comparadas com partículas de LE SDS, dimensionados de modo semelhante às não MPPs (Tabela 15). As partículas de LE SDS são produzidas utilizando métodos similares aos métodos descritos nos Exemplos 10-11, exceto que as partículas são revestidas com sulfato de dodecil de sódio (SDS). As partículas convencionais, tais como as revestidas em SDS, são extensivamente retidas pela camada periférica de muco rapidamente liberada no olho e são rapidamente eliminadas. As LE MPPs são capazes de evitar a adesão a, e efetivamente penetrar através do muco para facilitar a liberação diretamente prolongada aos tecidos subjacentes. *In vivo*, a única instilação tópica de LE MPPs para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu um aumento de 4,4 vezes na AUC da concentração de LE na córnea, em comparação com uma dose equivalente de LE SDS, apesar de serem ambas as nanopartículas de tamanho semelhante (Fig. 23 A). Além disso, apesar dos diferentes tamanhos das partículas de LE SDS e Lotemax®, que é uma micropartícula disponível comercialmente, as concentrações de LE obtidas a partir de coelhos dosados com LE SDS foram estatisticamente equivalentes às concentrações de OE obtidas a partir de

coelhos dosados com Lotemax® (FIG. 23B). Estes resultados demonstram que a capacidade da MPP para aumentar a exposição, no olho, de um fármaco que é formulado com a MPP não é somente devido ao pequeno tamanho das partículas da MPP.

[554] **Tabela 15.** O tamanho das partículas e índice de polidispersão (PDI) de LE SDS e LE MPP medido por varredura de luz dinâmica (DLS).

Amostra	Diâmetro (nm)	PDI
LE SDS	240	0,143
LE MPP	241	0,096

Exemplo 16

[555] Este exemplo não limitativo mostra que LE PPMP resultou no aumento da exposição, quando administrado por via tópica a um olho, em comparação com Lotemax® revestido com Pluronic® F127.

[556] As LE PPMP foram comparadas com Lotemax® + F127, uma formulação na qual F127 (0,5% em peso) foi adicionada ao Lotemax®. *In vivo*, a única instilação tópica de LE MPPs para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu significativamente maior exposição de LE na córnea, em comparação com uma dose equivalente de Lotemax® ou Lotemax® + F127 (Fig. 24). As LE MPPs resultaram em uma melhoria de 4,4 vezes e de 2,3 vezes da AUC da concentração LE na córnea sobre Lotemax® e Lotemax® +F127, respectivamente. Enquanto Lotemax® +F127 resulta em um aumento de 2 vezes da AUC da concentração LE na córnea em comparação com Lotemax® sozinho, estes resultados demonstram que a capacidade das MPPs para aumentar a exposição, no olho, de um fármaco que é formulado com a MPP não é somente devido à presença de Pluronic® F127 na formulação.

Exemplo 17

[557] Este exemplo não limitativo mostra que uma formulação incluindo LE MPP aumenta a exposição de LE na câmara anterior do olho em comparação com Lotemax®.

[558] A fim de demonstrar que a exposição aumentada de LE a partir das LE MPPs translada não apenas à superfície do olho, mas penetra no interior do globo ocular, os níveis de LE no humor aquoso obtidos a partir das formulações de LE MPPs e Lotemax® foram comparados. *In vivo*, uma única instilação tópica de LE MPPs para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis de LE significativamente mais elevados no humor aquoso em comparação com uma dose de Lotemax® apesar do fato de que a dose de Lotemax® ser 20% maior (Fig. 25). As LE MPPs (contendo 0,4% de LE) resultam em um aumento de AUC_{0-3hr} de três vezes em relação Lotemax® (contendo 0,5% de LE). Estes resultados demonstram a exposição aumentada alcançável com a tecnologia MPP não estando limitada à superfície do olho, mas estende-se para a câmara anterior. Além disso, a dose de LE pode ser reduzida em 20% com a formulação LE MPP e pode ainda obter a exposição melhorada em comparação com Lotemax®.

Exemplo 18

[559] Este exemplo não limitativo demonstra que uma formulação incluindo LE MPP que contém 20% menos LE mostrou melhoria na exposição do olho e do plasma de coelho em comparação com Lotemax®.

[560] A fim de demonstrar que a exposição aumentada a partir LE MPP pode ser sustentada em doses mais baixas do que as formulações atualmente comercializadas, tais como Lotemax®, LE MPP foi fornecida em uma dose 20% mais baixa do que Lotemax®. Foram determinados os níveis de LE e dois dos seus principais metabólitos, PJ-91 e PJ-90, a partir de LE MPP e Lotemax®. *In vivo*, a única instilação

tópica de LE MPP contendo 0,4% em peso de LE para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis significativamente mais elevados de LE em todos os tecidos/fluidos testados (por exemplo, conjuntiva, córnea, humor aquoso, íris e corpo ciliar (ICB), área central da retina, e plasma) comparado com uma dose de Lotemax® contendo 0,5% em peso LE, apesar do fato da dose do Lotemax® ser 20% maior do que a dose LE MPP (FIG. 26A-26R). Os parâmetros farmacocinéticos são apresentados na Tabela 16. Estes resultados demonstram que a dose de LE pode ser reduzida em 20% com a formulação LE MPP e ainda alcançar uma exposição melhorada em relação ao Lotemax®.

[561] Tabela 16. Os parâmetros farmacocinéticos de etabonato de loteprednol (LE) nos tecidos oculares *in vivo*. Os coelhos receberam uma dose de 50 µL de Lotemax® a 0,5% ou LE MPP a 0,4% em cada olho.

		Plasma	Humor aquoso	Conjuntiva	Córnea	Corpo Ciliar as íris	Retina (centro-punção)
Lotemax®	T _{máx} (h)	0,25	0,50	0,083	0,083	0,50	0,50
	C _{máx} (nM)	0,704	14,0	2430	1330	105	4,47
	T _{1/2} eliminação (h)	1,88	2,31	4,26	3,75	3,04	9,18
	AUC _{0- final} (nM.h)	1,62	30,0	3450	2420	194	14,8
	AUC _{0-inf} (nM.h)	1,69	30,5	4070	2710	200	22,4
	T _{máx} (h)	0,50	0,50	0,083	0,083	0,25	0,50
	C _{máx} (nM)	2,55	43,7	6280	4850	293	14,5

MPP LE	$T_{1/2}$ eliminação (h)	1,71	1,57	1,92	1,89	1,49	1,55
	AUC _{0-final} (nM.h)	4,55	66,0	3450	3570	442	31,5
	AUC _{0-inf} (nM.h)	4,71	66,4	3490	3610	445	31,9

Exemplo 19

[562] Este exemplo não limitativo demonstra o perfil de liberação de fluticasona de MPPs carregada de fluticasona contendo um copolímero PEGuilado e um polímero de formação de núcleo não-PEGuilado.

[563] MPPs carregadas com fluticasona foram preparadas de acordo com os métodos semelhantes aos aqui descritos (por exemplo, métodos descritos no Exemplo 21) por co-precipitação de fluticasona com PLA7A (SurModics 100DLA7A, PM = 108 kDa) como o polímero principal e um copolímero PEGuilado (por exemplo, 100DL9K-PEG2K ou 8515PLGA54K-PEG2K) como o polímero secundário. As razões dos componentes poliméricos testadas foram 10/90, 20/80, e 30/70 (com PLA7A sendo o componente principal em todos os casos). Vários copolímeros PEGilados foram testadas a fim de explorar o impacto da composição de bloco (isto é, PM do bloco de PEG versus PM do bloco hidrofóbico) sobre as propriedades das partículas resultantes. Em particular, a capacidade de partículas resultantes para penetrar no muco, controlar a libertação do fármaco, e manter a estabilidade coloidal durante todo o processo de formulação foi avaliada.

[564] Verificou-se que, enquanto muitas composições conduziram à liberação do fármaco e penetração do muco de forma satisfatória, boa estabilidade coloidal não pode ser alcançada com a maioria deles (ver Fig. 27).

Estabilidade coloidal é especialmente importante uma vez que o processo de formulação atual envolve o isolamento e purificação das MPPs por centrifugação e resuspensão. A fraca estabilidade coloidal das muitas composições foi manifestada, em parte, pela incapacidade de se ressuspender produto obtido após a etapa de centrifugação. As composições que resultaram em MPPs com boa estabilidade coloidal, bem como um bom controle sobre a liberação do fármaco (por exemplo, uma liberação contínua ao longo de 24 horas *in vitro* como no presente Exemplo) parecem ter uma cobertura superficial relativamente elevada de PEG na partícula (por exemplo, pelo menos cerca de 0,18 cadeias de PEG por nm²) com um teor global relativamente baixo de PEG na partícula (por exemplo, inferior a cerca de 3% em peso, do teor total de polímero). Em outras palavras, as combinações de PLA7A com PEG-copolímeros com um bloco hidrofóbico relativamente curto (por exemplo, 100DL9K-PEG2K) resultaram em MPPs que são mais estáveis do que combinações coloidalmente semelhantes de PEG-copolímeros com um bloco hidrofóbico relativamente longo (por exemplo, 8515PLGA54K-PEG2K) (ver Fig. 27).

Exemplo 20

[565] Este exemplo não limitativo demonstra que MPPs compreendendo sorafenibe evitou retenção no muco cervico vaginal humano e foi capaz de se difundir através do muco.

[566] As MPPs compreendendo sorafenibe podem ser preparadas de acordo com métodos aqui descritos (por exemplo, os métodos descritos nos Exemplos 21 e 29). A mobilidade de nanopartículas convencionais e as MPPs aqui descritas em muco cervico vaginal humano foram caracterizadas pelo transporte e/ou pela microscopia de grandes quantidades como descrito nos Exemplos 2 e 10,

respectivamente. Os resultados são mostrados nas FIG. 28A-28B. As nanopartículas convencionais foram retidas no muco cérvico vaginal humano, enquanto as MPPs aqui descritas evitaram a retenção e foram capazes de se difundir através de muco.

Exemplo 21

[567] Este exemplo não limitativo demonstra que a administração tópica de sorafenibe, (uma pequena molécula do inibidor de receptor de tirosina quinase (RTK)) formulada como MPP aumenta grandemente os níveis de sorafenibe na retina e coróide do olho. Este exemplo também mostra que os níveis de sorafenibe em tecidos do segmento anterior do olho dependem da taxa de liberação de MPP e podem ser reduzidos sem afetar de forma significativa os níveis de sorafenibe na parte de trás do olho.

[568] MPPs carregadas com sorafenibe com uma liberação relativamente rápida do fármaco (MPP1) foram preparadas por um procedimento de trituração: uma dispersão aquosa contendo fármaco e Pluronic F127 (F127) foi agitada com gotas de óxido de zircônio, como meio de trituração, até que o tamanho de partícula foi reduzido abaixo de 300 nm como medido por varredura dinâmica da luz. Este método emprega excipientes aprovados pela FDA para uso em produtos oftálmicos e produziu uma nanossuspensão aquosa estável de MPPs.

[569] MPPs carregadas com sorafenibe com cinética de liberação de fármaco relativamente lenta (MPP2) foram preparadas por encapsulação de sorafenibe em uma nanopartícula de polímero biodegradável decorada com um revestimento aqui descrito. Por exemplo, uma solução contendo base livre de sorafenibe (LC Labs), PLA (poliláctido, 100DL7A, SurModics), e PLA-PEG (poli(etileno glicol)-co-poliláctido, 100DL-mPEG2K, SurModics) em

tetrahidrofurano foi adicionada a uma velocidade controlada a um excesso de solução aquosa de Pluronic® F127 com agitação. As partículas produzidas foram agitadas em temperatura ambiente para permitir que os produtos voláteis se evaporassem e para cristalizar o sorafenibe que foi desencapsulado. Os cristais de sorafenibe não encapsulados foram removidos por filtração através de um filtro de fibra de vidro de tamanho adequado. As nanopartículas foram isoladas a partir do filtrado por centrifugação e lavadas uma vez com uma solução aquosa de Pluronic® F127. O produto final de nanopartículas foi ressuspenso em Pluronic® F127.

[570] As concentrações de sorafenibe nas formulações MPP foram confirmadas por HPLC. O tamanho das MPPs foi medido por varredura dinâmica de luz, utilizando um Zetasizer Nano ZS90 (Malvern Instruments). A liberação do fármaco *in vitro* foi avaliada em 37°C, em tampão de fosfato 50 mM (pH 7,4) na presença de 0,5% de Tween 80 para assegurar as condições de imersão, tais como condições experimentais que estão bem abaixo da saturação de solubilidade.

[571] As farmacocinéticas do sorafenibe após uma única administração tópica das MPPs ou um comparador não MPP foram avaliadas em coelhos brancos da Nova Zelândia (NZW) em uma organização de pesquisa de contrato. Uma suspensão aquosa de sorafenibe foi usada como comparador não MPP. Cada animal recebeu 50µL de uma instilação tópica contendo 5 mg/mL de sorafenibe em ambos os olhos (n = 6). Tecidos oculares, incluindo córnea e um punção de 8 mm do coróide e da retina a partir da parte posterior do olho, foram coletadas em vários pontos de tempo. A punção foi usada para mirar a área na parte posterior do olho, onde a mácula humana seria como o alvo para a terapia da AMD. Níveis de s foram determinados por LC/MS.

[572] MPP1 e MPP2 formuladas como descrito acima formaram nanossuspensões estáveis formadas com um diâmetro médio de Z de 187 nm (PDI = 0,172) e 222 nm (PDI = 0,058), respectivamente. Uma vez que MPP1 era essencialmente uma suspensão do fármaco puro de sorafenibe, a liberação do fármaco foi determinada em grande medida pela dissolução do fármaco, que é relativamente rápido. No caso de MPP2, o fármaco sorafenibe foi encapsulado em polímeros de PLA, e a carga do fármaco foi de 20%. A composição polimérica da MPP2, incluindo o peso molecular do PLA, a razão de PLA para PLA-PEG, e a composição de PLA-PEG, foi sistematicamente variada de modo a alcançar uma taxa de liberação bem diferenciada a partir de MPP1. A formulação MPP2 demonstrou liberação contínua de fármacos ao longo de cerca de 24 horas *in vitro*.

[573] Na córnea, uma dose única da formulação de liberação rápida MPP1 produziu níveis de sorafenibe até 18 vezes mais elevados do que aqueles do comparador e prolongou uma melhoria de pelo menos 7 vezes em relação ao comparador durante pelo menos 6 horas. Em contraste, a formulação de liberação lenta MPP2 produziu apenas um aumento de aproximadamente 3 vezes em relação ao comparador constantemente prolongado ao longo de 6 horas. No entanto, nos tecidos do segmento posterior (por exemplo, retina e coróide), ambos MPP1 e MPP2 produziram níveis igualmente elevados de sorafenibe, superando bem o comparador (FIGs. 29A-29B). De fato, os níveis de sorafenibe na retina produzidos pelas formulações MPP aproximaram ou excederam valores de IC₅₀ celulares relatados contra VEGFR-2 (37 ng/g) e PDGFR- β (14 ng/g) para o sorafenibe, uma relativamente baixa potência, inibidor RTK de primeira geração. Além disso, ambas as formulações de MPP foram bem toleradas, tal como avaliado pela pontuação de Draize.

[574] Estes resultados não só demonstram uma prova de conceito de que as MPPs aqui descritas, e suas composições, podem aumentar consideravelmente a administração de um agente farmacêutico para a parte posterior do olho através da administração tópica, mas também sugerem que a administração tópica de um inibidor RTK de uma pequena molécula formulada como MPPs pode ter um potencial no tratamento de uma ampla faixa de doenças oculares, tais como AMD.

Exemplo 22

[575] Este exemplo não limitativo demonstra que uma formulação incluindo LE MPPs melhorou a exposição de LE no humor aquoso do olho de coelho em comparação com Lotemax® gel.

[576] A fim de demonstrar que a exposição aumentada do LE a partir LE MPPs pode ser pronlogada em doses mais baixas não só em comparação com as formulações de suspensão comercializadas, mas também para as formulações de géis comercializados, os níveis de LE foram determinados quando LE MPPs (dosadas a LE a 0,4%) e Lotemax® gel (dosada a LE a 0,5%) foram utilizados. As formulações de gel e de pomadas são popularmente utilizadas em uma tentativa para aumentar a exposição do olho através da apresentação de LE em uma matriz viscosa. Formulações de gel e pomada muitas vezes borram a visão e são menos confortáveis e mais difíceis de instalar do que um colírio líquido.

[577] Para gerar LE MPPs, um processo de trituração foi empregado de acordo com os métodos aqui descritos. Por exemplo, uma dispersão aquosa contendo LE e Pluronic® F127 (F127) foi triturada com um meio de trituração até que o tamanho da partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm conforme medido por varredura de

luz dinâmica. Mobilidade do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente.

[578] *In vivo*, uma única instilação tópica de LE PPMP (KPI-121) para coelhos brancos da Nova Zelândia produziram níveis mais elevados de LE em humor aquoso em comparação com uma dose de Lotemax® gel apesar do fato do dose de Lotemax® gel ser 20% mais elevada em uma matriz viscosa (FIG. 30). A AUC_{0-3} das MPPs LE foi 1,5 vez mais elevada do que a de Lotemax® gel. O $C_{máx}$ das LE MPPs foi 2,4 vezes maior que do Lotemax® gel. Estes resultados indicam que as MPPs aqui descritas superam a matriz viscosa utilizada em Lotemax® gel e que a dose de LE pode ser reduzida em 20% com a formulação de LE MPP e ainda pode alcançar uma exposição semelhante ou melhorada em comparação com Lotemax® gel.

Exemplo 23

[579] Este exemplo não limitativo demonstra que LE PPMP mostra a exposição dependente da dose no humor aquoso de coelhos brancos da Nova Zelândia.

[580] A fim de demonstrar que a exposição de LE a partir de uma formulação de LE MPP é dependente da dose, foi realizado um estudo de variação de dose. Para gerar LE MPPs, um processo de trituração de acordo com os métodos aqui descritos foi empregado. Por exemplo, uma dispersão aquosa contendo o fármaco e Pluronic® F127 (F127) foi moída com um meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm conforme medido por varredura de luz dinâmica. A mobilidade do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente. As diluições foram realizadas para fornecer suspensões de LE MPP que incluía 0,4%, 0,5%, 0,6%, ou 1%

LE. *In vivo*, uma única instilação tópica de LE MPPs para coelhos brancos da Nova Zelândia produziram níveis LE no humor aquoso de coelhos que eram dependentes da dose administrada (FIG. 31A-31B). Estes resultados demonstram que as PPMP LE exibiram farmacocinéticas (PK) dependentes da dose.

Exemplo 24

[581] Este exemplo não limitativo demonstra que LE MPPs podem ser formuladas de forma estável na presença de um ou mais componentes iônicos, tais como cloreto de sódio.

[582] A fim de demonstrar que LE MPPs podem ser formuladas com componentes iônicos, tais como os sais iônicos, e podem permanecer fisicamente estáveis em tal formulação, cloreto de sódio, um agente de tonicidade, com um perfil de segurança bem conhecido em seres humanos, foi introduzido nas LE MPPs. É comumente conhecido na técnica que os componentes não iônicos devem ser adicionados a suspensões de partículas quando os componentes iônicos tendem a desestabilizar as suspensões de partículas. Surpreendentemente, este não é o caso com LE PPMP.

[583] Sabe-se que para alcançar uma formulação de uma osmolalidade de cerca de 300 mOsm/kg, a concentração de cloreto de sódio na formulação é, tipicamente, cerca de 0,9%. Uma combinação de 1,2% de glicerina e 0,45% de cloreto de sódio, geralmente, também produz uma solução isotônica e foi testada para comparar diferentes níveis de cloreto de sódio.

[584] Para gerar nanopartículas, um processo de trituração de acordo com os métodos aqui descritos foi empregado. Por exemplo, uma dispersão aquosa contendo LE e Pluronic® F127 (F127) foi triturada com um meio de Lotemax® até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de

cerca de 300 nm, como medido por varredura dinâmica da luz. A estabilidade física das formulações isotônicas resultantes foi testada por monitoramento do tamanho das partículas nas formulações, utilizando varredura de luz dinâmica (DLS). Foi descoberto que as partículas nas duas formulações contendo diferentes concentrações de cloreto de sódio foram muito estáveis em tamanho, como mostrado na FIG. 32. Na FIG. 32, os dados descritos com os marcadores triangulares tinha uma percentagem mais elevada de NaCl na formulação do que os dados descritos com os marcadores circulares. Estes resultados demonstram que LE MPPs podem ser formuladas em composições estáveis na presença de componentes iônicos, tais como cloreto de sódio.

Exemplo 25

[585] Este exemplo não limitativo demonstra que as partículas contendo Pluronic® F127 e diclofenaco ou cetorolaco podem ser penetrantes no muco.

[586] A fim de demonstrar que as partículas compreendendo um núcleo contendo um AINE e compreendendo um agente de alteração de superfície (por exemplo, Pluronic® F127) pode ser partículas de penetração no muco, dois AINES, ou seja, o diclofenaco e cetorolaco, foram estudados.

[587] Para formar partículas contendo diclofenaco ou cetorolaco, um processo de trituração foi empregado de acordo com os métodos aqui descritos. Em um conjunto de experiências, uma dispersão aquosa contendo Pluronic® F127 e de um ácido livre de cetorolaco e ácido livre de diclofenaco foi triturada com um meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm, como medido por varredura dinâmica da luz. Para gerar tamanho similar aos comparadores não MPP, um processo de trituração semelhante

foi empregado, com a exceção de que SDS foi usado como o agente de alteração de superfície em vez de Pluronic® F127. A mobilidade do muco das partículas produzidas foi caracterizada por muco cervico vaginal humano com base nos métodos de microscopia anteriormente descritos. No caso do diclofenaco, a mobilidade do muco foi adicionalmente caracterizada pelo método de transporte a granel anteriormente descrito. Os resultados são mostrados na FIG. 41. Os dados demonstram que as partículas contendo Pluronic® F127 e um de diclofenaco e cetorolaco foram partículas de penetração no muco, ao passo que as partículas contendo SDS e um de diclofenaco e cetorolaco não foram muco penetrante.

Exemplo 26

[588] Este exemplo não limitativo demonstra um método de formação de MPPs incluindo bromofenaco de cálcio, e as composições e/ou formulações destes.

[589] MPPs incluindo bromofenaco de cálcio como o núcleo e Pluronic® F127 (F127) como um agente de alteração de superfície muco inerte, e as composições e/ou formulações, incluindo estas MPPs, foram preparadas utilizando um método semelhante ao dos métodos descrita no Exemplo 2. Em um conjunto de experiências, bromfenaco de cálcio foi nanotriturado em uma dispersão aquosa que contém bromofenaco de cálcio e Pluronic® F127 utilizando esferas de óxido de zircônio, como meio de trituração, até a dimensão da partícula ter sido reduzida abaixo de 300 nm como medido por varredura de luz dinâmica. A suspensão nanotriturada resultante pode ser diluída para uma concentração mais baixa, se desejado. Em algumas experiências, bromfenaco de cálcio foi triturado em água, 125 mM de CaCl_2 , ou 50 mM de tampão Tris para fornecer três formulações. O tamanho da partícula das MPPs obtidas nas

três formulações foi medido por varredura dinâmica de luz, e os resultados são mostrados na FIG 34. Todas as três formulações tinham um diâmetro médio Z de cerca de 200 nm e um índice de polidispersão $<0,2$. Esses dados demonstram que as MPPs de bromofenaco de cálcio são pequenas e de tamanho uniforme e, portanto, são adequadas para aplicações oculares.

Exemplo 27

[590] Este exemplo não limitativo demonstra que MPPs incluindo bromofenaco de cálcio, e as composições e/ou formulações do mesmo, são estáveis quando armazenadas em temperatura ambiente.

[591] MPPs incluindo bromofenaco de cálcio, e as composições e/ou formulações dos mesmos, podem ser preparadas de acordo com os métodos do Exemplo 26. As MPPs, composições, e/ou formulações foram armazenadas em temperatura ambiente durante dois dias, e o tamanho de partícula média Z e o índice de polidispersão das MPPs foram determinados por varredura de luz dinâmica. Os resultados são mostrados nas FIG. 35A-35D. Estes dados demonstram que as MPPs de bromofenaco de cálcio mantiveram uma boa estabilidade do tamanho da partícula ao longo do período de tempo prolongado, quando armazenadas em temperatura ambiente.

[592] A mobilidade aumentada de muco das MPPs de bromofenaco de cálcio no muco cérvico vaginal humano foi confirmada por microscopia de fluorescência e microscopia de campo escuro de alta resolução (dados não mostrados).

Exemplo 28

[593] Este exemplo não limitativo demonstra que os excipientes nas composições e/ou formulações contendo MPPs de bromofenaco de cálcio pode melhorar a estabilidade química da MPPs do bromofenaco de cálcio.

[594] Para melhorar a estabilidade química de bromofenaco de cálcio em MPPs, diferentes composições de excipiente foram exploradas para a etapa de trituração e a formulação final ou (1) diminui a solubilidade do bromofenaco ou (2) mantem uma faixa de pH em que o bromofenaco é mais estável. A Tabela 20 mostra o pH e a solubilidade das MPPs do bromofenaco de cálcio em dois tampões (125 mM de CaCl_2 e 50 mM Tris) e, para comparação, em água não tamponada. A estabilidade química de MPPs de bromofenaco de cálcio em 125 mM de CaCl_2 , o que reduziu a solubilidade do fármaco, e em 50 mM Tris, que manteve o pH da solução a cerca de 8, foi melhorada marcadamente comparada com a estabilidade das em água.

Tabela 20. pH, solubilidade e estabilidade química das suspensões de MPPs de bromofenaco de cálcio contendo 0,09% p/v de bromofenaco na presença de várias composições de excipiente em temperatura ambiente.

Formulação: suspensão de bromfenaco de cálcio (0,09% p/v de bromfenaco)				
Veículo		Propriedades de Formulação		
Tampão	Concentração de Pluronic® F127 (%p/v)	pH	Solubilidade (mg/mL)	% área de pico*
Nenhum (água)	0,5	6,87	0,21	0,13 (dia 7)
	0,09	6,75	0,20	0,09 (dia 23)
125 mM de CaCl_2	0,5	6,48	0,03	0 (dia 7)
	0,09	6,60	0,07	0 (dia 23)
Tampão 50 mM de Tris	0,5	8,03	0,25	0 (dia 7)
	0,09	7,98	0,27	0 (dia 7)

				23)

*A estabilidade química de bromfenaco de cálcio foi determinada como % de área de pico cromatográfico para o produto de degradação de lactama de bromofenaco.

Exemplo 29

[595] Este exemplo não limitativo demonstra que MPPs contendo sorafenibe ou linifanibe melhoraram a exposição de sorafenibe ou linifanibe na parte de trás do olho de coelhos.

[596] A fim de demonstrar que a penetração aumentada de muco é útil não só na parte da frente do olho, mas pode levar à exposição melhorada na parte de trás do olho também, sorafenibe e linifanibe, dois inibidores do receptor de tirosina quinase, foram formulados como MPPs. Os inibidores de RTK de pequenas moléculas que atuam sobre o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) tem potencial como terapia para a degeneração macular relacionada com a idade (AMD). Se a distribuição tópica de um inibidor de RTK poderia proporcionar níveis suficientes do inibidor RTK na parte posterior do olho, então, injeções intravítreas repetidas utilizadas pelas terapias atuais, poderia ser evitada. Administração de um inibidor de RTK para a parte de trás do olho também seria benéfica em uma série de outras doenças que afetam os tecidos do segmento posterior.

[597] Para gerar MPPs contendo um inibidor RTK (por exemplo, sorafenibe e linifanibe), um processo de trituração semelhante ao utilizado para o etabonato de loteprednol foi empregado: uma dispersão aquosa contendo o inibidor de RTK e F127 ou dodecil sulfato de sódio (SDS) foi triturada com um meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm conforme medido por varredura de luz dinâmica. Mobilidade

do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente. Sorafenibe e linifanibe foram transformados em MPPs quando triturados com F127 e em não MPPs quando triturados com SDS.

[598] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50 µL de 0,5 sorafenibe-MPP em coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis de sorafenibe na retina do coelho, que foram 45 vezes superiores aos níveis de sorafenibe do controle não-MPP em 2 horas e 96 vezes acima do IC₅₀ celular (Fig.36A). Uma punção central de 8 mm de diâmetro foi feita a partir da retina, onde a mácula humana estaria a fim de medir os níveis de sorafenibe na parte de trás do olho, onde terapias de AMD seriam tomadas como alvo. A sorafenibe-MPP supera o sorafenibe não-MPP por uma quantidade estatisticamente significativa.

[599] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50 µL de 2% linifanibe-MPP para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis de linifanibe na retina na punção do centro que foram cerca de 2 vezes mais elevados do que os níveis de linifanibe a partir do controle não-MPP sobre o total de 4 horas examinados e 777 vezes acima de IC₅₀ celulares em 4 horas (FIG. 36B). Novamente, a diferença entre a MPP e não-MPP foi estatisticamente significativa.

[600] Estes resultados demonstram que a penetração de muco aumentada pode permitir a exposição superior do fármaco na parte de trás do olho. A aplicação desta tecnologia pode ser utilizada para melhorar a exposição ao fármaco em qualquer tecido do olho, quer na superfície ocular ou na parte posterior do olho.

Exemplo 30

[601] Este exemplo não limitativo demonstra que MPPs contendo MGCD-265 ou o pazopanibe gerou níveis

terapeuticamente relevantes de MGCD-265 ou pazopanibe na parte de trás do olho de coelhos.

[602] A fim de demonstrar a vasta aplicabilidade da tecnologia MPP para a administração de inibidores de pequenas moléculas de RTK em níveis terapêuticamente relevantes (por exemplo, terapêuticamente eficaz) para a parte posterior do olho, dois compostos adicionais foram estudados: MGCD-265 e pazopanibe.

[603] Para gerar as MPPs, um processo de trituração semelhante ao utilizado para o etabonato de loteprednol foi empregado: uma dispersão aquosa contendo MGCD-265 ou pazopanibe e F127 foi trituarada com um meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm como medido por varredura dinâmica de luz. Mobilidade do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente. Ambos MGCD-265 e pazopanibe foram processados em MPPs quando triturados com F127.

[604] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50 µL de 0,5% pazopanibe-MPP para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis de pazopanibe na retina na punção do centro que foram 9 vezes mais elevados do que os IC₅₀ celulares em 4 horas (Fig. 37 A).

[605] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50 µL de 2% MGCD-265-MPP para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis de MGCD-265 na retina que eram 37 vezes mais elevados do que o IC₅₀ celular em 30 minutos e 116 vezes mais elevados do que o IC₅₀ celular em 4 horas (FIG. 37B).

[606] Estes resultados, juntamente com o Exemplo 29, demonstram que uma variedade de inibidores de RTK podem ser formulados como MPPs e os níveis dos

inibidores de RTK alcançados na parte posterior do olho com a administração tópica são relevantes para as concentrações ativas (IC_{50} celular) dos inibidores de RTK.

Exemplo 31

[607] Este exemplo não limitativo demonstra que uma única administração tópica de cediranibe-MPPs produziu níveis de fármaco terapeuticamente relevantes na parte de trás do olho de coelhos durante 24 horas.

[608] A fim de demonstrar o potencial para MPPs contendo um fármaco para manter os níveis de fármaco terapeuticamente relevantes na parte de trás do olho de coelhos ao longo de um período de 24 horas, cediranibe, um inibidor de RTK, foi formulado como MPPs. Se a administração tópica de um fármaco poderia fornecer níveis terapeuticamente relevantes do fármaco na parte de trás do olho, injeções intravítreas repetidas, que são utilizadas em terapias atuais de AMD, poderiam ser evitadas. Idealmente, esta terapia tópica iria manter os níveis de fármaco na parte de trás do olho para fornecer uma dosagem menos frequente.

[609] Para gerar as MPPs, um processo de trituração semelhante ao utilizado para o etabonato de loteprednol foi empregado: uma dispersão aquosa contendo cediranibe e Pluronic® F127 foi triturada com um meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm como medido por varredura dinâmica da luz. A mobilidade do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente. Cediranibe foi transformado em MPPs quando triturado com F127.

[610] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50µL de 2% cediranibe-MPP para HY79b de coelhos pigmentados produziu níveis de cediranibe no coróide do coelho que

foram 4800 vezes mais IC_{50} celulares em 24 horas (FIG. 38 A) e os níveis em cediranibe na retina do coelho, que foram de 1000 vezes em relação ao IC_{50} celular em 24 horas (Fig. 38B). Estes resultados demonstram que a exposição realizável na parte posterior do olho com a tecnologia MPP pode estar em faixas terapeuticamente relevantes e que a exposição ao fármaco relevante pode ser mantida durante um longo período de tempo (por exemplo, pelo menos 24 horas).

Exemplo 32

[611] Este exemplo não limitativo demonstra que uma única administração tópica de axitinibe-MPP produziu níveis de axitinibe terapeuticamente relevantes na parte de trás do olho de coelhos da Holanda cingidos durante 24 horas.

[612] A fim de demonstrar o potencial das MPPs para manter os níveis relevantes de fármaco terapeuticamente na parte de trás do olho de coelhos ao longo de um período de 24 horas, axitinibe, um inibidor RTK, foi formulado como MPPs. Se a administração tópica de um fármaco puder fornecer níveis terapeuticamente relevantes do fármaco na parte de trás do olho, injeções intravítreas repetidas, que são utilizadas pelas terapias atuais de AMD, poderiam ser evitadas. Idealmente, esta terapia tópica iria manter os níveis de fármaco na parte de trás do olho para fornecer uma dosagem menos frequente.

[613] Para gerar nanopartículas, um processo de fresagem semelhante ao utilizado para o etabonato de loteprednol foi empregado: uma dispersão aquosa contendo axitinibe e F127 foi triturada com um meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm, como medido por varredura dinâmica da luz. A mobilidade do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização

descritos anteriormente. Axitinibe foi transformado em MPPs quando triturado com F127.

[614] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50 µL de 2% axitinibe-MPP para coelhos cintilados da Holanda produziu níveis de fármacos terapêuticos relevantes no coróide no coelho 1100 vezes além da IC₅₀ celular em 24 horas (Fig. 39A) e os níveis na retina do coelho, que foram 37 vezes além da IC₅₀ celular em 24 horas (Fig. 39B). Estes resultados demonstram que a exposição realizável na parte posterior do olho com a tecnologia MPP pode estar em faixas terapeuticamente relevantes e que a exposição ao fármaco relevante pode ser mantida durante um longo período de tempo (por exemplo, pelo menos 24 horas).

Exemplo 33

[615] Este exemplo não limitativo demonstra que axitinibe-MPP reduziu vazamento vascular em um coelho VEGF modelo desafio (receptor do fator de crescimento endotelial vascular).

[616] A fim de demonstrar o potencial terapêutico da tecnologia MPP no tratamento de uma doença ocular do fundo do olho, axitinibe-MPPs foram estudados em um modelo agudo desafio de VEGF. Neste modelo, coelhos cingidos da Holanda receberam uma injeção intravítrea de VEGF para estimular o crescimento vascular. A angiografia da fluoresceína foi utilizada para determinar o grau em que os coelhos desenvolveram vazamento vascular e anormal. Imagens representativas a partir de angiografia de fluoresceína após tratamento com veículo, axitinibe-MPP, ou Avastin® são mostradas nas FIG. 40A-40C. Os coelhos que foram dosados com veículo mostraram uma grande quantidade do crescimento dos vasos, tortuosidade, e vazamento. Os coelhos tratados com Avastin®, comumente utilizado fora da marcação para tratar AMD nos seres humanos e com um

mecanismo de ação diferente do axitinibe, não mostrou nenhuma mudança na vasculatura retiniana. Coelhos tratados com axitinibe-MPP mostrou algum crescimento dos vasos, mas significativamente menor infiltração do que o grupo do veículo. Estes resultados demonstram que a exposição realizável na parte de trás do olho usando a tecnologia MPP é suficiente para reduzir significativamente a perda vascular em um modelo de desafio agudo e tem potencial como uma terapia eficaz em AMD e outras doenças de parte de trás-do-olho.

Exemplo 34

[617] Este exemplo não limitativo demonstra que LE MPPs contendo Pluronic® F127, Tween 80®, ou PVA como agente de alteração de superfície apresentaram melhoria da exposição de LE em coelhos em comparação com Lotemax®.

[618] De modo a demonstrar que a capacidade das LE MPPs em aumentar a exposição de LE não está limitada à inclusão da F127 como o agente de alteração de superfície nas LE MPPs, dois agentes de alteração de superfície adicionais foram estudados: Tween 80® e álcool polivinílico (PVA). Tween 80® é um agente de alteração de superfície aprovado pelo FDA que consiste em sorbitano PEGilado formando um grupo de cabeça e uma extremidade alquil. Tween 80® é diferente de uma faixa de outros agentes de alteração de superfície (por exemplo, F127 e PVA), em que, entre outras coisas, é oligomérico e, assim, significativamente menor em peso molecular. PVA é um polímero aprovado pela FDA produzido, por exemplo, por parcialmente hidrolisar acetato de polivinil, a criação de um copolímero aleatório de acetato de polivinil e álcool polivinílico. PVA é diferente a partir de uma variedade de outros agentes de alteração de superfície (por exemplo, F127 e Tween 80®) em que, entre outras coisas, não contém qualquer PEG. Nos

Exemplos 4-6, é mostrado que alguns PVAs permitem a penetração do muco, enquanto outros PVAs não. Este comportamento diferenciado de penetração no muco pode ser controlado através do peso molecular e do grau de hidrólise do PVA. Com base nos resultados destes Exemplos, um PVA que tem um peso molecular de cerca de 2 kDa e é cerca de 75% hidrolisado foi selecionado para o estudo das propriedades de penetração de muco das LE MPPs.

[619] Para formar as LE MPPs, um processo de trituração foi empregado como aqui descrito. Em um conjunto de experiências, uma dispersão aquosa contendo LE e um agente de alteração de superfície selecionado a partir de F127, Tween 80®, e PVA (2 kDa, 75% hidrolisado) foi triturada com um meio de trituração até que o tamanho das partículas foi reduzido para abaixo de cerca de 300 nm, como medido por varredura de luz dinâmica. A mobilidade do muco foi caracterizada no muco cérvico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente. Todas as três LE MPPs (ou seja, LE- F127, LE-Tween 80 e LE-PVA) apresentaram propriedades de partículas de penetração de muco (Fig. 42).

[620] *In vivo*, uma única instilação tópica de cada uma das três LE MPPs para coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis de LE na córnea do coelho, que foram significativamente maiores do que os níveis de LE a partir de uma dose administrada de forma semelhante de Lotemax® (FIG. 42). Estes resultados demonstram que as MPPs, as composições, e/ou as formulações contendo um fármaco aumentam a exposição do fármaco baseado nas propriedades de penetração no muco das partículas.

Exemplo 35

[621] O exemplo não limitativo que se segue descreve a avaliação de diferentes agentes de alteração de

superfície na produção de partículas de penetração no muco que compreendem etabonato de loteprednol (LE) como o material do núcleo.

[622] Neste exemplo, LE, um agente farmacêutico relativamente hidrofóbico, foi triturado na forma de suspensões aquosas com meio de trituração, na presença de vários tensoativos ou estabilizadores. As características dos tensoativos e estabilizadores testados, incluindo o peso molecular (PM), o valor de HLB (por tensoativos) e o grau de hidrólise (por PVA), estão listados na Tabela 21. O processo de trituração foi realizado até que as partículas de LE ficaram uniformemente pequenas, ou seja, diâmetro Z médio (D) ≤ 500 nm e de índice de polidispersão (PDI) $< 0,20$, conforme medido por varredura de luz dinâmica (DLS). O tamanho de partícula resultante e o índice de polidispersão para nanopartículas de LE medidos pelo DLS também estão listados na Tabela 21.

[623] Nem todos os agentes de alteração de superfície foram capazes de auxiliar efetivamente na redução do tamanho das partículas durante a trituração e produção das nanossuspensões estáveis de LE. Quando Span® 20, Span® 80, Kollidon® 12PF, Kollidon® 17PF foram utilizados como agentes de superfície de alteração, nanossuspensões estáveis de LE não puderam ser obtidas.

[624] **Tabela 21.** Características dos agentes de alteração de superfície testados (peso molecular (PM), valor de HLB (por tensoativo), grau de hidrólise (por PVAs)) e tamanho de partícula (D e PDI) medido por DLS de nanossuspensões obtidas por trituração de etabonato de loteprednol (LE) com os agentes de alteração de superfície.

Agente de alteração de superfície		PM (Da)	HLB	D (nm)	PDI
	Brij® 35	1200	16,9 ¹	332	0,155
	Brij® 98	1150	15 ⁺	324	0,148

Tensoativo	Brij® S100	4670	18,8 ⁺	404	0,103
	Cremophor® EL	2650	13 ¹	200	0,099
	Cremophor® RH 40	3090	15 ¹	301	0,0102
	Vitamin E-TPGS	1513	13 ⁺	252	0,151
	Triton® X-100	647	13,5 ⁺	203	0,126
	SDS	288	8,3 [#]	266	0,073
	Tween® 20	1228	16,7 ¹	228	0,119
	Tween® 80	1310	15 ¹	206	0,129
	Span® 20	346	8,6 ¹	>1000	>0,2
	Span® 85	957	1,8 ¹	>1000	NM
	Solutol® HS 15	345	15 ⁺	284	0,131
	DPPE	734	8,5 [#]	248	0,148
	DPPE + PEG2K-PE	734 (DPPE) 2804 (PEG2K-DSPE)	9,85 [#]	188	0,092
	Tyloxapol	280	13 ²	271	0,087
Estabilizador	Kollidon® 12 PF	2500	NA	>1000	>0,2
	Kollidon® 17 PF	9000	NA	>1000	>0,2
	Kollidon® 30	50000	NA	211	0,104
	PVA	PM (KDa)	% de Hidrólise	D (nm)	PDI
	PVA 2K75	2	75-79	172	0,105
	PVA 13K87	13-23	87-89	333	0,112
	PVA 31K87	31-50	87-89	253	0,085
	PVA 31K98	31-50	89-99	281	0,105
	PVA 85K87	85-124	87-89	323	0,136
	PVA 85K99	85-124	≥99	>500	>0,2
	PVA 95K95	95	95	366	0,136
	PVA 130K87	130	87-89	388	0,131

NA indica não aplicável; NM indica não mensurável.

+ Indica valor HLB conforme obtido a partir do fornecedor.

#Indica valor de HLB calculado utilizando a abordagem Griffin, como mostrado na Equação 2.

¹Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª Edição, Rowe, Sheskey, e Weller, Pharmaceutical Press, 2003.

²As suspensões farmacêuticas, Kulshreshtha, Singh, Wall, Springer, 2010

[625] A capacidade de penetração no muco de nanopartículas LE a partir das nanossuspensões produzidas foi caracterizada por muco cérvico vaginal reconstituído (CVM) (tal como descrito no Exemplo 2) por microscopia de campo escuro de alta resolução. Em uma preparação de amostra típica, 20 μL reidratadas de CVM e 0,5 μL de uma nanossuspensão em uma concentração de nanopartículas de 5% p/v LE foram depositadas sobre uma lâmina de microscópio. No caso de LE triturado em DPPC ou DPPC + 2PEG-PE, 1 μL de nanossuspensões em uma concentração de 1% p/v de LE foi utilizado. Vídeos em 15s de comprimento e resolução temporal de 66,7 ms (15 frames/s) foram adquiridos de regiões aleatórias dentro da amostra de muco sob microscopia de campo escuro em alta ampliação (100X). A mobilidade de nanopartículas LE nos vídeos foi determinada visualmente comparando o grau de movimento das partículas (ou seja, velocidade das partículas global e a quantidade de partículas que parecem móveis) em vídeos gravados contra um controle positivo bem estabelecido (nanopartículas LE trituradas em Pluronic® F127, "móveis" ou "muco-penetrantes") e controle negativo (nanopartículas LE trituradas na SDS, "não móveis" ou "não muco penetrantes"), e classificadas como "móveis" e "não móveis", respectivamente.

[626] Os resultados sugerem que os seguintes agentes de alteração de superfície rendem nanopartículas LE de penetração do muco: Brij® 35, Brij®98, Brij® S100, Cremophor® EL, Cremophor® RH 40, TPGS, Triton® X-100, Tween® 20, Tween®80, Solutol® SH, Tiloxapol, PVA 2K75, PVA 13K87, PVA 31K87, PVA 31K98, PVA 85K87, e PVA 130K87.

[627] Para identificar as características dos agentes tensoativos que tornam nanocristais LE de penetração de muco, a mobilidade para nanopartículas LE

obtidas por trituração com vários tensoativos foi mapeada com respeito aos valores de PM e de HLB do tensoativo usado (Fig. 43). Sem querer estar limitado por qualquer teoria, os resultados sugerem que os tensoativos com HLB > 10 pode produzir nanocristais LE que são móveis em CVM, enquanto aqueles com um HLB inferior a 10, ou produz nanocristais que são imóvel em CVM (por exemplo, SDS, DPPC, DPPC + PEG2K-PE) ou não têm a capacidade de formar suspensões estáveis de nanocristais (por exemplo, Span® 20 e Span® 85).

[628] Para identificar as características do PVA que tornam nanocristais LE de penetração no muco, a mobilidade para nanopartículas LE obtidas por trituração com vários PVAs foi mapeada no que diz respeito ao PM e um grau de hidrólise dos PVAs utilizados (Fig. 44). Observou-se que aqueles PVAs que têm as propriedades de um grau de hidrólise > 95% e peso molecular > 31 kDa não conseguiu produzir nanocristais estáveis ou aqueles que foram muco penetrante. Sem querer estar limitado por qualquer teoria, acredita-se que os segmentos não hidrolisados (acetato de vinil) de PVA pode fornecer associação hidrofóbica eficaz com a superfície das partículas de núcleo, se o teor destes segmentos no PVA é suficiente (por exemplo, igual ou maior do que 2% em algumas modalidades); enquanto que os segmentos hidrofílicos (álcool vinílico) de PVA presente na superfície das partículas revestidas tornam-se em partículas revestidas hidrofílicas e podem proteger as partículas revestidas de interações adesivas com muco.

Exemplo 36

[629] A fim de demonstrar que a penetração aumentada de muco é útil não só na parte da frente do olho, mas pode levar a um aumento da exposição na parte de trás do olho também, axitinibe, um inibidor do receptor de

tirosina quinase (RTKi), foram formuladas conforme MPP. O inibidor RTKi de molécula pequena que atuou sobre o receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) tem potencial como terapia para a degeneração macular relacionada com a idade (AMD). Se a distribuição tópica pode fornecer níveis suficientes de fármaco na parte posterior do olho, então, injeções intravítreas repetidas, utilizadas pelas terapias atuais, poderiam ser evitadas. Administração para a parte de trás do olho também seria benéfica em uma série de outras doenças que afetam os tecidos do segmento posterior.

[630] Para gerar nanopartículas, um processo de trituração semelhante ao utilizado para o etabonato de loteprednol foi empregado: uma dispersão aquosa contendo fármaco e Pluronic F127 (F127) ou dodecil sulfato de sódio (SDS) foi triturado com o meio de trituração até que o tamanho de partícula foi reduzido abaixo dos 300 nm conforme medido por varredura dinâmica da luz. A mobilidade do muco foi caracterizada por muco cervico vaginal humano com base nos métodos de caracterização descritos anteriormente. Axitinibe foi caracterizado como muco penetrante (ou seja, gerando MPP), quando triturado com F127, e não muco penetrante quando triturado com SDS.

[631] *In vivo*, uma única instilação tópica de 50 µL de 0,5% axitinibe-MPP aos coelhos brancos da Nova Zelândia produziu níveis do fármaco terapeuticamente relevantes na retina 100 vezes em relação ao IC₅₀ celular (Fig. 45). Estes resultados demonstram que a exposição melhorada é atingível na parte posterior do olho com a tecnologia MPP e atinge faixas terapeuticamente relevantes.

Exemplo 37

[632] Este exemplo não limitativo mostra dados de imagem *in vivo* que ilustram as diferenças no tempo

de residência ocular de partículas convencionais (CPs) e partículas de penetração do muco (MPPs) após uma dose tópica única das partículas de ratos Long Evans pigmentados.

[633] As CPs (partículas de poliestireno carboxiladas de 200 nm de diâmetro, fluorescente próximo do Infravermelho (780 nm/820 nm)) foram adquiridas a partir de Phosphorex, Inc., e utilizadas sem qualquer modificação adicional (exceto diluição com água DI para concentração de 0,9% p/p de partícula). MPPs foram preparadas a partir das CPs acima mencionadas por combinação das CPs com Pluronic® F127 para produzir 0,9% p/p da concentração de partículas e concentração de 0,9% p/p de Pluronic® F127. Em estudos de imagem *in vivo*, ratos Long Evans pigmentados (n = 8) foram fornecidos uma dose de 5 µL de CPs no olho esquerdo e MPPs no olho direito em concentrações de partículas equivalentes. As imagens foram capturadas em 2, 4, e 6 horas após a dose (n = 2 / ponto de tempo), usando uma câmara de Heidelberg em uma sensibilidade fixa proporcionando amplificação de imagem uniforme.

[634] A distribuição mais uniforme e maior coloração da córnea foram observadas nos olhos que receberam MPPs (FIG. 46), confirmando que MPPs proporcionam maior permanência na superfície ocular. As diferenças foram também aparentes, embora não tão grande, com a coloração da conjuntiva (dados não mostrados).

Exemplo 38

[635] Este exemplo não limitativo mostra a relação entre a velocidade relativa de partículas de poliestireno (PS) revestidas com Pluronic® F127 no muco e a densidade do Pluronic® F127 na superfície da partícula.

[636] Em um conjunto de experiências, as dispersões aquosas de nanopartículas PS carboxiladas (200

nm, 0,5% p/v) foram equilibradas na presença de várias concentrações de Pluronic® F127 em temperatura ambiente durante pelo menos 24 horas. A densidade de moléculas de Pluronic® F127 na superfície das nanopartículas PS/Pluronic® F127 obtidas foi quantificada como se segue. As misturas PS/ Pluronic® F127 foram ultracentrifugadas a uma sedimentação completa das partículas. Como resultado, o Pluronic® F127 que foi ligado a PS foi sedimentado juntamente com as partículas; Pluronic® F127 que não estava ligado a PS permaneceu no sobrenadante. A concentração de Pluronic® F127 nos sobrenadantes obtidos ($C_{F127, livre}$) foi medida por cromatografia de permeação em gel (GPC). Nesta experiência, um sistema de HPLC Agilent 1100 equipado com um detector de índice de refração G1362A e a coluna misturada com 5 μ L de Agilent PL gel para a análise foram empregados. A concentração do limite Pluronic® F127 ($C_{F127, ligado}$) foi calculada como:

$$C_{F127, ligado} = C_{F127} - C_{F127, livre}$$

onde C_{F127} é a concentração total de Pluronic® F127 presente na mistura. O número de moléculas de Pluronic® F127 por área de superfície do PS F127 ($F127/nm^2$) foi, então, calculado como:

$$F127/nm^2 = \frac{N_A \times C_{F127, ligado}}{SA \times C_{PS}}$$

onde N_A é o número de Avogadro, $C_{F127, ligado}$ é a concentração molar de Pluronic® F127ligado (em moles/L), SA é a área superficial específica das partículas de PS (em nm^2/g) calculada a partir das especificações do fabricante (Invitrogen), e C_{PS} é a concentração em massa de PS na mistura (em g/L). O número do peso molecular médio de Pluronic® F127 especificado pelo fabricante (BASF) foi utilizado no cálculo.

[637] A capacidade de partículas PS/Pluronic® F127 para penetrar o muco foi medida como velocidade relativa no muco cérvico vaginal humano usando microscopia de fluorescência e de software de rastreamento de múltiplas partículas, tal como descrito nos Exemplos 1 e 4-6. Em particular, a amostra foi a partícula de interesse, o controle negativo foi uma partícula de poliestireno de 200 nm fluorescente modificada com carboxilato, sem um revestimento de polímero, e o controle positivo foi uma partícula de poliestireno de 200 nm fluorescente possuindo um revestimento denso de 2 ou 5 kDa de PEG (que tem comportamento mucoadesivo reduzido já bem estabelecido). A amostra, o controle negativo e o controle positivo foram diferenciados uns dos outros pelas suas cores de fluorescência. Numa experiência típica, $\leq 0,5$ μL de uma suspensão de partículas foi adicionado a 20 μL de muco cervico vaginal fresco, juntamente com os controles positivos e controles negativos. Usando um microscópio de fluorescência equipado com uma câmera CCD, 15 segundo (s) de filmes foram capturados em uma resolução temporal de 66,7 milissegundos (15 frames/s) sob a ampliação de 100x de várias áreas dentro de cada amostra para cada tipo de partículas: a amostra, o controle negativo, e o controle positivo. Em seguida, usando um software avançado de processamento de imagem, trajetórias individuais das múltiplas partículas foram medidas através de uma escala de tempo de pelo menos 3,335 s (50 frames).

[638] Os resultados, mostrados na FIG. 47, indicaram que a velocidade relativa das partículas de PS revestidas com Pluronic® F 127 no muco aumentou quando a densidade das moléculas de Pluronic® F127 na superfície das partículas aumentou.

Outras Modalidades

[639] Embora várias modalidades da presente invenção tenham sido aqui descritas e ilustradas, os peritos ordinários na técnica facilmente vislumbram uma variedade de outros meios e/ou estruturas para a execução das funções e/ou a obtenção dos resultados e/ou uma ou mais das vantagens aqui descritas, e cada uma de tais variações e/ou modificações é suposta estar dentro do escopo da presente invenção. De modo mais geral, os peritos na técnica apreciarão facilmente que todos os parâmetros, as dimensões, os materiais e as configurações aqui descritas destinam-se a ser um exemplo e que os parâmetros reais, dimensões, materiais e/ou configurações dependerão da aplicação ou aplicações específicas para as quais os ensinamentos da presente invenção é/são usados. Os peritos na arte técnica reconhecerão ou serão capazes de determinar usando não mais do que experimentação de rotina, muitos modalidades equivalentes específicas da invenção aqui descrita. É, por conseguinte, para ser entendido que as modalidades anteriores são apresentadas apenas a título de exemplo e que, dentro do escopo das reivindicações anexas e seus equivalentes, a invenção pode ser praticada de modo diferente da especificamente descrita e reivindicada. A presente invenção é direcionada para cada recurso, sistema, artigo, material, kit, e/ou método individual aqui descrito. Além disso, qualquer combinação de duas ou mais dessas características, sistemas, artigos, materiais, kits, e/ou métodos, se tais características, sistemas, artigos, materiais, kits, e/ou métodos não são mutuamente incompatíveis, está incluído dentro do escopo da presente invenção.

[640] Os artigos indefinidos "um" e "uma", tal como é aqui utilizado no relatório e nas reivindicações, a menos que expressamente indicado em

contrário, deve ser entendido como significando "pelo menos um".

[641] A expressão "e/ou", como aqui utilizado no relatório e nas reivindicações, deve ser entendido como significando "um ou ambos" dos elementos associados, ou seja, elementos que são de forma associada presente em alguns casos e disjuntivamente presente em outros casos. Outros elementos podem estar presentes, opcionalmente, diferentes dos elementos especificamente identificados pela cláusula "e/ou", relacionada ou não com os elementos identificados especificamente a menos que claramente indicado em contrário. Assim, como um exemplo não limitativo, uma referência a "A e/ou B", quando utilizado em conjunto com a linguagem aberta, tais como "compreendendo" pode referir-se, em uma modalidade, a A sem B (opcionalmente incluindo outros elementos diferentes de B); em outra modalidade, a B sem A (incluindo, opcionalmente, outros elementos diferentes de A); em ainda outra modalidade, ambos A e B (opcionalmente incluindo outros elementos); etc.

[642] Como aqui utilizado no relatório e nas reivindicações, "ou" deve ser entendido como tendo o mesmo significado que "e/ou" como definido acima. Por exemplo, ao separar itens de uma lista, "ou" ou "e/ou" deve ser interpretado como sendo inclusivo, ou seja, a inclusão de pelo menos um, mas também incluindo mais do que um, de um número ou uma lista de elementos, e, opcionalmente, itens adicionais não listados. Somente termos claramente indicado o contrário, como "apenas um ou "exatamente um", ou, quando usado nas reivindicações, "consistindo em", refere-se à inclusão de exatamente um elemento de um número ou lista de elementos. Em geral, o termo "ou" tal como aqui utilizado deve ser interpretado apenas como uma indicação de

alternativas exclusivas (isto é "um ou o outro, mas não ambos"), quando precedido por termos de exclusividade, tais como "ou", "um/uma de", "apenas um/uma de" ou "exatamente um de". "Consistindo essencialmente em", quando utilizado nas reivindicações, deve ter o seu significado ordinário como utilizado no campo da lei de patentes.

[643] Tal como aqui utilizado no relatório e nas reivindicações, a frase "pelo menos um", em referência a uma lista de um ou mais elementos, deverá ser entendido como significando, pelo menos um elemento selecionado a partir de qualquer um ou mais dos elementos na lista de elementos, mas não necessariamente, incluindo pelo menos um de cada um dos elementos especificamente enumerados na lista dos elementos e não excluindo quaisquer combinações de elementos na lista de elementos. Esta definição também permite que os elementos possam estar presentes, opcionalmente, diferentes daqueles elementos identificados especificamente dentro da lista de elementos pelo qual a expressão "pelo menos um" refere-se, se relacionada ou não com os elementos identificados especificamente. Assim, como um exemplo não limitativo, "pelo menos um de A e B" (ou, de modo equivalente, "pelo menos um de A ou B" ou de modo equivalente "pelo menos um de A e/ou B") pode referir-se, em uma modalidade, a pelo menos um, incluindo, opcionalmente, mais do que um, A com nenhum B presentes (e incluindo, opcionalmente, outros elementos de B); em outra modalidade, a pelo menos um, opcionalmente incluindo mais do que um, B, com nenhum A presente (e incluindo, opcionalmente, outros elementos diferentes de A); em ainda outra modalidade, pelo menos um, incluindo, opcionalmente, mais do que um, A, e pelo menos um, incluindo, opcionalmente, mais do que um, B (e, opcionalmente, incluindo outros elementos); etc.

[644] Nas reivindicações, bem como no relatório acima, todas as frases de transição, tais como "compreendendo", "incluindo", "carregando", "tendo", "contendo", "envolvendo", "mantendo", e similares são para ser entendidos como sendo abertos, ou seja, significam incluindo mas não se limitando a. Apenas as frases de transição "consistindo em", "consistindo essencialmente em" serão consideradas frases de transição fechadas ou semi-fechadas, respectivamente, conforme estabelecido no Manual de Procedimentos de Exame em Patentes, Seção 2111,03 do Escritório Americano (United States Patent Office).

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica adequada para administração a um olho, **caracterizada** por compreender:

uma pluralidade de partículas revestidas, compreendendo:

uma partícula de núcleo compreendendo etabonato de loteprednol, em que o etabonato de loteprednol constitui pelo menos 80% em peso da partícula de núcleo; e

um revestimento compreendendo um ou mais agentes de alteração da superfície em torno da partícula de núcleo,

em que o um ou mais agentes de alteração de superfície compreende

um copolímero tribloco compreendendo uma configuração bloco hidrofílico - bloco hidrofóbico - bloco hidrofílico, em que o bloco hidrofóbico tem um peso molecular de pelo menos 2 kDa, e os blocos hidrofílicos constituem pelo menos 15% em peso do copolímero tribloco, em que o copolímero tribloco é o poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno)-poli(óxido de etileno) ou poli(etilenoglicol)-poli(óxido de propileno)-poli(etilenoglicol),

em que o um ou mais agentes de alteração de superfície está presente sobre a superfície externa da partícula de núcleo em uma densidade de pelo menos 0,01 moléculas/nm², pelo menos 0,02, pelo menos 0,05, pelo menos 0,1, pelo menos 0,2, pelo menos 0,5, pelo menos 1, pelo menos 2, pelo menos 5, pelo menos 10, ou pelo menos 20 moléculas/nm²,

em que o um ou mais agentes de alteração de superfície está presente na composição farmacêutica em uma quantidade de 0,001% a 5% em peso,

em que a pluralidade de partículas revestidas tem uma dimensão de menor corte transversal média inferior a 1 micron, e

um ou mais veículos, aditivos e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis.

2. Composição, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o bloco hidrofóbico está associado com a superfície da partícula de núcleo, e o bloco hidrofílico está presente na superfície da partícula de núcleo e torna a partícula revestida hidrofílica.

3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 e 2, **caracterizada** pelo fato de que os blocos hidrofílicos do copolímero tribloco constituem pelo menos 20% em peso, pelo menos 30% em peso, pelo menos 40% em peso, pelo menos 50% em peso, ou pelo menos 60% em peso do polímero de tribloco, e/ou menos do que ou igual a 80% em peso do copolímero em tribloco.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada** pelo fato de que a porção do bloco hidrofóbico do copolímero tribloco tem um peso molecular de pelo menos 3 kDa, pelo menos 4 kDa, ou pelo menos 6 kDa, e/ou inferior a ou igual a 20 kDa, inferior ou igual a 10 kDa, ou inferior a ou igual a 8 kDa.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada** pelo fato de que o bloco hidrofílico do copolímero tribloco compreende poli(óxido de etileno) ou poli(etilenoglicol).

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada** pelo fato de que o bloco hidrofóbico do copolímero tribloco é poli(óxido de propileno).

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que o

agente de alteração de superfície está ligado de forma covalente às partículas de núcleo.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada** pelo fato de que o agente de alteração de superfície está adsorvido de forma não covalente às partículas de núcleo.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, **caracterizada** pelo fato de que o agente e/ou polímero de alteração de superfície tem um peso molecular de pelo menos 5 kDa, de pelo menos 10 kDa, de pelo menos 20 kDa, de pelo menos 50 kDa, de pelo menos 80 kDa, de pelo menos 100 kDa, ou de pelo menos 120 kDa.

10. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, **caracterizada** pelo fato de que o agente e/ou polímero de alteração de superfície tem um peso molecular inferior a ou igual a 200 kDa, inferior ou igual a 180 kDa, inferior ou igual a 150 kDa, inferior ou igual a 130 kDa, inferior ou igual a 100 kDa, inferior ou igual a 80 kDa, inferior ou igual a 50 kDa, ou inferior a ou igual a 30 kDa.

11. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizada** pelo fato de que o etabonato de loteprednol é cristalino.

12. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizada** pelo fato de que o etabonato de loteprednol possui uma solubilidade aquosa inferior a ou igual a 1 mg/ml, inferior a ou igual a 0,1 mg/ml, ou inferior a ou igual a 0,01 mg/ml à 25°C.

13. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizada** pelo fato de que o etabonato de loteprednol constitui pelo menos 5% em peso da partícula de núcleo, pelo menos 90% em peso da partícula de

núcleo, pelo menos 95% em peso da partícula de núcleo, ou pelo menos 99% em peso da partícula de núcleo.

14. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, **caracterizada** pelo fato de que a partícula de núcleo tem um tamanho médio de pelo menos 10 nm, pelo menos 50 nm, ou pelo menos 100 nm, e inferior a ou igual a 1 µm.

15. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizada** pelo fato de que as partículas revestidas têm um tamanho médio de pelo menos 10 nm, pelo menos 50 nm ou pelo menos 100 nm, e inferior ou igual de 1 µm.

16. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizada** pelo fato de que as partículas revestidas têm uma velocidade relativa superior a 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9, ou 1,0.

17. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 16, **caracterizada** pelo fato de que o índice de polidispersibilidade da composição é inferior a ou igual a 0,5, inferior a ou igual a 0,4, inferior a ou igual a 0,3, inferior a ou igual a 0,2, inferior a ou igual a 0,15, inferior a ou igual a 0,1, ou inferior a ou igual a 0,05.

18. Composição farmacêutica, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 17, **caracterizada** pelo fato de que o um ou mais veículos, aditivos, e/ou diluentes oftalmicamente aceitáveis compreende glicerina.

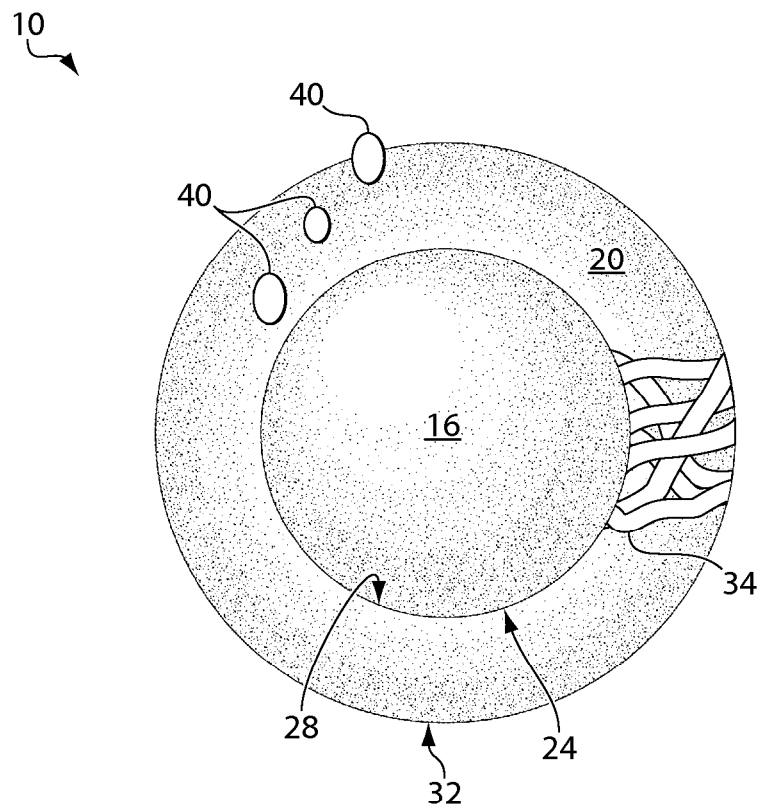


Fig. 1

FIG. 2A

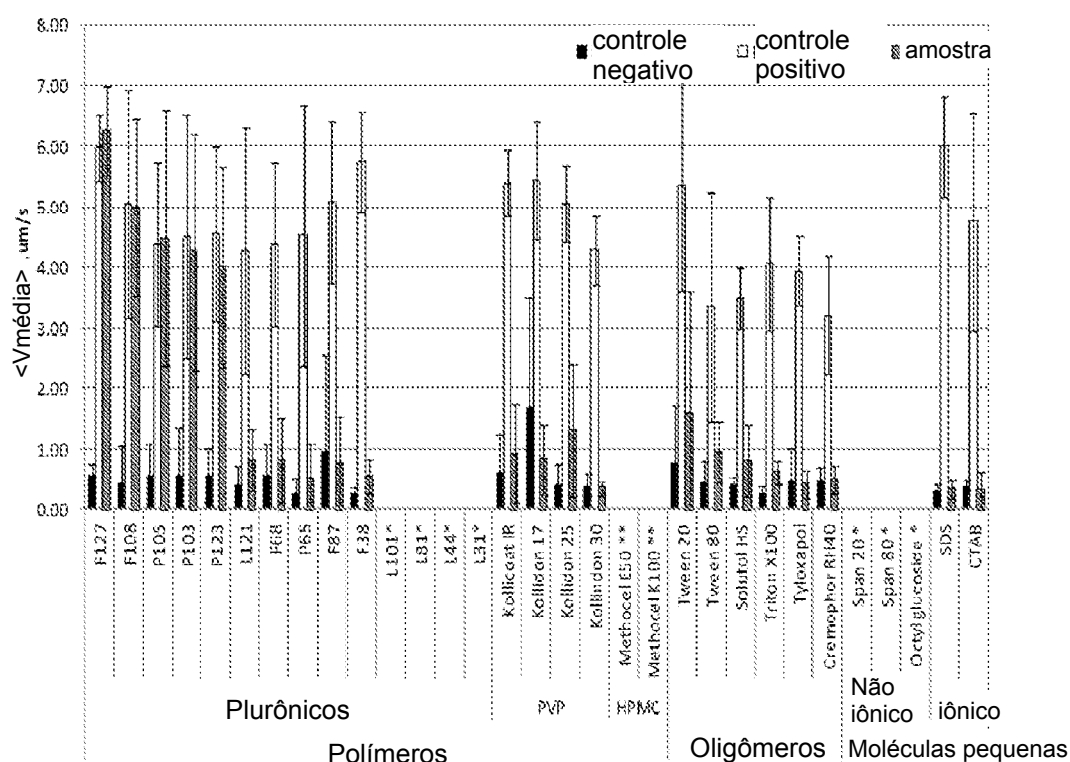


FIG. 2B

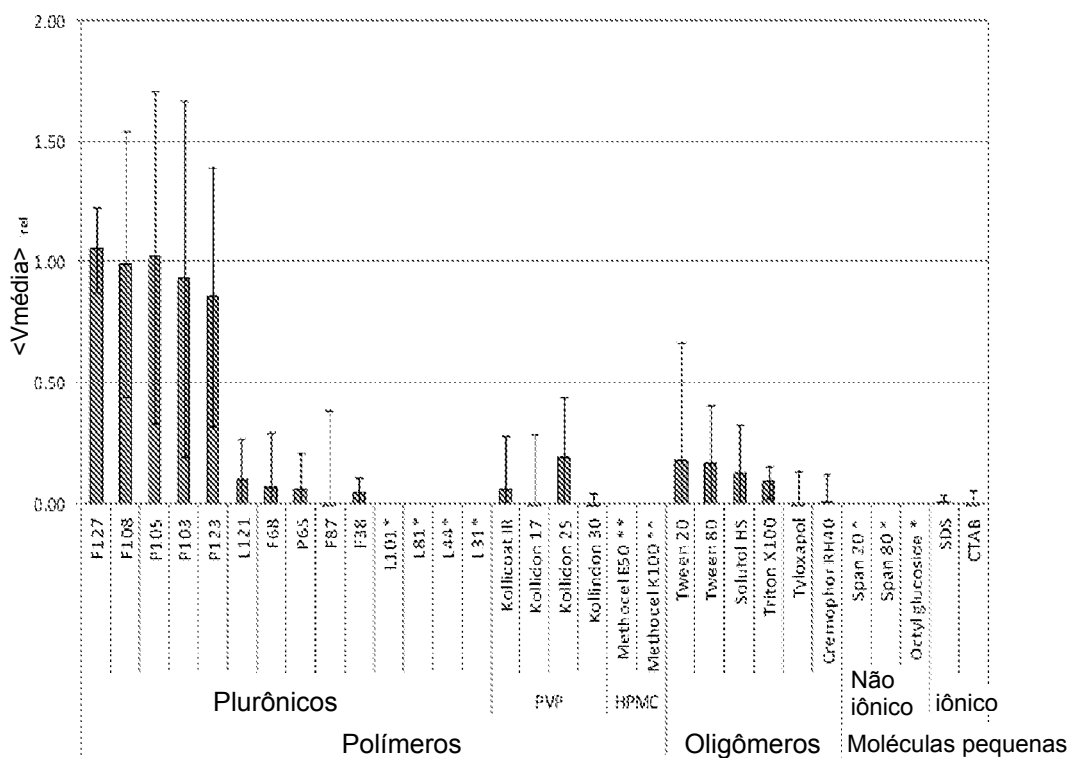
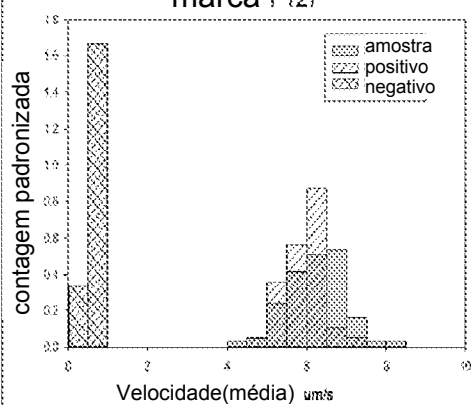
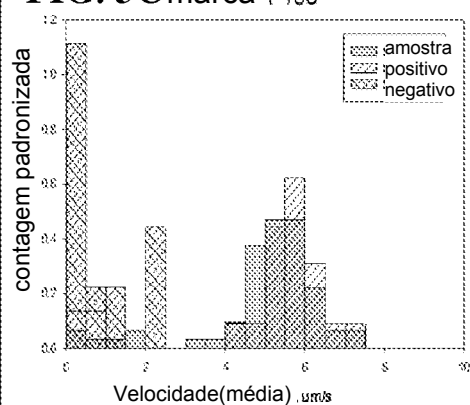
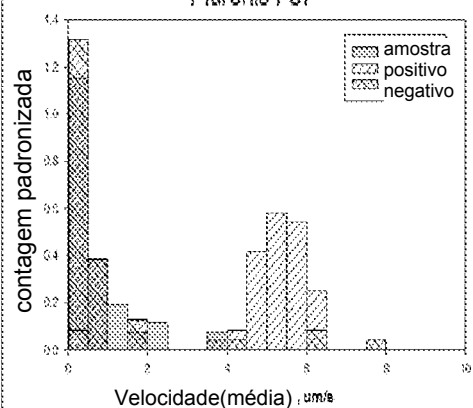
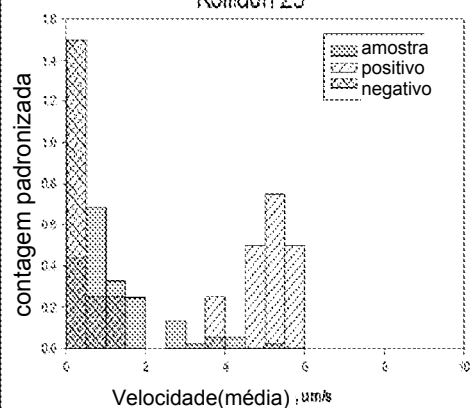


FIG. 3A marca F127**FIG. 3C** marca F108**FIG. 3B** Pluronic F87**FIG. 3D** Kollidon 25

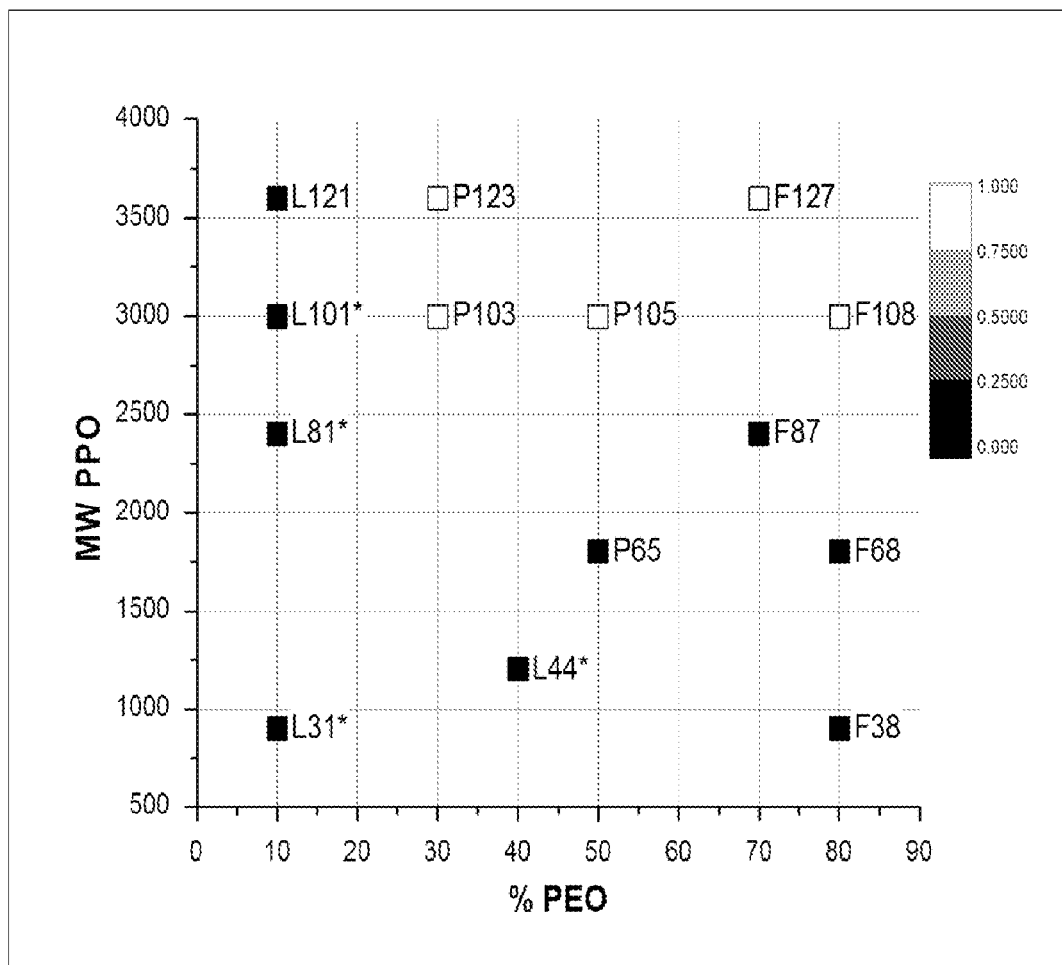


FIG. 4

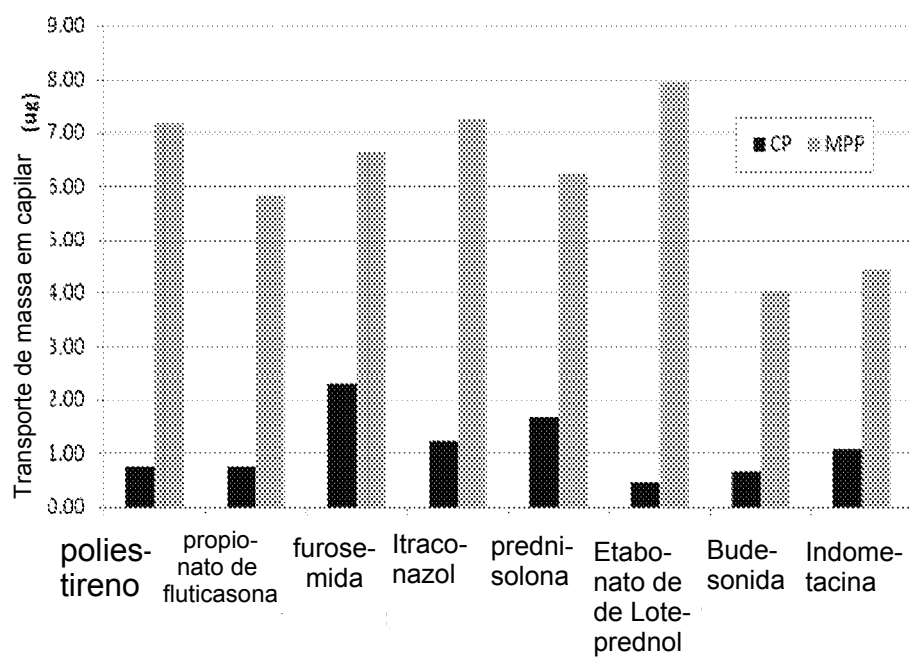
**FIG. 5**

FIG. 6A

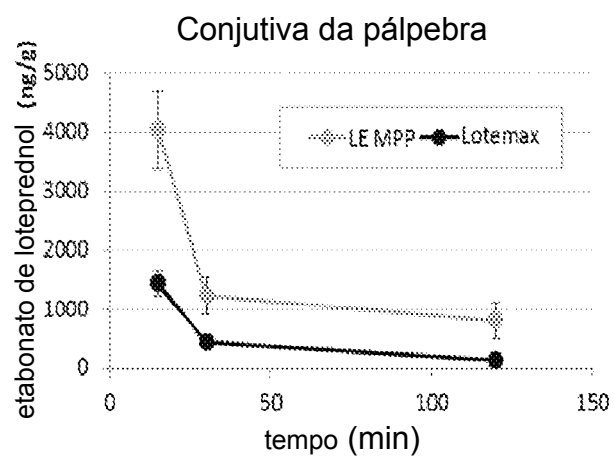


FIG. 6B

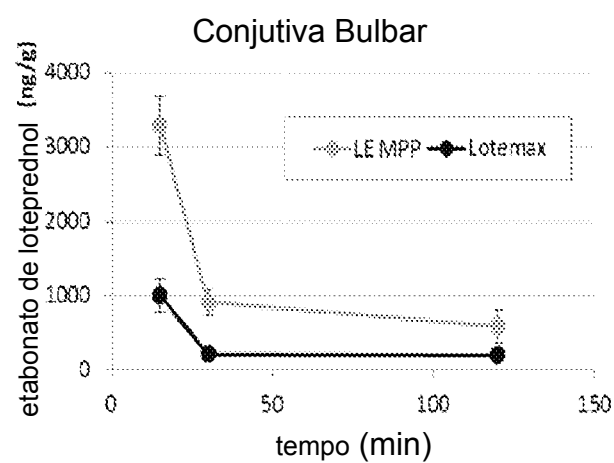
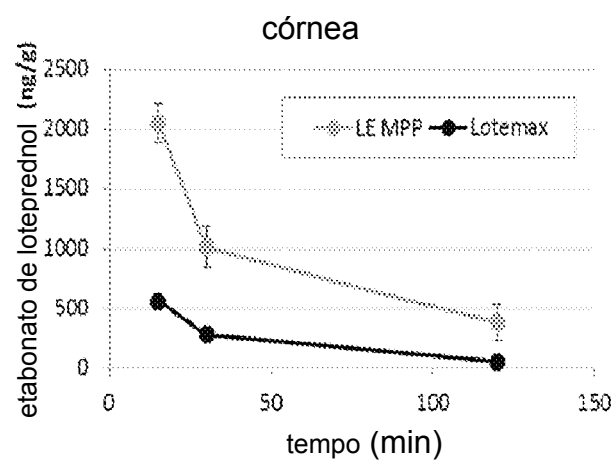


FIG. 6C



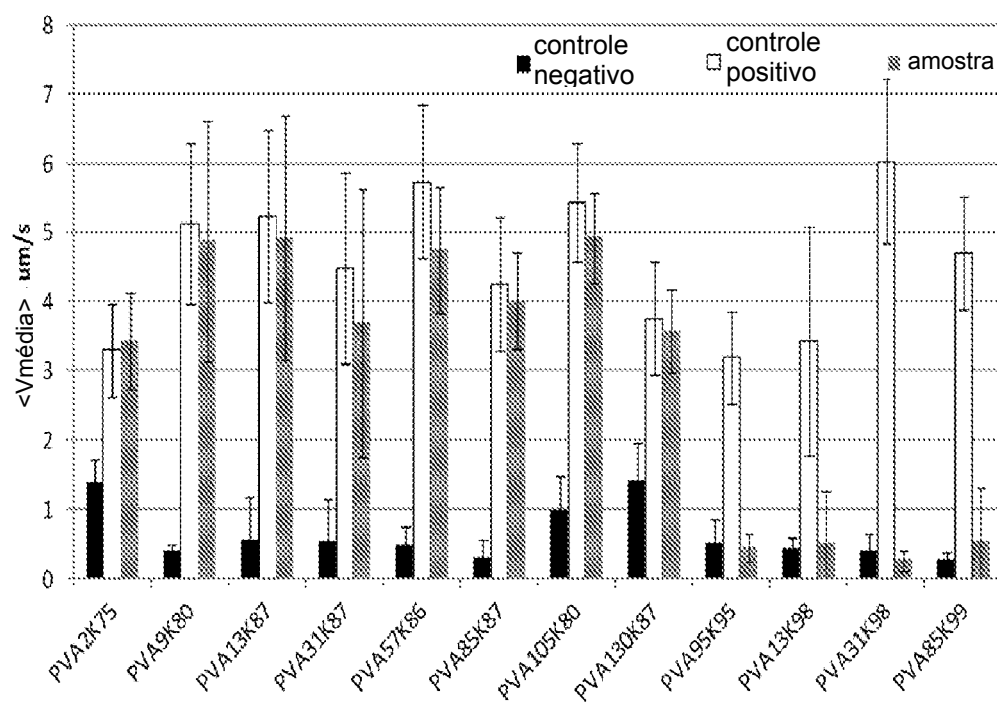


FIG. 7A

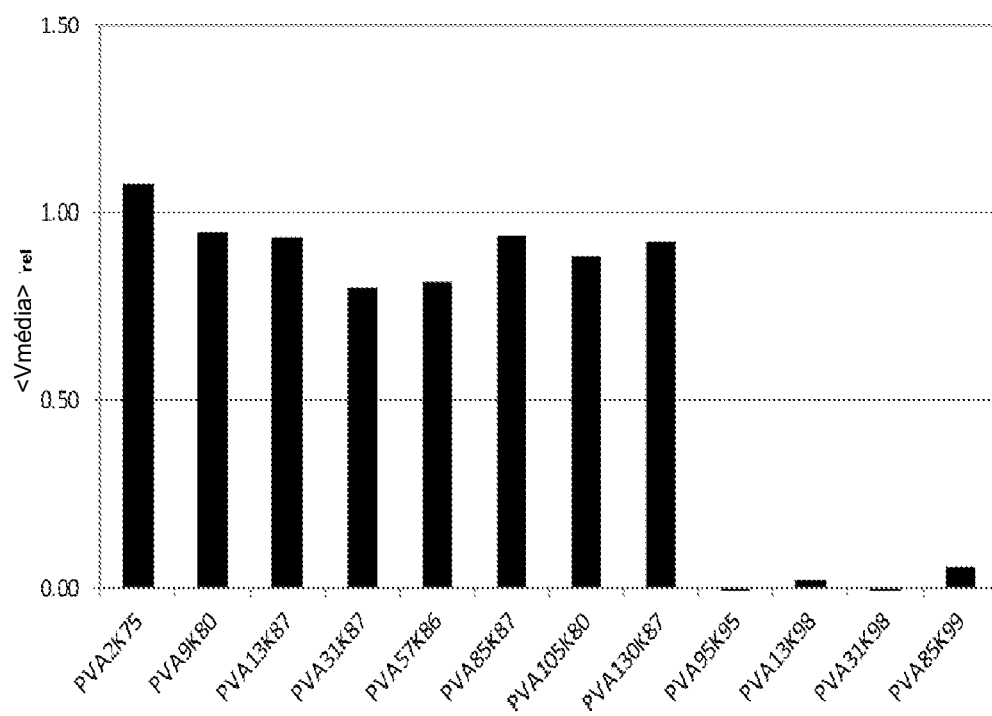


FIG. 7B

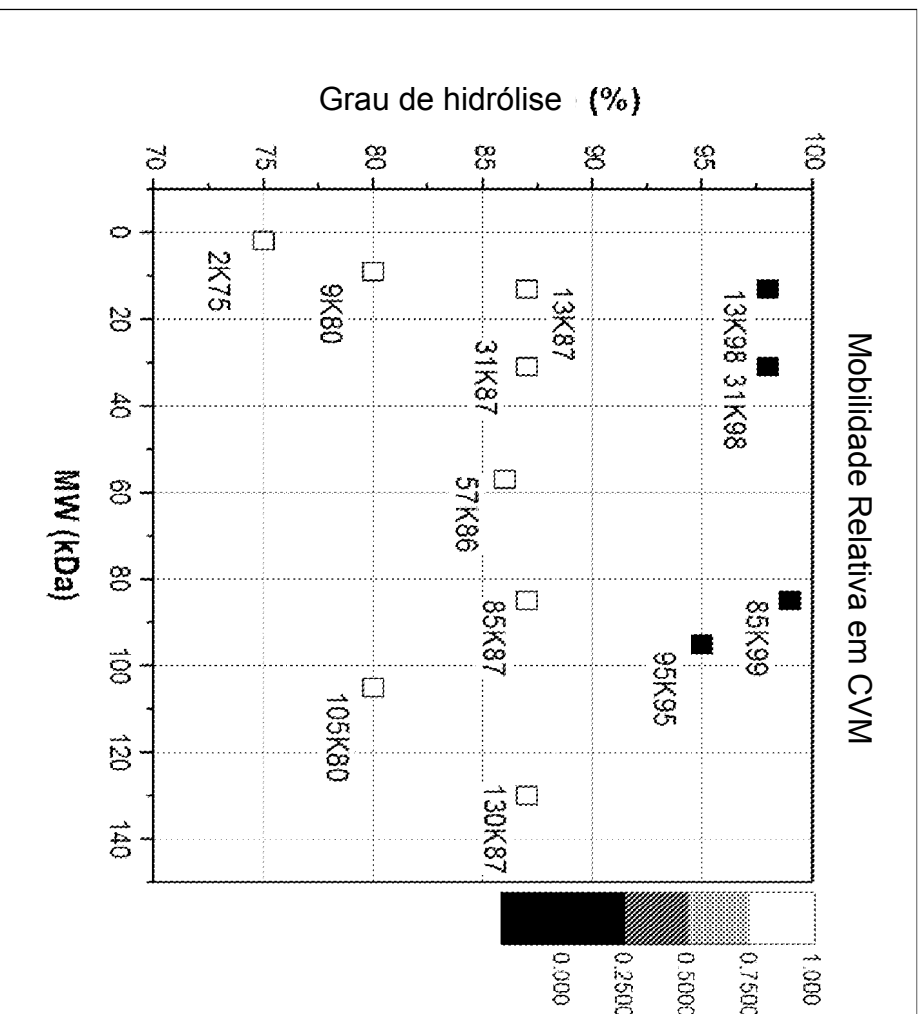


FIG. 8

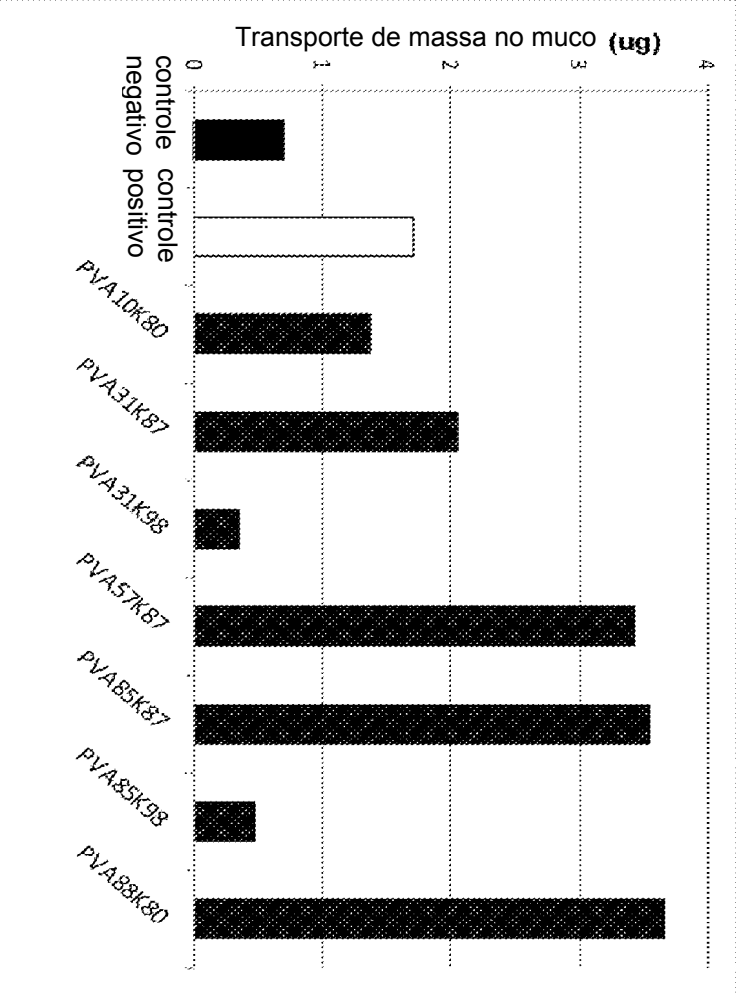


FIG. 9A

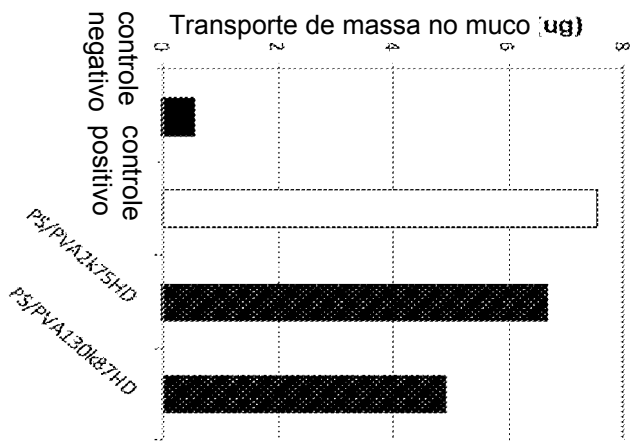


FIG. 9B

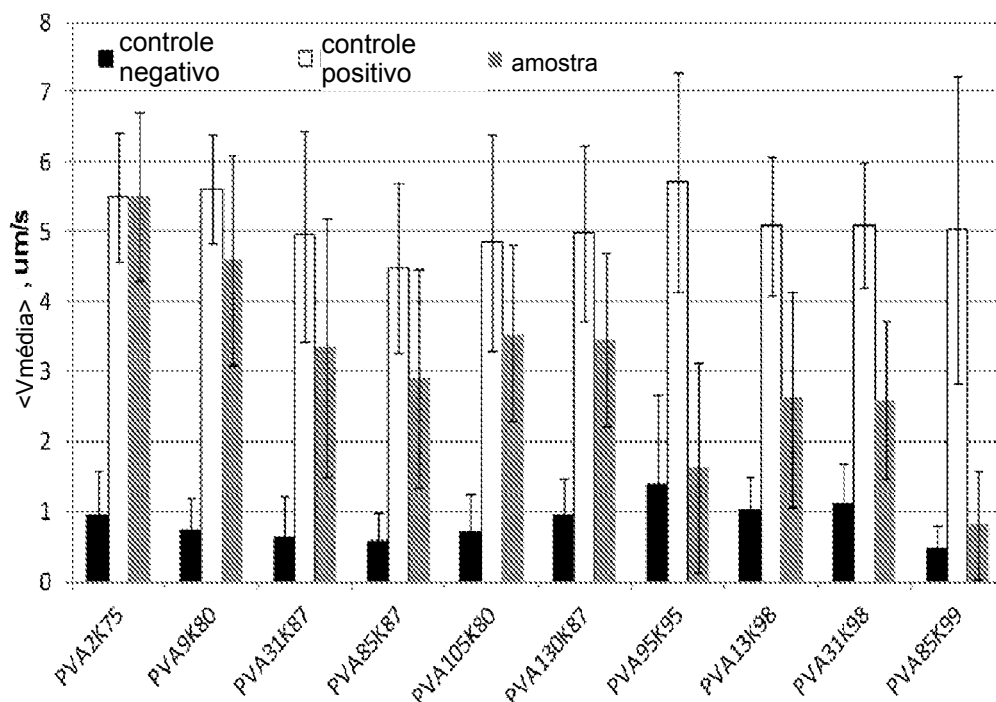


FIG. 10A

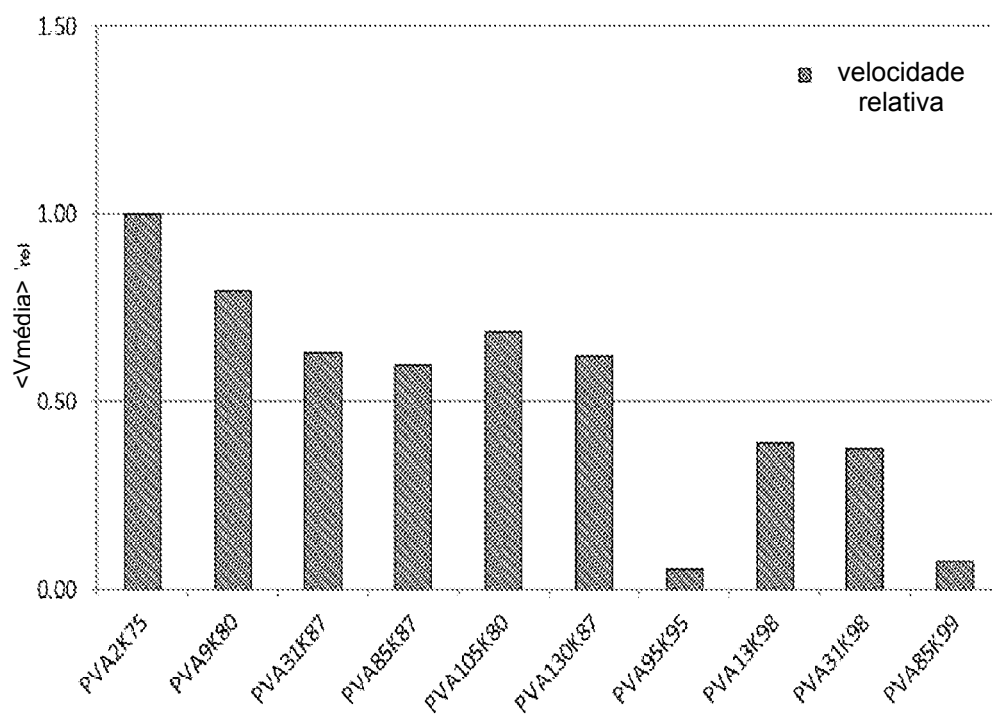


FIG. 10B

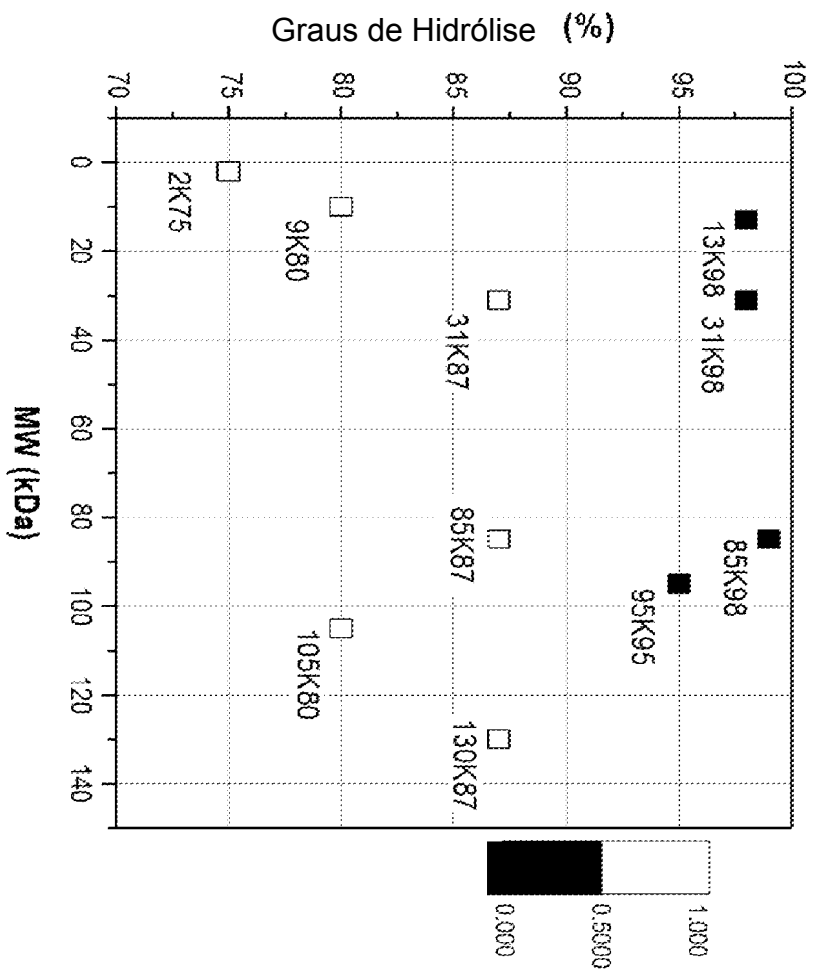


FIG. 11

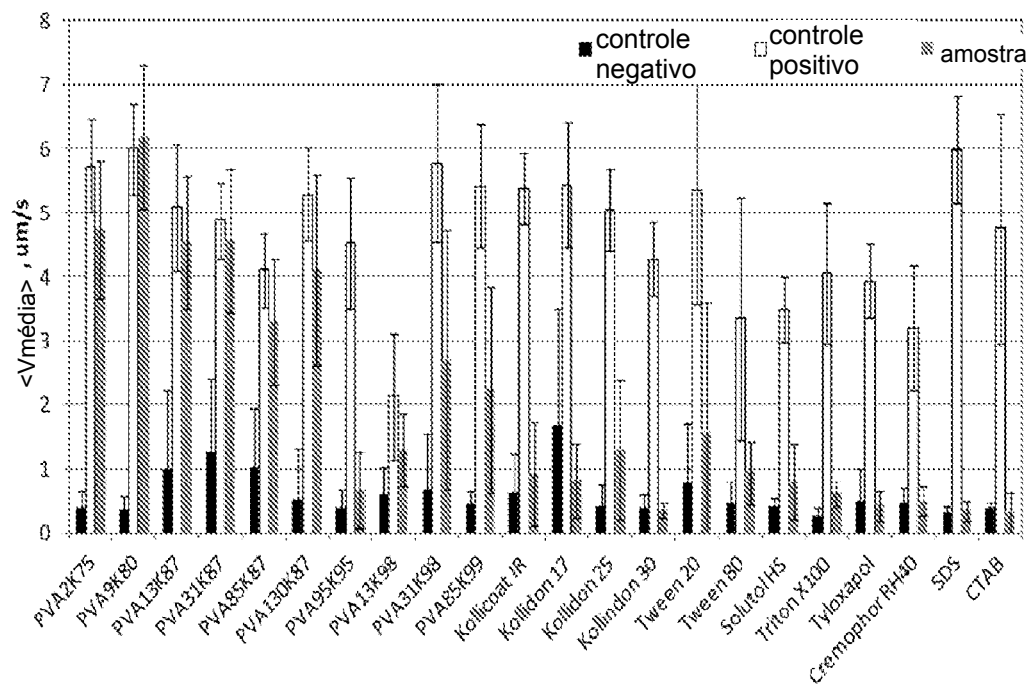


FIG. 12A

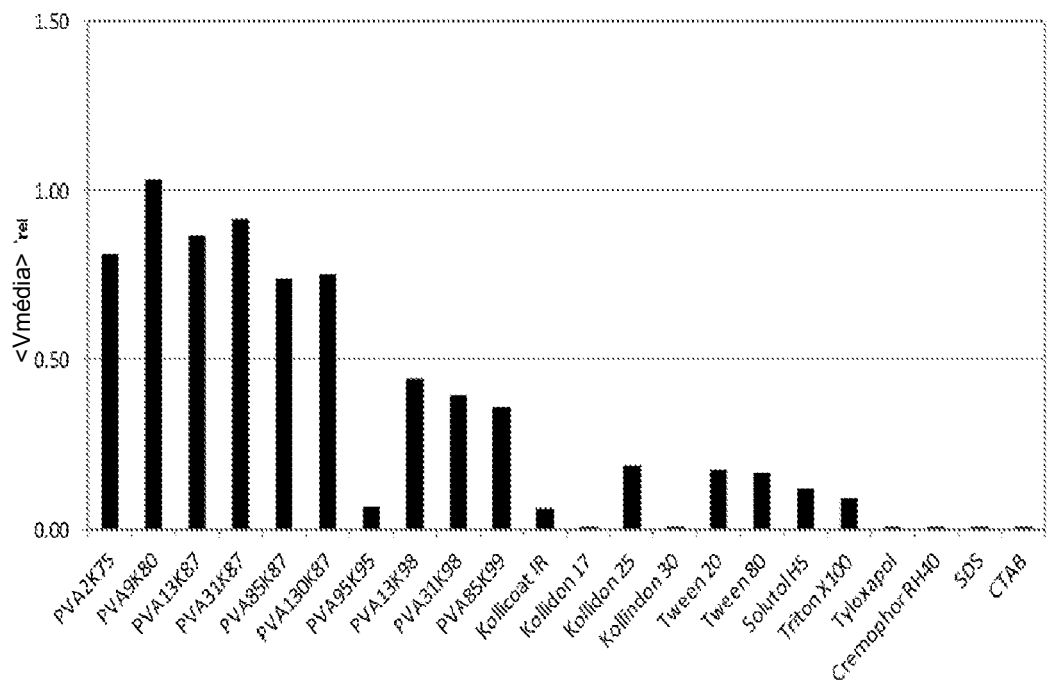
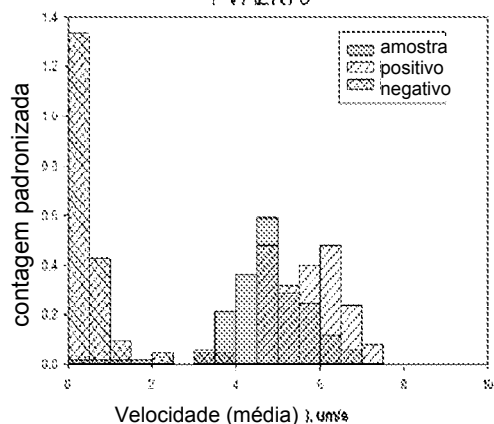
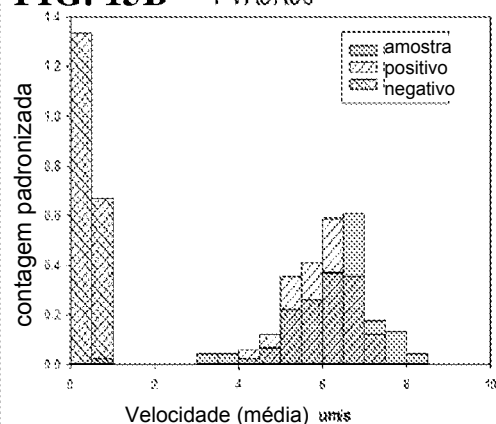
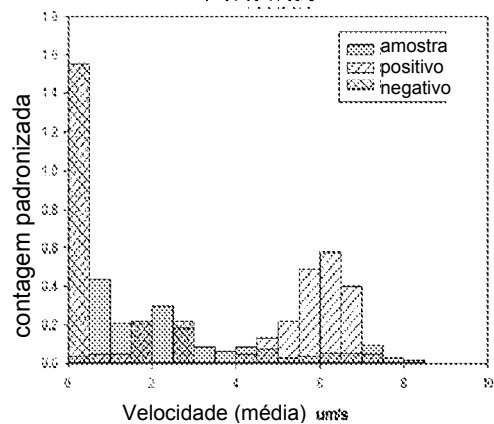
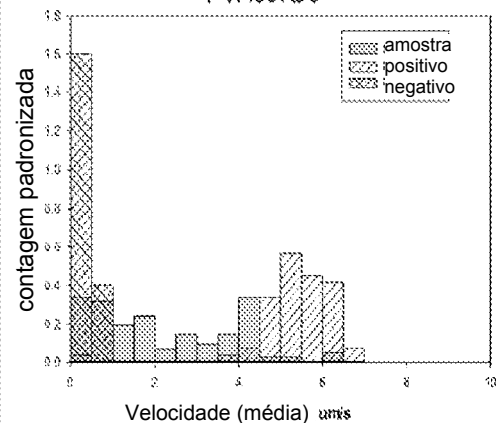
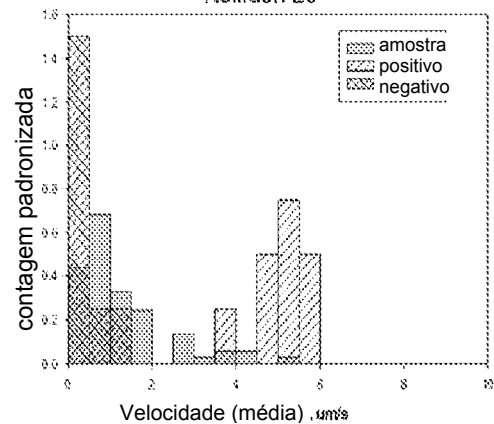
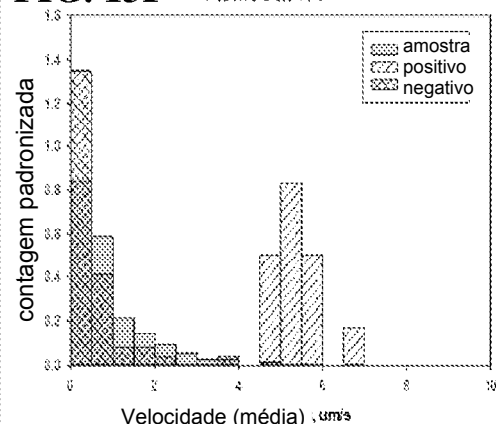


FIG. 12B

FIG. 13A PVA2K75**FIG. 13B** PVA9K80**FIG. 13C** PVA31K98**FIG. 13D** PVA85K99**FIG. 13E** Kolidon 25**FIG. 13F** Kollicoat IR

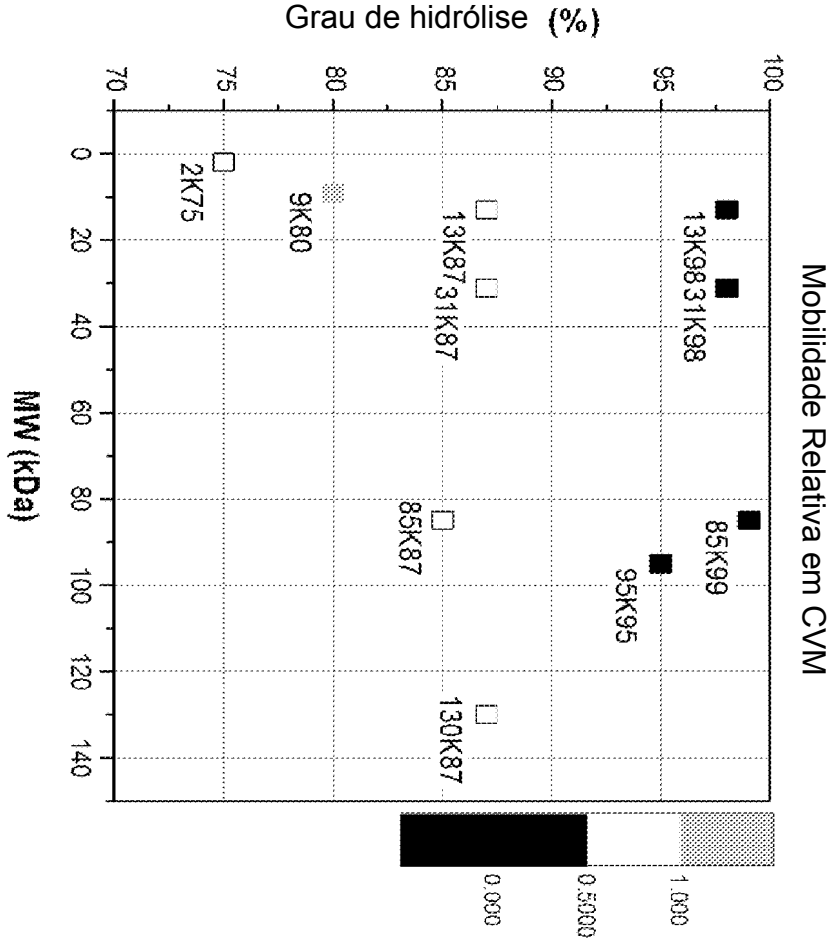
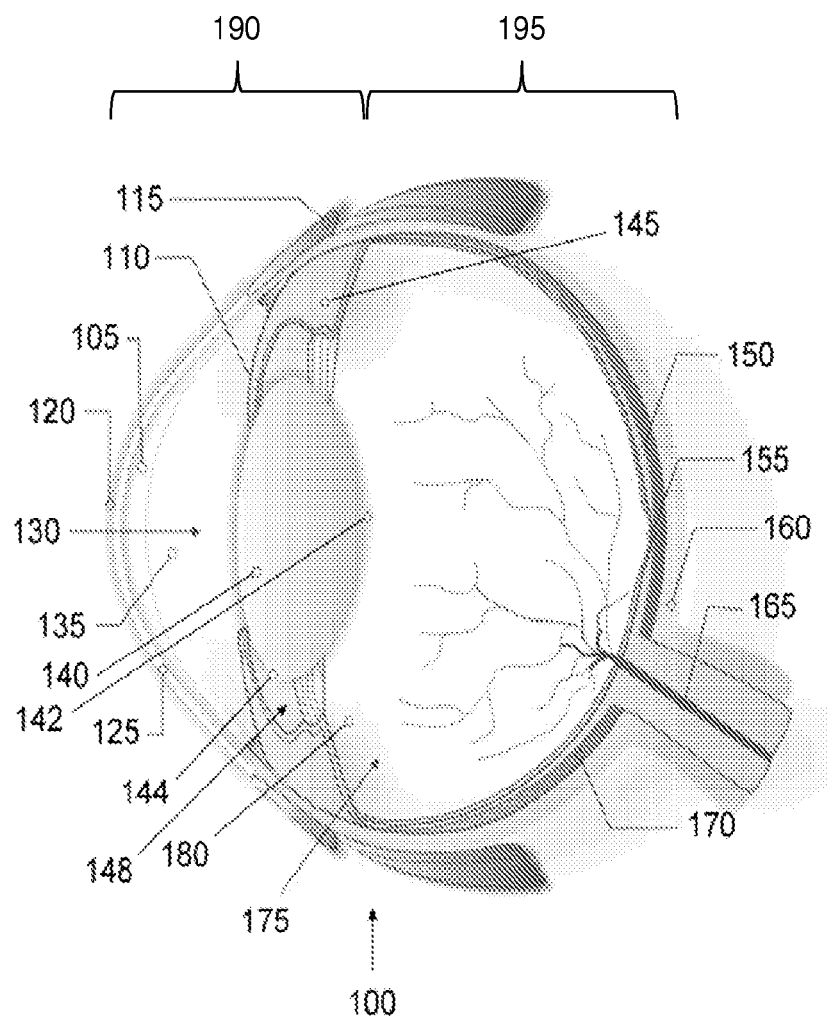
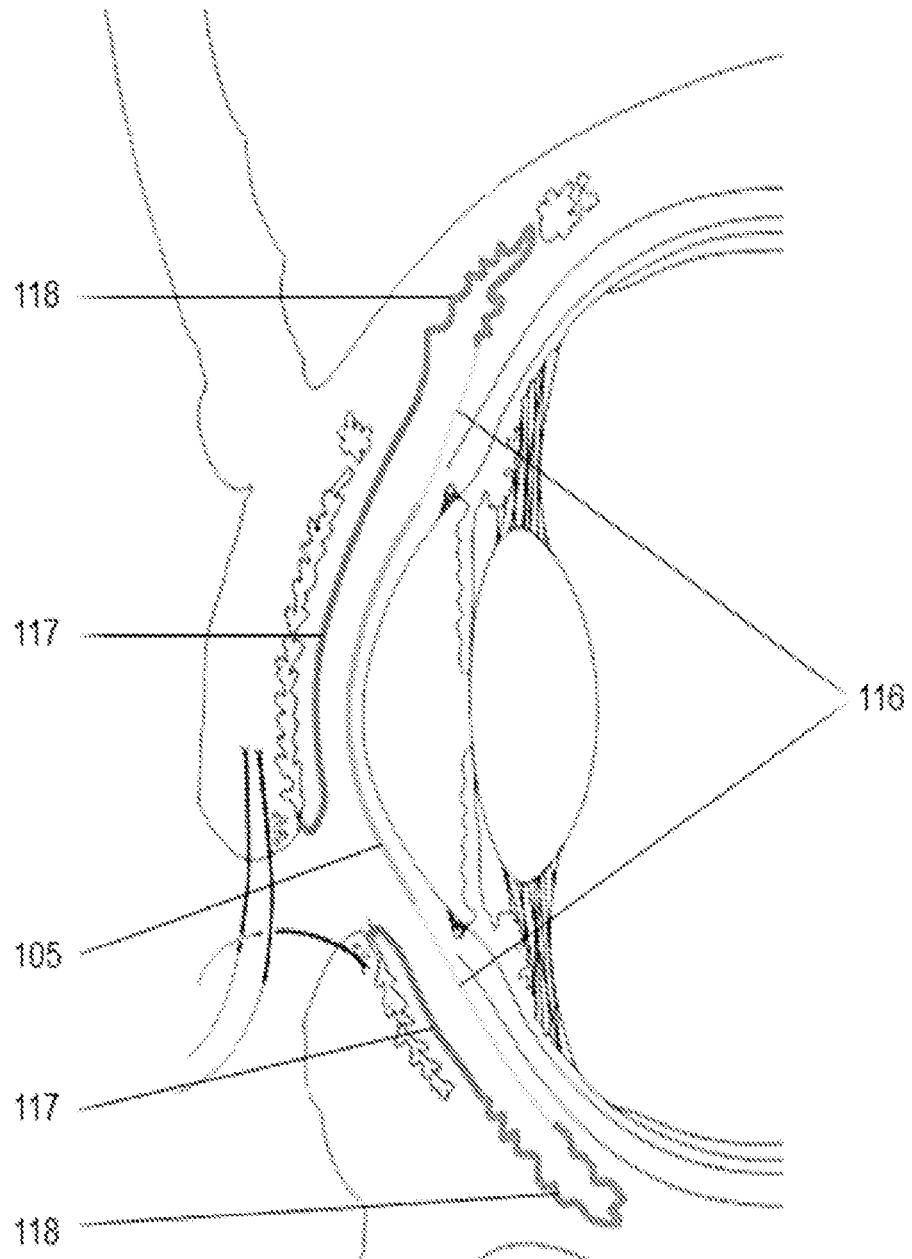


FIG. 14

**FIG. 15A**

**FIG. 15B**

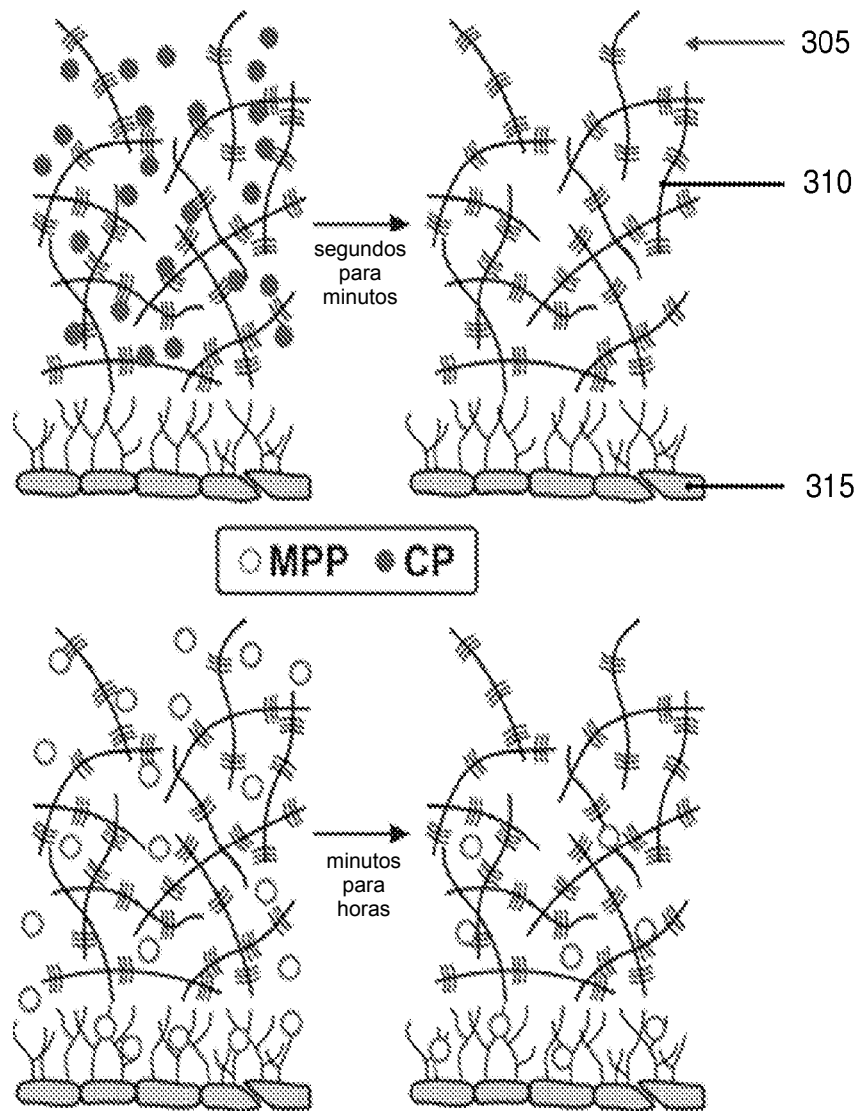
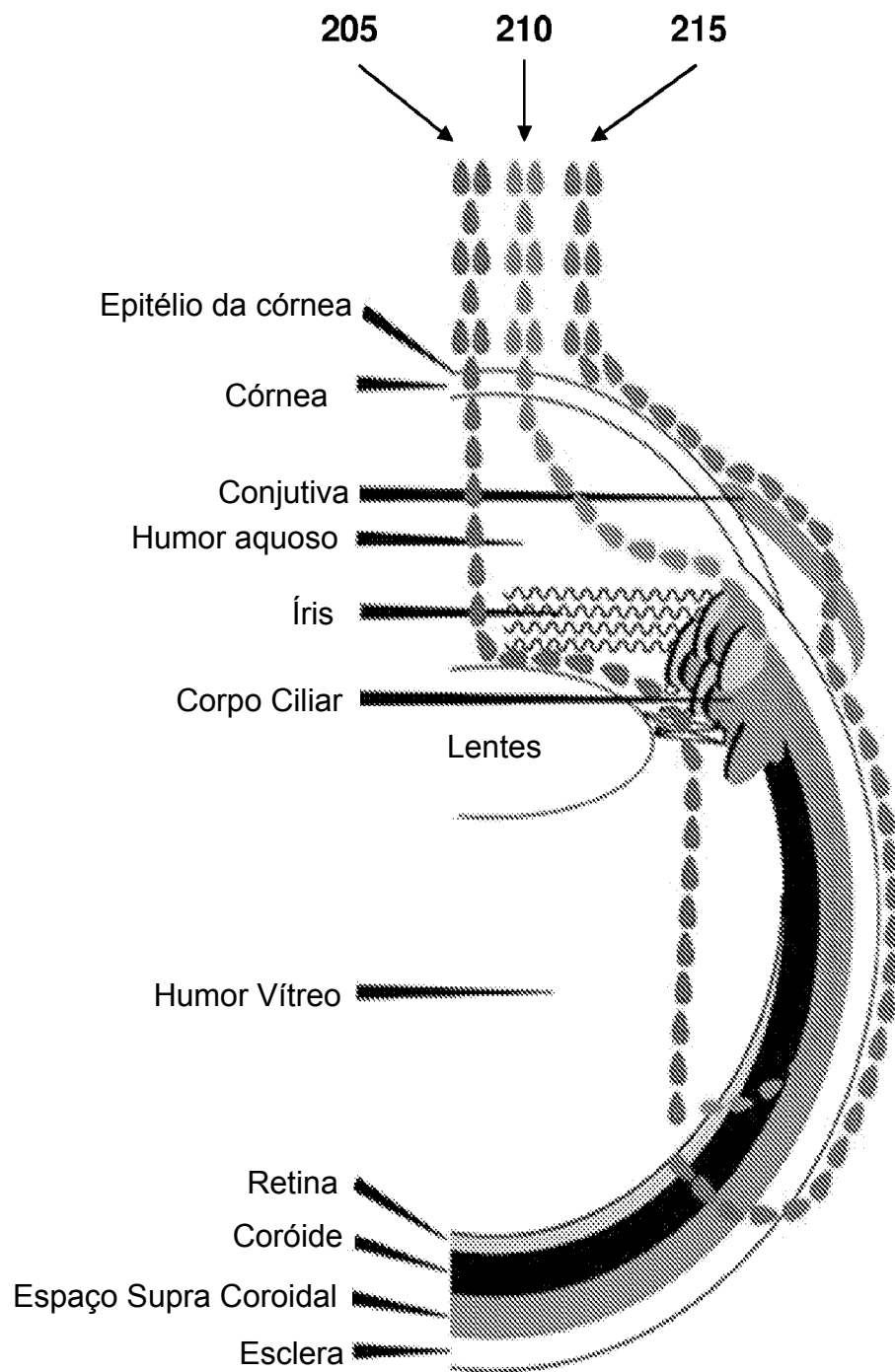


FIG. 15C

**FIG. 16**

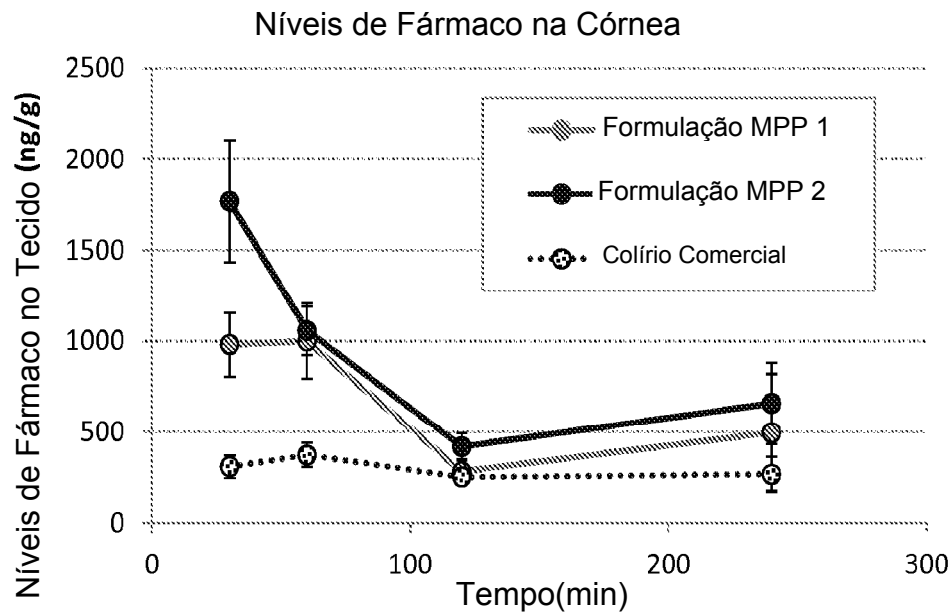


FIG. 17A

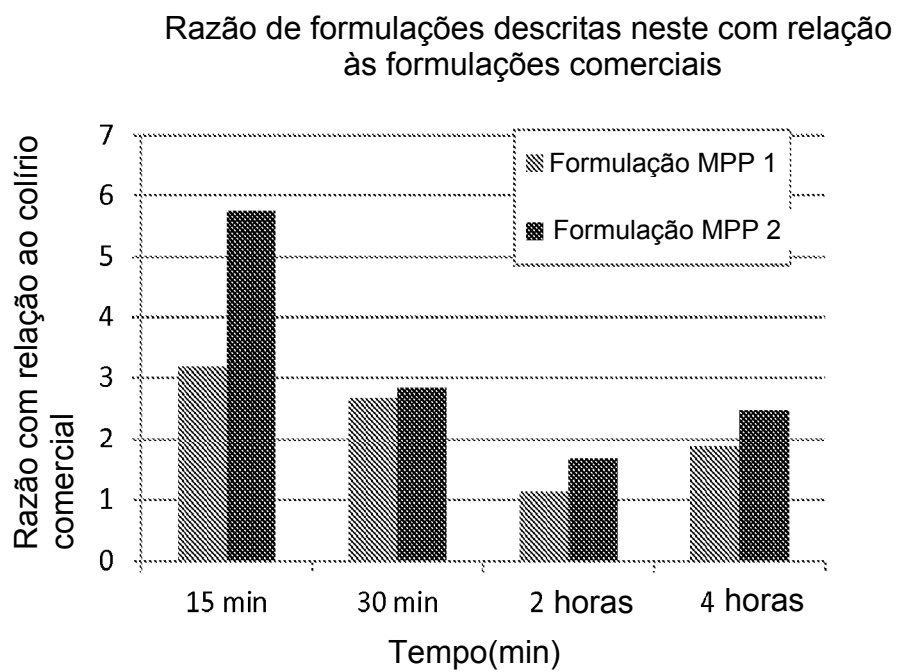


FIG. 17B

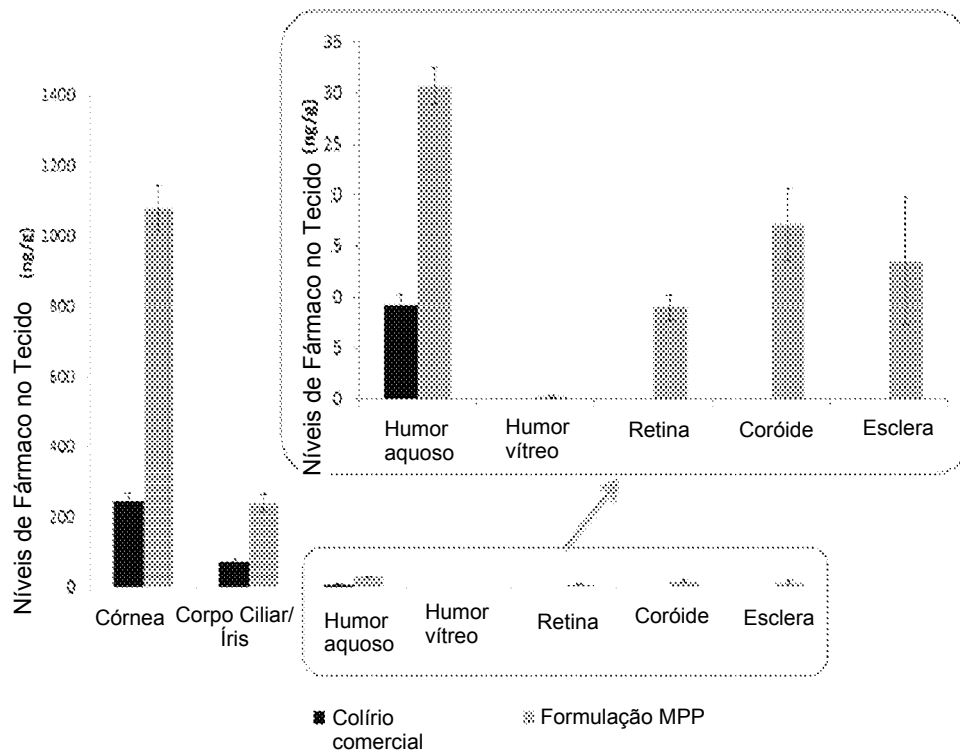


FIG. 18

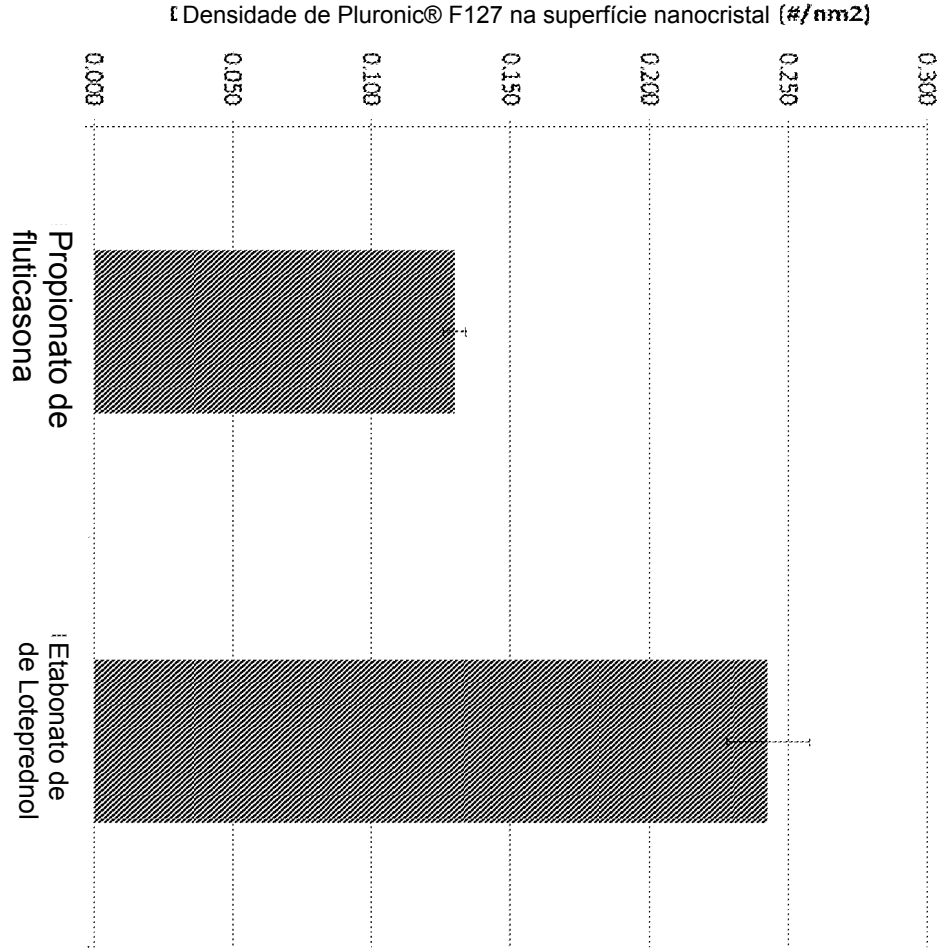


FIG. 19

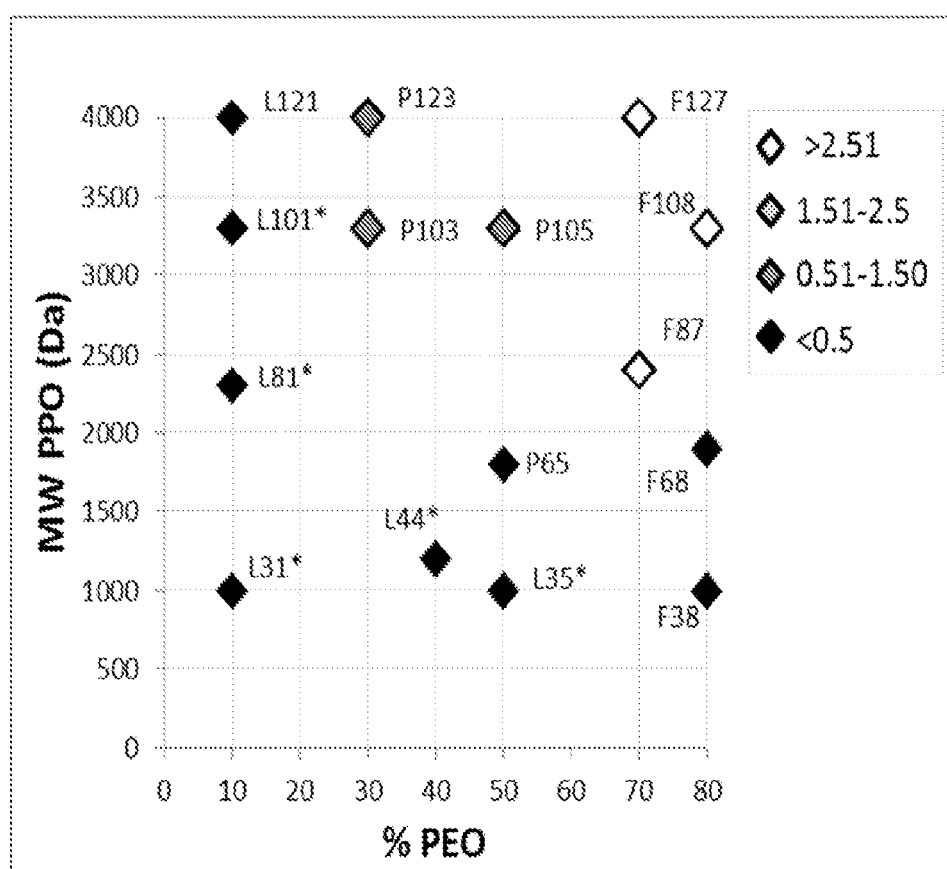
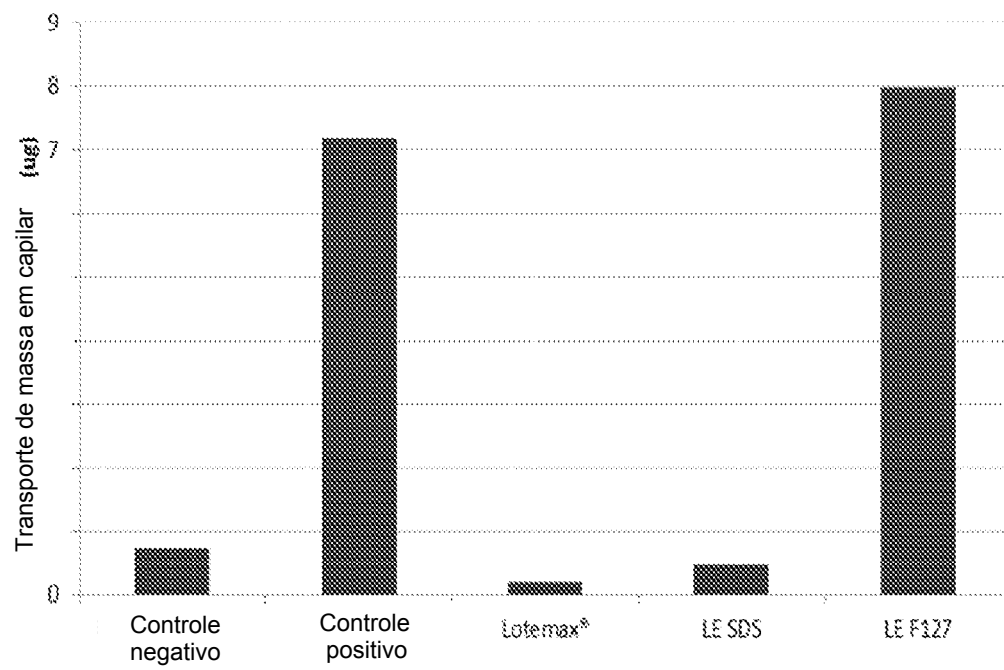
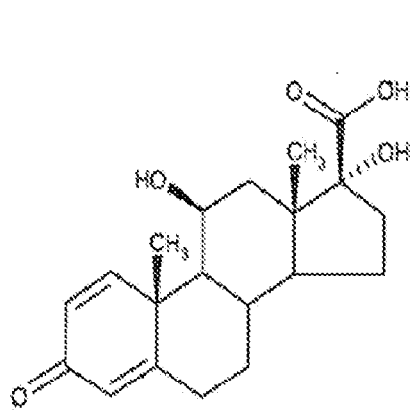
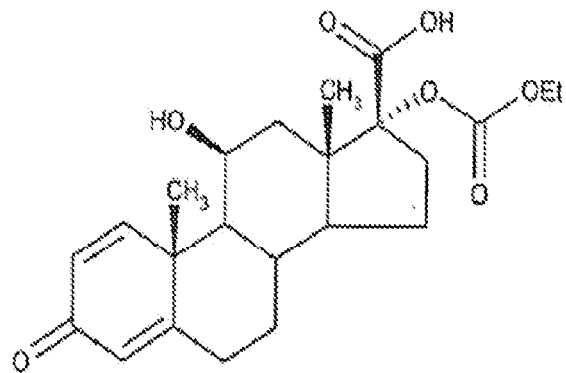
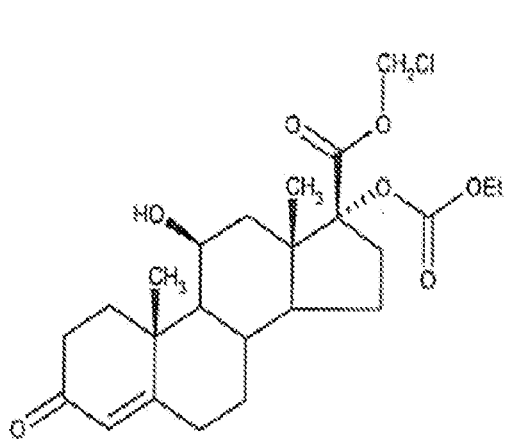
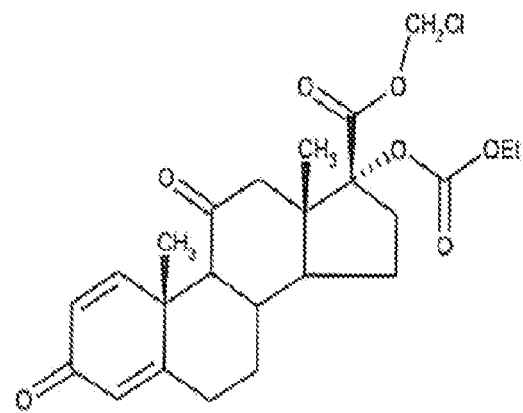


FIG. 20

**FIG. 21**

**PJ90****PJ91****tetradeca****11-keto****FIG. 22**

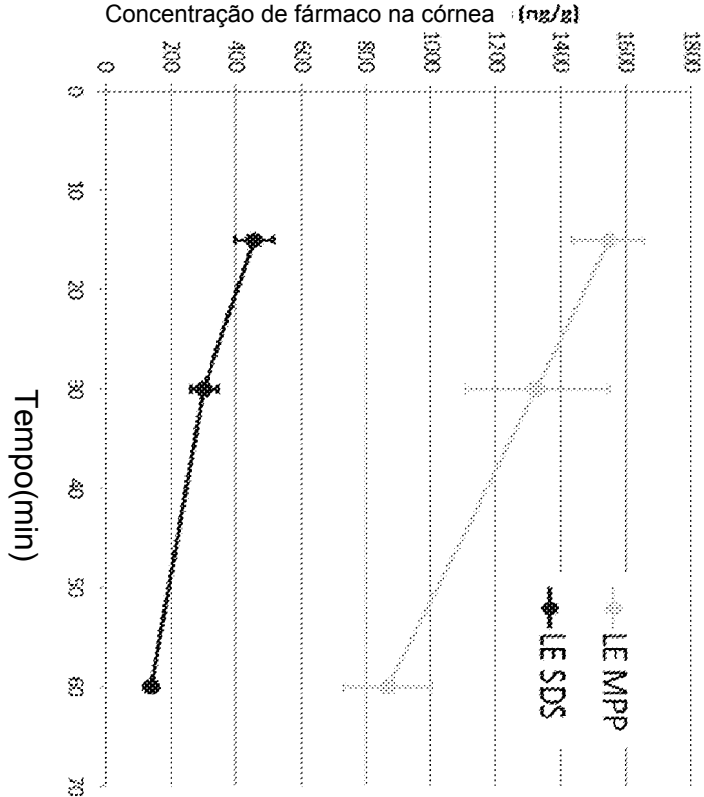


FIG. 23A

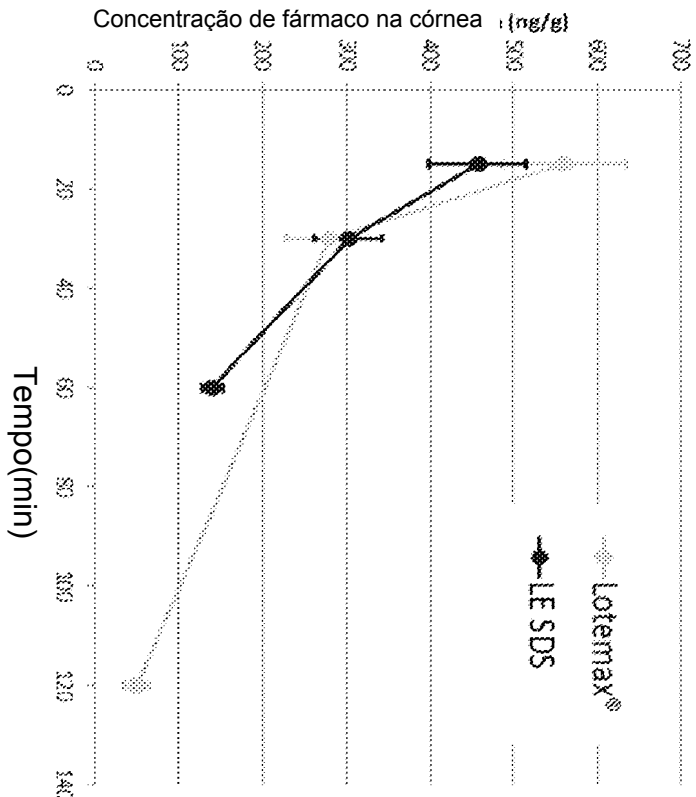


FIG. 23B

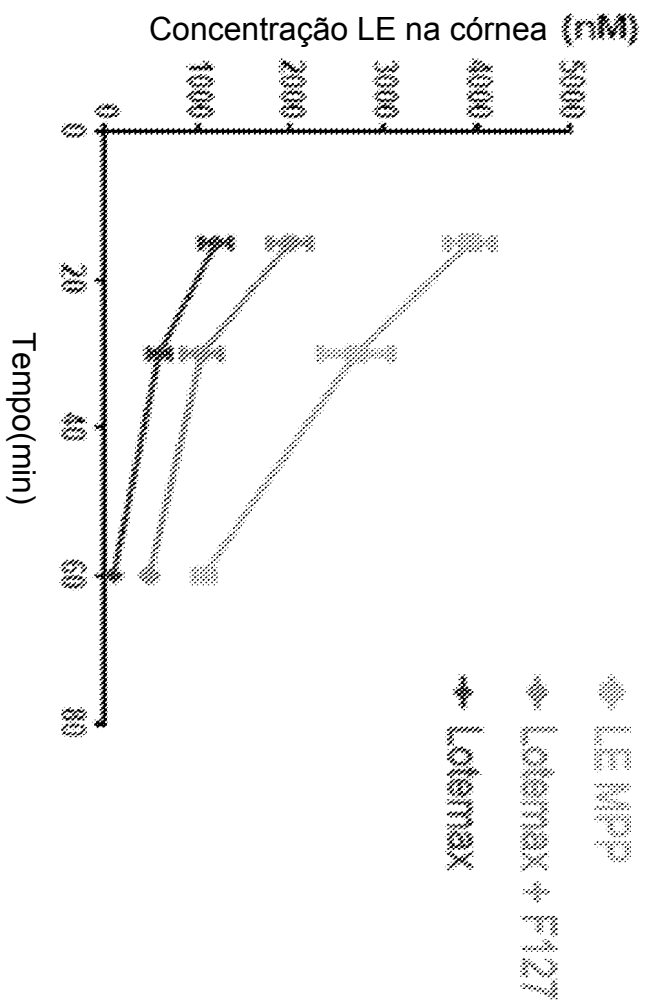


FIG. 24

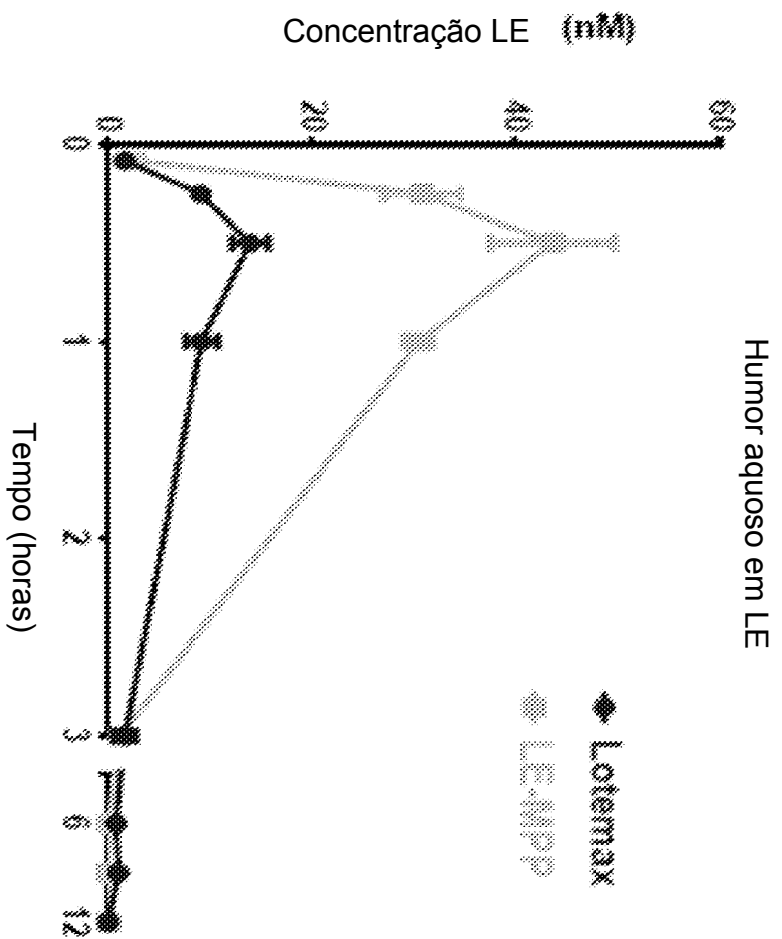


FIG. 25

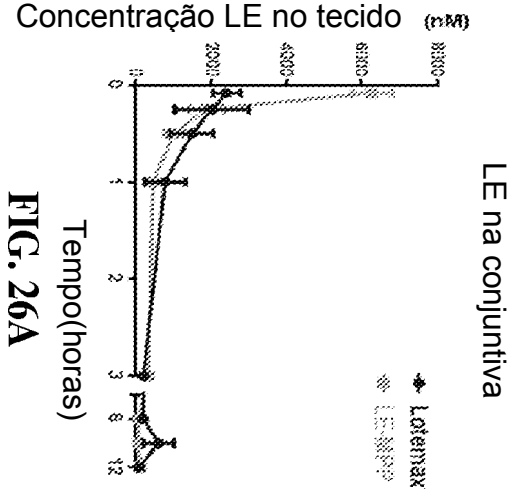


FIG. 26A

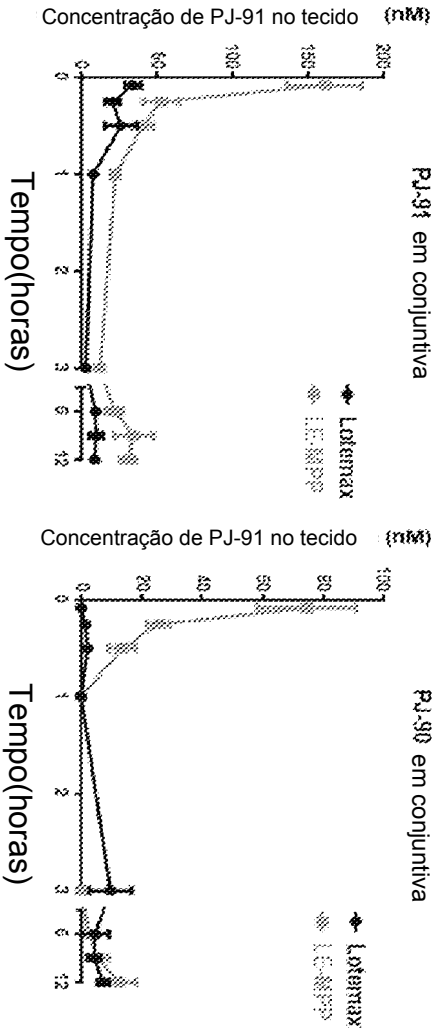


FIG. 26B

FIG. 26C

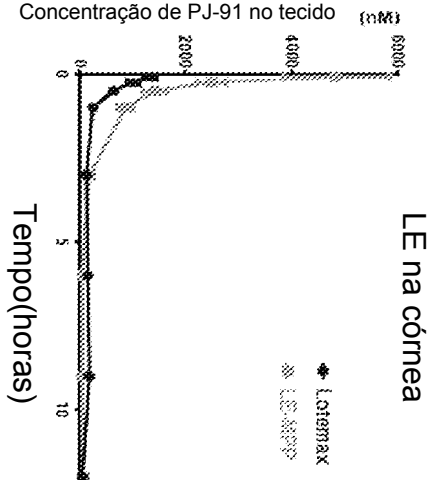


FIG. 26D

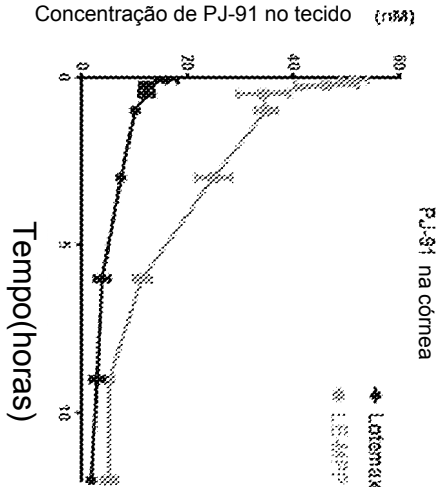


FIG. 26E

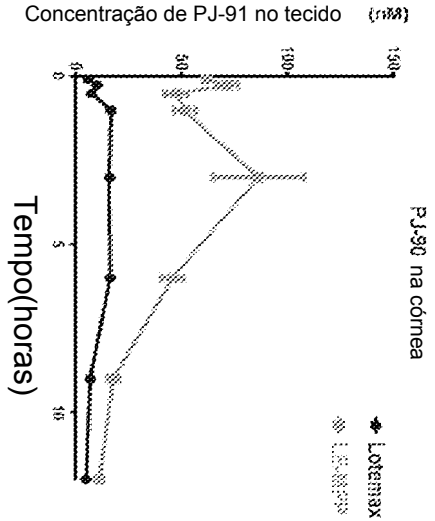


FIG. 26F

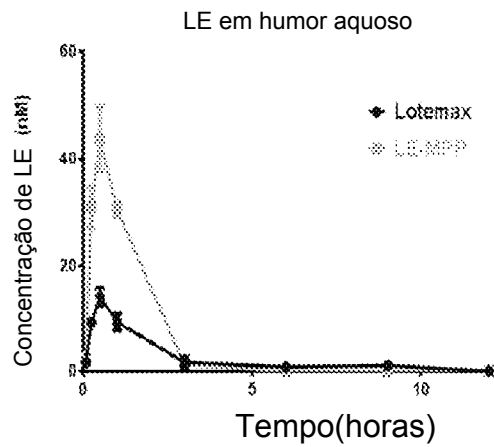


FIG. 26G

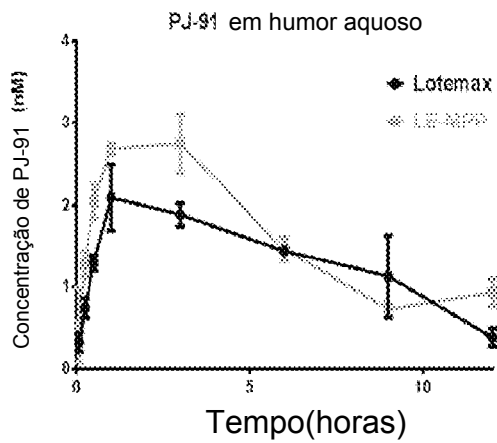


FIG. 26H

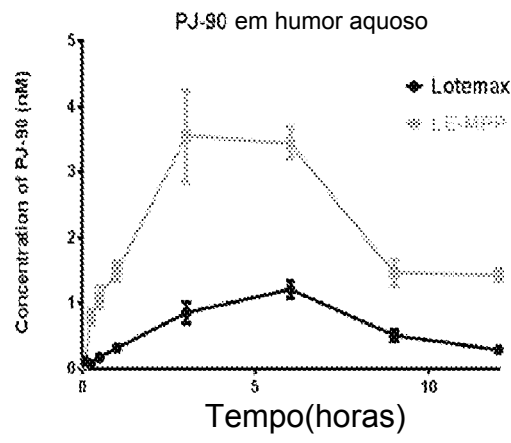


FIG. 26I

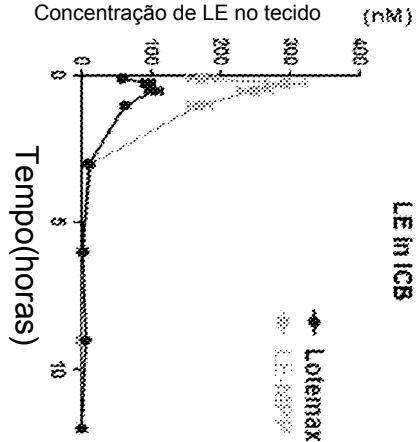


FIG. 26J

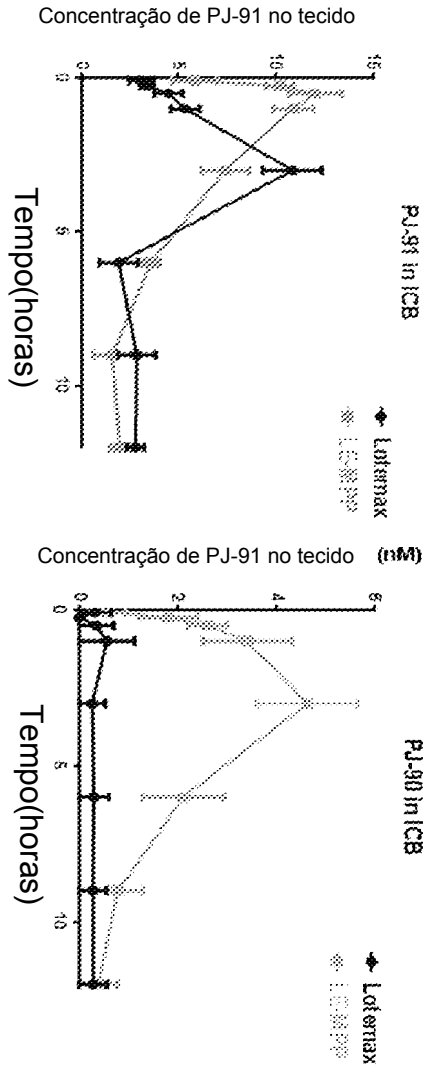


FIG. 26K

FIG. 26L

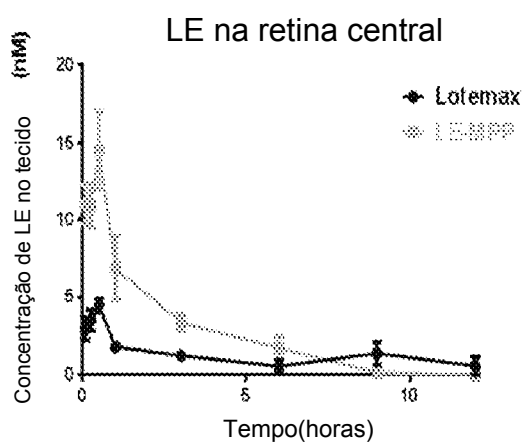


FIG. 26M

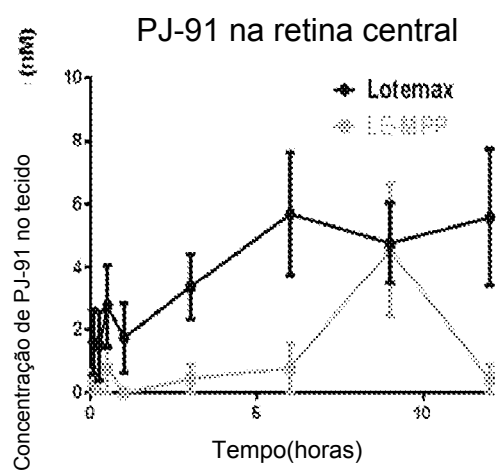


FIG. 26N

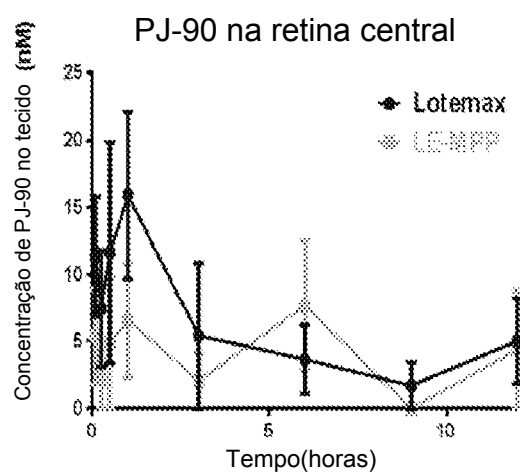


FIG. 26O

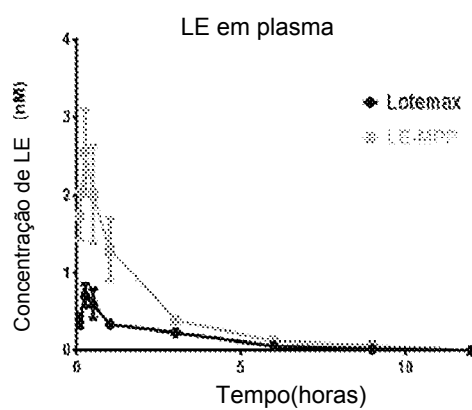


FIG. 26P

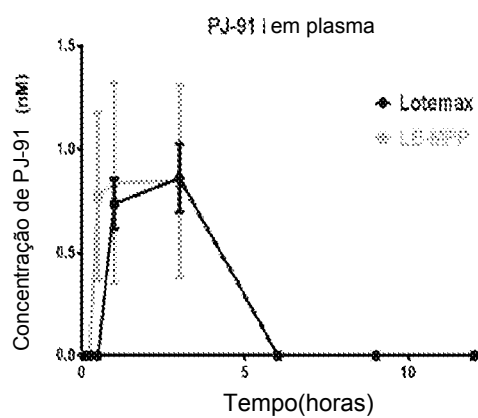


FIG. 26Q

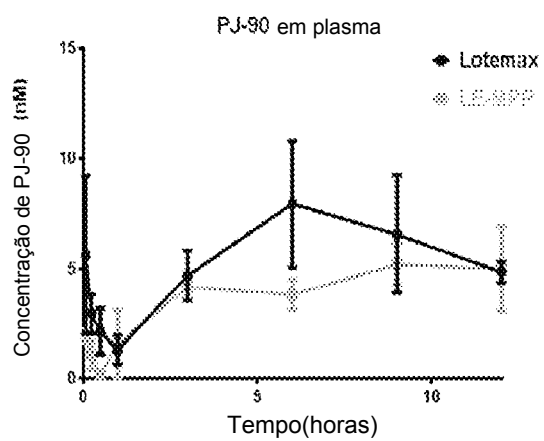


FIG. 26R

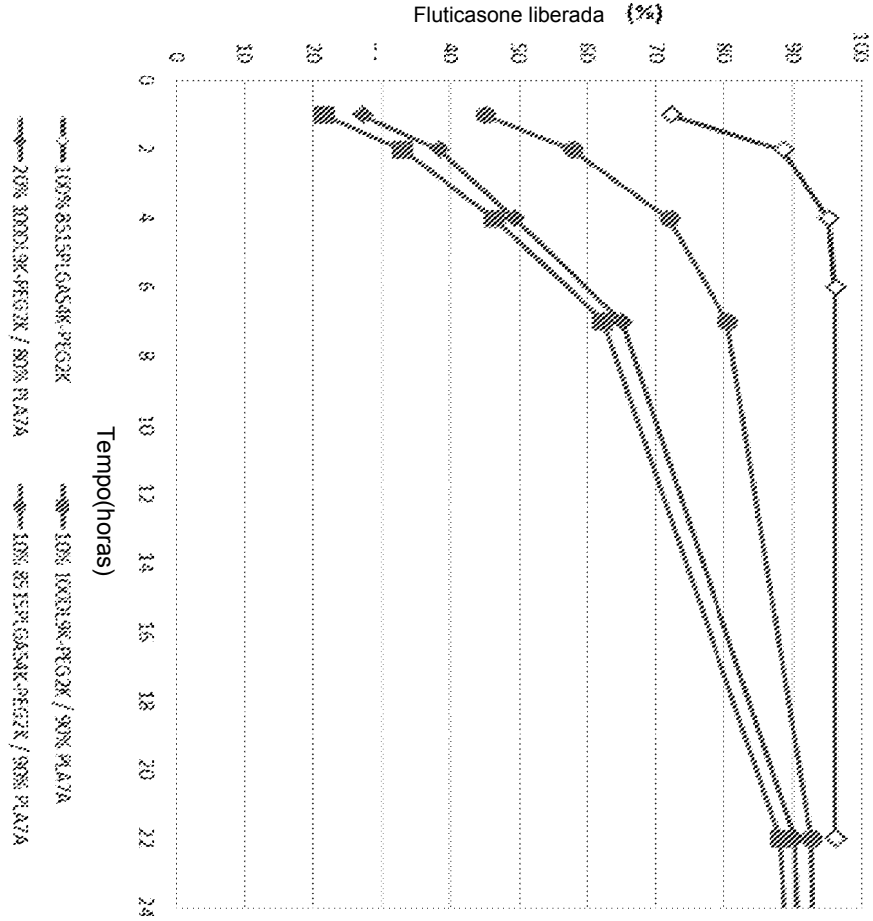


FIG. 27

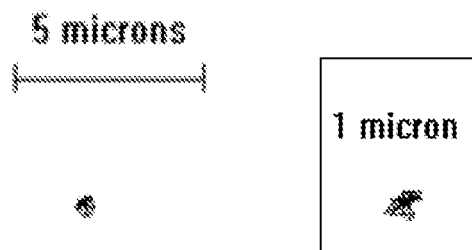


FIG. 28A

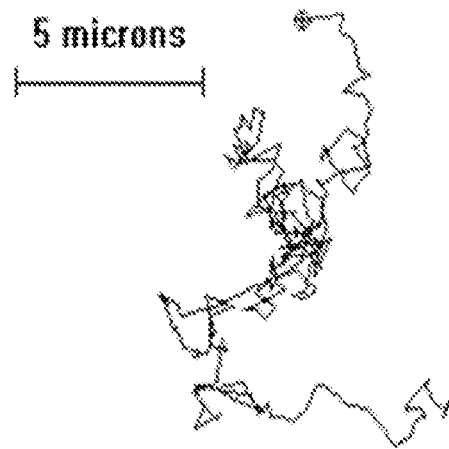


FIG. 28B

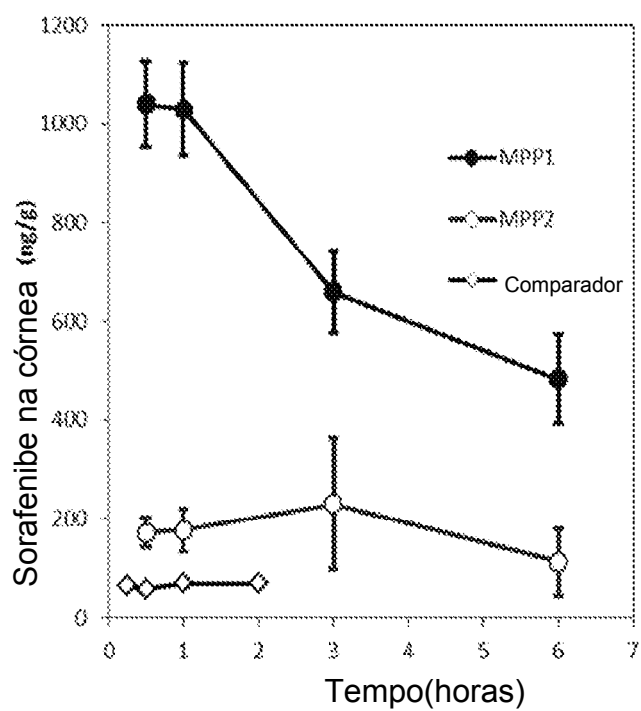


FIG. 29A

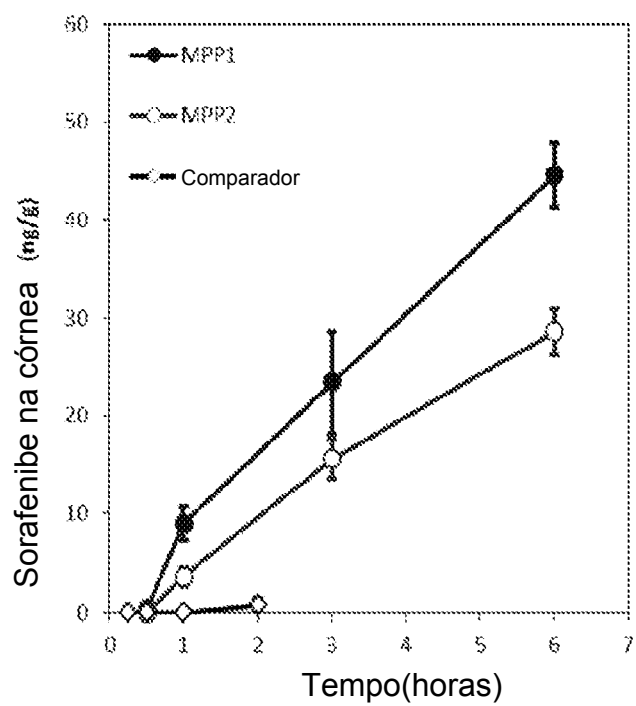


FIG. 29B

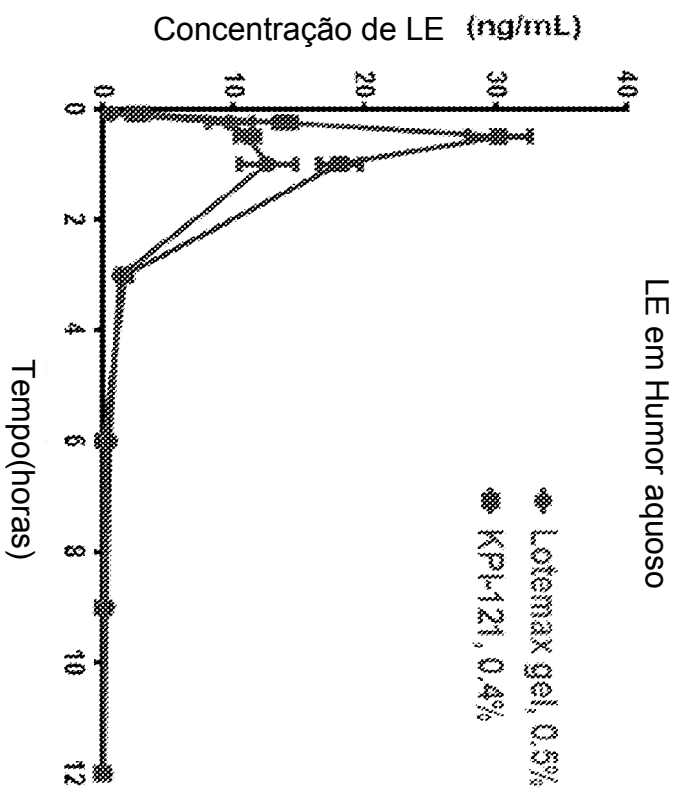


FIG. 30

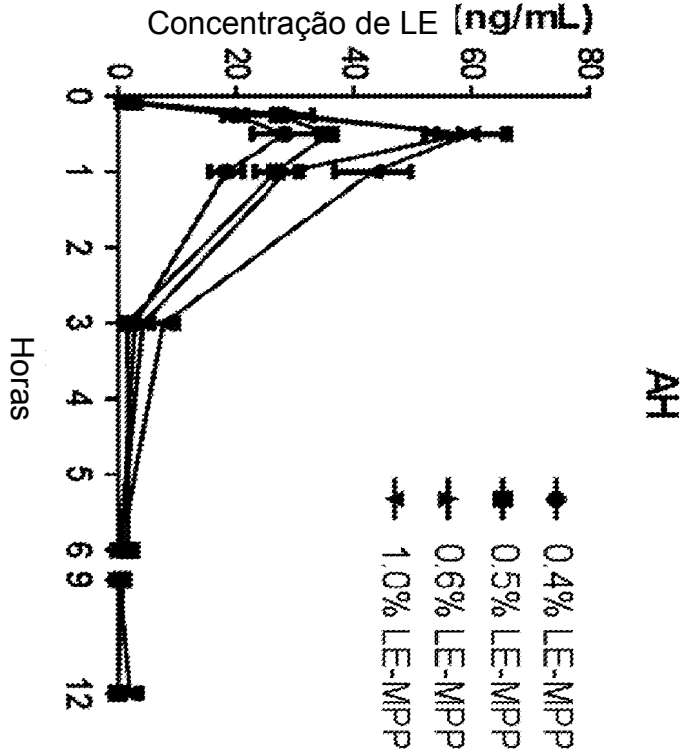


FIG. 31A

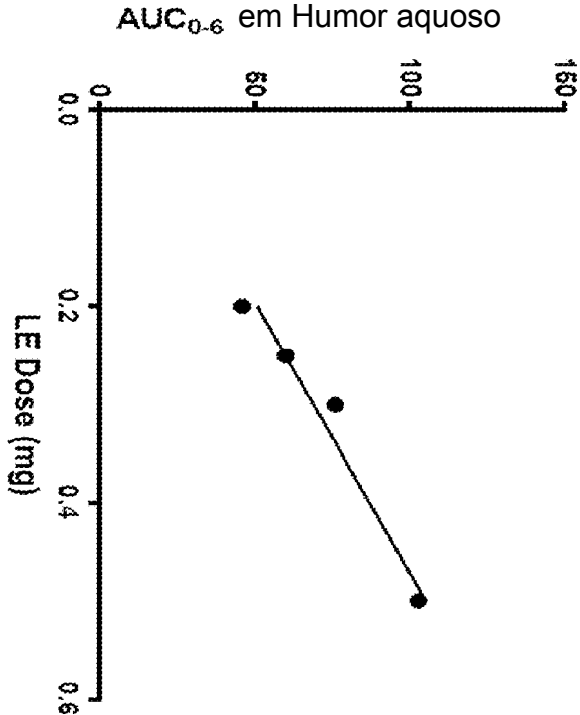


FIG. 31B

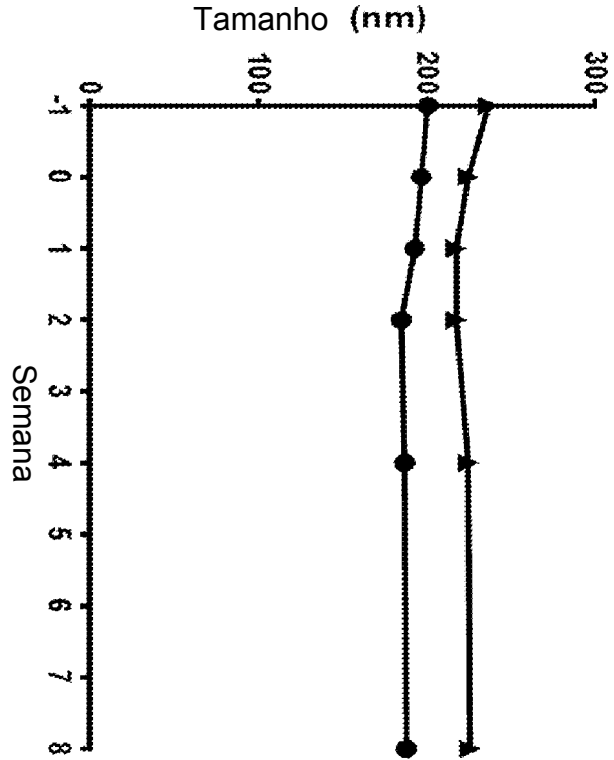
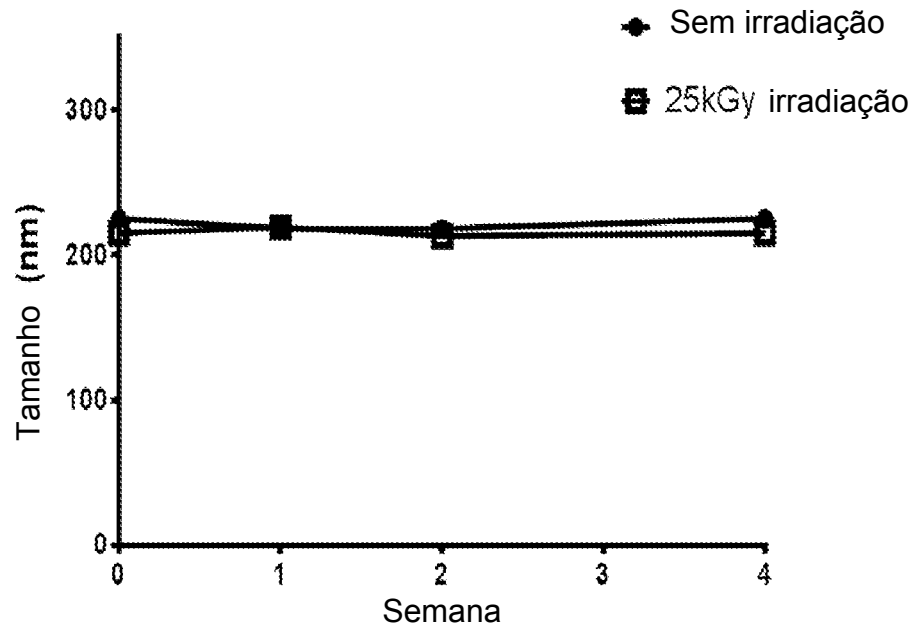
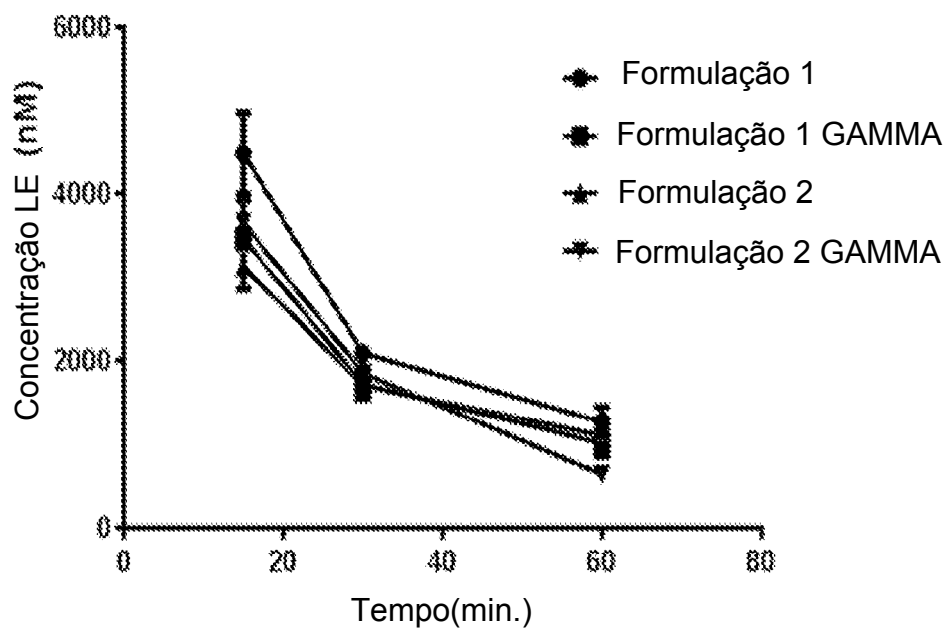
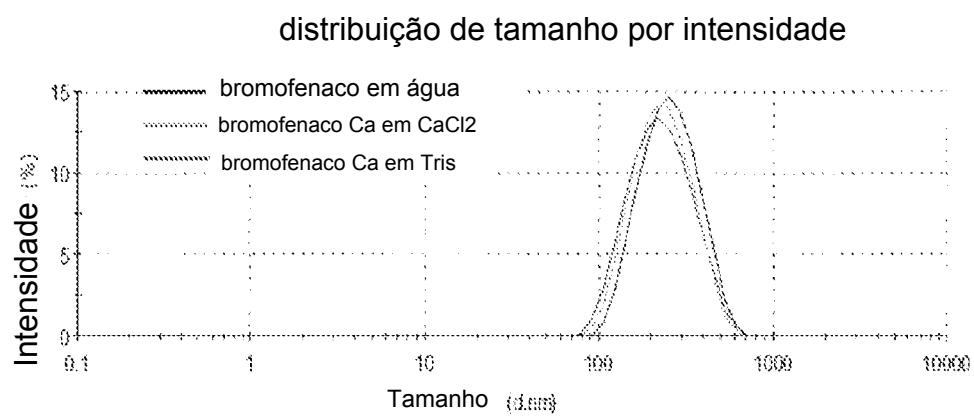


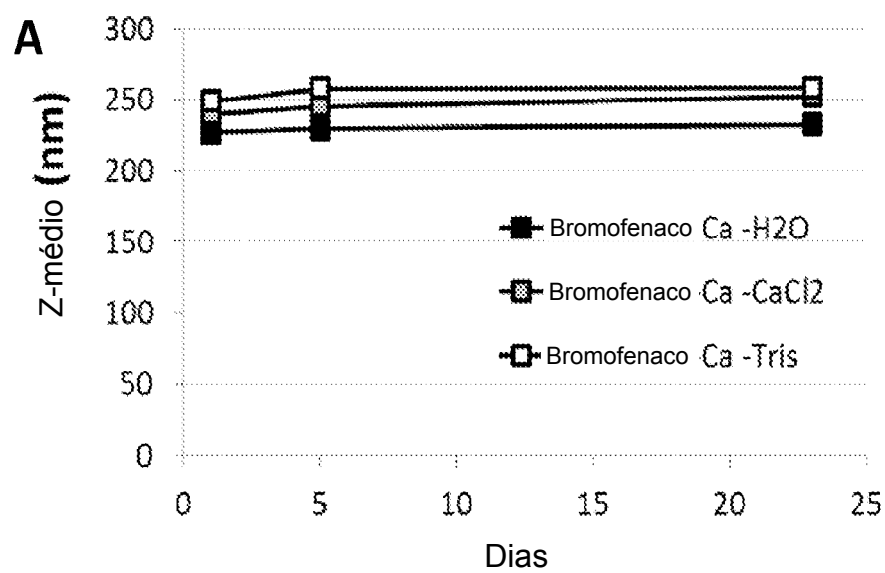
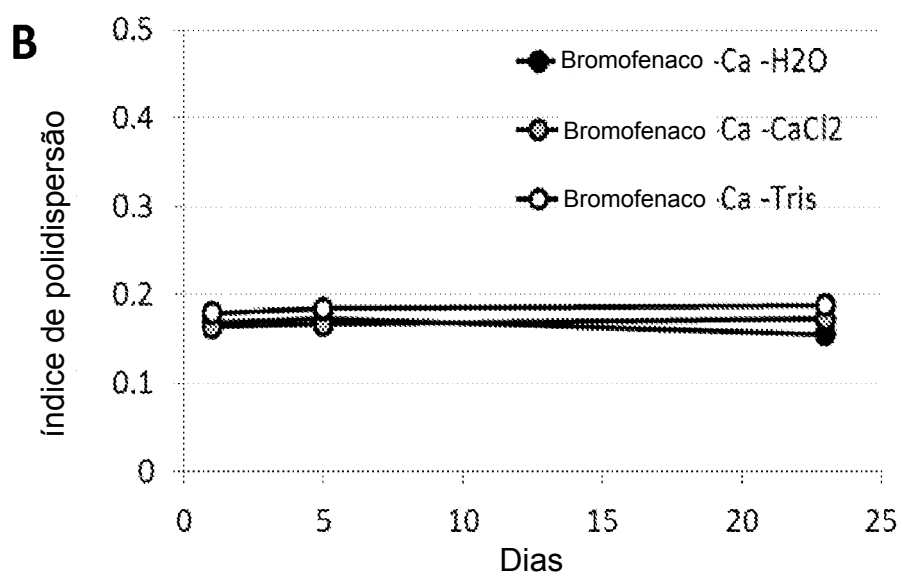
FIG. 32

**FIG. 33A**

Córnea

**FIG. 33B**

**FIG. 34**

**FIG. 35A****FIG. 35B**

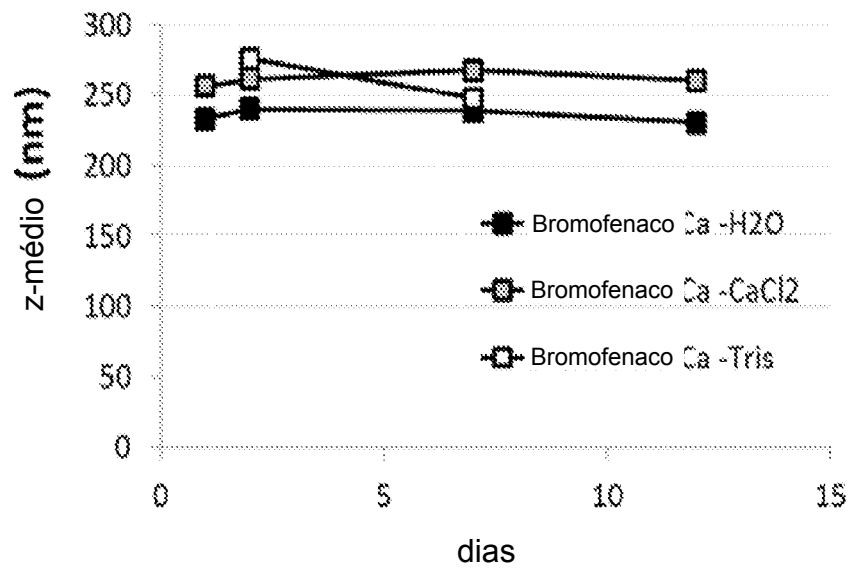


FIG. 35C

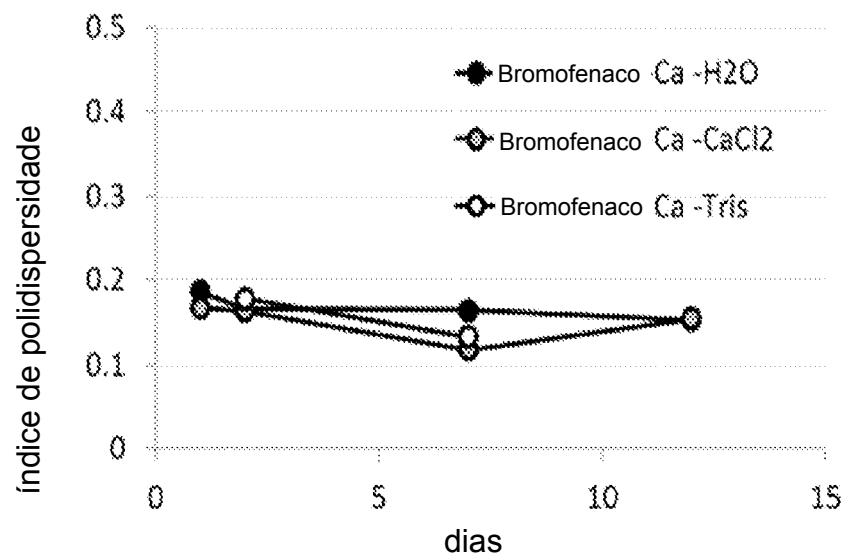


FIG. 35D

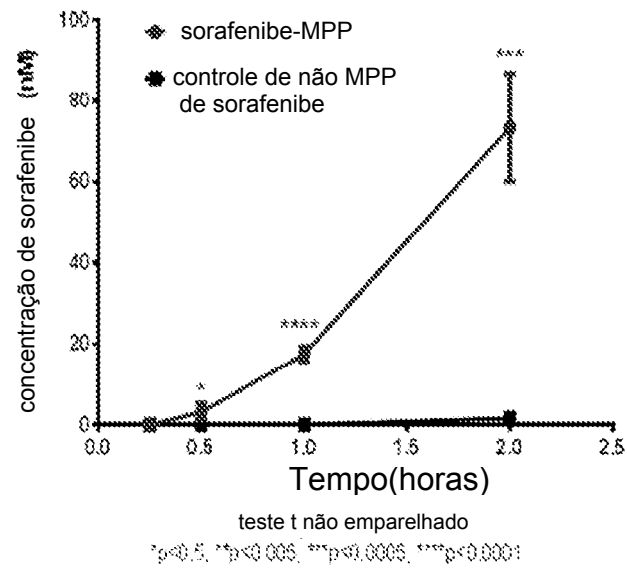


FIG. 36A

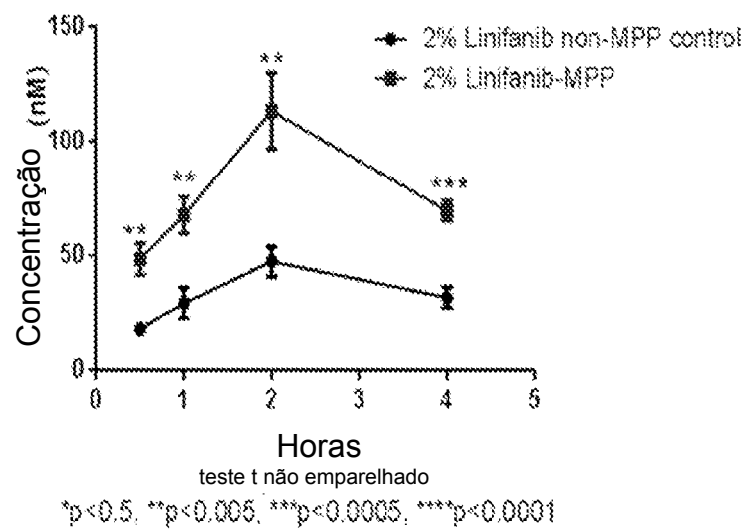


FIG. 36B

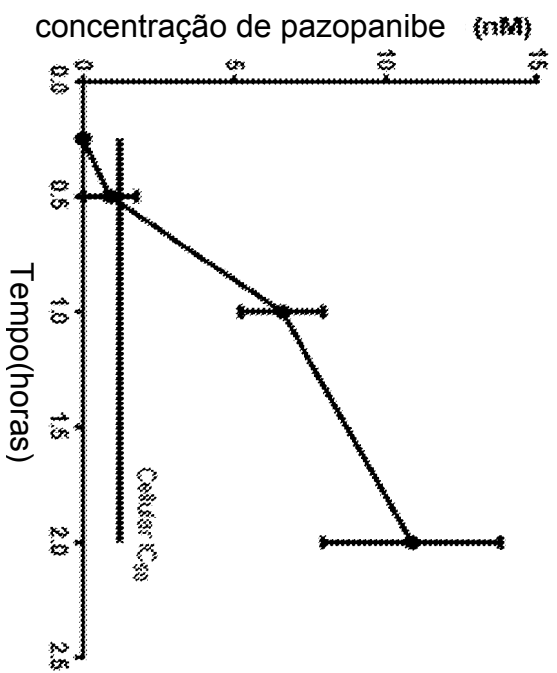


FIG. 37A

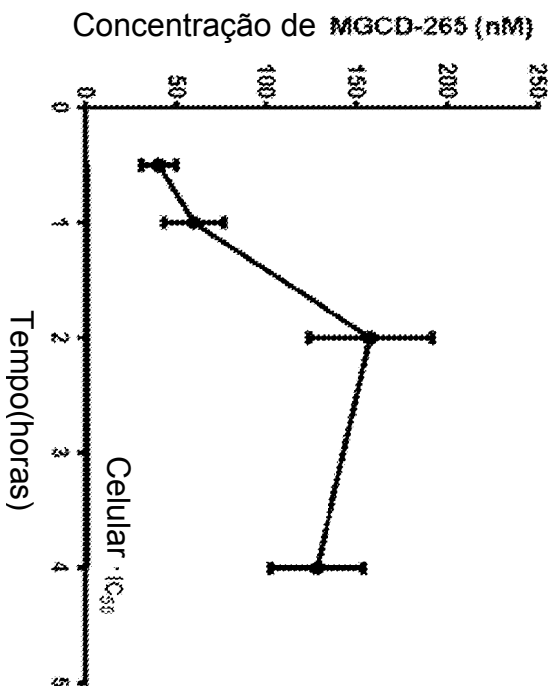


FIG. 37B

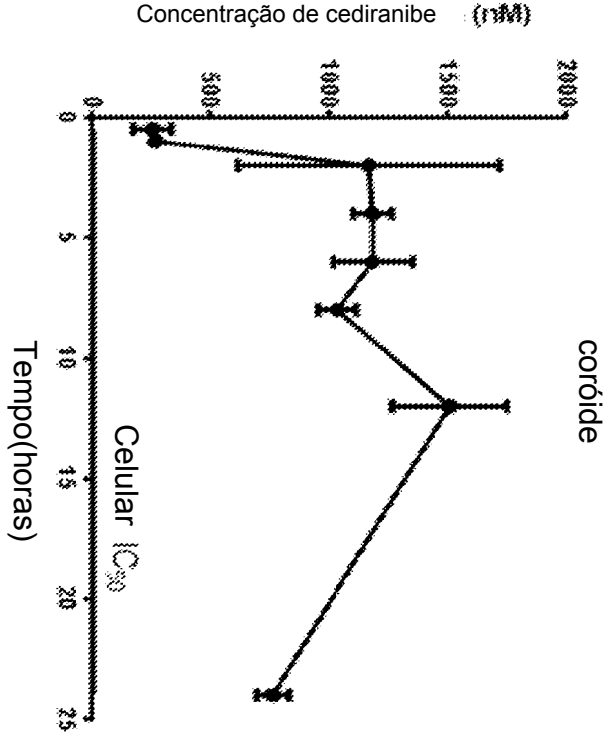


FIG. 38A

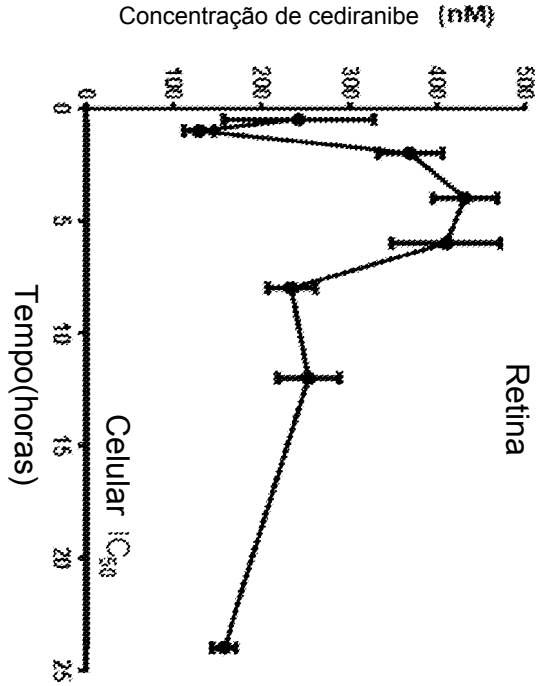


FIG. 38B

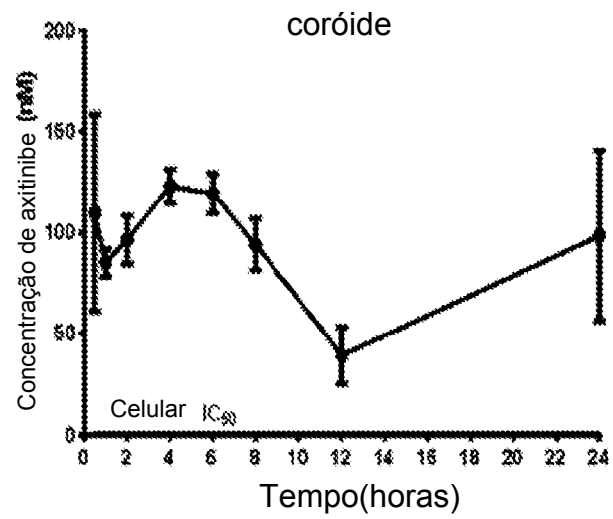


FIG. 39A

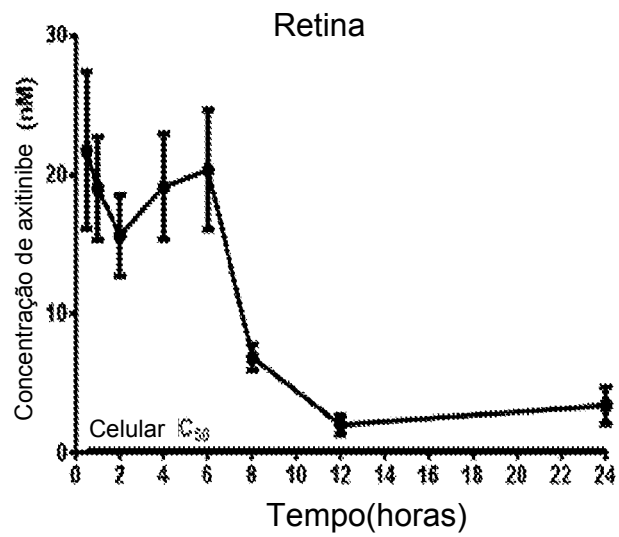


FIG. 39B

FIG. 40A

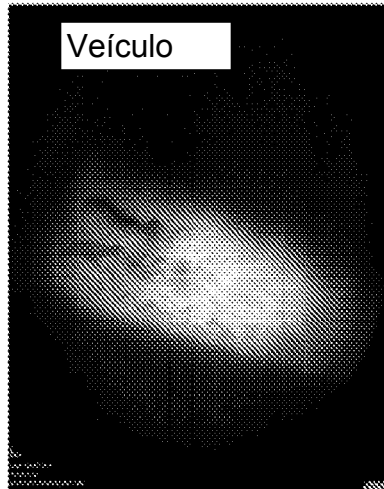


FIG. 40B

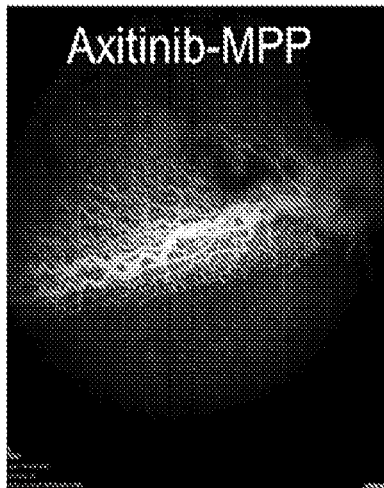
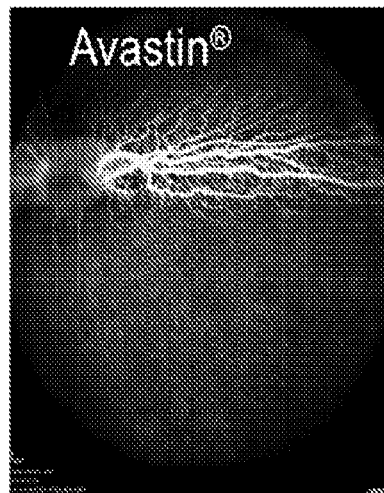
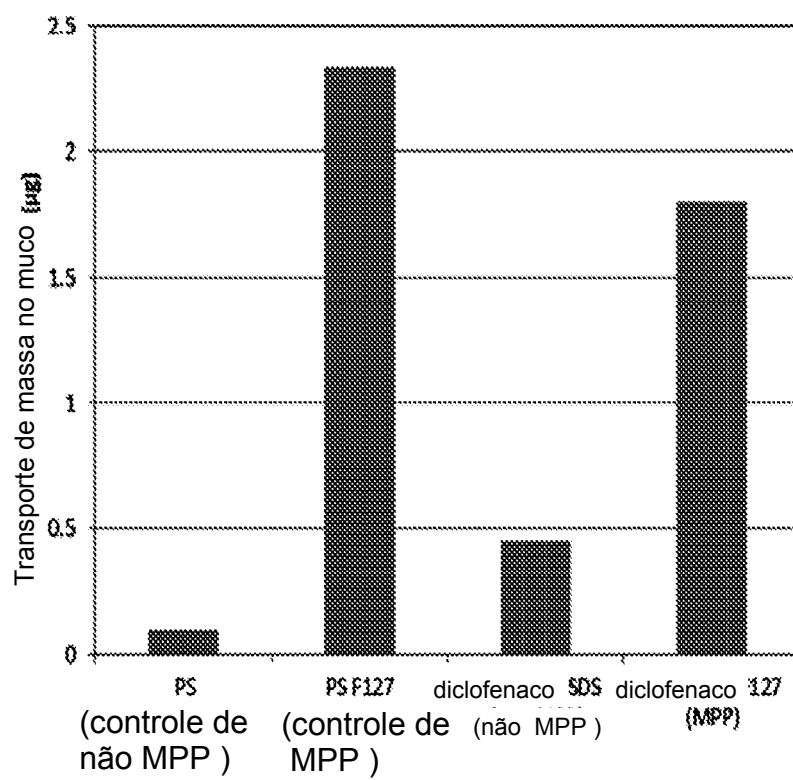


FIG. 40C



**FIG. 41**

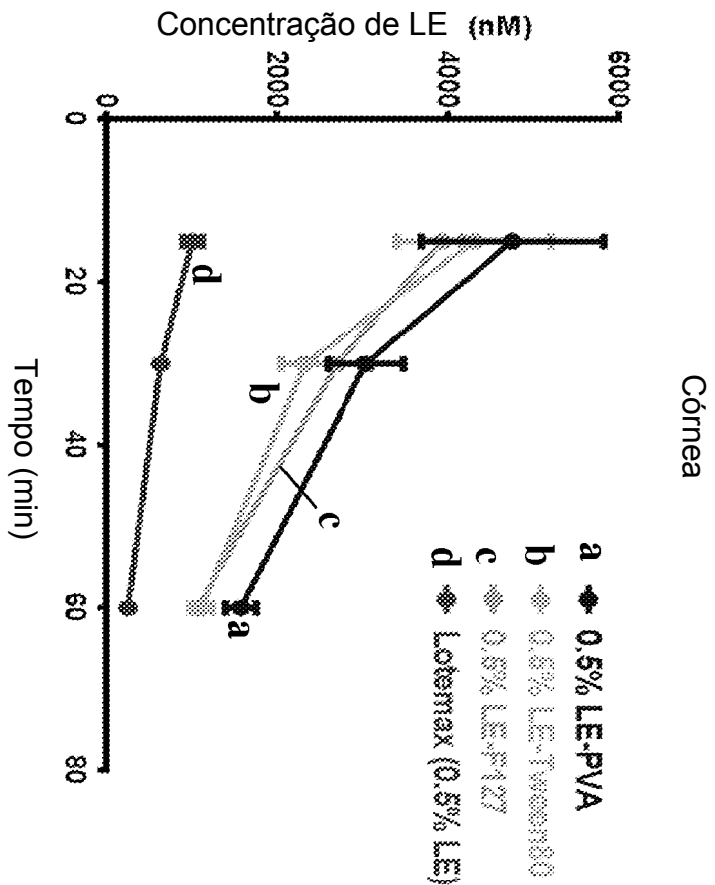


FIG. 42

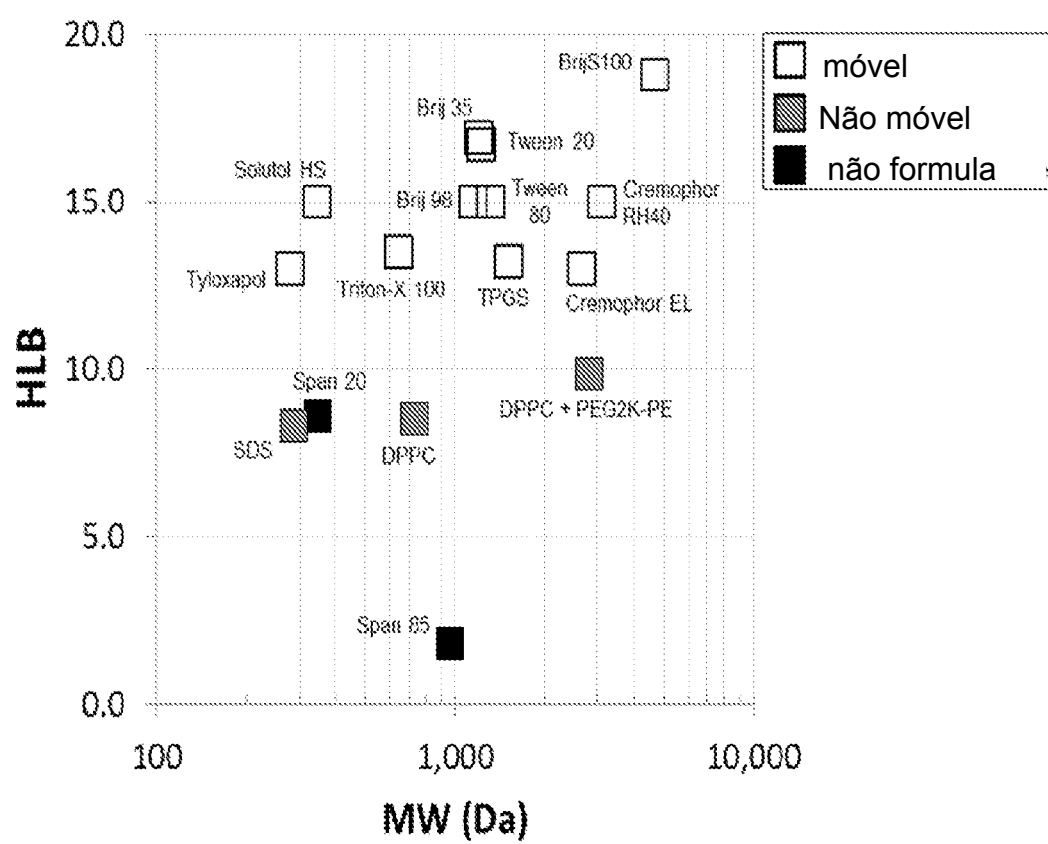


FIG. 43

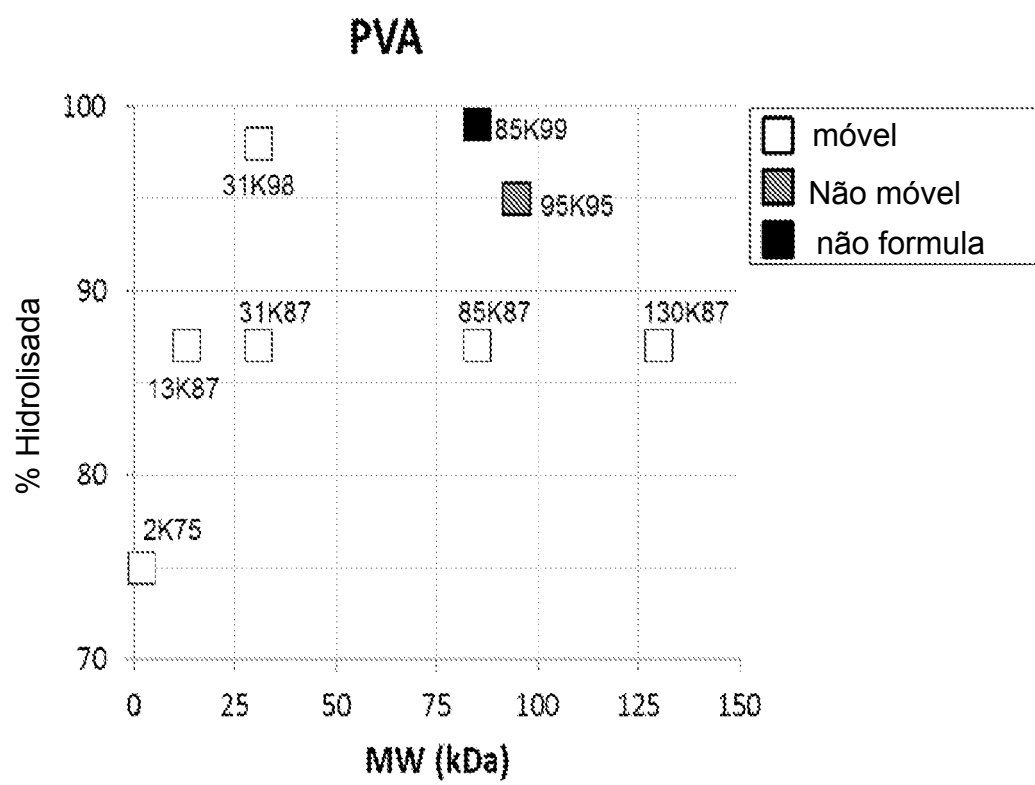


FIG. 44

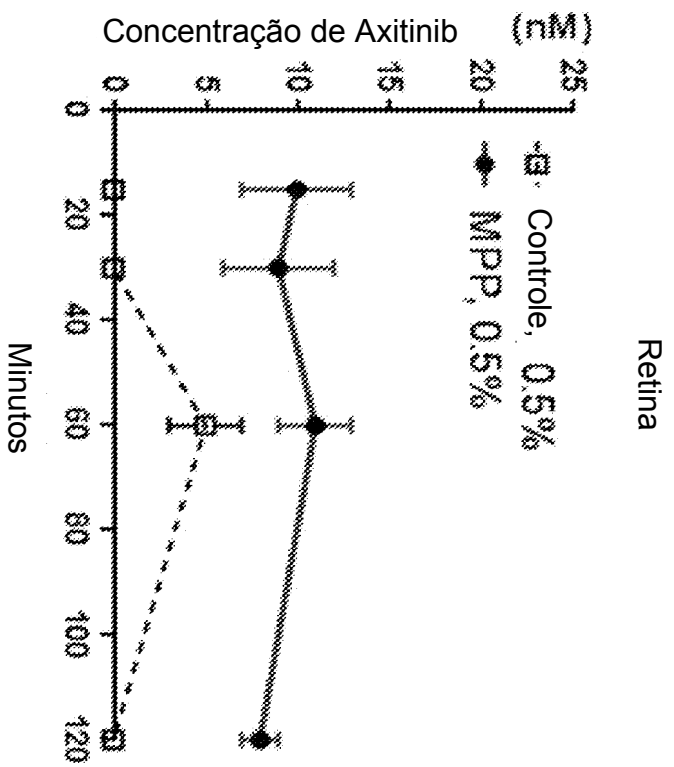


FIG. 45

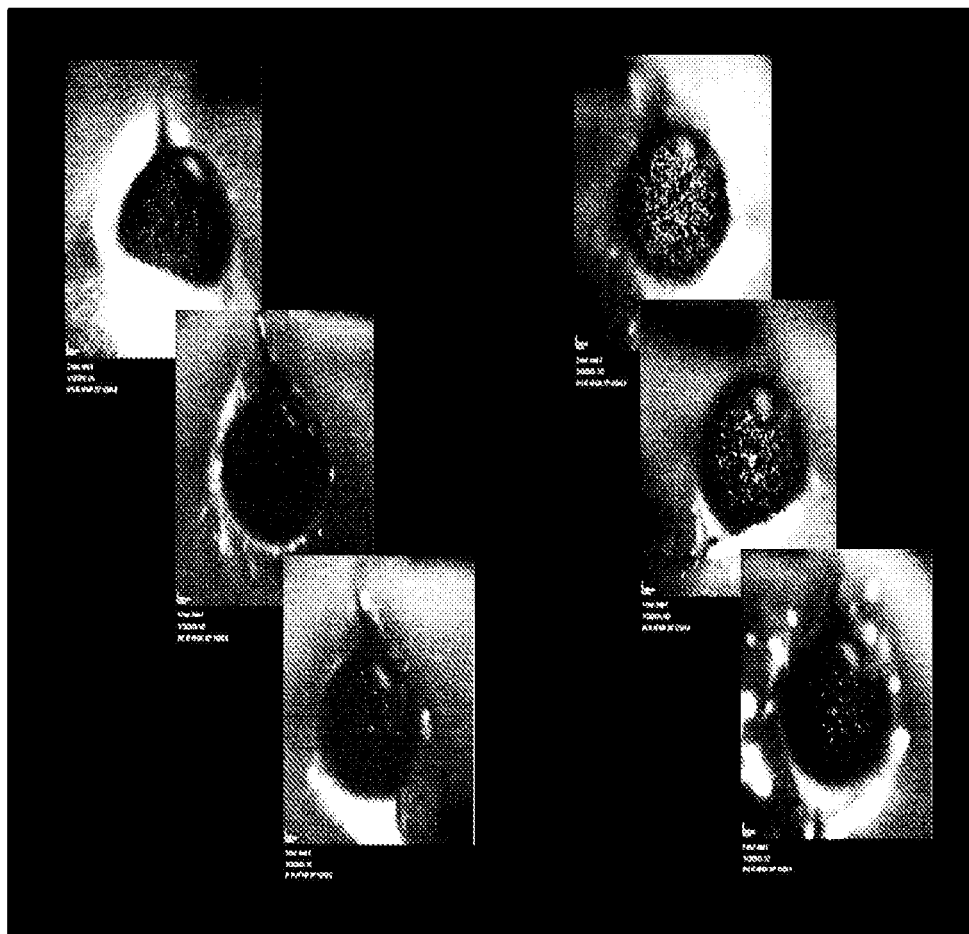


FIG. 46

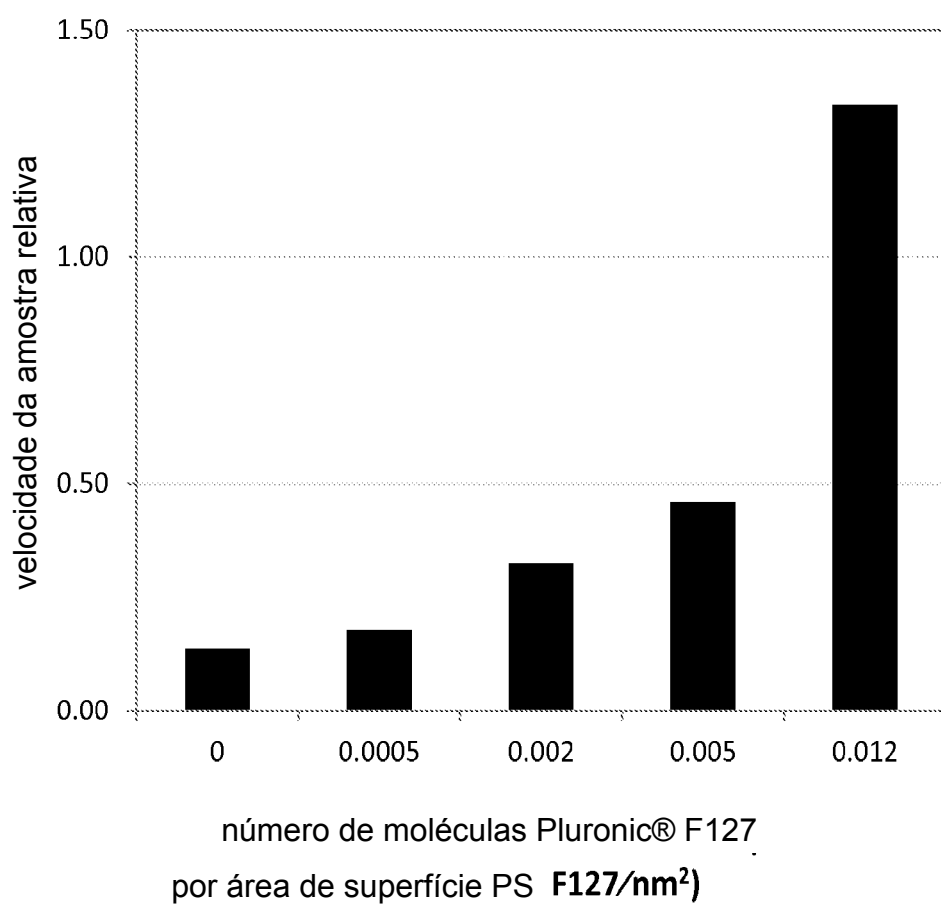


FIG. 47