



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

(21) **PI0615563-4 A2**

(22) Data de Depósito: 06/09/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)



* B R P I O 6 1 5 5 6 3 A 2 *

(51) *Int.Cl.:*

A61K 47/00 2006.01

A61K 47/30 2006.01

A61K 47/32 2006.01

(54) Título: **FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS EM MICROPARTÍCULA BIODEGRADÁVEL EXIBINDO TAXAS DE LIBERAÇÃO APERFEIÇOADAS**

(30) Prioridade Unionista: 07/09/2005 US 11/220,430, 07/09/2005 US 11/220,431, 07/09/2005 US 11/220,445, 07/09/2005 US 11/220,807, 07/09/2005 US 11/221,337

(73) Titular(es): ELIOT M. SLOVIN, SOUTHWEST RESEARCH INSTITUTE

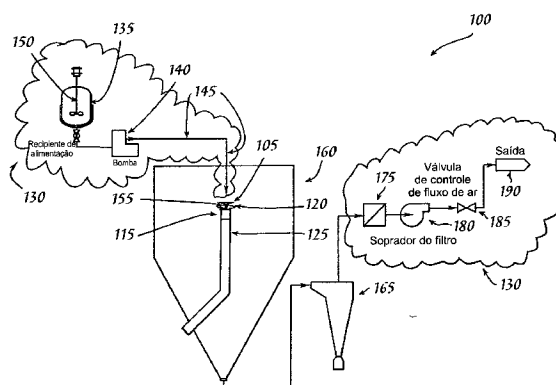
(72) Inventor(es): ALBERT M. ZWIENER, DARREN E. BARLOW, ELIOT M. SLOVIN, JOSEPH MCDONOUGH, JOSEPH T. PERSYN, NEAL K. VAIL

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler & Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034722 de 06/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/030545 de 15/03/2007

(57) Resumo: FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS EM MICROPARTÍCULA BIODEGRADÁVEL EXIBINDO TAXAS DE LIBERAÇÃO APERFEIÇOADAS. A presente invenção refere-se a um aparelho e método para produção de micropartículas compreendendo agentes farmacologicamente ativos e polímeros biodegradáveis. O aparelho (100) inclui um disco giratório (105) contendo um reservatório (708) no centro do mesmo e uma superfície inclinada plana. O aparelho inclui opcionalmente serras (712) e/ou uma superfície plana abaixo da periferia do disco que é paralela ao eixo rotacional do disco. A invenção refere-se também a um método para produção de micropartículas contendo agentes farmacologicamente ativos, usando o aparelho de disco giratório. Formulações contendo agentes oftalmicamente ativos são providas. Formulações exibindo taxas de liberação da ordem de zero são também descritas.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS EM MICROPARTÍCULA BIODEGRADÁVEL EXIBINDO TAXAS DE LIBERAÇÃO APERFEIÇOADAS".

Referência Cruzada a Pedidos de Patente Relacionados

5 O presente pedido de patente reivindica prioridade dos Pedidos de Patente dos Estados Unidos N^{os} de Série 11/221.337; 11/220.430; 11/220.431; 11/220.807; e 11/220.445, todos depositados em 7 de setembro de 2005.

Campo da Invenção

10 A presente invenção refere-se à liberação sustentada de agentes farmacologicamente (isto é, farmacologicamente) ativos. A invenção refere-se especificamente a um método e aparelho para fabricação de microcápsulas e microesferas contendo agentes farmacologicamente ativos, especialmente agentes ativos oftálmicos.

15 Antecedentes da Invenção

Agentes farmacologicamente ativos podem ser administrados sistemicamente, tal como oral intravenosa, ou localmente, tal como tópica ou subcutaneamente. Em outro caso, é frequentemente desejável aplicar ao local direcionado uma dosagem desses agentes que não é maior do que
20 aquela que pode ser metabolizada imediatamente, como dosagens em excesso deles podem ser inúteis e/ou prejudiciais. Isto tem tradicionalmente requerido a administração do agente em intervalos de tempo regulares, que pode ser trabalhoso e/ou impraticável e pode também levar a erros na administração.

25 Como uma alternativa, sistemas de aplicação de agente farmacologicamente ativo têm sido desenvolvidos, com o que o agente ativo é aplicado (de preferência em uma quantidade de liberação sustentada, consistente) durante um período de tempo. Especificamente com relação a agentes localmente administrados, liberação sustentada tem sido realizada utilizando micropartículas contendo o agente ativo e um ou mais materiais farmacologicamente inativos. Micropartículas podem ser divididas em "microesferas" e "microcápsulas", que são diferentes umas das outras. Microesferas
30

geralmente referem-se a uma formulação do tipo monolítica onde as moléculas de fármaco são dispersas em uma matriz polimérica. Por outro lado, microcápsulas referem-se a dispositivos reservatórios onde o núcleo do fármaco é circundado por uma camada ou casca polimérica contínua. O núcleo do fármaco de uma microcápsula pode compreender o próprio fármaco ou uma microesfera contendo o fármaco.

As micropartículas são aplicadas ao local desejado e o agente ativo é liberado a partir delas durante um período de tempo prolongado. Para aplicações oculares, as micropartículas podem ser aplicadas, por exemplo, através de injeção ao segmento posterior do olho usando uma cânula projetada ou de outro modo introduzidas como implantes.

Liberação do agente ativo a partir de microesferas pode envolver fusão, solvação e/ou biodegradação da matriz de polímero. No caso de microcápsulas, o agente ativo deve penetrar na casca para atingir o local-alvo. Isto pode ser realizado através de ruptura mecânica, fusão, dissolução, ablação e/ou biodegradação da casca e/ou difusão do agente ativo através da casca.

Em particular, materiais biodegradáveis, tal como polímeros, que formam uma matriz com e/ou encapsula os agentes farmacologicamente ativos, podem ser empregados como um sistema de aplicação sustentada. Por biodegradável se quer dizer que os materiais são degradados ou quebrados sob condições fisiológicas no corpo de modo que os produtos de degradação são excretáveis ou absorvíveis pelo corpo. O uso de polímeros biodegradáveis pode prover uma liberação sustentada de um agente ativo utilizando a biodegradabilidade do polímero para controlar a liberação do agente ativo deste modo provendo um nível de aplicação sustentado, mais consistente.

A técnica anterior descreve vários métodos de produção de micropartículas, incluindo através de extração de solvente, moldagem em baixa temperatura, coacervação, derretimento a quente, reticulação interfacial, polimerização interfacial, secagem por atomização, expansão de fluido supercrítico, cristalização anti-solvente em fluido supercrítico e evaporação de sol-

vente. Extração de solvente envolve o uso de solventes orgânicos para dissolver polímeros insolúveis em água. Um fármaco em forma insolúvel ou dispersa é adicionado à solução de polímero, e a mistura é então emulsificada em uma fase aquosa contendo um agente tensoativo. O solvente orgânico difunde na fase de água facilitando precipitação de microesferas de polímero sólidas. Um exemplo desta tecnologia pode ser encontrado na Patente U.S. Nº 4.389.330 (expedida para Tice e outros).

Um processo conhecido como moldagem em baixa temperatura tem sido utilizado para produzir micropartículas. Neste processo, que é descrito na Patente U.S. Nº 5.019.400 (expedida para Gombotz e outros), um polímero é dissolvido em um solvente junto com um agente ativo que pode ser ou dissolvido no solvente ou disperso no solvente na forma de micropartículas. A mistura de polímero/agente ativo é atomizada em um recipiente contendo um líquido não-solvente, e coberta com um gás liquefeito, em uma temperatura abaixo do ponto de congelamento da solução de polímero/agente ativo. O gás liquefeito ou líquido frio imediatamente congela as gotículas de polímero. Conforme as gotículas e não-solvente para o polímero são aquecidos, o solvente nas gotículas descongela e é extraído para o co-solvente, resultando em microesferas endurecidas.

Coacervação é baseada em "salting out" ou separação de fase de uma solução de polímero homogênea de polímeros hidrofílicos em gotículas pequenas de uma segunda fase líquida, rica em polímero. Quando uma solução de polímero aquosa é particularmente desidratada ou dessolvida através da adição de uma substância fortemente hidrofílica ou um não-solvente, miscível em água, o polímero solúvel em água é concentrado em água para formar a fase rica em polímero. Isto é conhecido como coacervação simples. Se partículas de fármaco insolúveis em água estiverem presentes como uma suspensão ou como uma emulsão, a fase rica em polímero é formada sobre a superfície da partícula do fármaco para formar uma cápsula sob condições adequadas. Em coacervação "complexa", a fase complexa rica em polímero (coacervato) é induzida através de interação entre dois polímeros hidrofílicos dispersos (colóides) de cargas elétricas opostas. Este

processo é descrito em várias patentes, incluindo Patente U.S. Nº 2.800.457 (expedida para Green e outros).

Um processo de derretimento a quente ou congelamento foi descrito onde um agente ativo é misturado com um polímero, que é fundido em altas temperaturas. A mistura é então transferida para um atomizador centrífugo e as gotículas formadas esfriadas e coletadas. Este processo é descrito na Patente U.S. Nº 3.080.293 (expedida para Koff). Alternativamente, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.898.734 (expedida para Mathio-witz e outros), o agente ativo é misturado com o polímero derretido, e a mistura derretida é suspensa em um solvente não-miscível, aquecida acima do ponto de fusão do polímero e agitada continuamente. Uma vez a emulsão estando estabilizada, ela é esfriada até que o material de núcleo solidifique.

Reticulação interfacial pode ser empregada se o polímero possuir grupos funcionais que podem ser reticulados por íons ou moléculas multifuncionais. Conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.138.362 (expedida para Vassiliades e outros), por exemplo, produção de micropartículas pela reticulação interfacial envolve mistura de um material oleoso, não-miscível em água, contendo um agente de reticulação polifuncional, e uma solução aquosa de um agente de emulsificação polimérico. Uma emulsão óleo-em-água é formada contendo o agente de reticulação polifuncional disperso na forma de gotículas de emulsão microscópicas na fase contínua aquosa contendo o agente emulsificante, e uma parede de cápsula sólida é formada através da reticulação do agente emulsificante pelo agente de reticulação polifuncional.

Polimerização interfacial requer monômeros que podem ser polimerizados na interface de duas substâncias não-miscíveis para formar uma membrana. A Patente U.S. Nº 4.119.565 (expedida para Baatz e outros) revela um processo para encapsulação onde um composto polifuncional é dissolvido em um material de núcleo, ou em um solvente inerte ou mistura de solvente, e subsequente misturado com o material de núcleo. Esta mistura homogênea é então introduzida em uma fase líquida não-miscível com ela, por exemplo, água, que contém um material que catalisa polimerização do composto polifuncional.

Outro processo de micropartícula conhecido é secagem por atomização, onde um material de formação sólida tal como um polímero, que é pretendido formar o volume da partícula, é dissolvido em um solvente apropriado para formar uma solução. Alternativamente, o material pode ser suspenso ou emulsificado em um não-solvente para formar uma suspensão ou emulsão. Um agente ativo é então adicionado e a solução é atomizada para formar uma névoa fina de gotículas. As gotículas então entram em uma câmara de secagem onde elas contatam um gás de secagem. O solvente é evaporado das gotículas no gás de secagem para solidificar as gotículas, deste modo formando partículas. As partículas são então separadas do gás de secagem e coletadas. Este processo é descrito na Patente U.S. Nº 6.308.434 (expedida para Chickering, III e outros) e referências descritas aqui.

Formação de micropartícula usando expansão de fluido supercrítico envolve a dissolução rápida de um material sólido em uma solução de fluido supercrítico em uma pressão elevada e então rapidamente expandindo a solução para uma região de pressão relativamente baixa. Isto produz uma pulverização molecular que é descarregada em uma câmara de coleta. O solvente é vaporizado e bombeado para fora, e as partículas são coletadas. Um exemplo deste processo é descrito na Patente U.S. Nº 4.734.451 (expedida para Smith).

Cristalização de anti-solvente supercrítico, conforme descrito na Patente U.S. Nº 6.461.642 (expedida para Bisrat e outros), envolve dissolução do agente ativo, e, opcionalmente, um ou mais materiais carreadores em um primeiro solvente, introdução da solução e um fluido supercrítico ou subcrítico em um aparelho, onde o fluido contém um anti-solvente (tal como dióxido de carbono) e um segundo solvente. As partículas essencialmente cristalinas formadas contêm o agente ativo em uma forma solvatada. As partículas podem ser secas mais usando um anti-solvente seco em um estado supercrítico ou subcrítico.

Um processo amplamente utilizado emprega evaporação de solvente para formar micropartículas contendo agentes ativos. Em um processo

de evaporação de solvente, o agente ativo e material matriz são dissolvidos em um solvente orgânico volátil que é por fim removido aumentando a temperatura e/ou diminuindo a pressão. O aparelho mais amplamente utilizado para formação de micropartículas através de evaporação de solvente incorpora um dispositivo de rotação, freqüentemente referido como um disco giratório. O processo de disco giratório foi originalmente descrito na Patente U.S. Nº 3.015.128 (expedida em 2 de janeiro de 1962 para G.R. Somerville, Jr.), cuja descrição que é que é pertinente ao processo de disco giratório é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade até o ponto de não-incompatível com as descrições no presente Pedido de Patente.

Desde o advento da tecnologia do disco giratório, várias modificações do método e aparelho foram introduzidas; no entanto, vários problemas associados com ele não foram abrandados. Por exemplo, distribuições de tamanho de partícula grandes são freqüentemente obtidas. Importante, quanto menor a distribuição de tamanho de partícula, mais calculável e capaz de ser repetida a dosagem de agentes ativos. Ainda, partículas de material de revestimento "puras" (partículas de placebo) são produzidas. Isto resulta em diluição de dosagem se as partículas de placebo foram administradas ou custos de fabricação adicionais se as partículas de placebo tiverem que ser separadas das micropartículas contendo agente ativo. Ainda, aglomeração de micropartículas acontece, o que afeta mais a distribuição de tamanho de partícula. O que é necessário são um aparelho e método para produção de micropartículas tendo distribuição de tamanho de partícula estreita, formação de placebo reduzida, aglomeração de partículas menor e rendimento de produto aperfeiçoado.

Sumário da Invenção

Um aparelho de disco giratório para produção de micropartículas tendo essas propriedades desejadas é provido, onde o aparelho contém um disco giratório substancialmente circular compreendendo uma superfície de disco anular substancialmente lisa compreendendo uma inclinação substancialmente plana, onde uma borda periférica externa dela define um primeiro diâmetro e uma borda periférica interna dela define um segundo diâmetro, e

onde a área circunscrita pela borda periférica interna inclui um reservatório compreendendo uma porção de topo dela definida pela borda periférica interna da superfície de disco anular, e onde o reservatório é parcialmente definido por um terceiro diâmetro, localizado entre o fundo do reservatório e a porção de topo do reservatório, onde o terceiro diâmetro é maior do que o segundo diâmetro. O aparelho de disco giratório pode compreender uma superfície substancialmente plana abaixo da superfície do disco anular e próximo da borda periférica externa dela, onde a superfície substancialmente plana se encontra em um plano que é substancialmente paralelo ao eixo rotacional do disco giratório. Ainda, a borda periférica externa da superfície de disco anular pode compreender dentes.

Um método para produção de micropartículas utilizando o aparelho de disco giratório acima descrito é provido. Em uma modalidade dele, microesferas são produzidas combinando um agente ativo com um material matriz para formar uma composição que é introduzida no reservatório do aparelho de disco giratório e operação do aparelho para produzir microesferas compreendendo o agente ativo e o material de matriz. Em outra modalidade dele, um método para produção de microcápsulas é também provido, onde microesferas são combinadas com um material de revestimento e introduzidas no reservatório do aparelho de disco giratório e sua operação produz microcápsulas compreendendo as microesferas revestidas com o material de revestimento. O agente ativo pode compreender um agente farmacologicamente ativo e os materiais de matriz e revestimento podem compreender polímeros biodegradáveis.

Formulações compreendendo micropartículas contendo polímeros biodegradáveis e um agente oftalmicamente ativo são também providas. O agente oftalmicamente ativo pode compreender acetato de anecortave; uma forma de álcool dele, derivados deles e combinações deles. Em uma modalidade, a formulação compreende microesferas contendo o agente oftalmicamente ativo. Em outra modalidade, a formulação compreende microcápsulas contendo o agente oftalmicamente ativo.

Formulações compreendendo microcápsulas que quando intro-

duzidas em um organismo vivo liberam um agente farmacologicamente ativo em uma taxa de ordem substancialmente zero são providas. As microcápsulas compreendem microesferas compreendendo um polímero biodegradável e contendo mais do que cerca de 15% em peso de um agente farmacologicamente ativo e um material de revestimento de polímero biodegradável. Em um aspecto, a liberação do agente farmacologicamente ativo em uma taxa de ordem substancialmente zero se estende durante um período de tempo de pelo menos cerca de quatro semanas.

As microcápsulas preparadas através dos métodos descritos acima são providas onde as microcápsulas, quando introduzidas em um organismo vivo, liberam um agente farmacologicamente ativo em uma taxa de ordem substancialmente zero. Essas microcápsulas compreendem um material de revestimento de polímero biodegradável sobre um núcleo de microesfera que compreende um polímero biodegradável e um agente farmacologicamente ativo. A microesfera contém mais do que cerca de 15% em peso do agente farmacologicamente ativo. Em um aspecto, a liberação do agente farmacologicamente ativo em uma taxa de ordem substancialmente zero se estende durante um período de tempo de pelo menos cerca de quatro semanas.

20 Breve Descrição dos Desenhos

Para uma compreensão mais completa da presente invenção, e suas vantagens, referência é agora feita às descrições que seguem tomadas em conjunto com os desenhos acompanhantes, onde:

A figura 1 ilustra esquematicamente um aparelho de disco giratório de acordo com uma modalidade da presente invenção;

A figura 2 ilustra esquematicamente um disco giratório de acordo com a tecnologia da técnica anterior;

A figura 3 ilustra esquematicamente um disco giratório de acordo com a tecnologia da técnica anterior;

A figura 4 ilustra esquematicamente um disco giratório de acordo com a tecnologia da técnica anterior;

A figura 4A ilustra esquematicamente um disco giratório de a-

cordo com a tecnologia da técnica anterior;

A figura 4C ilustra esquematicamente um disco giratório de acordo com a tecnologia da técnica anterior;

5 A figura 5 ilustra esquematicamente um disco giratório de acordo com a tecnologia da técnica anterior;

A figura 6 ilustra esquematicamente um disco giratório convencional de acordo com a tecnologia da técnica anterior;

A figura 7 ilustra esquematicamente uma vista lateral de um disco giratório de acordo com uma modalidade da presente invenção;

10 A figura 8 ilustra esquematicamente uma vista de topo de uma modalidade do disco giratório mostrada na figura 7

A figura 9 mostra curvas de distribuição de tamanho de partícula geradas comparando uma população hipotética de micropartículas produzidas com o disco giratório da presente invenção e um disco giratório convencional;

15 A figura 10 mostra uma imagem ampliada de microcápsulas produzidas de acordo com uma modalidade da presente invenção onde um número reduzido de partículas de placebo é formado;

A figura 11 mostra uma imagem ampliada de microcápsulas produzidas de acordo com uma modalidade da presente invenção onde as microcápsulas manifestam uma uniformidade de revestimento aperfeiçoada;

A figura 12 mostra uma imagem ampliada de microcápsulas produzidas usando um disco giratório convencional;

25 A figura 13 mostra outra imagem ampliada de microcápsulas produzidas usando um disco giratório convencional; e

A figura 14 mostra um gráfico mostrando a quantidade do agente ativo liberado ao longo do tempo de várias micropartículas produzidas pela presente invenção.

Descrição Detalhada

30 A figura 1 mostra um aparelho de disco giratório 100 de acordo com uma modalidade da presente invenção. O aparelho de disco giratório 100 inclui um disco giratório 105, que é acoplado a um motor agitador 115

através da haste de conexão 120. O disco giratório 105 é tipicamente substancialmente circular e pode ter um diâmetro entre cerca de 10 mm e cerca de 300 mm. Como será descrito em mais detalhes abaixo, o disco giratório 105 pode ter uma variedade de características de superfície e compreende
5 várias geometrias. O motor agitador 115 é apoiado dentro do aparelho de disco giratório 100 por uma estrutura de montagem de motor 125. O motor agitador 115, que pode ser acionado hidraulicamente, pneumaticamente ou eletricamente, é adaptado para girar o disco giratório 105 através do bastão de conexão 120. O motor agitador 115 inclui um sistema de controle de ve-
10 locidade (não mostrado) adaptado para girar o disco giratório 105 em várias velocidades, tal como de a partir de cerca de 60 rpm a cerca de 25.000 rpm.

O aparelho de disco giratório 100 também inclui um sistema de aplicação de amostra 130, que inclui um ou mais recipientes de alimentação 135, uma ou mais bombas de fluido e um sistema de aplicação de fluido 145.
15 O sistema de aplicação de fluido 145 compreende tipicamente um tubo através do qual os materiais a serem processados dentro do aparelho de disco 100 são introduzidos no disco giratório 105. Bombas de fluido 140 são tipicamente adaptadas para aplicar fluidos a partir dos recipientes de alimentação 135 ao disco giratório 105 através do sistema de aplicação de fluido 145
20 em taxas de fluxo de cerca de 0 a cerca de 750 g/min. Recipientes de alimentação 135 incluem um ou mais dispositivos de agitação 150 (tal como um agitador) adaptados para facilitar a mistura de materiais introduzidos nos recipientes de alimentação 135 e podem incluir opcionalmente um sistema de controle de temperatura (não mostrado) adaptado para controlar a tempe-
25 ratura de materiais contidos neles.

Próximo ao disco giratório 105 está uma unidade de aquecimento 155, que pode estar em contato com ou integral ao disco giratório 105 conforme mostrado, ou, alternativamente, disposta em proximidade de não-contato, íntima, com ele. Unidades de aquecimento adequadas 155 incluem,
30 mas não estão limitadas a, aquecedores de capacitância, aquecedores de impedância, aquecedores de circulação de líquido, pistolas de ar quente e similar.

O aparelho de disco giratório 100 inclui uma câmara de processo 160, que veda hermeticamente um espaço circundando o disco giratório 105 e é operavelmente conectado a uma fonte de gás (não mostrada) adaptada para manter o ambiente dentro da câmara de processo 106 sob uma atmosfera controlada. A câmara de processo 106 pode opcionalmente incluir uma fonte de vácuo (não mostrada) adaptada para controlar a pressão dentro da câmara de processo 160. O ambiente gasoso mantido dentro da câmara de processo 160 pode compreender ar ou algum gás ou gases inertes que são fornecidos à câmara de processo 160 por um dispositivo de alimentação de gás (não mostrado). A câmara de processo 160 pode compreender superfícies interna termicamente controláveis compreendendo um material tal como, mas não limitado a, aço inoxidável revestido. Alternativamente ou adicionalmente, a câmara de processo 160 pode incluir superfícies internas tendo condutividade térmica baixa, tal como, mas não limitado a, plástico. Em uma modalidade, o plástico utilizado é polietileno de alta densidade (HDPE), no entanto, a invenção não é limitada a este material e outros materiais similarmente adequados podem ser empregados.

A câmara de processo 160 pode incluir um tanque de fundo em cone contendo superfícies internas compreendendo os materiais acima mencionados. O aparelho de disco giratório 100 pode incluir adicionalmente um sistema de coleta de amostra 165, que é operavelmente conectado à câmara de processo 160. Sistemas de coleta de amostra adequados 165 incluem, mas não estão limitados a, separadores ciclone. Operavelmente conectado ao sistema de coleta de amostra 165 pode estar um sistema de evacuação 170, que pode incluir um ou mais filtros 175, um ou mais sopradores 180, uma ou mais válvulas de controle de fluxo de ar 185 e uma ou mais saídas 190. Um separador ciclone compreendendo sistemas de coleta de amostra 165 pode também compreender uma superfície interna termicamente controlável, tal como, mas não limitado a, aço inoxidável revestido, e/ou superfícies tendo condutividade térmica baixa, tal como, mas não limitado a, plástico. Em uma modalidade, o plástico utilizado é polietileno de alta densidade (HDPE), no entanto, a invenção não é limitada a este material e

outros materiais similarmente adequados podem ser empregados.

Ainda como será descrito em mais detalhes abaixo, o sistema de coleta de amostra 165 pode ser ativado continuamente. As superfícies do aparelho de disco giratório 100 que contatam as micropartículas produzidas nele, incluindo, mas não limitado a, superfícies da câmara de processo 160 e sistemas de coleta de amostra 165, podem ser termicamente controladas pelos dispositivos de controle de temperatura (não mostrados) para reduzir aglomeração de partícula.

As figuras 2-6 mostram discos giratórios de acordo com a tecnologia da técnica anterior. A figura 2 mostra um disco giratório substancialmente plano conforme descrito na Patente U.S. Nº 3.015.128 (expedida para Somerville, Jr.), com o qual micropartículas são produzidas através da introdução de materiais através da linha 221 para a superfície 223 do disco giratório 215 próximo ao seu centro. O disco giratório 215 é girado pelo eixo de acionamento 217 usando um motor (não mostrado) operavelmente conectado a ele, deste modo urgindo os materiais introduzidos na superfície 223 do disco giratório 215 radialmente para fora ao longo da superfície 223 para a borda periférica 224 do disco giratório 215 onde os materiais são levados para fora a partir de pontos aleatórios e então separados em partículas diferentes 228.

A figura 3 mostra um disco giratório da técnica anterior contendo dentes em torno de sua periferia, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.256.667 (expedida para Lee). Conforme mostrado aqui, os materiais alimentados através da saída 317 para a superfície de disco giratório 321 que contém dentes 320 em torno da sua periferia. A saída 317 está disposta de modo que os materiais introduzidos então contatem a superfície do disco dentado 321 próximo da sua periferia. O disco dentado 321 é convexo com relação à introdução de materiais através da saída 317 e é aquecido usando elemento de aquecimento 324 disposto próximo à borda periférica do disco dentado 321. Usando metodologia de disco giratório convencional conforme previamente descrito, micropartículas são então produzidas.

As figuras 4A-4C mostram discos giratórios da técnica anterior

tendo geometria côncava, conforme descrito na Patente U.S. Nº 4.675.140 (expedida para Sparks e outros). A figura 4A mostra um disco giratório angular 490, no qual são introduzidos material de revestimento 421 e material de núcleo 427 derretidos ou dissolvidos, que podem compreender partículas sólidas ou gotículas líquidas. Usando metodologia de disco giratório convencional conforme anteriormente descrito, micropartículas compreendendo partículas de núcleo 427 com uma camada de revestimento líquido 427a, e gotículas 421A de material de revestimento não-usado em excesso 421, são então produzidas. A figura 4B mostra um disco giratório parabólico 492 e a figura 4C mostra um disco giratório sigmoidal 494, que formam micropartículas conforme acima descrito.

A figura 5 mostra um aparelho giratório da técnica anterior tendo um membro giratório em formato de copo, conforme descrito na Patente U.S. Nº 5.643.594 (expedida para Dorian e outros). Conforme aqui descrito, o copo 512 recebe uma mistura de abastecimento 518 de uma suspensão de partículas em uma solução de um polímero de revestimento, através de um conduíte ou tubo 519. O copo 512 inclui uma câmara de mistura 520, que se estende para uma parede lateral conicamente moldada, divergindo para cima, 522, e que termina em uma beira ou borda 525. O copo 512 é feito para projetar as contas 514 radialmente para fora ao longo de uma trajetória geralmente horizontal empregando metodologia de disco giratório convencional conforme previamente descrito.

A figura 6 mostra um aparelho giratório da técnica anterior convencional ("disco convencional") conforme descrito em Johnson e outros, D.E e outros, "A New Method for Coating Glass Beads for Use In Gas Chromatography of Chlorpromazine and Its Metabolites", *J. Gas. Chrom.*, 3, 345-47 (1965), cuja descrição que é pertinente ao disco giratório é aqui incorporada a título de referência em sua totalidade até o ponto não inconsistente com as descrições no presente pedido. O disco convencional mostrado aqui inclui uma geometria côncava onde a superfície do disco se curva sigmoidalmente do centro para a sua periferia. Para propósitos de descrição geral das características e vantagens da presente invenção conforme discu-

tido abaixo, o disco convencional descrito na referência citada acima constitui o padrão para comparação.

A figura 7 mostra um disco giratório compreendendo uma modalidade da presente invenção. O disco giratório 105 inclui uma superfície anular substancialmente lisa 706 que é aqui definida como a face de topo do disco giratório 105. O disco giratório 105 compreende uma borda periférica externa 707. O disco giratório 105 também inclui um reservatório 708 parcialmente definido por uma borda periférica interna 709 do disco giratório 105 e disposto no centro dele. O reservatório 708 tem um deslocamento vertical H_1 que pode estar entre cerca de 5 mm e cerca de 20 mm. Um diâmetro D_3 define uma largura máxima de reservatório 708, enquanto um diâmetro D_2 define uma largura mínima do reservatório 708. O diâmetro D_3 pode estar na faixa de cerca de 1 mm a cerca de 20 mm. O diâmetro D_2 pode estar na faixa de cerca de 1 mm a cerca de 20 mm. O diâmetro D_2 está disposto mais próximo da extremidade aberta do reservatório 708 do que está o diâmetro D_3 . Isto quer dizer, o reservatório 708 tem uma abertura que é mais estreita do que pelo menos alguma área de seção transversal abaixo da abertura. Esta geometria produz uma abertura 710 no topo do reservatório 708.

A superfície anular 706 tem diâmetro D_1 que pode estar entre cerca de 10 mm a cerca de 300 mm. A superfície anular 706 compreende uma inclinação plana que define um ângulo α fixo, que pode variar de a partir de cerca de 2 graus a cerca de 85 graus, de preferência de a partir de cerca de 5 graus a cerca de 45 graus e com mais preferência de a partir de cerca de 15 graus a cerca de 30 graus. Uma característica opcional adicional do disco giratório 105 é uma superfície substancialmente plana 711 substancialmente paralela ao eixo do disco rotacional abaixo da superfície anular 706 próximo à borda periférica externa 707. A superfície substancialmente plana 711 pode variar de a partir de cerca de 1 mm a cerca de 10 mm de comprimento. A inclusão da superfície 711 tendo esta geometria auxilia em usinagem mais precisa do disco 105 ao prover uma segunda superfície de referência para auxiliar na refixação e significativamente reduzindo vibração durante o processo de usinagem do disco.

O disco giratório 105 pode ser composto de qualquer material adequado que possa ser fabricado para satisfazer às especificações para ele, tal como um material metálico ou sintético. Em certas modalidades, o disco giratório 105 foi fabricado a partir de aço inoxidável 304 ou 316, no
5 entanto, a presente invenção não é limitada a discos compreendendo esses materiais. A superfície anular 706 e a superfície do reservatório 708 podem ser esmerilhadas e polidas para um acabamento de espelho; no entanto, um versado na técnica compreenderia que as características da superfície de um disco giratório afetam a sua desempenho e podem ser otimizadas para
10 atingir os resultados desejados.

Conforme mostrado na Figura 8, o disco giratório 105 pode incluir opcionalmente serras ("dentes") 712 compreendendo a borda periférica externa 707. Os dentes 712 podem definir um ângulo β , que pode variar de a partir de cerca de 145 graus a cerca de 10 graus, de preferência de a partir
15 de cerca de 105 graus a cerca de 15 graus e com mais preferência de a partir de cerca de 65 graus a cerca de 20 graus. No entanto, um versado na técnica compreenderia que o ângulo β afetaria a desempenho de um disco giratório e poderia ser otimizado para atingir os resultados desejados. Os dentes 712 podem definir um deslocamento horizontal D_4 de entre cerca de
20 0 μm e cerca de 5.000 μm .

O aparelho descrito nas figuras 1, 7 e 8 pode ser empregado para produzir micropartículas de acordo com modalidades da presente invenção. Em um aspecto, o aparelho é utilizado para produzir microesferas. Em uma modalidade, as microesferas são produzidas dispersando um agente
25 farmacologicamente ativo em soluções contendo um polímero biodegradável. Com referência novamente à figura 1, a solução é preparada através da introdução de um polímero biodegradável e um solvente ao recipiente de alimentação 135. Polímeros biodegradáveis adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos polilácticos (PLA), ácido poliglicólicos (PGA), ácidos poliláctico-glicólicos (PLGA), policaprolactona (PCL), poliortoésteres,
30 polianidridos, poliésteres, celulósicos, triglicerídeos (tal como Sterotex K e Sterotex NF), polietileno glicóis (PEG) e suas combinações. Solventes ade-

quados incluem qualquer material onde o polímero biodegradável vai dissolver. Tais solventes incluem, mas não estão limitados a, metanol, etanol, cloreto de metileno, clorofórmio, acetato de etila, acetona e suas combinações. Embora solventes menos voláteis possam ser usados de acordo com a invenção, é uma característica particular da presente invenção que solventes de ebulição menor podem ser empregados.

O agente farmacologicamente ativo é em seguida disperso na solução de polímero biodegradável através da sua introdução no recipiente de alimentação 135. Agentes farmacologicamente ativos adequados que podem ser usados para ter vantagem com a presente invenção incluem, mas não estão limitados a, agentes oftalmicamente ativos, inibidores angiogênicos, agentes antiinflamatórios (esteroidais e não-esteroidais), inibidores de tirosina cinase, antiinfectivos (por exemplo, antibióticos, antivirais e antifúngicos), agentes antialérgicos (por exemplo, anti-histamina e estabilizadores de mastócito), inibidores de ciclooxigenase (por exemplo, inibidores de Cox I e Cox II), descongestionantes, agentes antiglaucoma (por exemplo, adrenérgicos, agentes de bloqueio beta-adrenérgicos, agonistas alfa-adrenérgicos, agentes parassimpatomiméticos, inibidores de colinesterase, inibidores de anidrase carbônica e análogos de prostaglandina), inibidores de fosfatidilinositol cinase, ácido gama-aminobutírico e seus derivados (incluindo Gabapentina e Pregabalina), antioxidantes, suplementos nutricionais, agentes para o tratamento de edema macular sistóide (por exemplo, agentes antiinflamatórios não-esteroidais), agentes para o tratamento de degeneração macular relacionada com a idade (ARMD) (por exemplo, inibidores de angiogênese e suplementos nutricionais), agentes para o tratamento de infecções herpéticas e infecções oculares por citomegalovírus (CMV), agentes para o tratamento de vitreorretinopatia proliferativa (por exemplo, antimetabólitos e fibrinolíticos), agentes de modulação de ferimento (por exemplo, fatores de crescimento), antimetabólitos, fármacos neuroprotetores (por exemplo, eliprodil), esteróides angiostáticos para o tratamento de doenças ou condições do segmento posterior do olho (por exemplo, ARDM, neovascularização coroidal (CNV), retinopatias, retinite, uveíte, edema macular e glaucoma) e su-

as combinações. Um agente farmacologicamente ativo adequado para emprego com a presente invenção é o agente oftalmicamente ativo acetato de anecortave (4,9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona-21-acetato), que pode ser também utilizado em sua forma de álcool (4,9(11)-pregnadien-17 α ,21-diol-3,20-diona) ou em outras formas derivadas de pró-fármaco.

Uma vez a dispersão ou solução contendo o agente farmacologicamente ativo, o polímero biodegradável e o solvente sendo preparada, a dispersão é transferida para a face de topo de um disco giratório girando 105 usando bomba de fluido 140 e sistema de aplicação de fluido 145. Embora a dispersão possa ser introduzida no disco giratório 105 em qualquer porção dele (incluindo superfície anular 706), é uma característica da presente invenção que a dispersão pode ser introduzida no reservatório 708. Antes e durante a fabricação da microesfera, a câmara de processo 160 é mantida em condições condutoras para controlar a evaporação do solvente a partir da dispersão. Isto é realizado controlando a temperatura da superfície anular 706 e reservatório 708 (usando unidade de aquecimento 155) e a temperatura e/ou pressão da câmara de processo 160 (usando uma fonte de vácuo não mostrada) de modo que a taxa de evaporação do solvente aumenta a produção de microesferas. Um versado na técnica compreenderia os efeitos de temperatura e pressão sobre evaporação de solvente (e, então, produção de microesfera) e entende que condições podem ser otimizadas para produzir os materiais desejados.

Quando da introdução da dispersão ou solução no reservatório 708, a força centrífuga transferida para a dispersão a partir do disco giratório 105 urge a dispersão como uma película líquida para cima na superfície interior do reservatório 708. Antes da película líquida avançar para fora para a porção angular plana da superfície anular 706 do disco giratório 105 em direção à borda periférica externa 707, ela deve atravessar a abertura 710 do reservatório 708. É uma característica da presente invenção que a abertura 710 é disposta entre o reservatório 708 e a porção angular plana da superfície anular 706 se estendendo para a borda periférica externa 707. Uma vez a película líquida tendo propagado para além da abertura 710, a dispersão

se torna mais viscosa conforme o solvente é evaporativamente removido dela. Seria compreendido por um versado na técnica que a velocidade de rotação do disco giratório 105, em contemplação da composição da dispersão e das condições ambientais da câmara de processo 160, pode ser otimizada para atingir a produção de microesfera desejada.

Os materiais na dispersão ou solução podem ser atomizados ao serem rotativamente urgidos além da borda periférica externa 707 e controlavelmente ejetados da borda do disco giratório 105. Solidificação do material atomizado conforme ele cai para o fundo da câmara de processo 160 resulta na formação de microesferas compreendendo o agente farmacologicamente ativo e o polímero biodegradável. As microesferas então produzidas são coletadas usando sistema de coleta de amostra 165. Microesferas tendo um diâmetro de cerca de 1 μm a cerca de 2.500 μm podem ser produzidas através deste processo. As microesferas então produzidas podem compreender cerca de 0,0001% em peso a cerca de 99% em peso do agente ativo, de preferência cerca de 0,001% em peso a cerca de 55% em peso de agente ativo e com mais preferência cerca de 0,01% em peso a cerca de 30% em peso de agente ativo.

Em outra modalidade da presente invenção, microesferas são produzidas usando um processo de derretimento a quente (conforme geralmente descrito na Patente U.S. Nº 3.080.293 (expedido para Koff)) que emprega o aparelho da presente invenção. Nesta modalidade, o polímero biodegradável é introduzido para alimentar o recipiente 135 e derretido ou parcialmente derretido nele. Conforme previamente descrito, a dispersão pode então ser introduzida no reservatório 708 do disco giratório 105 através de sistema de aplicação de fluido 145. A força centrífuga urge a dispersão como uma película líquida para cima na superfície interior do reservatório 708 e além da abertura 710 do reservatório 708. A dispersão pode ser mantida em um estado derretido ou parcialmente derretido pela temperatura da superfície anular 706 conforme ela é propagada para fora para a borda periférica 707. A dispersão é rotativamente ejetada do disco giratório 105 e congela das microesferas conforme elas caem para o fundo da câmara de processo

160. As microesferas então produzidas podem ser coletadas usando um sistema de coleta de amostra 165. As microesferas tendo um diâmetro de cerca de 1 μm a cerca de 2.500 μm podem ser produzidas através deste processo. As microesferas então produzidas podem compreender cerca de 0,0001% em peso a cerca de 75% em peso de agente ativo, de preferência cerca de 0,001% em peso a cerca de 45% em peso de agente ativo e com mais preferência cerca de 0,01% em peso a cerca de 30% em peso de agente ativo.

Em modalidades adicionais da presente invenção, microesferas podem ser produzidas compreendendo materiais de núcleo outros que não agentes farmacologicamente ativos. Então, o aparelho da presente invenção pode ser empregado para produzir microesferas adequadas para introdução em organismos vivos onde os materiais de liberação sustentada não causam respostas farmacológicas ou patológicas *in vivo*. Exemplos de tais materiais incluem, mas não estão limitados a, corantes, compostos radioativos, agentes de imagem, *quantum dots*, agentes de contraste e combinações deles. Ainda, as microesferas produzidas de acordo com a presente invenção podem compreender agentes que são desenvolvidos para serem não-fisiologicamente ativos *ex vivo*. Exemplos incluem, mas não estão limitados a, compostos de bloqueio ou absorção ultravioleta, desodorantes ou anti-perspirantes, emolientes, cosméticos e combinações deles. Ainda, microesferas produzidas de acordo com a presente invenção podem compreender materiais de matriz outros que não polímeros biodegradáveis. Materiais adequados incluem, mas não estão limitados a, ceras, lipídeos, óleos, gomas, resinas, celulose, amidos, polímeros não-biodegradáveis e combinações deles.

Em outro aspecto da presente invenção, microcápsulas compreendendo uma microesfera revestida podem ser produzidas. A formação de microcápsulas envolve aplicação de um revestimento a microesferas utilizando o aparelho da presente invenção. Em uma modalidade, produção de microcápsula de acordo com a presente invenção envolve aplicação de um revestimento biodegradável a microesferas compreendendo um agente farmacologicamente ativo e matriz de polímero biodegradável. Nesta modalidade

de, uma solução compreendendo um material de revestimento e um solvente pode ser preparada em recipiente de alimentação 135. Solventes adequados incluem qualquer material onde o material de revestimento vai dissolver, mas onde as microesferas são substancialmente insolúveis. Tais solventes incluem, mas não estão limitados a, metanol, etanol, cloreto de metileno, clorofórmio, acetato de etila, acetona e combinações deles. Embora os solventes voláteis possam ser usados de acordo com a invenção, é uma característica da presente invenção que solventes de ebulição mais baixa possam ser usados. É também uma característica da presente invenção que o solvente utilizado para formação de microcápsula pode ser um incapaz de extrair quantidades significantes do agente ativo da matriz de microesfera. Materiais de revestimento adequados incluem, mas não estão limitados a, ácidos poliláctico (PLA), ácidos poliglicólico (PGA), ácidos polilático-glicólico (PLGA), policaprolactona (PCL), poliortoésteres, polianidridos, poliésteres, celulósicos, triglicerídeos (tal como Sterotex K e Sterotex NF), polietileno glicóis (PEG) e combinações deles.

Uma microesfera compreendendo um agente farmacologicamente ativo e um polímero biodegradável pode ser dispersa na solução de material de revestimento. A dispersão então formada pode ser introduzida conforme previamente descrito com referência à produção de microesfera no reservatório 708 do disco giratório 105 através do sistema de aplicação de fluido 145. Conforme acima descrito, a força centrífuga transferida para a dispersão a partir do disco giratório 105 pode urgir a dispersão como uma película líquida para cima na superfície interna do reservatório 708 além da abertura 710. Conforme acima descrito, uma vez a película líquida tendo propagado além da abertura 710, a dispersão se torna mais viscosa conforme o solvente é evaporativamente removido dela. Seria compreendido por um versado na técnica que a velocidade de rotação do disco giratório 105, em contemplação da composição da dispersão e das condições ambientes da câmara de processo 160, pode ser otimizada para atingir a produção de microcápsula desejada.

Os materiais na dispersão podem ser atomizados ao serem gira-

toriamamente urgidos além da borda periférica externa 707 e ejetados do disco giratório 105. Solidificação do material atomizado conforme ele cai para o fundo da câmara de processo 160 resulta na formação de microcápsulas compreendendo uma camada externa do material de revestimento biodegradável sobre o núcleo da microesfera. As microcápsulas então produzidas podem ser coletadas usando sistema de coleta de amostra 165. Microcápsulas tendo um diâmetro de cerca de 1 μm a cerca de 2.500 μm podem ser produzidas através deste processo. As microcápsulas então produzidas têm um revestimento compreendido de cerca de 0,002% em volume a cerca de 96% em volume, de preferência cerca de 0,003% em volume a cerca de 50% em volume e com mais preferência cerca de 0,004% em volume a cerca de 5% em volume. As microcápsulas então produzidas podem compreender cerca de 0,0001% em peso a cerca de 99% em peso de agente ativo, de preferência cerca de 0,001% em peso a cerca de 50% em peso de agente ativo e com mais preferência cerca de 0,01% em peso a cerca de 30% em peso de agente ativo.

Em uma modalidade adicional, microencapsulação utilizando o aparelho da presente invenção pode compreender um processo de derretimento a quente. Nesta modalidade, um material de revestimento de polímero biodegradável é introduzido para alimentar o recipiente 135 e derretido ou parcialmente derretido nele. Uma vez o material de revestimento existindo no estado derretido ou parcialmente derretido, uma microesfera compreendendo um agente farmacologicamente ativo e um polímero biodegradável é introduzida nele. Conforme previamente descrito, a dispersão é então introduzida no reservatório 708 do disco giratório 105 rodando através do sistema de aplicação de fluido 145. A força centrífuga urge a dispersão como uma película líquida para cima da superfície interior do reservatório 708 e além da abertura 710 do reservatório 708. A dispersão é mantida em um estado derretido ou parcialmente derretido pela temperatura da superfície anular 706 conforme ela é propagada para fora para a borda periférica externa 707. A dispersão é giratoriamente ejetada do disco giratório 105 e congela como microcápsulas compreendendo uma camada externa do material

de revestimento biodegradável sobre o núcleo da microesfera conforme ela cai para o fundo da câmara de processo 160. As microcápsulas então produzidas são coletadas usando sistema de coleta de amostra 165. Microcápsulas tendo um diâmetro de cerca de 1 μm a cerca de 2.500 μm podem ser produzidas através deste processo. As microcápsulas então produzidas têm um revestimento compreendido de cerca de 0,002% em volume a cerca de 96% em volume. As microcápsulas então produzidas podem compreender cerca de 0,0001% em peso a cerca de 99% em peso de agente ativo, de preferência cerca de 0,001% em peso a cerca de 50% em peso de agente ativo e com mais preferência cerca de 0,01% em peso a cerca de 30% em peso de agente ativo.

As modalidades da presente invenção compreendem produção de microcápsula utilizando o aparelho descrito aqui. Microesferas empregadas para produzir microcápsulas de acordo com a presente invenção podem ser produzidas usando o aparelho aqui descrito conforme acima descrito ou produzidas através de outro processo adequado. Ainda, as microesferas de acordo com a presente invenção podem compreender agentes ativos que são não-farmacologicamente ativos e/ou materiais de matriz que não compreendem polímeros biodegradáveis, tal como as microesferas previamente descritas aqui. Em modalidades adicionais, produção de microcápsula pode ser conseguida de acordo com a presente invenção com o que material de revestimento não compreende um polímero biodegradável. Materiais adequados incluem, mas não estão limitados a, ceras, lipídeos, óleos, gomas, resinas, celulose, amidos, polímeros não-biodegradáveis e combinações deles.

Os Exemplos que seguem são providos para demonstrar modalidades particulares da presente invenção. Deve ser compreendido por aqueles versados na técnica que os métodos descritos nos Exemplos que seguem representam apenas modalidades exemplares da presente invenção. No entanto, aqueles versados na técnica devem, à luz da presente descrição, compreender que muitas mudanças podem ser feitas nas modalidades específicas descritas e a ainda se obter um resultado parecido ou similar sem se afastar do espírito e escopo da presente invenção.

Exemplo 1

Em uma modalidade do processo de fabricação de microesfera descrito acima, 312 g de uma solução 50:50 de 8% de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) em 60:40 de acetona/cloreto de metileno foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foram adicionados 9,7 g de acetato de anecortave e a dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 120 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 3.000-4.000 rpm. Utilizando uma câmara de processo 160 compreendendo uma superfície interna de polietileno de alta densidade (HDPE), microesferas foram formadas através da remoção evaporativa do solvente com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 48-50°C. Um rendimento de 88% (30,6 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

Exemplo Comparativo 1

Em um exemplo comparável ao Exemplo 1 acima, uma câmara de processo de aço inoxidável 160 foi usada ao invés do material menos termicamente condutor, plástico. Nela, 250 gramas de uma solução 50:50 de 8% de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) em 60:40 de acetona/cloreto de metileno foram preparados em recipiente de alimentação 135. A esta solução foram adicionados 7,8 g de acetato de anecortave e a dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 125 g/min através de um sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 3.000-4.000 rpm. As microesferas foram formadas através da remoção evaporativa do solvente com uma temperatura de saída da câmara de processo de aço inoxidável 160 de 48-50°C. As microesferas se aglomeraram nos lados da câmara de processo de aço inoxidável 160 e quaisquer microesferas separadas foram coletadas.

Exemplo 2

Em uma modalidade do processo de fabricação de microesfera

descrito aqui, 200 g de solução 90:10 de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) a 5% em acetona foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foram adicionados 6,7 g de acetato de anecortave. A dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 180 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 4.000-5.000 rpm. Utilizando uma câmara de processo 160 compreendendo uma superfície interna de polietileno de alta densidade (HDPE), as microesferas foram formadas através de remoção evaporativa da acetona com uma temperatura externa da câmara de processo 160 de cerca de 45°C. Um rendimento de 90% (15,0 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

Exemplo 3

Em uma modalidade do processo de fabricação de microesfera descrito aqui, 200 g de solução 90:10 de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) a 5% em acetona foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foram adicionados 0,5 g de polietileno glicol (PEG 400) e 3,5 g de acetato de anecortave. A dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 200 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 4.000-5.000 rpm. Utilizando uma câmara de processo 160 compreendendo uma superfície interna de polietileno de alta densidade (HDPE), as microesferas foram formadas através de remoção evaporativa da acetona com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 45°C. Um rendimento de 77% (10,8 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

Exemplo 4

Em uma modalidade do processo de fabricação de microesfera descrito aqui, 100 g de solução 75:25 de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) a 5% em acetona foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foi adicionado 0,56 g de Isopropil (Z)-7-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-

hidróxi-2-[(3R)-[3-cicloexil-3-hidroxi]-1-propil]ciclopentil]-5-heptanoato. A solução resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 85 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 5.500 rpm. Utilizando uma câmara de processo 160 compreendendo uma superfície interna de polietileno de alta densidade (HDPE), as microesferas foram formadas através de remoção evaporativa da acetona com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 45°C. Um rendimento de 56% (3,09 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

Exemplo 5

Em uma modalidade do processo de fabricação de microesfera descrito aqui, 489 g de solução 85:15 de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) a 45% em acetona foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foi adicionado 0,396 g de 5-Fluoruridina (5-FUD). A solução resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 55 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 5.5000 rpm. Utilizando uma câmara de processo 160 compreendendo uma superfície interna de polietileno de alta densidade (HDPE), as microesferas foram formadas através de remoção evaporativa da acetona com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 45°C. Um rendimento de 70% (15,55 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

Exemplo 6

Em uma modalidade do processo de fabricação de microesfera descrito aqui, 100 g de solução 90:10 de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) a 5% em acetona foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foi adicionado 0,56 g de Isopropil (Z)-7-[(1R,2R,3R,5S)-3,5--diidróxi-2-[(1E,3R)-[3-hidróxi-4-[(α,α,α -trifluór-m-tolil)oxi]]-1-butenil]ciclopentil]-5-heptanoato. A solução resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 71 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708

de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 5.500 rpm. Utilizando uma câmara de processo 160 compreendendo uma superfície interna de polietileno de alta densidade (HDPE), as microesferas foram formadas através de remoção evaporativa da acetona com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 46°C. Um rendimento de 68% (3,8 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

Exemplo 7

Em uma modalidade do processo de fabricação de microcápsula descrito aqui, 42,7 g de um triglicerídeo (Sterotex NF, disponível da Abitec Corp., Janesville, WI) foram derretidos no recipiente de alimentação 135 em uma temperatura de cerca de 90-95°C. Ao material derretido foram adicionados 15,0 g de acetato de anecortave e a dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 50-60 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76 mm, rodando em uma taxa de cerca de 7.500-8.500 rpm. O disco giratório foi mantido em uma temperatura de cerca de 90-100°C. Microesferas foram formadas esfriando o fundido quente com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 22-28°C. Um rendimento de 80% (46,5 g) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone. Um revestimento foi aplicado a uma porção das microesferas então produzidas. Isto foi realizado preparando 100 g de uma solução a 5% de poli lactídeo-co-glicolídeo (PLGA) 75:25 em 60:40 de acetona/acetato de etila no recipiente de alimentação 135 e então dispersando nisto 20,0 g das microesferas. A dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 120 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório 105 tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de cerca de 3000-4000 rpm. As microesferas foram formadas através de remoção evaporativa do solvente com uma temperatura de saída da câmara de processo 160 de cerca de 45-50°C. Um rendimento de 71% (17,9 g) de microcápsulas foi coletado usando um separador ciclone.

Nos Exemplos mencionados acima, o disco giratório 105 utilizado incluía a superfície substancialmente plana 711 substancialmente paralela ao eixo do disco giratório abaixo da superfície anular 706 próximo da borda periférica externa 707, e os dentes 712 dispostos na borda periférica externa 707. A inclusão da superfície 711 tendo esta geometria facilita a produção de discos que têm variabilidade de superfície menor e então exibem menor vibração durante a rotação. Um disco convencional fabricado tinha um deslocamento horizontal e vertical substancial, que resultou em "vibração" mensurável durante a rotação, mas poderia ser "ajustado" para prover distribuições de tamanho de partícula estreitas através da otimização de parâmetros tal como taxa de fluxo do fluido, velocidade de rotação do disco e outras variáveis conhecidas daqueles versados na técnica. No entanto, embora operação de disco convencional pudesse ser então otimizada, essas condições de processamento ótimas eram extremamente limitadas e processamento fora dessas condições resultou em distribuições de tamanho de partícula significativamente mais amplos. Em comparação, fabricação de um disco convencional incluindo uma superfície plana 711 reduziu o deslocamento vertical e horizontal para cerca de 5-10 μm e o disco exibiu níveis acentuadamente reduzidos de vibração durante operação. Estudos realizados indicam que níveis vibracionais menores resultaram em variabilidade de tamanho de partícula reduzida comparado com disco "vibratório" convencional em uma faixa ampla de condições de operação.

Estudos adicionais conduzidos indicam que o mesmo fenômeno acontece com discos tendo o *design* do disco giratório 105 descrito aqui. Um disco giratório 105 preparado sem inclusão de uma superfície substancialmente plana 711 e tendo uma variabilidade de disco de cerca de 38 μm geralmente exibiu distribuições de tamanho de partícula mais curtas do que um disco 105 similar fabricado com uma superfície substancialmente plana 711 e tendo uma variação de superfície de cerca de 7,6 μm . No entanto, análogo ao desempenho observada para o disco convencional, a variabilidade geral em uma variedade de condições de operação era menor para o disco giratório 105 compreendendo a superfície substancialmente plana 711 do que pa-

ra o disco 105 similar fabricado sem uma superfície substancialmente plana 711. Sem ser limitado pela teoria, acredita-se que a ausência de vibração de disco permita melhor quebra de partícula controlada aconteça na superfície do disco resultando em distribuições de tamanho de partícula mais estreitas.

5 Sabe-se que formação de partícula em uma periferia de disco pode ser influenciada pela presença de pontas cônicas ou cones uniformemente espaçados. Vide, por exemplo, Babu, S.R., "Analysis of Drop Formation at Conical Tips", *J. Colloid Interface Sci.*, 116[2], 350-372 (1987). A inclusão de serras ou dentes 712 no disco giratório 105 estreita muito a distribuição de tamanho de partícula. Estudos realizados comparando a distribuição de tamanho de partícula de micropartículas produzidas usando um disco giratório 105 compreendendo uma superfície substancialmente plana 711, com e sem dentes 712, indica que a distribuição de tamanho de partícula do primeiro é consideravelmente mais estreita do que para o último. Embora o resultado não seja necessariamente inesperado, o que é surpreendente é a magnitude da diminuição na variabilidade do tamanho de partícula conseguida com o disco giratório "com serra" 105.

Para cada um dos discos giratórios sem serra testados que incluíam uma superfície substancialmente plana 711 ou o equivalente dela, disco giratório 105 produziu distribuições de partícula que eram em média 72% mais amplas do que as populações de partícula produzidas pelo disco convencional. O disco giratório com serra 105 produziu as distribuições de tamanho de partícula mais estreitas, que em média foram 58% menores do que as distribuições de tamanho de partícula produzidas pelo disco convencional. A figura 9 mostra graficamente curvas de distribuição de tamanho de partícula geradas comparando uma população hipotética de partículas tendo um diâmetro médio de 250 μm . Conforme mostrado através do gráfico 900 na figura 9, partículas produzidas através do disco convencional variariam em tamanho de a partir de cerca de 75 a 1000 μm (curva 901), partículas produzidas pelo disco giratório 105 sem serra variariam em tamanho de a partir de cerca de 25 a 2.500 μm (curva 902) e as partículas do disco giratório 105 com serra variariam em tamanho de a partir de cerca de 175 a 500 μm (curva 903).

Umedecimento do disco é outro fator que influencia a formação de micropartícula, e então estudos foram realizados para determinar os efeitos dele sobre a formação de micropartícula. Embora disco giratório 105 possa ser fabricado a partir de qualquer material adequado, os exemplos de produção de micropartícula descritos aqui foram realizados usando um disco de aço inoxidável. Uma superfície de disco de aço inoxidável é esperada ter uma energia livre alta, levando a condições de umidificação limitadas. Uma superfície de disco convencional feita de aço inoxidável 30-4 foi inicialmente condicionada lavando-a com água com sabão, então enxaguando-a com água seguido por acetona e finalmente secagem do disco ao ar a 60°C por uma hora. O disco foi então armazenado sob nitrogênio. Contrário a esta linha de base, a superfície do disco foi tratada com uma variedade de materiais, incluindo tensoativo Tergitol® TMN-100 (disponível da Dow Corporation, Midland, MI), metanol e água. Medições de ângulo de contato foram feitas quando da aplicação de várias soluções de processo à superfície do disco e observações foram feitas enquanto fluido era deixado fluir através da superfície do disco durante rotação do disco giratório.

Os estudos indicam que formação de micropartícula repetível é mais prontamente obtida quando o fluxo de fluido através da superfície do disco atinge umedecimento completo dela. Os resultados indicam que geralmente a tensão de superfície do líquido da solução de processo a ser atomizada sobre o disco giratório precisa ser menos do que 40 dinas/cm para assegurar umedecimento da superfície de um disco de aço inoxidável seco, limpo. Alternativamente, a energia livre da superfície do disco pode ser reduzida através de espécie de energia livre baixa de adsorção específica ou através da fabricação do disco a partir de materiais de energia livre intrinsecamente baixa.

Embora variação de tamanho de partícula reduzida seja um objetivo da presente invenção, outro objetivo é a redução de partículas de material de casca "puras" (partículas satélite ou de placebo) produzidas durante a formação de microcápsula. Um versado na técnica saberia que através da manipulação da viscosidade da solução de polímero usada no processo de

revestimento, uma pessoa pode reduzir a quantidade de partículas satélite produzidas). No entanto, viscosidade de solução de polímero alta leva, até certo ponto, à agregação de microesfera (revestimento de microesferas múltiplas para formar uma microcápsula grande). Usando o aparelho da presente invenção para produzir microcápsulas, níveis menores de partículas de placebo são tipicamente formados e revestimentos mais espessos, uniformes, podem ser aplicados. Formação de microcápsula usando um disco giratório 105 com serra compreendendo uma superfície substancialmente plana 711 pode produzir microcápsulas contendo níveis significativamente menores de partículas satélite (figuras 10 e 11) conforme comparado com um processo usando um disco convencional (figuras 12 e 13). A redução em partículas de placebo se traduz em um rendimento aperfeiçoado das microcápsulas. Ainda, conforme acima mencionado, revestimento mais espesso pode ser aplicado usando o aparelho da invenção comparado com um disco convencional (figura 11 versus figura 13).

Outra vantagem da presente invenção é aglomeração de partícula reduzida. Embora conforme acima descrito o *design* do disco giratório 105 permita a produção de micropartículas tendo uma distribuição de partícula estreita, aglomeração de micropartículas produzidas e coletadas causa problemas no manuseamento. As características de *design* descritas acima, tal como superfícies termicamente controladas e/ou de condutividade térmica baixa, reduzem a aglomeração de partícula.

O aparelho da presente invenção pode ser operado continuamente conforme oposto à fabricação em batelada normal de micropartículas. O que segue é dado como um exemplo de uma operação contínua de 3 dias. Cerca de 400 g de uma solução de policaprolactona a 5% em cloreto de metileno foram preparados no recipiente de alimentação 135. A esta solução foram adicionados 6,67 kg de acetato de anecortave (25% de carga útil) e a dispersão resultante foi transferida em uma taxa de cerca de 90 g/min através do sistema de aplicação de fluido 145 para o reservatório 708 de um disco giratório tendo um diâmetro de cerca de 76,2 mm, rodando em uma taxa de 3.000-4.000 rpm. As microesferas foram formadas através de remo-

ção evaporativa do solvente com uma temperatura de saída de cerca de 42-45°C dentro da câmara de processo de plástico (HDPE) 160. Um rendimento de 93% (24,8 kg) de microesferas foi coletado como um pó de fluxo livre usando um separador ciclone.

5 Uma vantagem adicional da presente invenção é que microcápsulas produzidas exibem então propriedades de liberação de agente ativo aperfeiçoadas. Em uma modalidade da presente invenção, microesferas e microcápsulas contendo acetato de anecortave como o agente ativo são preparadas de acordo com os métodos descritos aqui. As micropartículas
10 produzidas foram esterilizadas através de exposição à radiação gama, em um nível de dose de 18-25 kGy. Para medir as taxas de liberação de agente ativo para elas, cerca de 5,0 mg de micropartículas foram pesados em garrafas de vidro contendo cerca de 50 mL de uma solução de tampão a 5% de dodecil sulfato de sódio/fosfato (SDS/PBS). As garrafas de amostra foram
15 então postas em um banho de água em agitação a 37°C. Em vários intervalos de tempo, alíquotas de 100 µL foram removidas para análise e um volume igual de solução de SDS/PBS a 5% foi substituído.

Conforme mostrado graficamente na figura 14, uma formulação de microcápsula de carga útil alta (>20% em peso de agente ativo) provê
20 uma liberação da ordem quase zero e uma liberação brusca reduzida comparado com as formulações de microesfera. Na figura 14, o gráfico 1400 mostra a quantidade do agente ativo, acetato de anecortave, liberada de várias micropartículas produzidas pela presente invenção e mantida em SDS/PBS a 5% a 37°C. A curva 1401 mostra o perfil de liberação de micro-
25 cápsulas (revestimento de PLGA 75:25 cobrindo microesferas compreendendo matriz de glicerídeo) contendo 23,8% em peso de agente ativo. A curva 1402 mostra o perfil de liberação de microcápsulas (revestimento de PLGA 75:25 cobrindo microesferas compreendendo matriz de glicerídeo) contendo 23,5% em peso de agente ativo. A curva 1403 mostra o perfil de libe-
30 ração de microesferas compreendendo PLGA 75:25/PEG (95:5) e contendo 23,8% em peso de agente ativo. A curva 1404 mostra o perfil de liberação de microesferas compreendendo PLG 75:25/PEG(95:5) e contendo 25,7% em

peso de agente ativo. A curva 1405 mostra o perfil de liberação de microesferas compreendendo PLGA 50:50/PEG (95:5) e contendo 25,8% em peso de agente ativo. A curva 1406 mostra o perfil de liberação de microesferas não-esterilizadas compreendendo PLGA 50:50/PEG (95:5) e contendo 24,6% em peso de agente ativo. Microcápsulas e microesferas contendo cargas úteis baixas podem exibir liberação da ordem de zero, no entanto, em cargas úteis acima de cerca de 15%, especialmente onde o agente encapsulado é altamente solúvel no meio de liberação, microesferas e microcápsulas tipicamente liberam a maioria do agente ativo muito rapidamente (<1 dia). As microcápsulas da presente invenção com >20% de carga de agente ativo não mostram uma liberação inicial rápida *in vitro*, mas ao contrário uma liberação da ordem de zero lenta até 4 semanas. (Vide curvas 1401 e 1402 na figura 14). Controle da taxa de liberação é um componente muito importante da formulação onde uma liberação inicial rápida poderia desperdiçar o agente ativo ou, pior, ser tóxica para o recipiente.

Todas as patentes e publicações referidas aqui, até o ponto não previamente aqui incorporadas a título de referência, são então aqui incorporadas a título de referência em sua totalidade até o ponto não inconsistente com as descrições no presente Pedido. Será compreendido que certas estruturas, funções e operações acima descritas das modalidades acima descritas não são necessárias para praticar a presente invenção e estão incluídas na descrição simplesmente para integridade de uma modalidade ou modalidades exemplares. Ainda, será compreendido que estruturas, funções e operações específicas mostradas nas patentes e publicações referidas acima descritas podem ser praticadas em conjunto com a presente invenção, mas elas não são essenciais para sua prática. Deve ser então compreendido que a invenção pode ser praticada de outro modo que o especificamente descrito sem realmente se afastar do espírito e escopo da presente invenção conforme definido pelas reivindicações apenas.

É então, compreendido que as reivindicações vão cobrir quaisquer tais modificações ou modalidades que se encaixarem dentro do verdadeiro escopo da invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Formulação compreendendo microcápsulas, onde as microcápsulas compreendem:

(A) um material de núcleo compreendendo microesferas, em que as microesferas compreendem

(i) um polímero biodegradável; e

(ii) um agente farmacologicamente ativo compreendendo mais do que cerca de 15% em peso da microesfera; e

(B) um material de revestimento compreendendo um polímero biodegradável,

em que as microcápsulas são constituídas de modo que quando introduzidas em um organismo vivo elas liberam o agente farmacologicamente ativo em uma taxa de ordem substancialmente zero.

2. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que a liberação do agente farmacologicamente ativo em uma taxa da ordem substancialmente zero se estende durante um período de tempo de pelo menos cerca de duas semanas.

3. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que os polímeros biodegradáveis compreendem materiais selecionados do grupo consistindo em ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácido poliláctico-glicólicos, policaprolactona, triglicerídeos, polietileno glicóis, poliortoésteres, polianidridos, poliésteres, celulósicos e combinações dos mesmos.

4. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que as microcápsulas têm diâmetros substancialmente entre cerca de 1 μm e cerca de 2,500 μm .

5. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que as microcápsulas têm um revestimento compreendendo entre cerca de 0,003% em volume e cerca de 50% em volume.

6. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o agente farmacologicamente ativo compreende um material selecionado do grupo consistindo em:

inibidores angiogênicos;

- agentes antiinflamatórios;
- inibidores de tirosina cinase;
- antiinfectivos;
- agentes antialérgicos;
- 5 inibidores de ciclooxigenase;
- descongestionantes;
- agentes antiglaucoma;
- inibidores de fosfatidil-inositol cinase;
- ácido gama-aminobutírico e derivados dos mesmos;
- 10 antioxidantes;
- suplementos nutricionais;
- agentes para o tratamento de edema macular cistóide;
- agentes para o tratamento de degeneração macular relacionada com a idade;
- 15 agentes para o tratamento de infecções herpéticas;
- agentes para o tratamento de infecções oculares por citomegalovírus;
- agentes para o tratamento de vitreorretinopatia proliferativa;
- agentes de modulação de ferimento;
- 20 antimetabólitos;
- fármacos neuroprotetores;
- esteróides angiostáticos; e
- combinações dos mesmos.

25 7. Formulação de acordo com a reivindicação 1, em que o agente farmacologicamente ativo compreende mais do que cerca de 20% em peso da microesfera.

8. Microcápsula compreendendo uma microesfera e um material de revestimento, em que:

- (A) a microesfera compreende um polímero biodegradável e um agente farmacologicamente ativo compreendendo mais do que cerca de 15% em peso da microesfera;
- 30 (B) o material de revestimento compreende um polímero biodegradável;

(C) a microcápsula é preparada através de um processo compreendendo:

(i) combinação de um material compreendendo a microesfera com o material de revestimento para formar uma composição compreendendo a microesfera e o material de revestimento,

5 (ii) introdução da composição em um aparelho de disco giratório, em que o aparelho de disco giratório compreende um disco giratório substancialmente circular compreendendo:

(a) uma superfície de disco anular substancialmente lisa, em que

10 (I) a superfície do disco anular tem uma borda periférica interna e uma borda periférica externa, em que a borda periférica externa define um primeiro diâmetro da superfície de disco anular,

15 (II) a superfície de disco anular tem um segundo diâmetro definido pela área circunscrita pela borda periférica interna, em que a área circunscrita pela borda periférica interna é disposta substancialmente em uma porção central do disco giratório, e

 (III) a superfície de disco anular entre a borda periférica interna e a borda periférica externa compreende uma inclinação substancialmente plana, e

20 (b) um reservatório disposto na área circunscrita pela borda periférica interna da superfície de disco anular, em que

 (I) o reservatório compreende uma porção de topo dele definida pela borda periférica interna da superfície de disco anular, e

25 (II) o reservatório é parcialmente definido por um terceiro diâmetro, localizado entre o fundo do reservatório e a porção de topo do reservatório, em que o terceiro diâmetro é maior do que o segundo diâmetro, em que a dita introdução da composição no aparelho compreende introdução da composição no reservatório, e

30 (iii) operação do aparelho para produzir microcápsulas compreendendo as microesferas tendo um revestimento compreendendo o material de revestimento; e

(D) a microcápsula é constituída de modo que quando introduzida em um organismo vivo ela libera o agente farmacologicamente ativo em uma taxa

da ordem substancialmente zero.

9. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que os polímeros biodegradáveis compreendem materiais selecionados do grupo consistindo em ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácidos lácticos-
5 poliglicólicos, policaprolactona, triglicerídeos, polietileno glicóis, poli ortotés-
teres, polianidridos, poliésteres, celulósicos e combinações dos mesmos.

10. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que o agente farmacologicamente ativo compreende um material selecionado do grupo consistindo em:

- 10 inibidores angiogênicos;
agentes antiinflamatórios;
inibidores de tirosina cinase;
antiinfectivos;
agentes antialérgicos;
- 15 inibidores de ciclooxigenase;
descongestionantes;
agentes antiglaucoma;
inibidores de fosfatidil-inositol cinase;
ácido gama-aminobutírico e derivados do mesmo;
- 20 antioxidantes;
suplementos nutricionais;
agentes para o tratamento de edema macular cistóide;
agentes para o tratamento de degeneração macular relacionada
com a idade;
- 25 agentes para o tratamento de infecções herpéticas;
agentes para o tratamento de infecções oculares por citomega-
lovírus;
- 30 agentes para o tratamento de vitreorretinopatia proliferativa;
agentes de modulação de ferimento;
antimetabólitos;
fármacos neuroprotetores;
esteróides angiostáticos; e

combinações dos mesmos.

11. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que o agente farmacologicamente ativo compreende um agente oftalmicamente ativo.

5 12. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que as microcápsulas têm diâmetros substancialmente entre cerca de 1 μm e cerca de 2,500 μm .

10 13. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que as microcápsulas têm um revestimento compreendendo entre cerca de 0,003% em volume e cerca de 50% em volume.

14. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que a borda periférica externa da superfície de disco anular compreende serras.

15 15. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que o disco giratório compreende uma superfície substancialmente plana abaixo da superfície de disco anular e próximo à borda periférica externa no mesmo, em que a superfície substancialmente plana se encontra em um plano que é substancialmente paralelo ao eixo rotacional do disco giratório e em que a superfície substancialmente plana tem um comprimento entre cerca de 1 mm e cerca de 10 mm.

20 16. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que o aparelho de disco giratório compreende uma câmara de processo, em que a câmara de processo compreende um material selecionado do grupo consistindo em um material termicamente controlável, um material de condutividade térmica baixa e combinações dos mesmos; e em que a câmara de processo
25 compreende um tanque de fundo em cone, em que o tanque de fundo em cone compreende um material selecionado do grupo consistindo em um material termicamente controlável, um material de condutividade térmica baixa e combinações dos mesmos.

30 17. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que o aparelho de disco giratório compreende um sistema de coleta de amostra compreendendo um separador ciclone, em que o separador ciclone compreende um material selecionado do grupo consistindo em um material termi-

camente controlável, um material de condutividade térmica baixa e combinações dos mesmos.

5 18. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que o terceiro diâmetro do reservatório é disposto próximo ao fundo do reservatório.

19. Microcápsula de acordo com a reivindicação 8, em que a microcápsula é formulada de modo que quando introduzida em um organismo vivo, o agente farmacologicamente ativo é liberado em uma ordem substancialmente zero se estendendo durante um período de tempo de pelo menos cerca de duas semanas.

20. Formulação compreendendo micropartículas, em que as micropartículas compreendem microesferas compreendendo:

(A) um polímero biodegradável; e
(B) um agente oftalmicamente ativo, em que o agente oftalmicamente ativo
15 compreende um material selecionado do grupo consistindo em acetato de anecortave, uma forma de álcool de acetato de anecortave, derivados dos mesmos e combinações dos mesmos.

21. Formulação de acordo com a reivindicação 20, em que as micropartículas consistem essencialmente nas microesferas.

20 22. Formulação de acordo com a reivindicação 20, em que as micropartículas consistem essencialmente em microcápsulas compreendendo:

(A) um material de núcleo compreendendo as microesferas; e
(B) um material de revestimento revestindo o material de núcleo, em que o
25 material de revestimento compreende um segundo polímero biodegradável, em que o segundo polímero biodegradável é selecionado do grupo consistindo em:

(i) o polímero biodegradável compreendendo as microesferas;
(ii) um polímero biodegradável diferente do polímero biodegradável
30 compreendendo as microesferas, e
(iii) uma combinação dos mesmos.

23. Formulação de acordo com a reivindicação 20, em que os

polímeros biodegradáveis compreendem materiais selecionados do grupo consistindo em ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácidos polilácticos-glicólicos, policaprolactona, triglicerídeos, polietileno glicóis, poliortoésteres, polianidridos, poliésteres, celulósicos e combinações dos mesmos.

5 24. Formulação de acordo com a reivindicação 21, em que o polímero biodegradável compreende materiais selecionados do grupo consistindo em ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácidos polilácticos-glicólicos, policaprolactona, triglicerídeos, polietileno glicóis, poliortoésteres, polianidridos, poliésteres, celulósicos e combinações dos mesmos.

10 25. Formulação de acordo com a reivindicação 21, em que o teor do agente oftalmicamente ativo nas microesferas está substancialmente entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 50% em peso.

15 26. Formulação de acordo com a reivindicação 21, em que as microesferas têm diâmetros substancialmente entre cerca de 1 μm e cerca de 2,500 μm .

20 27. Formulação de acordo com a reivindicação 22, em que os polímeros biodegradáveis compreendem materiais selecionados do grupo consistindo em ácidos polilácticos, ácidos poliglicólicos, ácidos polilácticos-glicólicos, policaprolactona, triglicerídeos, polietileno glicóis, poliortoésteres, polianidridos, poliésteres, celulósicos e combinações dos mesmos.

28. Formulação de acordo com a reivindicação 22, em que o teor do agente oftalmicamente ativo nas microcápsulas está substancialmente entre cerca de 0,001% em peso e cerca de 50% em peso.

25 29. Formulação de acordo com a reivindicação 22, em que as microcápsulas têm um diâmetro substancialmente entre cerca de 1 μm e cerca de 2,500 μm .

30. Formulação de acordo com a reivindicação 22, em que as microcápsulas têm um revestimento compreendendo entre cerca de 0,003% em volume e cerca de 50% em volume.

30 31. Formulação de acordo com a reivindicação 22, em que as microcápsulas são constituídas de modo que quando introduzidas em um organismo vivo elas liberam o agente oftalmicamente ativo em uma taxa de

ordem substancialmente zero, e onde a liberação do agente oftalmicamente ativo em uma taxa de ordem substancialmente zero se estende durante um período de tempo de pelo menos cerca de duas semanas.

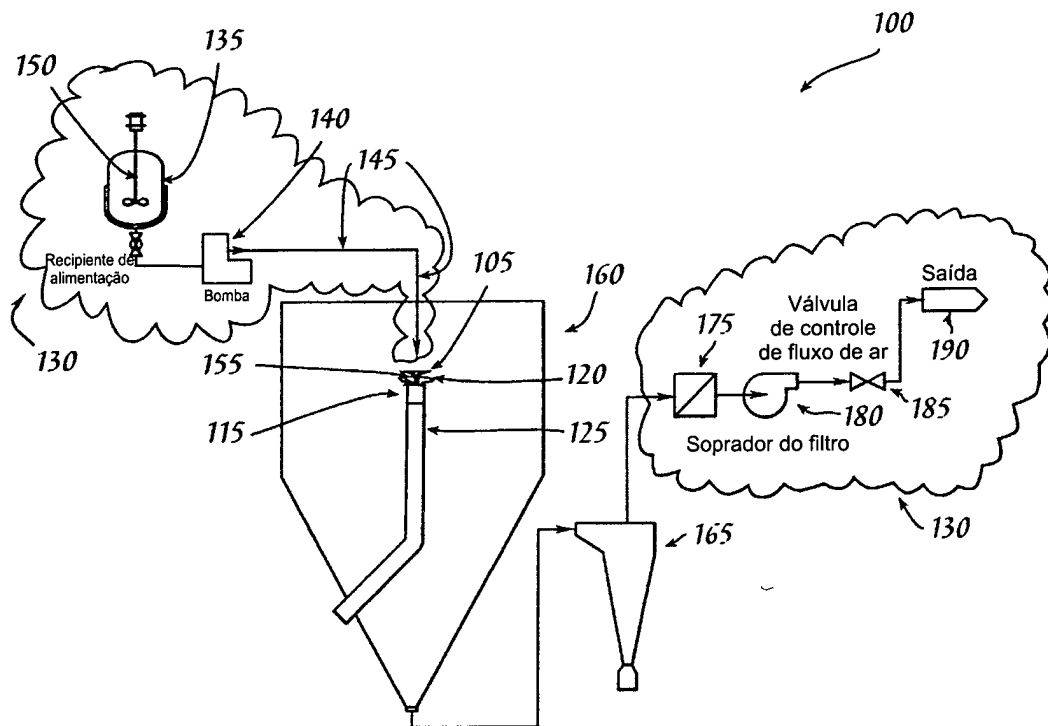


Fig. 1

Fig. 2
(Técnica Anterior)

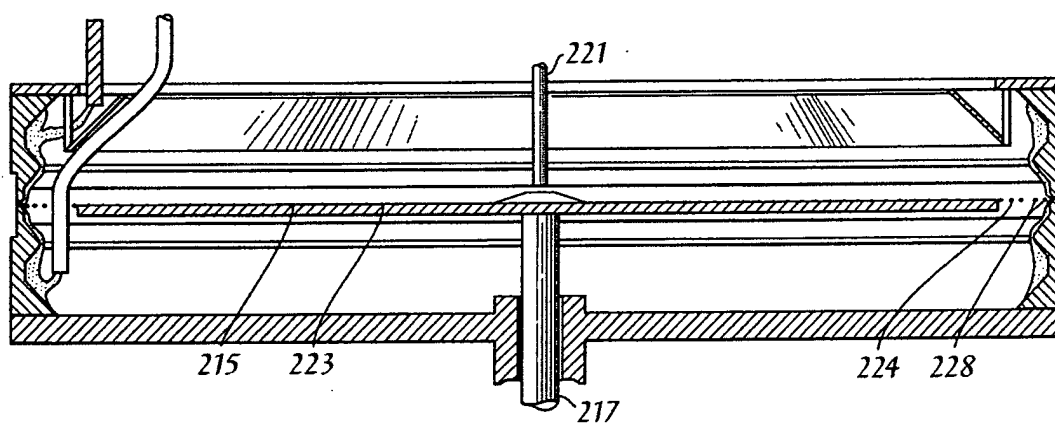


Fig. 3
(Técnica Anterior)

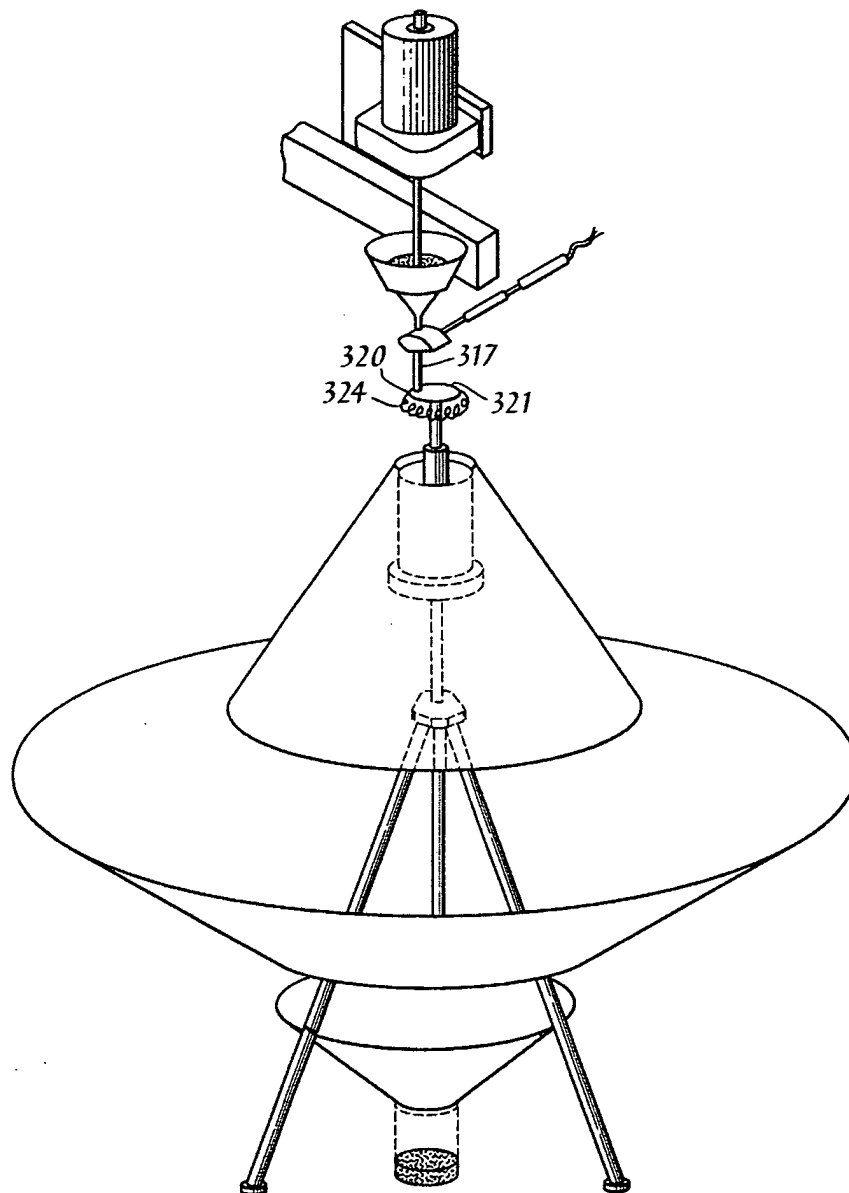


Fig. 4A
(Técnica Anterior)

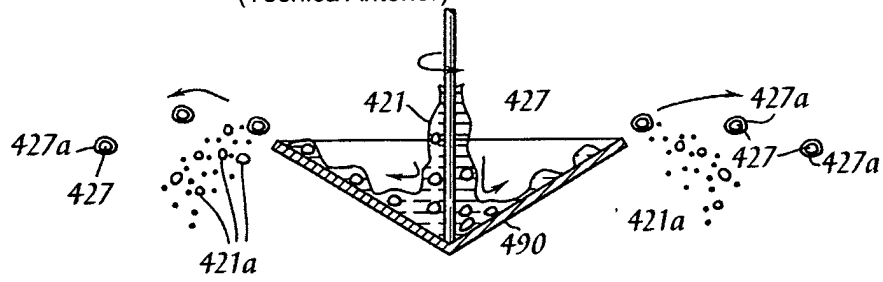


Fig. 4B
(Técnica Anterior)

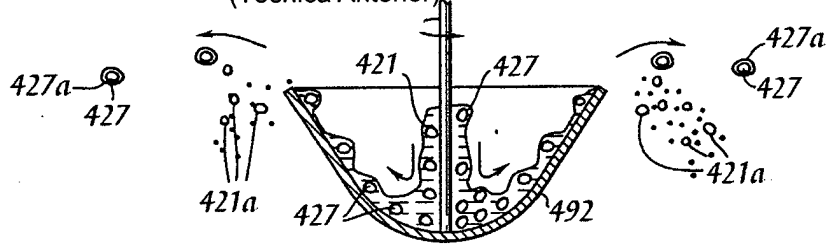


Fig. 4C
(Técnica Anterior)

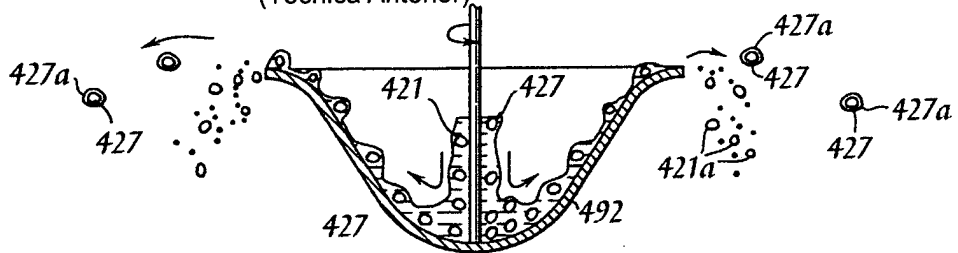


Fig. 5
(Técnica Anterior)

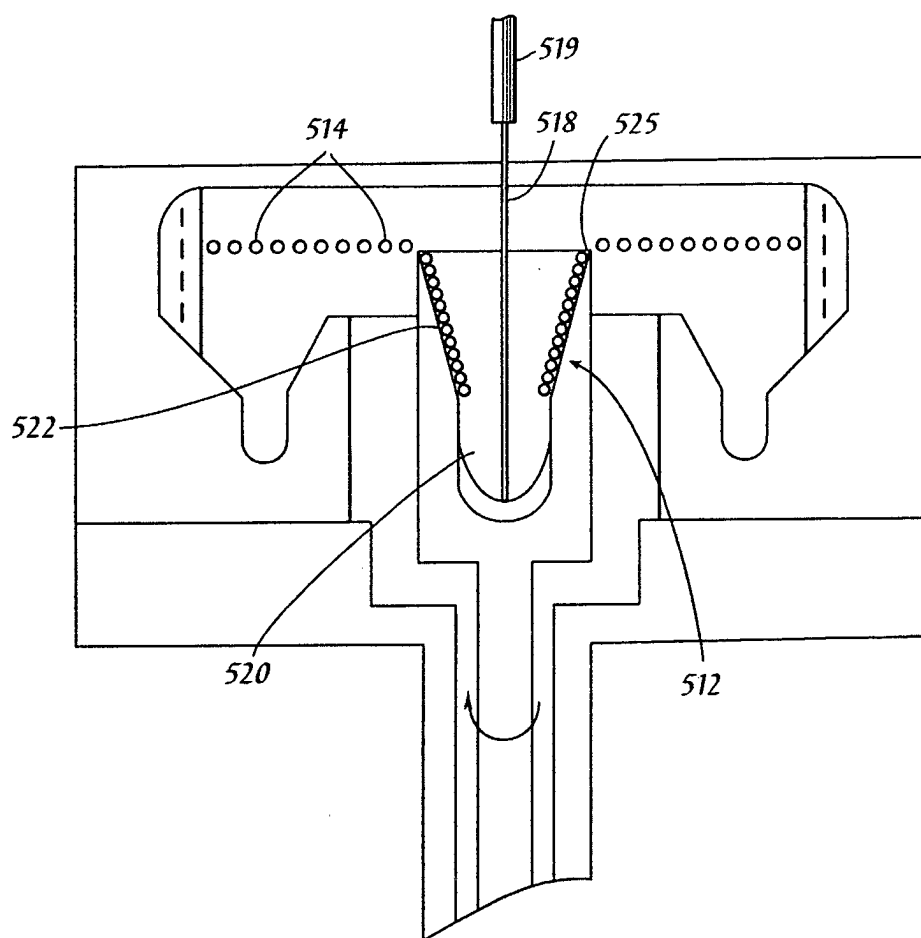


Fig. 6
(Técnica Anterior)

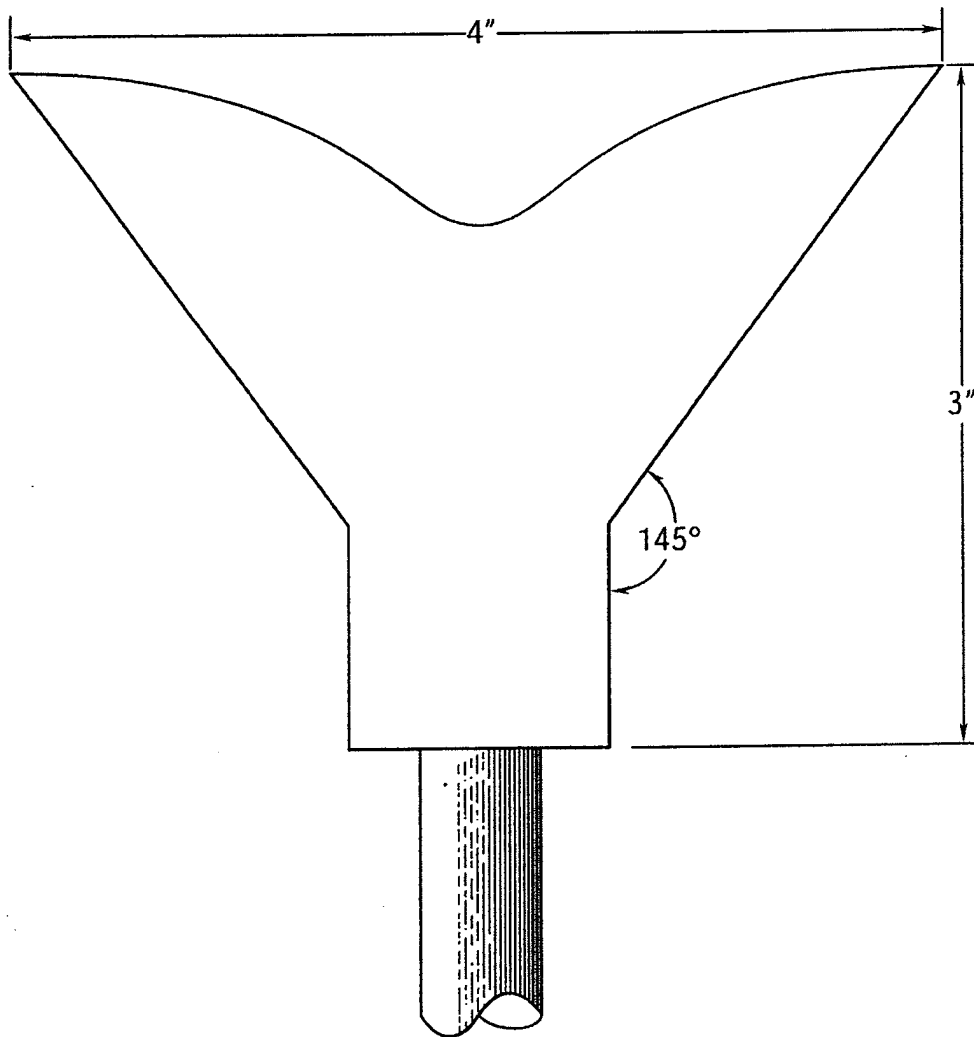


Fig. 7

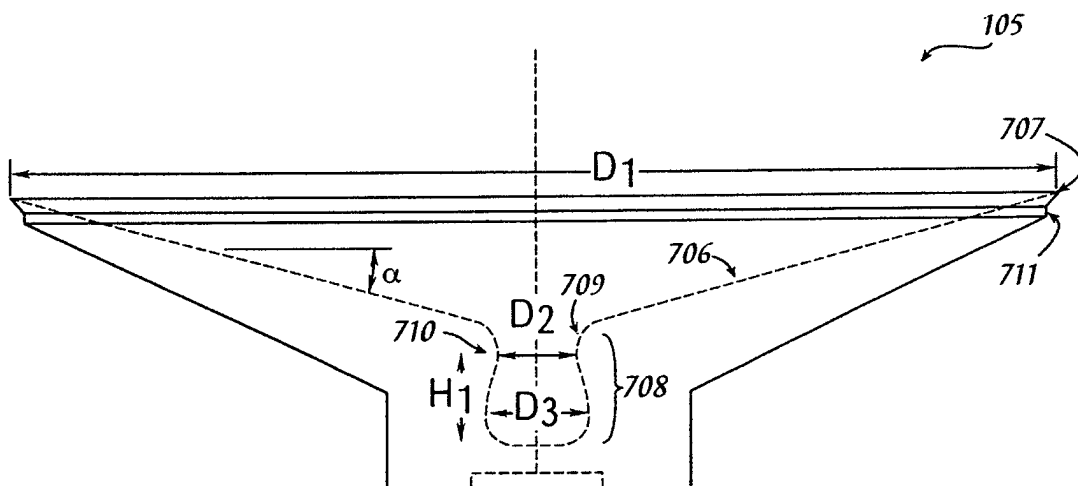
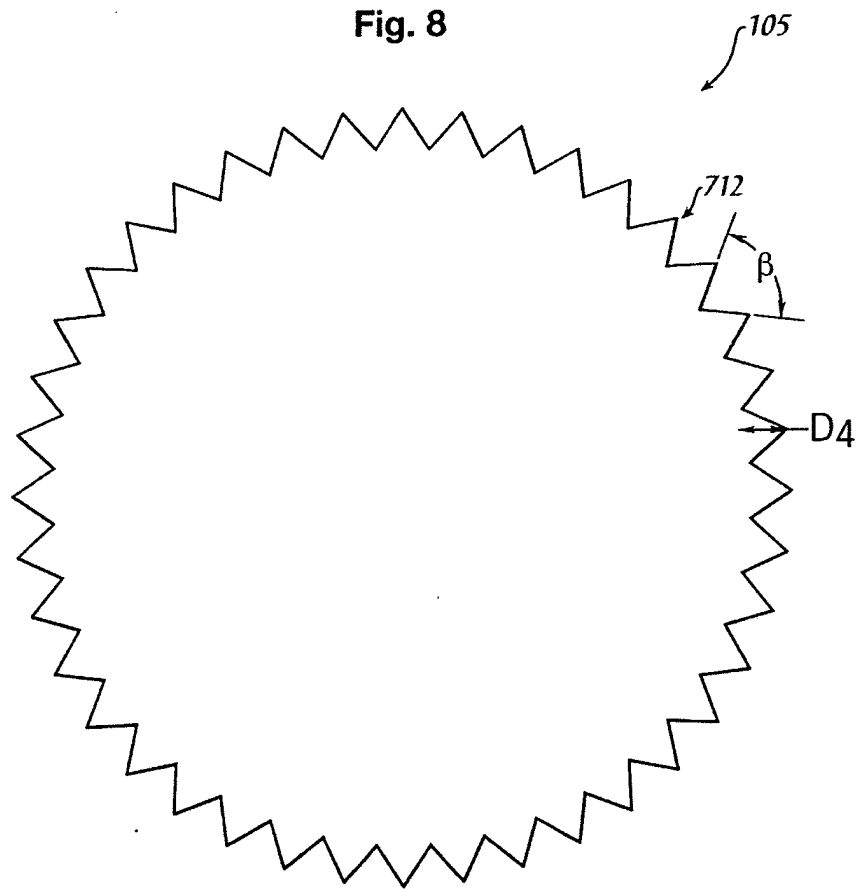


Fig. 8

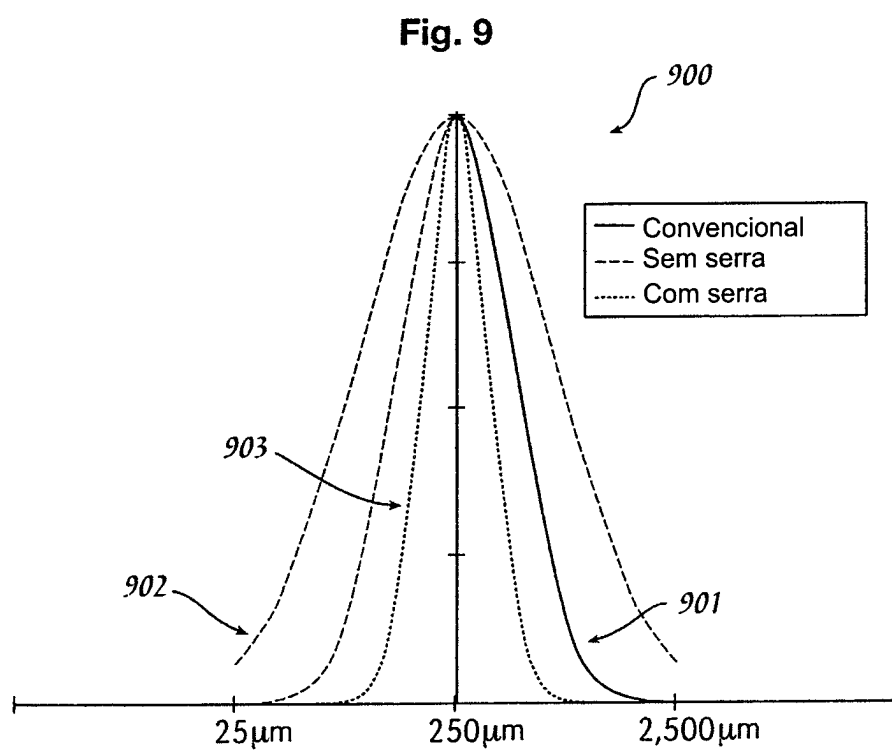
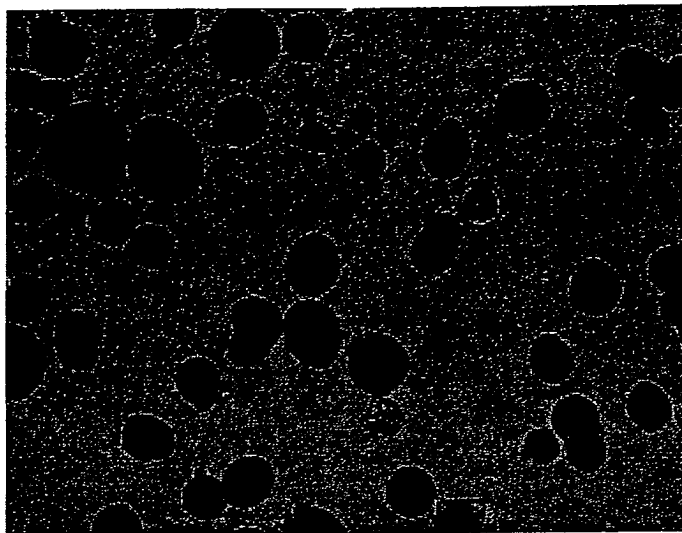
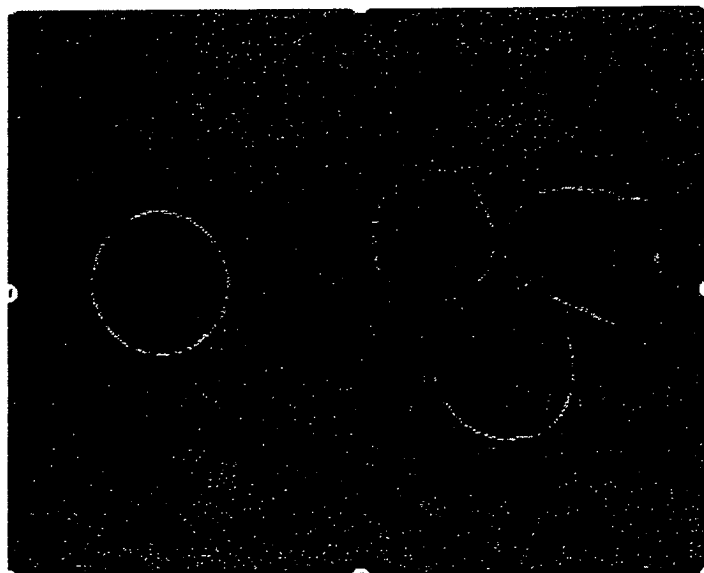


Fig. 10



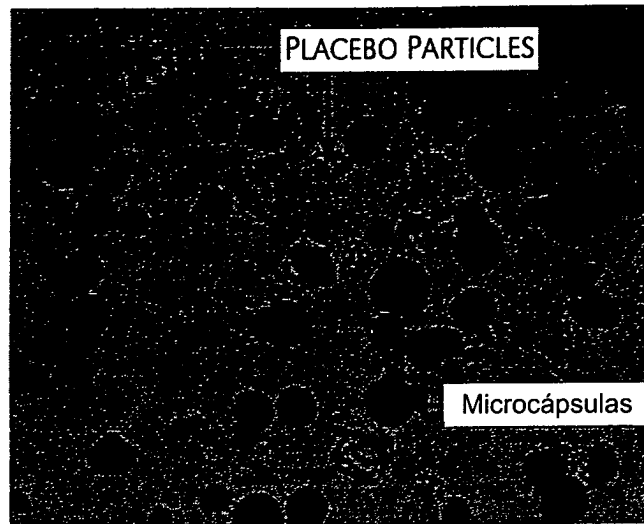
Microcápsulas com partículas de placebo reduzidas (ampliação 50x)

Fig. 11



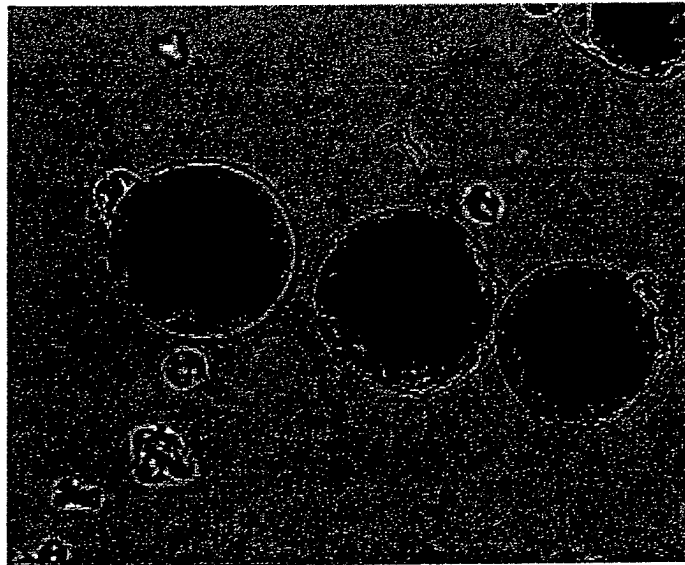
Microcápsulas com uniformidade de revestimento aperfeiçoada (ampliação 200x)

Fig. 12



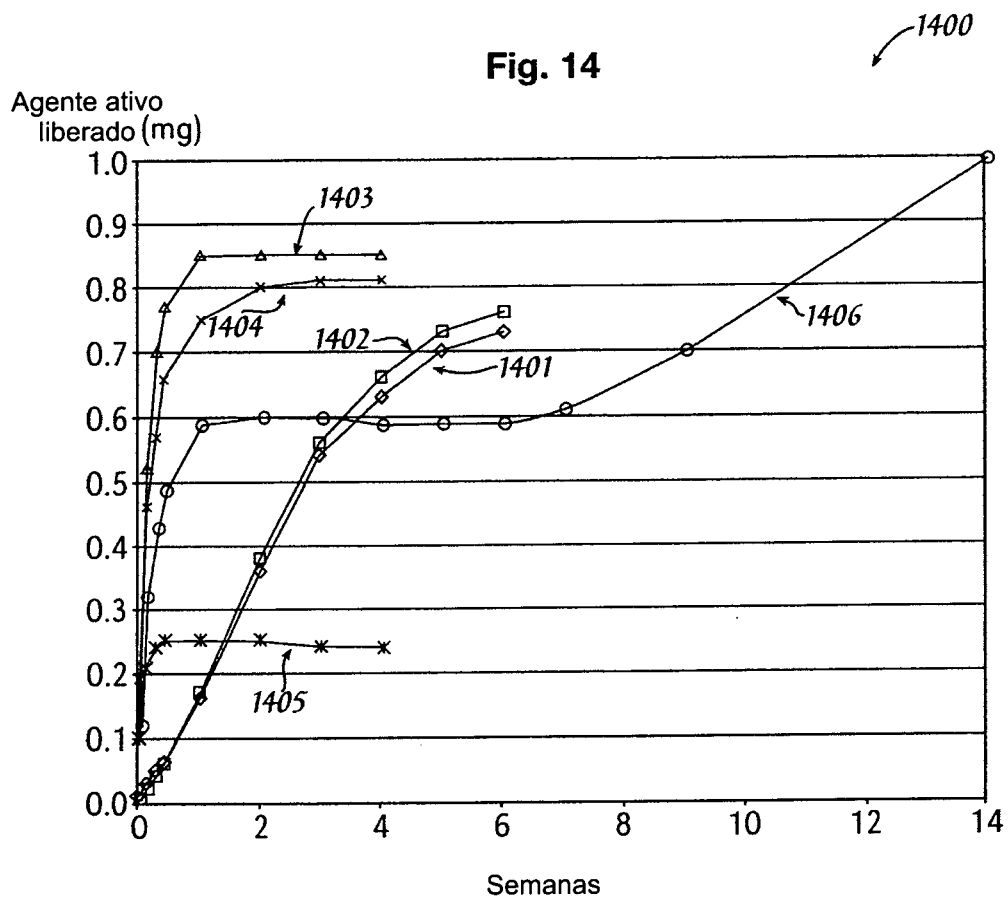
Microcápsulas produzidas usando disco convencional (ampliação 50x)

Fig. 13



Microcápsulas produzidas usando disco convencional (ampliação 200x)

Fig. 14



RESUMO

Patente de Invenção: **"FORMULAÇÕES FARMACÊUTICAS EM MICRO-PARTÍCULA BIODEGRADÁVEL EXIBINDO TAXAS DE LIBERAÇÃO APERFEIÇOADAS".**

- 5 A presente invenção refere-se a um aparelho e método para produção de micropartículas compreendendo agentes farmacologicamente ativos e polímeros biodegradáveis. O aparelho (100) inclui um disco giratório (105) contendo um reservatório (708) no centro do mesmo e uma superfície inclinada plana. O aparelho inclui opcionalmente serras (712) e/ou uma su-
10 perfície plana abaixo da periferia do disco que é paralela ao eixo rotacional do disco. A invenção refere-se também a um método para produção de micropartículas contendo agentes farmacologicamente ativos, usando o aparelho de disco giratório. Formulações contendo agentes oftalmicamente ativos são providas. Formulações exibindo taxas de liberação da ordem de zero
15 são também descritas.