



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

(11) PI 0923391-1 B1



(22) Data do Depósito: 29/06/2009

(45) Data de Concessão: 15/09/2020

(54) Título: MÉTODO DE PREPARO DE MICELAS POLIMÉRICAS CONTENDO COPOLÍMERO ANFIFÍLICO EM BLOCO CONTENDO DOCETAXEL OU PACLITAXEL

(51) Int.Cl.: A61K 9/127.

(30) Prioridade Unionista: 26/12/2008 KR 10-2008-0134506.

(73) Titular(es): SAMYANG BIOPHARMACEUTICALS CORPORATION.

(72) Inventor(es): MIN-HYO SEO; SA-WON LEE.

(86) Pedido PCT: PCT KR2009003521 de 29/06/2009

(87) Publicação PCT: WO 2010/074379 de 01/07/2010

(85) Data do Início da Fase Nacional: 21/06/2011

(57) Resumo: MÉTODO PARA PREPARAR UMA COMPOSIÇÃO DE MICELAS POLIMÉRICAS CONTENDO MEDICAMENTO. É fornecido um método para preparar uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento, que inclui: a dissolução de um medicamento e um copolímero em bloco anfifílico em um solvente orgânico e a adição de uma solução aquosa para a mistura resultante no solvente orgânico para formar micelas poliméricas, onde o método não requer nenhuma operação específica para remover o solvente orgânico antes da formação das micelas. O método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento é simples, reduz o tempo de processamento, e é passível de produção em massa.

MÉTODO DE PREPARO DE MICELAS POLIMÉRICAS CONTENDO COPOLÍMERO ANFIFÍLICO EM BLOCO CONTENDO DOCETAXEL OU PACLITAXEL

Campo da Invenção

[0001] Esta divulgação se refere a um método para preparar uma composição polimérica de micelas contendo medicamento.

Fundamentos da Invenção

[0002] Sistemas de entrega de drogas submicrônicas particuladas utilizando polímeros biodegradáveis têm sido estudados com a finalidade de administração intravenosa de medicamentos. Recentemente, foi relatado que sistemas de nanopartículas e sistemas de micelas poliméricas utilizando polímeros biodegradáveis são sistemas tecnológicos úteis que modificam a distribuição *in vivo* de um medicamento administrado através de uma veia para reduzir os efeitos colaterais indesejados e proporcionar uma maior eficiência. Além disso, devido a esses sistemas permitirem a entrega de drogas direcionadas, eles conseguem a liberação controlada de drogas a um órgão, tecido ou célula-alvo. Na verdade, esses sistemas são conhecidos por terem uma excelente compatibilidade com os fluidos do corpo e para melhorar a capacidade de solubilização de uma droga pouco solúvel em água e a biodisponibilidade de uma droga.

[0003] Recentemente, foi relatado um método para preparar copolímeros de bloco de micelas através da ligação química de uma droga com um copolímero em bloco contendo um segmento hidrofílico e um segmento hidrofóbico. O copolímero em bloco é

um copolímero dibloco tipo A-B polimerizado a partir de um segmento hidrofílico (A) e um segmento hidrofóbico (B). Drogas como a Adriamicina ou Indometacina podem ser fisicamente encapsuladas dentro dos núcleos das micelas poliméricas formadas a partir do copolímero em bloco, de modo que as micelas de copolímero em bloco podem ser usadas como sistemas de entrega de drogas. No entanto, as micelas poliméricas formadas a partir do copolímero em bloco causam muitos problemas no caso de aplicações *in vivo*, já que não podem ser hidrolisadas, mas apenas são decompostas por enzimas *in vivo*, e elas têm biocompatibilidade fraca devido às respostas de causa imune, ou algo parecido.

[0004] Assim, muitas tentativas têm sido feitas para desenvolver sistemas de entrega de drogas tipo cápsula nuclear tendo biodegradabilidade e biocompatibilidade melhoradas.

[0005] Por exemplo, copolímeros diblocos ou multiblocos, incluindo polialquilenoglicol como um polímero hidrofílico e ácido polilático como um polímero hidrofóbico, são conhecidos por aqueles hábeis na arte. Mais particularmente, derivados do ácido acrílico estão ligados às extremidades de grupos como copolímeros diblocos ou multiblocos para formar copolímeros. Os copolímeros resultantes são submetidos a cruzamento para estabilizar as micelas poliméricas.

[0006] No entanto, métodos para preparar copolímeros diblocos ou multiblocos têm dificuldades na introdução de cruzamentos para os segmentos hidrofóbicos de copolímeros

diblocos do tipo A-B ou triblocos do tipo A-B-A, para que os polímeros sejam estruturas estáveis através de ligações cruzadas. Além disso, as ligações cruzadas usadas nos métodos acima não podem garantir a segurança no corpo humano, porque as ligações cruzadas não têm exemplos de aplicação no corpo humano. Adicionalmente, os polímeros cruzados não podem ser decompostos *in vivo* e, portanto, não podem ser aplicados para utilização *in vivo*.

[0007] Em adição, métodos conhecidos para preparar uma composição de micelas poliméricas incluem um processo de emulsificação, um processo de diálise e um processo de evaporação do solvente. O processo de emulsificação inclui dissolver o ácido polilático em um solvente imiscível em água, adicionando um medicamento para a solução de polímero de modo que o medicamento seja completamente dissolvido nela, e ainda a adição de um surfactante para formar uma emulsão de óleo-em-água e a evaporação da emulsão gradualmente, sob vácuo. Desde que o processo de emulsificação exige equipamentos para a formação da emulsão, é difícil e sofisticado definir as condições de processamento. Adicionalmente, desde que o processo de emulsificação inclua a evaporação de um solvente orgânico, ele exige um longo período de tempo de processamento. Enquanto isso, o processo de diálise requer o consumo de uma grande quantidade de água e necessita de um longo período de tempo de processamento. Além disso, o processo de evaporação do solvente exige um equipamento, como um destilador de pressão reduzida rotatório, para remover um solvente, e isso leva um longo período de tempo para remover o

solvente completamente. Além disso, o processo de evaporação do solvente inclui, essencialmente, uma operação de expor os reagentes a uma temperatura elevada durante um longo período de tempo, e assim pode causar problemas como a decomposição de ingredientes farmacêuticamente ativos ou diminuição de efeitos farmacológicos.

Descrição detalhada da invenção

Problema técnico

[0008] É fornecido um método para preparar uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento.

Solução Técnica

[0009] É divulgado aqui um método para preparar uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento, que inclui: a dissolução de um fármaco e um copolímero em bloco anfifílico em um solvente orgânico e a adição de uma solução aquosa para a mistura resultante no solvente orgânico para formar micelas poliméricas, onde o método não requer nenhuma operação específica para remover o solvente orgânico antes da formação de micelas.

Efeitos Vantajosos

[0010] O método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento divulgado aqui é simples, reduz o tempo de processamento, e é passível de produção em massa. Em adição, o método permite a preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento à baixa

temperatura ou à temperatura ambiente, melhorando assim a estabilidade de um medicamento.

Modo da Invenção

[0011] Modalidades da invenção exemplares serão descritas mais detalhadamente a seguir, com referência aos desenhos anexos, em que modalidades exemplares são mostradas. Essa divulgação pode, todavia, ser incorporada em muitas formas diferentes e não deve ser interpretada como limitada às modalidades exemplares ali expostas. Ao contrário, estas modalidades exemplares são fornecidas para que essa divulgação seja exaustiva e completa, e irá transmitir totalmente o escopo desta divulgação para aqueles hábeis na arte. Na descrição, detalhes de características bem conhecidas e técnicas podem ser omitidas para evitar o obscurecimento desnecessário das modalidades apresentadas.

[0012] A terminologia utilizada neste documento tem o propósito apenas de descrever modalidades particulares e não se destina a ser um fator limitante desta divulgação. Como aqui utilizadas, as formas singulares "um", "uma" e "o" destinam-se a incluir as formas de plural, a menos que o contexto indique claramente o contrário. Além disso, o uso dos termos um, uma, etc, não denota uma limitação de quantidade, mas sim indica a presença de pelo menos um dos itens referenciados. Será ainda compreendido que os termos "compreende" e / ou "compreendendo" ou "inclui" e / ou "incluindo", quando utilizados na presente especificação, especificam a presença de características indicadas, regiões,

inteiros, etapas, operações, elementos e / ou componentes, mas não excluem a presença ou adição de um ou mais recursos, outras regiões, inteiros, etapas, operações, elementos, componentes e / ou grupos dos mesmos.

[0013] Salvo indicação em contrário, todos os termos (incluindo termos técnicos e científicos) aqui utilizados têm o mesmo significado que comumente compreendidos por um especialista na arte. Será mais entendido que termos, tais como os definidos nos dicionários comumente utilizados, devem ser interpretados como tendo um significado que é coerente com o seu significado no contexto da arte relevante e a presente divulgação, e não serão interpretadas de uma forma idealizada ou excessivamente formal, salvo disposição expressa assim definida aqui.

[0014] Em um aspecto, é provido um método para preparar uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento, que inclui:

[0015] dissolver um medicamento pouco solúvel em água e um copolímero em bloco anfifílico em um solvente orgânico, e

[0016] adicionar uma solução aquosa para a mistura resultante no solvente orgânico para formar micelas poliméricas,

[0017] onde o método não requer nenhuma operação separada para remover o solvente orgânico antes da formação de micelas.

[0018] Mais particularmente, de acordo com o método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento divulgado aqui, um medicamento e um polímero são dissolvidos em um solvente orgânico, especialmente um solvente orgânico miscível em água, e em seguida, uma solução aquosa é adicionada para formar micelas poliméricas na mistura orgânica de água / solvente. Portanto, a composição de micelas poliméricas obtida com o método divulgado neste documento inclui um medicamento e um copolímero em bloco anfifílico. Em adição, o método não requer nenhuma operação específica para remover o solvente orgânico usado para a preparação de micelas poliméricas antes da formação de micelas.

[0019] A presença de um solvente orgânico em uma solução micelar durante a formação de micelas facilita a desassociação de micelas devido à alta afinidade da porção hidrofóbica das micelas poliméricas anfifílicas com o solvente orgânico, acelerando a precipitação de moléculas de medicamento hidrofóbico. Por esta razão, processos para a preparação de micelas poliméricas conhecidos até agora incluem a dissolução de um fármaco e um polímero anfifílico em um solvente orgânico, a remoção do solvente orgânico, e acrescentando uma solução aquosa para formar micelas. No entanto, esses processos precisam de um longo período de tempo de processamento para remover o solvente orgânico, e exigem um equipamento adicional, como um destilador sob pressão reduzida. Em adição, o solvente orgânico pode ainda permanecer parcialmente no sistema de reação, mesmo depois de removê-lo. Além disso, o medicamento pode ser decomposto assim como ele é

exposto a temperaturas elevadas por um longo tempo durante a remoção do solvente orgânico.

[0020] De acordo com uma modalidade do método divulgado aqui, micelas podem ser formadas a baixas temperaturas em vez de remover o solvente orgânico em alta temperatura durante a formação de micelas. Em geral, quando micelas poliméricas são aquecidas, polímeros anfifílicos associados se tornam suscetíveis a desassociação como o unímero do polímero anfifílico que obtém um aumento da energia cinética. Como resultado, as moléculas do fármaco hidrofóbico presentes no núcleo hidrofóbico das micelas estão facilmente em contato com a fase aquosa, causando formação e precipitação de cristais do fármaco. Pelo contrário, o método divulgado aqui não requer a evaporação do solvente separado antes de formar micelas, simplificando o processo e impedindo a decomposição de um fármaco. Além disso, o método divulgado aqui é realizado em baixa temperatura de modo que as micelas poliméricas resultantes mantenham a sua estabilidade.

[0021] Embora o solvente orgânico não seja removido, existe em uma determinada concentração ou concentração superior, como no método divulgado aqui, a formação de micelas, mantendo a temperatura baixa, o que pode evitar a precipitação de um medicamento. Isso ocorre porque o polímero anfifílico e as moléculas orgânicas solventes têm uma dinâmica de energia menor sob uma temperatura baixa, e, portanto, o medicamento presente no segmento hidrofóbico das micelas poliméricas anfifílicas não pode ser facilmente exposto à fase aquosa.

[0022] Em uma modalidade, as micelas poliméricas são formadas pela adição de uma solução aquosa para a mistura de polímeros anfifílicos/drogas em um solvente orgânico em uma temperatura de 0-60°C, especialmente 0-50°C, mais particularmente, 0-40°C.

[0023] Em outra modalidade, embora não haja nenhuma limitação específica no tipo particular do medicamento encapsulado dentro das estruturas micelares do copolímero em bloco anfifílico, o medicamento pode ser um medicamento pouco solúvel em água. Por exemplo, o medicamento pode ser um medicamento pouco solúvel em água com uma solubilidade de 100 mg/mL ou menos de água. Isso ocorre porque o método divulgado aqui é projetado para fornecer uma composição para a administração de um medicamento pouco solúvel em água para o corpo humano, por encapsulação do medicamento dentro de estruturas micelares.

[0024] Em ainda outra modalidade, o medicamento pouco solúvel em água pode ser selecionado a partir de agentes anticancerígenos. Particularmente, o medicamento pouco solúvel em água pode ser selecionado a partir de agentes anticancerígenos taxanos. Exemplos particulares de agentes anticancerígenos taxanos podem incluir paclitaxel, docetaxel, 7-epipaclitaxel t-acetil paclitaxel, 10-desacetil-paclitaxel, 10-desacetil-7-epipaclitaxel, 7-xilosilpaclitaxel, 10-desacetil-7-glutarilpaclitaxel, 7-N,N-dimetilglicilpaclitaxel, 7-L-alanilpaclitaxel ou uma mistura destes. Mais

particularmente, o agente anticancerígeno taxano pode ser paclitaxel ou docetaxel.

[0025] Em uma modalidade do processo, o copolímero em bloco anfifílico inclui um copolímero dibloco com um bloco hidrofílico (A) e um bloco hidrófobo (B) ligados um ao outro sob a forma de estrutura A-B, e é não-iônico. Adicionalmente, o copolímero em bloco anfifílico forma micelas poliméricas tipo cápsula-nuclear em meio aquoso, onde o bloco hidrofóbico (B) constitui o núcleo e o bloco hidrofílico (A) constitui o reservatório.

[0026] Em outra modalidade do processo, o bloco hidrofílico (A) do copolímero em bloco anfifílico é um polímero solúvel em água, e inclui pelo menos um selecionado do grupo consistindo de polialquilenoglicol, álcool polivinil, polivinilpirrolidona, poliácridamida e seus derivados. Particularmente, o bloco hidrofílico (A) pode ser pelo menos um selecionado do grupo consistindo de polialquilenoglicol, monometoxipolialquilenoglicol, monoacetoxipolialquilenoglicol, polietileno co-propileno glicol, e polivinilpirrolidona. Mais concretamente, o bloco hidrofílico (A) pode ser pelo menos um selecionado do grupo constituído por polietileno glicol, monometoxipolietilenoglicol, monoacetoxipolietileno glicol, e polietileno co-propileno glicol.

[0027] O bloco hidrofílico (A) pode ter um número de peso molecular médio de 500-50,000 daltons, particularmente 1,000-20,000 daltons, e mais particularmente 1.000-10.000 daltons.

[0028] O bloco hidrofóbico (B) do copolímero em bloco anfifílico não é dissolvido em água e pode ser um polímero biodegradável com grande biocompatibilidade. Por exemplo, o bloco hidrofóbico (B) pode ser pelo menos um selecionado do grupo que consiste de poliéster, polianidrido, ácido poliamino, poliortoester, polifosfazina e derivados. Mais concretamente, o bloco hidrofóbico (B) pode ser pelo menos um selecionado do grupo consistindo de ácido polilático, poliglicolídeo, policaprolactona, polidioxan-2-ona, polilático-co-ácido glicólico, polilático-co-dioxano-2-ona, polilático-co-caprolactona e poliglicólico-co-caprolactona. Em adição, os polímeros acima listados como um bloco hidrófobo (B) podem ser fornecidos como seus derivados substituídos com grupos de ácidos graxos nos grupos terminais hidroxilas. O grupo de ácidos graxos pode ser pelo menos um selecionado do grupo constituído por butirato, propionato, acetato, estearato, palmitato, grupo tocoferol, e grupo colesterol. Enquanto isso, o bloco hidrofóbico (B) pode ter um número de peso molecular médio de 500-50,000 daltons, particularmente 1,000-20,000 daltons, e mais particularmente 1.000-10.000 daltons.

[0029] Em ainda outra modalidade, para formar micelas poliméricas estáveis em uma solução aquosa, o copolímero em bloco anfifílico pode incluir o bloco hidrofílico (A) e o

bloco hidrofóbico (B) na proporção de peso de 3:7 até 8:2 (bloco hidrofílico (A): bloco hidrofóbico (B)), particularmente de 4:6 até 7:3. Quando a proporção do bloco hidrofílico (A) é menor do que a escala acima, o polímero não pode formar micelas poliméricas em uma solução aquosa. Por outro lado, quando a proporção do bloco hidrofílico (A) é maior do que a escala acima, o polímero pode ser muito hidrofílico para manter a sua estabilidade.

[0030] Por exemplo, o solvente orgânico utilizado no processo é um solvente orgânico miscível em água, e pode ser pelo menos um selecionado do grupo consistindo em álcool, acetona, tetrahidrofurano, ácido acético, acetonitrila e dioxano. Mais especificamente, o álcool pode ser pelo menos um selecionado do grupo que consiste de metanol, etanol, propanol e butanol.

[0031] Em ainda outra modalidade, embora o solvente orgânico seja necessário para dissolver o polímero e o medicamento, o solvente orgânico pode ser utilizado no processo em pequena quantidade, porque a presença de solvente orgânico pode diminuir a estabilidade das micelas para acelerar a precipitação do medicamento. O solvente orgânico pode ser usado em uma quantidade de 0,5-30% em peso, especialmente 0,5-15% em peso, e mais particularmente 1-10% em peso, baseado no peso total da composição a partir da qual o solvente orgânico não é removido. Quando o solvente orgânico é utilizado em uma quantidade inferior a 0,5% em peso, pode ser difícil para dissolver o medicamento no solvente orgânico. Por

outro lado, quando o solvente orgânico é utilizado em uma quantidade superior a 30% em peso, a precipitação do medicamento pode ocorrer durante a reconstituição.

[0032] O medicamento pouco solúvel em água pode ser dissolvido no solvente orgânico sequencialmente ou simultaneamente com o polímero.

[0033] No método divulgado aqui, o medicamento e o polímero podem ser simultaneamente adicionados e dissolvidos em solvente orgânico. Caso contrário, o polímero pode ser dissolvido em solvente orgânico, seguido pelo medicamento, ou vice-versa. O medicamento e o polímero podem ser dissolvidos no solvente orgânico em qualquer temperatura, onde a decomposição do medicamento é evitada. A temperatura pode ser 0-60°C, especialmente 0-50°C, e mais particularmente 0-40°C.

[0034] Uma modalidade específica do método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento inclui:

[0035] dissolver um copolímero em bloco anfifílico em um solvente orgânico;

[0036] dissolver um medicamento pouco solúvel em água na solução do polímero resultante, e

[0037] adicionar uma solução aquosa para a mistura resultante do medicamento com o polímero para formar micelas, onde o método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento não requer nenhuma operação

específica para remover o solvente orgânico antes da formação de micelas.

[0038] A solução aquosa utilizada no método pode incluir água, água destilada, água destilada para injeção, soro fisiológico, glicose a 5%, tampão, etc.

[0039] A formação de micelas poliméricas pode ser efetuada por adição da solução aquosa a uma temperatura de 0-60°C, especialmente 0-50°C, e mais particularmente 0-40°C.

[0040] Em ainda outra modalidade, um auxiliar de liofilização pode ser adicionado à composição das micelas para executar a liofilização, após a formação das micelas poliméricas. O auxiliar de liofilização pode ser adicionado a fim de permitir uma composição liofilizada para manter a sua forma, como um bolo. Em uma modalidade da composição liofilizada, o auxiliar de liofilização pode ser pelo menos uma selecionada do grupo consistindo em açúcar e açúcar de álcool, e misturas dos mesmos. O açúcar pode ser pelo menos um selecionado de lactose, maltose, sacarose, trealose e uma combinação destes. O álcool de açúcar pode ser pelo menos um selecionado do manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, lactitol e uma combinação destes.

[0041] Em adição, o auxiliar de liofilização serve para ajudar a composição micelar polimérica para ser dissolvida homogeneamente em um curto período de tempo durante a reconstituição da composição liofilizada. Neste contexto, o

auxiliar de liofilização pode ser usado em uma quantidade de 1-99,8% em peso, e mais particularmente 10-60% em peso, baseado no peso total da composição liofilizada.

[0042] Em uma modalidade, a composição de micelas poliméricas pode incluir 0,1-30,0% em peso de um medicamento em combinação com 70-99,9% em peso de um copolímero em bloco anfifílico tendo um bloco hidrófilo e um bloco hidrófobo, com base no peso seco total da composição. A faixa acima é adotada considerando a relação de encapsulação de um medicamento e a estabilidade das micelas poliméricas.

[0043] O método divulgado aqui é simples, reduz o tempo de processamento, e é passível de produção em massa, pois evita a necessidade de uma operação separada para remover o solvente orgânico. Adicionalmente, o método permite a preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento à baixa temperatura ou à temperatura ambiente, melhorando assim a estabilidade do fármaco.

[0044] Em ainda outra modalidade, a composição de micelas poliméricas contendo medicamento pode ainda incluir excipientes farmacêuticos, tais como estabilizante, conservante, agente hidratante ou acelerador de emulsificação, sal para ajustar a pressão osmótica e / ou tampão, bem como outros materiais úteis terapeuticamente. A composição pode ser formulada em vários tipos de formulações de uso oral ou parenteral de acordo com uma forma geralmente conhecida por aqueles hábeis na arte.

[0045] Formulações para administração parenteral podem ser administradas através de uma rota retal, local, transdérmica, venosa, intramuscular, intraperitoneal, subcutânea, etc. Exemplos típicos das formulações parenterais incluem formulações de injeção na forma de uma solução aquosa isotônica ou suspensão. Em uma modalidade exemplar, a composição pode ser fornecida em uma forma liofilizada, que deve ser reconstituída com água destilada para injeção, glicose a 5%, soro fisiológico, etc, de modo que seja administrada por injeção intravenosa.

[0046] Formulações para administração oral incluem tabletes, pílulas, cápsulas moles e duras, líquido, suspensão, emulsão, xarope, grânulos, etc. Tais formulações podem incluir um diluente (por exemplo, lactose, dextrose, sacarose, manitol, sorbitol, celulose e glicina), um glidante (por exemplo, sílica, talco, ácido esteárico, e magnésio, ou sais de cálcio dos mesmos, bem como o polietileno glicol), etc, além de ingredientes ativos. Tabletes podem incluir encapsulados, como o alumínio silicato de magnésio, goma de amido, gelatina, tragacanto, metilcelulose, carboximetilcelulose de sódio e polivinil pirrolidina. Opcionalmente, os tabletes podem incluir aditivos farmacologicamente aceitáveis, incluindo agentes desintegrantes, como amido, ágar, alginato ou sal de sódio dos mesmos, agentes absorventes, agentes corantes, agentes aromatizantes e agentes edulcorantes. Os tabletes podem ser obtidos por mistura convencional, granulação ou processo de

revestimento. Além disso, exemplos típicos de formulações para administração parenteral incluem formulações de injeção, tais como soluções aquosas isotônicas ou suspensões.

[0047] Os exemplos e experiências serão agora descritos. Os seguintes exemplos e experiências são apenas para fins ilustrativos e não se destinam a limitar o escopo dessa invenção.

[0048] O copolímero de bloco anfifílico utilizado no método divulgado aqui foi obtido segundo o método descrito na Publicação Internacional de Patente n ° WO03/33592.

Exemplos 1-3 - Preparação de Composições de Micelas Poliméricas Contendo Docetaxel

[0049] Como um copolímero em bloco anfifílico, o monometoxipolietilenoglicol polilactida-glicol tendo um número de peso molecular médio de 2,000-1,766 daltons foi preparado. O copolímero em bloco anfifílico foi completamente dissolvido a 60°C, na quantidade descrita na Tabela 1, e 0,08 mL de etanol foi adicionado aos mesmos, depois, bem misturado. Em seguida, a mistura resultante foi resfriada a 30°C, o docetaxel foi adicionado ao mesmo, e a mistura foi agitada até que uma solução transparente contendo docetaxel completamente dissolvido nela foi obtida. Então, a solução foi resfriada a 25°C, e 4,0 mL de água purificada à temperatura ambiente foi adicionada a ela, e a mistura de reação foi deixada reagir até que uma solução clara azulada foi formada, formando micelas

poliméricas. Em seguida, 100 mg de D-manitol como um agente de liofilização foi dissolvido na solução, e a solução resultante foi filtrada através de um filtro com poros de tamanho de 200 nm, seguida de liofilização, para obter um pó da composição de micela polimérica contendo docetaxel.

Tabela 1

	Quantidade (mg)	
	Docetaxel	Copolímero em bloco anfifílico
Exemplo 1	20,0	380,0
Exemplo 2	20,0	265,0
Exemplo 3	20,0	180,0

Exemplos 4-6 - Preparação de Composições de Micelas Poliméricas Contendo Paclitaxel

[0050] Como um copolímero em bloco anfifílico, o monometoxipolietilenoglicol polilactida-glicol tendo um número de peso molecular médio de 2,000-1,766 daltons foi preparado. O copolímero em bloco anfifílico foi completamente dissolvido a 80°C, no valor descrito na Tabela 2, e etanol foi adicionado ao mesmo, em seguida, bem misturados. Em seguida, o paclitaxel foi adicionado à mistura, e a mistura resultante foi agitada até que uma solução transparente contendo paclitaxel completamente dissolvido nela foi obtida. Então, a solução foi resfriada a 50°C, e 5,0 mL de água purificada à temperatura ambiente foram adicionados a ela, e a mistura de reação foi deixada reagir até que uma solução clara azulada foi formada, formando micelas poliméricas. Em seguida, 100 mg de lactose anidra como um agente de liofilização foi dissolvido na

solução, e a solução resultante foi filtrada através de um filtro com poros de 200 nm, seguido de liofilização, para obter um pó da composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel.

Tabela 2

	Quantidade (mg)		
	Paclitaxel	Copolímero em bloco anfifílico	Etanol
Exemplo 4	30,0	570,0	95,5 (0,121 mL)
Exemplo 5	30,0	270,0	45,0 (0,057 mL)
Exemplo 6	30,0	170,0	28,4 (0,036 mL)

Exemplo Comparativo 1 - Preparação de Micelas Poliméricas Contendo Docetaxel Usando Processo de Evaporação de Solvente

[0051] Primeiro, o docetaxel e o copolímero em bloco anfifílico foram fornecidos nas mesmas quantidades, como descrito no Exemplo 3. Em seguida, 5 mL de etanol foram adicionados ao docetaxel e o copolímero em bloco anfifílico, e a mistura resultante foi agitada a 60°C até que o material foi dissolvido completamente para obter uma solução clara. Em seguida, o etanol foi destilado sob pressão reduzida a 60°C por 3 horas usando um destilador de pressão reduzida rotatório equipado com um balão de fundo redondo. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, 4 mL de água purificada à temperatura ambiente, foi adicionado ao mesmo e a mistura de reação foi deixada reagir até que uma solução clara azulada foi obtida, formando micelas poliméricas. Em seguida, 100 mg de D-manitol como um agente de liofilização foi adicionado às micelas

poliméricas, para que as micelas fossem completamente dissolvidas e a mistura resultante foi filtrada através de um filtro com poros de 200 nm, seguida de liofilização, para obter um pó da composição das micelas poliméricas contendo docetaxel.

Exemplo Comparativo 2 - Preparação de Micelas Poliméricas Contendo Paclitaxel Usando Processo de Evaporação de Solvente

[0052] Primeiro, o paclitaxel e o copolímero em bloco anfifílico foram fornecidos nas mesmas quantidades, como descrito no Exemplo 6. Em seguida, 5 mL de etanol foram adicionados ao paclitaxel e ao copolímero em bloco anfifílico, e a mistura resultante foi agitada a 60°C até que o material foi dissolvido completamente para obter uma solução clara. Em seguida, o etanol foi destilado sob pressão reduzida a 60°C por 3 horas usando um destilador de pressão reduzida rotatório equipado com um balão de fundo redondo. A mistura foi resfriada a 50°C, 5 mL de água purificada à temperatura ambiente foi adicionada a mesma e a mistura de reação foi deixada reagir até que uma solução clara azulada foi obtida, formando micelas poliméricas. Em seguida, 100 mg de lactose anidra como um agente de liofilização foi adicionado às micelas poliméricas, para que as micelas fossem completamente dissolvidas e a mistura resultante foi filtrada através de um filtro com poros de 200 nm, seguida de liofilização, para obter um pó da composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel.

Exemplo Comparativo 3 - Preparação de Micelas Poliméricas Contendo Docetaxel Usando Processo de Evaporação de Solvente

[0053] Primeiro, o docetaxel e o copolímero em bloco anfifílico foram fornecidos nas mesmas quantidades, como descrito no Exemplo 3. Em seguida, o copolímero em bloco anfifílico foi completamente dissolvido a 60°C, e 5 mL de etanol foi adicionado aos mesmos, depois, bem misturados. A mistura resultante foi resfriada a 30°C, o docetaxel foi adicionado a mesma e a mistura foi novamente agitada até que uma solução transparente contendo docetaxel completamente dissolvido nela foi obtida. Em seguida, o etanol foi destilado sob pressão reduzida, utilizando um destilador de pressão reduzida rotatório equipado com um balão de fundo redondo. A mistura de reação foi resfriada a 25°C, 4 mL de água purificada à temperatura ambiente, foi adicionado a mesma e a mistura de reação foi deixada reagir até que uma solução clara azulada foi obtida, formando micelas poliméricas. Em seguida, 100 mg de D-manitol como um agente de liofilização foi adicionado às micelas poliméricas, para que as micelas fossem completamente dissolvidas e a mistura resultante foi filtrada através de um filtro com poros de 200 nm, seguida de liofilização, para obter um pó da composição de micelas poliméricas contendo docetaxel.

Exemplo Comparativo 4 - Preparação de Micelas Poliméricas Contendo Paclitaxel Usando Processo de Evaporação de Solvente

[0054] Primeiro, o paclitaxel e o copolímero em bloco anfifílico foram fornecidos nas mesmas quantidades, como descrito no Exemplo 6. Em seguida, o copolímero em bloco anfifílico foi completamente dissolvido a 80°C, e 5 mL de etanol foram adicionados aos mesmos, depois, bem misturados. Em seguida, o paclitaxel foi adicionado a mesma e a mistura foi novamente agitada até que uma solução transparente contendo paclitaxel completamente dissolvido nela foi obtida. Em seguida, o etanol foi destilado sob pressão reduzida, utilizando um destilador de pressão reduzida rotatório equipado com um balão de fundo redondo. A mistura foi resfriada a 50°C, 5 mL de água purificada à temperatura ambiente, foi adicionado a mesma e a mistura de reação foi deixada reagir até que uma solução clara azulada foi obtida, formando micelas poliméricas. Em seguida, 100 mg de lactose anidra como um agente de liofilização foi adicionada às micelas poliméricas, para que as micelas fossem completamente dissolvidas e a mistura resultante foi filtrada através de um filtro com poros de 200 nm, seguida de liofilização, para obter um pó da composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel.

Exemplo Comparativo 5 - Preparação de Micelas em Alta Temperatura

[0055] Uma composição de micelas poliméricas contendo docetaxel foi preparada da mesma maneira como descrito no Exemplo 1, exceto que as micelas poliméricas foram formadas, mantendo a temperatura a 70°C após a adição da solução de etanol. Em seguida, as micelas foram liofilizadas da mesma maneira como descrito no Exemplo 1 para obter uma composição micelar liofilizada.

Exemplo Comparativo 6 - Preparação de Micelas em Alta Temperatura

[0056] Uma composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel foi preparada da mesma maneira como descrito no Exemplo 6, exceto que as micelas poliméricas foram formadas, mantendo a temperatura à 70°C após a adição da solução de etanol. Em seguida, as micelas foram liofilizadas da mesma maneira como descrito no Exemplo 6 para obter uma composição micelar liofilizada.

Exemplo Teste 1 - Medição da Quantidade de Encapsulação de Medicamentos

[0057] As composições de micelas poliméricas contendo docetaxel de acordo com os Exemplos 1-3 e Exemplos Comparativos 1 e 3 foram submetidas a HPLC, conforme especificado na Tabela 3 para medir a concentração de

docetaxel em cada composição. Em seguida, o conteúdo de medicamento (quantidade de encapsulação) foi calculado de acordo com a fórmula matemática 1. Os resultados foram apresentados na Tabela 4.

Fórmula Matemática 1:

$$\text{Encapsulação (\%)} = \left(\frac{\text{quantidade medida de docetaxel}}{\text{quantidade de docetaxel usado}} \right) \times 100$$

Tabela 3

	Condição
Fase Móvel	45% de Acetonitrila/55% de Água
Coluna	C18, Diâmetro Interno de 300A de 4,6 mm, Comprimento de 25 cm (Phenomenex, USA)
Detecção de Comprimento de Onda	227 nm
Taxa de Fluxo	1,5 mL/min.
Temperatura	Temperatura Ambiente
Volume da Injeção	10µL

Tabela 4

	Quantidade de Docetaxel (%)
Exemplo 1	98,7
Exemplo 2	101,0
Exemplo 3	99,6
Exemplo Comparativo 1	57,9
Exemplo Comparativo 3	99,1

[0058] Como pode ser visto a partir dos resultados acima, as composições obtidas após a liofilização, sem eliminação do solvente orgânico, de acordo com os Exemplos 1-3, mostram um

conteúdo de docetaxel de cerca de 100%. Por outro lado, a composição liofilizada obtida após a remoção do solvente orgânico a 60°C de acordo com o Exemplo Comparativo 1 mostra um conteúdo de docetaxel de cerca de 60%. Isso demonstra que o docetaxel é decomposto em micelas poliméricas obtidas através de um processo de evaporação do solvente de acordo com o Exemplo Comparativo 1 durante a evaporação do solvente orgânico em alta temperatura.

[0059] Além disso, a composição liofilizada obtida após a remoção do solvente orgânico a 30°C de acordo com o Exemplo Comparativo 3 mostra um conteúdo de docetaxel semelhante. Portanto, pode-se observar que o método divulgado aqui fornece uma quantidade de encapsulação de medicamentos similar em relação ao processo de evaporação do solvente convencional, simplificando todo o processo, evitando a necessidade de uma operação específica de remoção do solvente orgânico.

Exemplo Teste 2 - Medição do Tamanho das Partículas

[0060] As composições de micelas poliméricas contendo paclitaxel de acordo com os Exemplos 4-6 e Exemplos Comparativos 2 e 4 foram reconstituídas com 5 mL de solução salina, e o tamanho de partícula em cada composição reconstituída foi medido em solução aquosa usando um analisador de tamanho de partícula (DLS). Os resultados foram apresentados na Tabela 5.

Tabela 5

	Tamanho de Partícula (%)
Exemplo 4	29,9
Exemplo 5	30,5
Exemplo 6	34,3
Exemplo Comparativo 2	32,3
Exemplo Comparativo 4	32,4

[0061] Como pode ser visto a partir dos resultados acima, não há diferença significativa no tamanho das partículas em solução aquosa entre as composições liofilizadas obtidas sem remover o solvente orgânico, de acordo com os Exemplos 4-5 e as composições liofilizadas obtidas após a remoção do solvente orgânico, segundo os Exemplos Comparativos 2 e 4.

Exemplo Teste 3 - Teste de Estabilidade

[0062] A composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel de acordo com o Exemplo 6 foi comparada com a composição das micelas poliméricas contendo paclitaxel, de acordo com o Exemplo Comparativo 2 em termos de estabilidade em solução aquosa a 37°C.

[0063] Cada uma das composições de acordo com o Exemplo 6 e Exemplo Comparativo 2 foi diluída com solução salina a uma concentração de paclitaxel de 1 mg / mL. Embora cada solução diluída tenha sido deixada em repouso a 37°C, a concentração de paclitaxel contida em cada estrutura de micela foi medida ao longo do tempo por meio de HPLC. HPLC foi realizada sob as

mesmas condições, conforme descrito na Tabela 3. Os resultados foram apresentados na Tabela 6.

Tabela 6

Tempo (h)	Concentração de Paclitaxel (mg/mL)	
	Exemplo 6	Exemplo Comparativo 2
0	1,00	1,00
2	1,01	0,99
4	0,99	0,99
8	0,98	0,99
12	1,00	0,98
24	0,99	0,99

[0064] Como pode ser visto a partir dos resultados acima, não há diferença significativa na estabilidade em solução aquosa com mais de 24 horas entre a composição liofilizada obtida sem remover o solvente orgânico, de acordo com o Exemplo 6 e a composição liofilizada obtida após a remoção do solvente orgânico, segundo o Exemplo Comparativo 2.

Exemplo Teste 4

[0065] As composições de micelas poliméricas contendo docetaxel, de acordo com o Exemplo 1 e Exemplo Comparativo 5 foram comparadas umas com as outras em termos do conteúdo de docetaxel e conteúdo de compostos relacionados. O conteúdo de docetaxel e o conteúdo de compostos relacionados foram medidos nas mesmas condições de HPLC conforme descrito na Tabela 3 e

Tabela 7, respectivamente. Os resultados foram apresentados na Tabela 8.

Tabela 7

	Condição	
Fase Móvel	Tempo (min)	Água: Acetonitrila
	0-15	65:35 → 35:65
	15-25	35:65 → 25:75
	25-30	25:75 → 5:95
	30-35	5:95 → 0:100
	35-39	0:100
	39-40	0:100 → 65:35
	40-45	65:35
Coluna	C18 300A Diâmetro Interno de 4,6 mm, Comprimento de 25 cm (Phenomenex, EUA)	
Detecção de Comprimento de Onda	230 nm	
Taxa de Fluxo	1,0 mL/min.	
Temperatura	Temperatura Ambiente	
Volume da Injeção	10 µL	

Tabela 8

	Conteúdo (%)	
	Docetaxel	Total de Compostos Relacionados
Exemplo 1	98,7	0,97
Exemplo Comparativo 3	88,9	5,44

[0066] Como pode ser visto a partir dos resultados acima, a preparação em temperatura elevada provoca um aumento na quantidade de compostos relacionados com docetaxel a cinco

vezes a quantidade desses compostos no caso de preparação em temperaturas baixas, resultando em uma diminuição do teor de docetaxel. Isto significa que as condições de processamento em alta temperatura provoca a decomposição de um medicamento.

Exemplo Teste 5

[0067] A composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel de acordo com o Exemplo 6 foi comparada com a composição de micelas poliméricas contendo paclitaxel, de acordo com o Exemplo Comparativo 6 em termos de conteúdo de paclitaxel. O conteúdo de paclitaxel foi medido nas mesmas condições de HPLC, como descrito na Tabela 3. Em seguida, o conteúdo de medicamentos (quantidade de encapsulação) foi calculado de acordo com a fórmula matemática da Figura 2. Os resultados foram apresentados na Tabela 9.

Fórmula Matemática 2

Encapsulação (%) = [quantidade medida de paclitaxel / quantidade de paclitaxel utilizada] X 100

Tabela 9

	Conteúdo de Paclitaxel (%)
Exemplo 6	99,6
Exemplo Comparativo 6	59,9

[0068] A composição de micelas poliméricas obtida por adição de água para formar micelas na presença de solvente orgânico, mantendo uma alta temperatura de 70°C de acordo com

o Exemplo Comparativo 6 provoca precipitação do medicamento, o paclitaxel. Particularmente, o teor de paclitaxel no Exemplo Comparativo 6 é diminuído em relação ao conteúdo de paclitaxel no Exemplo 6 em 40% ou mais.

[0069] Uma vez que as modalidades exemplares foram mostradas e descritas, será compreendido por aqueles hábeis na arte que várias mudanças na forma e detalhes podem ser feitas nas mesmas, sem se afastar do espírito e escopo desta invenção, tal como definido pelas reivindicações anexadas.

[0070] Em adição, muitas modificações podem ser feitas para adaptar a uma determinada situação ou material com os ensinamentos desta invenção, sem se afastar do escopo essencial da mesma. Assim, pretende-se que a invenção não seja limitada às modalidades exemplares divulgadas como a melhor maneira considerada para a realização desta invenção, mas que esta invenção inclua todas as modalidades do escopo das reivindicações anexadas. Em adição, muitas modificações podem ser feitas para adaptar a uma determinada situação ou material com os ensinamentos desta invenção, sem se afastar do escopo essencial da mesma. Assim, pretende-se que a divulgação não seja limitada às modalidades exemplares particulares divulgadas como a melhor maneira considerada para a realização desta invenção, mas que esta invenção inclua todas as modalidades do escopo das reivindicações anexadas.

REIVINDICAÇÕES

1. Método para preparar uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento, caracterizado por compreender:

dissolver um medicamento pouco solúvel em água e um copolímero em bloco anfifílico em um solvente orgânico, e

adicionar uma solução aquosa para a mistura resultante no solvente orgânico para formar micelas poliméricas,

onde o método não requer nenhuma operação separada para remover o solvente orgânico antes da formação das micelas, e

onde a adição de uma solução aquosa à mistura resultante no solvente orgânico para formar micelas poliméricas é realizada de 0°C a 50°C

onde a dissolução de um medicamento pouco solúvel em água e um copolímero em bloco anfifílico em um solvente orgânico compreende:

dissolver o copolímero em bloco anfifílico no solvente orgânico; e

dissolver o medicamento pouco solúvel em água na solução do polímero resultante,

onde o medicamento é um agente anti-câncer taxano tendo uma solubilidade de 100 mg / mL ou menos em água,

onde o copolímero em bloco anfifílico é um copolímero dibloco com um bloco hidrofílico (A) e um bloco hidrofóbico (B), o bloco hidrofílico (A) é pelo menos um selecionado do grupo consistindo em polialquilenoglicol, álcool polivinílico, polivinilpirrolidona e poliácridamida, o bloco hidrofóbico (B) é pelo menos um selecionado do grupo que

consiste em poliéster, polianidrida, poliaminoácido, poliortoéster e polifosfazina,

onde o bloco hidrofílico (A) tem um número de peso molecular médio de 500-50.000 daltons, e o bloco hidrofóbico (B) tem um número de peso molecular médio de 500-50.000 daltons,

onde o solvente orgânico é pelo menos um selecionado do grupo consistindo em álcool, acetona, tetrahidrofurano, ácido acético, acetonitrila e dioxano, e

onde as micelas poliméricas contendo medicamento constituem 0,1-30,0% em peso do medicamento e 70-99,9% em peso do copolímero em bloco anfifílico tendo um bloco hidrofílico e um bloco hidrofóbico, com base no peso seco total da composição.

2. Método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o agente anti-câncer taxano é pelo menos um selecionado do grupo consistindo de paclitaxel, docetaxel, 7-epipaclitaxel, t-acetil paclitaxel, 10 desacetil-paclitaxel, 10 desacetil-7-epipaclitaxel, 7-xilosilpaclitaxel, 10-desacetil-7-glutarilpaclitaxel, 7-N,N-dimetilglicilpaclitaxel, 7-L-alanilpaclitaxel e uma mistura dos mesmos.

3. Método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o copolímero em bloco

anfifílico compreende o bloco hidrofílico (A) e o bloco hidrofóbico (B) em uma razão de peso (A:B) de 3:7 a 8:2.

4. Método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o álcool é pelo menos um selecionado do grupo que consiste de metanol, etanol, propanol e butanol.

5. Método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o solvente orgânico é utilizado em uma quantidade de 0,5-30% em peso baseado no peso total da composição.

6. Método de preparação de uma composição de micelas poliméricas contendo medicamento de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que compreende ainda a realização de liofilização da composição de micelas pela adição de um auxiliar de liofilização na composição de micelas após a formação das micelas.