

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

(21) **PI0616877-9 A2**

(22) Data de Depósito: 02/10/2006

(43) Data da Publicação: 05/07/2011
(RPI 2113)



(51) *Int.Cl.:*

C08G 81/00 2006.01

A61K 9/08 2006.01

A61K 9/10 2006.01

A61K 9/127 2006.01

A61K 9/50 2006.01

A61K 47/34 2006.01

(54) Título: **COPOLÍMERO EM BLOCO
BIOCOMPATÍVEL, MICELA, PARTICULADO,
COMPÓSITO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA,
MÉTODO PARA FABRICAR UMA MICELA,
PARTICULADO OU COMPÓSITO, E, USO DE UM
COPOLÍMERO EM BLOCO BIOCOMPATÍVEL**

(30) Prioridade Unionista: 05/10/2005 JP 2005-292451

(73) Titular(es): NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION
GUNMA UNIVERSITY, TOKYO CRO, INC.

(72) Inventor(es): KAZUHIRO KOHAMA, RYOICHI KATAKAI,
YOSHIKI SUZUKI

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT JP2006320140 de 02/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/043486 de 19/04/2007

(57) Resumo: COPOLÍMERO EM BLOCO BIOCOMPATÍVEL, MICELA, PARTICULADO, COMPÓSITO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA FABRICAR UMA MICELA, PARTICULADO OU COMPÓSITO, E, USO DE UM COPOLÍMERO EM BLOCO BIOCOMPATÍVEL. Descreve-se um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de um aminoácido e um ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de um óxido de polialquilenos. Neste copolímero em bloco biocompatível, uma extremidade do segmento hidrofóbico, que não é ligada com o segmento hidrofílico, é composta de uma unidade de aminoácido.

“COPOLÍMERO EM BLOCO BIOCOMPATÍVEL, MICELA, PARTICULADO, COMPÓSITO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA FABRICAR UMA MICELA, PARTICULADO OU COMPÓSITO, E, USO DE UM COPOLÍMERO EM BLOCO

5 BIOCOMPATÍVEL”

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos, uma micela, particulado ou compósito que é composto do

10 copolímero em bloco biocompatível e uma droga, uso dos mesmos, uma composição farmacêutica compreendendo os mesmos, e um método de fabricação dos mesmos. Esta micela, particulado ou compósito permite a solubilização, dispersão, estabilização, liberação prolongada e distribuição a

15 um sítio focal de uma droga.

FUNDAMENTOS DA TÉCNICA

Uma droga produz seu efeito quando alcança seu sítio ativo *in vivo*. Existem vários fatores em que a droga não pode alcançar seu sítio ativo. Por exemplo, (1) a droga é dificilmente solúvel em um fluido corporal, (2) é

20 instável em condições fisiológicas como uma enzima, pH e outros, (3) não pode passar através de uma barreira membranosa como endotélio ou mucosa, (4) causa uma reação imune indesejada, (5) desaparece ou é excretado do sangue rapidamente; e (6) é desprovido de capacidade de marcação para um sítio alvo.

Como resultados causados por estes, ocorrem os seguintes problemas. Por exemplo, (1) é difícil preparar uma solução de injeção, (2) a administração oral de um medicamento proteínico é difícil, (3) a distribuição de uma droga em um tecido canceroso, tecido do cérebro ou nervo é insatisfatória, (4) a absorção mucosal de uma droga hidrofílica é insatisfatória,

(5) a biodisponibilidade de uma droga hidrofóbica é insatisfatória, (6) citocina desaparece no sangue muito rapidamente, e (7) existe uma falta de capacidade de transferência a um sítio alvo.

Para resolver os problemas acima, várias abordagens foram propostas. Por exemplo, (1) a formação de uma forma ligada de um composto polimérico hidrofílico e uma droga proteinácea, (2) a formação de uma forma ligada de uma substância de transporte passiva e uma droga, (3) a encapsulação de uma droga hidrofílica em um lipossoma, (4) a encapsulação de uma droga em um particulado polimérico biodegradável nanométrico ou micrométrico, e (5) a formação de uma micela polimérica a partir de uma substância polimérica anfifílica e uma droga. No entanto, uma solução universal para todos os problemas relacionados à distribuição de uma droga não foi encontrada ainda.

Um exemplo de polímero biodegradável é poliaminoácido em que as cadeias principais estão interconectadas por uma ligação amida. No entanto, a ligação amida forma fortemente uma ligação hidrogênio entre moléculas ou na molécula para formar uma estrutura de ordem superior estável. Assim, para decompor uma poliamida por degradação, a estrutura de ordem superior suportada por esta forte ligação hidrogênio deve ser rompida, e revelou-se que a poliamida não pode ser completamente decomposta exceto um material racêmico tendo uma estrutura instável e um poliaminoácido especial tendo uma cadeia lateral polar ionizada (fazer referência a M. Asano, M. Yoshida, I. Kaetsu, K. Nakai, H. Yamanaka, H. Yuasa, K. Shiba, K. Susuki, M. Oya, Mikromol. Chem., (1983), 84: 1761).

Como um exemplo de um polímero para distribuir uma droga biodegradável, cita-se um ácido poliidroxi obtido pela condensação de éster de um ácido hidroxicarboxílico tendo um grupo hidroxila e um grupo carboxila na molécula. Uma vez que a ligação éster não tem nenhum átomo de hidrogênio no ácido poliidroxi, torna-se claro que uma ligação hidrogênio

não é produzida na ligação éster e que ácido poliidroxi é biodegradado mais facilmente do que poliaminoácido. Além disso, um método para polimerizar um ácido hidroxicarboxílico, usando um ácido hidroxicarboxílico e água sem um catalisador, foi desenvolvido. Quando um polímero obtido por policondensação de um oligômero sem a inclusão do resíduo de catalisador é usado em um sistema de distribuição de drogas, não há nenhuma possibilidade de induzir uma reação de corpo estranho como comparado com um polímero que é formado usando um catalisador de metal, e o polímero pode ser facilmente moldado devido à fraca interação entre moléculas. Assim, o polímero é um material preferido no sistema de distribuição de drogas. O ácido poliidroxi tem uma taxa de biodegradação mais alta à medida que seu peso molecular torna-se mais baixo. Particularmente, ácido poli-DL-láctico de baixo peso molecular é usado como um sistema de distribuição de drogas preferido (M. Asano, H. Fukuzaki, M. Yoshida, M. Kumakura, T. Mashimo, H. Yuasa, K. Imai, H. Yamanaka, K. Suzuki, J. Controlled Release (1989) 9: 111, M. Asano, H. Fukuzaki, M. Yoshida, M. Kumakura, T. Mashimo, H. Yuasa, K. Imai, H. Yamanaka, Biomaterials, (1989) 10: 569, e T. Mashimo, H. Yuasa, K. Imai, H. Yamanaka, M. Asano, M. Yoshida, M. Kumakura, Kita Kanto Igaku (North Kanto Medical Science) 41, (1991) 311).

Entretanto, uma micela polimérica é basicamente uma nanopartícula que tem um segmento hidrofílico como o envoltório externo e um segmento hidrofóbico como o núcleo interno, e um grande número de micelas poliméricas foram descritas como veículos para a solubilização, estabilização, liberação e distribuição prolongadas de uma droga. Por exemplo, um veículo de droga que é um copolímero em bloco consistindo de um segmento hidrofílico como óxido de polialquilenos e um segmento hidrofóbico como aspartato de polialquila (fazer referência a JP-A 06-107565, JP-A 06-206830, JP-A 06-206832, JP-A 11-100331, JP-A 2001-226294, JP-A 2003-342167, JP-A 2004-010479, JP-A 2004-352972, JP-A 2005-029480, JP-

B 2005-501831 e WO03/000771), um particulado de um copolímero em bloco consistindo de um segmento hidrofílico como poliaminoácido hidrofílico e um segmento hidrofóbico como polilactídeo (referir-se a JP-A 11-269097), um copolímero em bloco compreendendo um segmento
5 hidrofílico como polietileno glicol e um segmento carregado como poliamina ou ácido policarboxílico (fazer referência a JP-A 08-188541, JP-A 2001-146556, JP-A 2005-008614 e JP-B 2001-525357), um método para preparar uma micela polimérica contendo uma droga facilmente solúvel em água (fazer referência a JP-A 11-335267, JP-A 2003-012505, JP-A 2003-026566, JP-A
10 2003-026812, JP-A 2003-342168, JP-B 2003-532688 e WO02/026241) foram descritos.

No entanto, não há nenhuma descrição de um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto
15 de óxido de polialquilenos e a formação de uma micela, particulado e compósito compreendendo o copolímero em todos os documentos acima.

Além disso, um copolímero depsipeptídeo obtido por polimerização de 3-substituição-2,5-morfolinodiona e lactona cíclica opticamente ativas, um dispositivo cirúrgico biologicamente absorvente
20 fabricado a partir de polidepsipeptídeo (referir-se a JP-A 7-188411) e uma amida de éster de polilactona biodegradável tendo uma unidade de poliamida específica, uma unidade de poliéster específica e uma unidade de polilactona específica (fazer referência a JP-A 11-35679) foram descritos como plásticos biodegradáveis compreendendo aminoácido e ácido hidroxicarboxílico. Sabe-se
25 se que um polímero compreendendo depsipeptídeo e ácido polilático específicos tem excelente biodegradabilidade e pode melhorar a flexibilidade enquanto retendo resistência (fazer referência a JP-A 2001-31762) e que o copolímero biodegradável obtido por polimerização de anel de lactídeo e ϵ -caprolactona tendo pelo menos um substituinte reativo selecionado dentre o

grupo consistindo de um grupo hidroxila, grupo amino e grupo carboxila tem alta moldabilidade e funcionalidade à base de seu uso (fazer referência a JP-A 2002-234934). Um dos inventores da presente invenção descreve um método para sintetizar depsipeptídeo e um produto sintético (fazer referência a JP-A 2004-269462).

No entanto, não se encontra nenhuma descrição de um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos e da formação de uma micela, particulado e compósito compreendendo o copolímero em todos os documentos de JP-A 7-188411, JP-A 11-35679, JP-A 2001-31762, JP-A 2002-234934 e JP-A 2004-269462.

Além disso, um copolímero em bloco tridimensional é descrito como um plástico biodegradável consistindo de um bloco composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um bloco composto de polialquilenos glicol (fazer referência à publicação de WO2005/003214).

No entanto, também não se encontra nenhuma descrição de um copolímero em bloco biodegradável tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos e a formação de uma micela, particulado e compósito compreendendo o copolímero na publicação de WO2005/003214.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

É um objeto da presente invenção prover um copolímero em bloco biocompatível que pode eliminar os seis fatores acima em que uma droga não pode alcançar seu sítio ativo e tem afinidade para uma droga.

É um outro objeto da presente invenção prover um copolímero em bloco biocompatível tendo uma ligação éster que é facilmente rompida *in vivo* e uma ligação amida que é dificilmente rompida, não mostrando

nenhuma antigenicidade, cuja afinidade para uma droga pode ser ajustada por controle dos tipos, números e seqüências de aminoácidos e ácidos hidroxicarboxílicos.

5 É ainda um outro objeto da presente invenção prover uma micela, particulado ou compósito que compreende o copolímero em bloco biocompatível acima e uma droga e possibilita a solubilização, dispersão, estabilização, liberação e distribuição prolongadas da droga em um sítio requerido *in vivo*.

10 É ainda um outro objeto da presente invenção prover um método de fabricação de a micela, particulado ou compósito acima de modo vantajoso.

Outros objetos e vantagens da presente invenção serão evidentes a partir da seguinte descrição.

15 De acordo com presente invenção, primeiramente, os objetos e vantagens acima da presente invenção são atingidos por um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos, em que o término não ligado ao segmento hidrofílico do segmento hidrofóbico é composto de uma unidade de
20 aminoácido.

De acordo com a presente invenção, em segundo lugar, os objetos e vantagens acima da presente invenção são atingidos por uma micela compreendendo o copolímero em bloco biocompatível da presente invenção e uma droga.

25 De acordo com a presente invenção, em terceiro lugar, os objetos e vantagens acima da presente invenção são atingidos por um particulado ou compósito (excluindo uma micela) compreendendo o copolímero em bloco biocompatível da presente invenção e uma droga.

De acordo com a presente invenção, em quarto lugar, os

objetos e vantagens acima da presente invenção são atingidos por uma composição farmacêutica compreendendo a micela, particulado ou compósito da presente invenção.

De acordo com a presente invenção, em quinto lugar, os
5 objetos e vantagens acima da presente invenção são atingidos por um método de fabricação de uma micela ou compósito compreendendo uma droga, compreendendo a etapa de misturar juntos um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de
10 polialquilenos e uma droga em água.

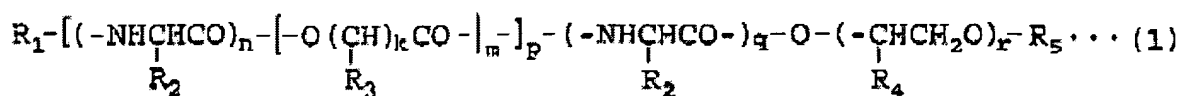
De acordo com a presente invenção, finalmente, os objetos e vantagens acima da presente invenção são atingidos por um método de fabricação de uma micela, particulado ou compósito, compreendendo as etapas de preparar uma mistura de um copolímero em bloco biocompatível
15 tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos, uma droga e um solvente, e remover o solvente da mistura.

MELHOR MODO PARA REALIZAR A INVENÇÃO

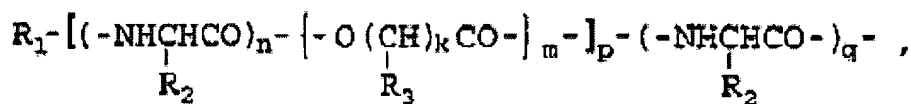
O copolímero em bloco biocompatível da presente invenção
20 tem um segmento hidrofóbico e um segmento hidrofílico. Neste texto, o termo “biocompatível” significa a propriedade de tornar-se compatível com um tecido vivo e não danificar um corpo vivo após ser administrado ao interior do corpo vivo. Por exemplo, mesmo quando ele é destrutivamente metabolizado ou não decomposto *in vivo*, é secretado para fora do corpo no
25 final. Neste texto, o termo “biodegradável” significa a propriedade de ser destrutivamente metabolizado em um tecido vivo e não danificar um corpo vivo após ser administrado ao interior do corpo vivo. Por exemplo, ele é destrutivamente metabolizado *in vivo* e excretado para fora do corpo no final. Neste texto, “segmento hidrofóbico” significa um polímero

biodegradável ou um derivado do mesmo que é dificilmente solúvel ou insolúvel em água e é um segmento mais hidrofóbico do que hidrofílico do polímero de alto peso molecular como o outro componente formando o copolímero em bloco. Neste texto, o termo “segmento hidrofílico” significa um polímero de peso molecular elevado ou um derivado do mesmo que é hidrofílico para o segmento hidrofóbico do copolímero em bloco mesmo quando é dificilmente solúvel em água. Neste texto, o termo “micela” significa uma partícula tendo uma porção de núcleo interna e uma porção de envoltório externo que diferem uma da outra na composição. Neste texto, o termo “particulado” significa partículas que têm um diâmetro de partícula médio de 300 µm ou menos, não têm porções de núcleo interno e de envoltório externo bem definidas e contêm uma droga dispersa quase uniformemente no copolímero em bloco. Neste texto, o termo “compósito” significa um compósito que não tem porções de núcleo interno e de envoltório externo bem definidas e é formado pela interação entre moléculas da droga ou cristais da droga e o copolímero em bloco. Neste texto, o termo “ligando” significa todas as moléculas que se ligam especificamente a uma molécula alvo específica para formar um compósito ligado e uma porção líder dirigida a um alvo.

O copolímero em bloco biocompatível da presente invenção consiste de um bloco biodegradável composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico como um segmento hidrofóbico e um bloco biocompatível de óxido de polialquileno como um segmento hidrofílico. Mais especificamente, ele é um copolímero em bloco tendo o segmento hidrofílico covalentemente ligado ao término do segmento hidrofóbico biodegradável. Estes segmentos podem ser ligados juntos diretamente ou por um espaçador tendo um grupo de copulação. Este copolímero em bloco é, por exemplo, um copolímero em bloco biocompatível representado pela seguinte fórmula (1):



em que R_1 é um átomo de hidrogênio, grupo alquila, grupo alquila substituído ou grupo de proteção para grupo amino, R_2 é a cadeia lateral de aminoácido natural ou grupo derivado do mesmo, R_3 é um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo alquila substituído, R_4 é um átomo de hidrogênio ou grupo metila, R_5 é um átomo de hidrogênio, grupo alquila, grupo alquila substituído, resíduo de ligando, resíduo de ligando tendo um grupo de copulação, ou grupo representado por



n é um inteiro de 1 a 20, k é um inteiro de 1 a 6, m é um inteiro de 1 a 20, p é um inteiro de 1 a 20, q é um inteiro de 0 a 20, e r é um inteiro de 2 a 870.

Segmento Hidrofóbico

O segmento hidrofóbico do copolímero em bloco usado na presente invenção é um composto compreendendo aminoácido e ácido hidroxil carboxílico como mostrado pela fórmula (1) acima. O aminoácido em uso não é particularmente limitado se for biodegradável ou biocompatível. Não somente L- α -aminoácido natural, mas também DL- α -aminoácido, D- α -aminoácido, aminoácido sintético e derivados nas cadeias laterais destes aminoácidos podem ser usados. Exemplos específicos de aminoácido incluem glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, serina, treonina, prolina, hidroxiprolina, cisteína, metionina, ácido glutâmico, ácido aspártico, lisina, arginina, histidina, hidroxilisina, 4-hidroxiprolina, homoprolina, norvalina, norleucina, α -t-butilglicina, ciclo-hexilglicina, asparagina, glutamina e β -ciclo-hexilalanina. Dentre estes, glicina, alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, tirosina, triptofano, ácido glutâmico, ácido aspártico, lisina e arginina são preferidos. Além disso, dentre estes,

alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, ácido glutâmico, ácido aspártico, lisina e arginina são particularmente preferidos. O ácido hidroxicarboxílico em uso não é particularmente limitado se for biodegradável ou biocompatível. Não somente ácido α -hidroxicarboxílico, mas também outros ácidos hidroxicarboxílicos podem ser usados. Exemplos específicos de ácido hidroxicarboxílico incluem ácido glicólico, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxicapróico e ácido hidroxicáprico. Dentre estes, ácido glicólico e ácido láctico são particularmente preferidos.

10 Depsipeptídeo

O segmento hidrofóbico do copolímero em bloco usado na presente invenção pode ser um composto depsipeptídeo compreendendo α -aminoácido e ácido α -hidroxicarboxílico. O α -aminoácido em uso não é particularmente limitado se for biodegradável ou biocompatível. Não somente L- α -aminoácido, mas também DL- α -aminoácido, D- α -aminoácido e aminoácido sintético podem ser usados. Exemplos específicos de α -aminoácido incluem α -aminoácidos e derivados nas cadeias laterais de α -aminoácidos dentre os aminoácidos acima. O ácido α -hidroxicarboxílico em uso não é particularmente limitado se for biodegradável ou biocompatível. Dentre os ácidos hidroxicarboxílicos acima, ácido glicólico e ácido láctico, que são ácidos α -hidróxi carboxílicos, são particularmente preferidos.

Capacidade de hidrolisação de depsipeptídeo e possibilidade de evitar antigenicidade

Um depsipeptídeo tem uma ligação amida e uma ligação éster na molécula. Sua porção da ligação amida forma uma ligação hidrogênio entre moléculas para formar uma forte ligação intermolecular como ele tem um átomo de hidrogênio enquanto sua porção de ligação éster não pode formar uma ligação hidrogênio entre moléculas e é relativamente facilmente hidrolisável porque não tem um átomo de hidrogênio. Assim, um

depsipeptídeo tendo uma ligação éster na cadeia da ligação amida é prontamente decomposto *in vivo* e sua taxa de decomposição pode ser controlada pelo tipo e número de aminoácidos e pelo tipo e número de ácidos hidroxicarboxílicos e a seqüência compreendendo os aminoácidos e ácidos hidroxicarboxílicos. Apesar da antigenicidade de um poliaminoácido ser freqüentemente controversa, considera-se que um peptídeo tendo 5 ou menos aminoácidos raramente mostra antigenicidade. É possível realizar um desenho molecular de modo a assegurar que um depsipeptídeo não mostra antigenicidade. Os polidepsipeptídeos mostram propriedades físicas e químicas completamente diferentes de acordo com o tipo e comprimento da seqüência de aminoácidos e o tipo de ácidos hidroxicarboxílicos constituindo cada polidepsipeptídeo. Uma seqüência de tetradepsipeptídeo tendo 3 aminoácidos e um ácido hidroxicarboxílico difere completamente de uma seqüência de tridepsipeptídeo tendo dois aminoácidos e um ácido hidroxicarboxílico em solubilidade de solvente, a estabilidade de uma estrutura secundária e capacidade de formação de micela. Além disso, polidepsipeptídeos tendo propriedades diferentes podem ser sintetizados trocando-se o tipo de aminoácidos e o tipo de ácidos hidroxicarboxílicos.

Um polidepsipeptídeo tendo 3 a 5 aminoácidos e 1 a 3 ácidos hidroxicarboxílicos ligados a estes é particularmente preferido.

Número de aminoácidos, número de ácidos dicarboxílicos e número de repetições de depsi's

O número (n) de aminoácidos constituindo o poliaminoácido do segmento hidrofóbico do copolímero em bloco representado pela fórmula (1) é um inteiro de 1 a 20, preferivelmente de 1 a 10, mais preferivelmente de 1 a 6. O número (q) de aminoácidos constituindo o poliaminoácido na parte lateral ligada ao segmento hidrofílico do segmento hidrofóbico é um inteiro de 0 a 20, preferivelmente de 0 a 10, mais preferivelmente de 0 a 6. O número (m) de hidróxi ácidos constituindo o ácido poli-hidróxi carboxílico do segmento

hidrofóbico é um inteiro de 1 a 20, preferivelmente de 1 a 10, mais preferivelmente de 1 a 5. O número (p) de repetições da forma ligada de aminoácido – ácido hidroxicarboxílico é um inteiro de 1 a 20, preferivelmente de 1 a 10, mais preferivelmente de 1 a 5. O número (k) de grupos metileno e grupos metileno substituídos de ácido hidroxicarboxílico é um inteiro de 1 a 6.

Quando n, p ou q é um inteiro de 2 a 20, R_2 's podem ser iguais ou diferentes, quando m ou p é um inteiro de 2 a 20, R_3 's podem ser iguais ou diferentes, e quando r é 2 ou mais, R_4 's podem ser iguais ou diferentes.

10 R_1 , R_2 e R_3

O R_1 terminal do segmento hidrofóbico do copolímero em bloco representado pela fórmula (1) é um átomo de hidrogênio, grupo alquila, grupo alquila substituído ou grupo de proteção para grupo amino. Exemplos de grupo de proteção para grupo amino incluem grupo t-butoxicarbonila (Boc-), grupo benziloxycarbonila (Z-) e grupo 9-fluoroenilmetiloxycarbonila (Fmoc-). Ele não é particularmente limitado se for biocompatível, mas particularmente preferivelmente um grupo t-butoxicarbonila (Boc-).

R_2 denota a cadeia lateral de aminoácido natural ou cadeia lateral derivada (a ser referida como “grupo derivado” daqui por diante), isto é, a cadeia natural de aminoácido natural ou um de seus grupos derivados para unidade de aminoácido independentemente. Exemplos de derivado de aminoácido tendo um grupo derivado incluem 5-derivado de ácido glutâmico, 4-derivado de ácido aspártico e ϵ -derivado de lisina. Exemplos de 5-derivado de ácido glutâmico e 4-derivado de ácido aspártico incluem derivados tendo um grupo carboxila terminal na cadeia lateral protegida por um grupo de proteção, ésteres alquílicos como éster metílico e éster etílico, ésteres com o grupo hidroxila de uma droga, amidas com o grupo amino de uma droga, e formas ligadas de droga tendo um espaçador. Exemplos de derivado de lisina incluem derivados tendo um grupo amino terminal na cadeia lateral de lisina

protegida por um grupo de proteção, amidas com o grupo carboxila de uma droga, e formas ligadas de droga tendo um espaçador. Além dos derivados de droga, uma unidade de glutamato de 5-etila, unidade de aspartato de 4-etila e unidade de lisina tendo um grupo amino terminal protegido por um grupo benziloxicarbonila são preferivelmente usadas.

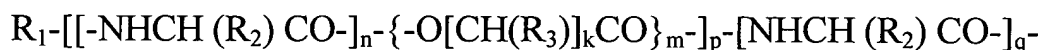
R_3 denota uma cadeia lateral de um ácido hidroxicarboxílico, isto é, um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo alquila substituído para cada ácido hidroxicarboxílico independentemente. O grupo alquila e o grupo alquila substituído representados por R_1 e R_3 são cada um preferivelmente um grupo alquila tendo 1 a 3 átomos de carbono ou um grupo alquila substituído por um substituinte. Exemplos de grupo alquila incluem grupo metila, grupo etila, grupo propila e grupo isopropila. Exemplos de substituinte incluem grupo metila, grupo etila e grupo propila.

Segmento Hidrofílico e R_4

O segmento hidrofílico de copolímero em bloco usado na presente invenção é composto de óxido de polialquilenos, mais especificamente polietileno glicol, copolímero em bloco de polietileno glicol/polipropileno glicol, ou polipropileno glicol. Polietileno glicol é mais preferido. Na fórmula (1), o número (r) de repetições de óxido de alquilenos é 2 a 870. Ele é preferivelmente 3 a 570, mais preferivelmente 3 a 250. R_4 é um átomo de hidrogênio ou grupo metila.

R_5

R_5 na fórmula (1) acima é um átomo de hidrogênio, grupo alquila, grupo alquila substituído, resíduo de ligando, resíduo de ligando tendo um grupo de copulação ou grupo representado pela fórmula



(R_1 , R_2 , R_3 , n, k, m, p e q são como definidos acima).

Exemplos de ligando incluem lecitina, anticorpo, fragmentos de anticorpo (como fragmento de Fab), linfocina, citocina, proteínas de

receptores (como CD4, CD8, CD44, CD71, etc.), ácido nucleico, antígeno, hormônio, fatores de adesão (como VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1, RGD, NGR, etc.), transferrina, ácido fólico, fatores de crescimento (como EGF, bFGF, VEGF, etc.) e os ligando-se especificamente a uma célula alvo
5 desejada.

O copolímero em bloco da presente invenção pode ser fabricado como a seguir, por exemplo.

(i) Um éster imida de aminoácido e ácido N-hidroxissuccínico tendo um grupo amino protegido são reagidos com grupos hidroxila em
10 ambos os terminos de óxido de polialquileno que é um segmento hidrofílico, usando dimetil aminopiridina como um catalisador para obter óxido de polialquileno em que um aminoácido tendo grupos amino protegidos em ambos os terminos é ligado a éster. Os grupos protegidos amino do resíduo de aminoácido em ambos os terminos são tratados com ácido clorídrico em
15 dioxano a ser removido. Por este tratamento, óxido de polialquileno do qual os grupos de proteção foram removidos e cujos ambos os terminais eram óxido de polialquileno diaminoacilado ou monoaminoacilado em que um dos aminoácidos em ambos os terminais foi eliminado e um grupo hidroxila foi regenerado é obtido.

Um éster imida de aminoácido e ácido N-hidroxissuccínico tendo um grupo amino protegido é reagido com o grupo amino de um aminoácido terminal para obter óxido de polialquileno ligado a dipeptídeo protegido. Um éster imida de um oligodepsipeptídeo e ácido N-hidroxissuccínico tendo um grupo aminoprotégido em um terminal e um
20 ácido hidroxicarboxílico no outro terminal é reagido com um grupo amino formado removendo o grupo de proteção. Quando a reação deste éster de oligodepsipeptídeo protegido pelo grupo amino é repetida, um copolímero em bloco tendo um segmento hidrofóbico de polidepsipeptídeo tendo uma sequência arbitrária de aminoácidos e uma sequência arbitrária de ácidos

hidroxicarboxílicos e um segmento hidrofílico de óxido de polialquileno é obtido.

(ii) Um halogeneto de ácido hidroxicarboxílico é obtido pela reação de halogênio e tionila halogenado sobre ácido hidroxicarboxílico, e um depsipeptídeo é obtido reagindo este com aminoácido ou poliaminoácido na presença de um álcali. Quando o aminoácido tem outros grupos funcionais além dos dois grupos funcionais que são um grupo amino e um grupo carboxila, é preferido ligar os outros grupos funcionais a um grupo de proteção durante a fabricação de um polidepsipeptídeo. Então, este derivado de aminoácido é aquecido na presença de um álcali para fechar o anel do derivado, tornando assim possível obter um depsipeptídeo cíclico. O depsipeptídeo cíclico e óxido de polialquileno, óxido de polialquileno monossustituído ou óxido de polialquileno tendo um grupo hidroxila protegido são reagidos uns com os outros na presença de um catalisador como octilato estanhoso para obter um copolímero em bloco tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquileno.

O segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico pode ser sintetizado pelo método descrito por JP-A 2004-269462 que foi depositado por um dos inventores da presente invenção. Isto é, o grupo carboxila do aminoácido tendo um grupo amino protegido é reagido com o grupo hidroxila de ácido hidroxicarboxílico tendo um grupo carboxila não protegido na presença de um catalisador de composto aminopiridina para sintetizar um didepsipeptídeo. O grupo carboxila do didepsipeptídeo obtido é trocado em um derivado de imida, o grupo amino protegido do didepsipeptídeo é desprotegido, e o grupo amino desprotegido do didepsipeptídeo é reagido com o grupo carboxila do aminoácido tendo um grupo amino protegido para sintetizar um oligodepsipeptídeo.

Uma reação para ligar o aminoácido protegido ou

oligodepsipeptídeo protegido a óxido de polialquileno pode ser realizada em um solvente apropriado que dissolve os mesmos, por exemplo, clorofórmio, dicloroetano, tetraidrofurano, acetonitrila ou acetato de etila. Após a reação, o produto é dissolvido em diclorometano ou clorofórmio e enxaguado com uma
5 solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio ou solução aquosa de ácido cítrico para remover o subproduto, o solvente é destilado, e éter é adicionado para precipitar o produto puro e isolar o mesmo. Se necessário, o éter é adicionado a uma solução de tetraidrofurano, acetonitrila ou acetato de etila do copolímero em bloco da presente invenção para re-precipitar o copolímero
10 em bloco por precipitação. Esta purificação por re-precipitação é efetiva para o copolímero em bloco compreendendo um polidepsipeptídeo como um segmento hidrofóbico. Em um polímero de polipeptídeo- óxido de polialquileno, uma ligação hidrogênio baseada na ligação amida do polipeptídeo é fortemente formada na molécula, entre as moléculas e entre a
15 molécula e o solvente, e é difícil de encontrar uma combinação de um solvente e um não solvente apropriado para re-precipitação.

Micela e particulado

O copolímero em bloco da presente invenção pode ser usado não somente para formar uma micela contendo uma droga, um particulado
20 contendo uma droga e um compósito contendo uma droga, mas também para fabricar uma vesícula como lipossoma. De acordo com a finalidade, a micela, particulado ou compósito pode estar contida em lipossoma.

O copolímero em bloco da presente invenção pode ser usado em combinação com uma droga. Como a droga pode ser usada um composto
25 fisiologicamente ativo como produto natural, produto sintético, produto semi-sintético, produto de fermentação, matéria biogênica ou produto de engenharia de gene. Compostos sintéticos fisiologicamente ativos, peptídeos, proteínas, hormônios, vitaminas, enzimas, co-enzimas, ácidos graxos, gorduras, genes e derivados dos mesmos também podem ser usados.

A droga pode ser insolúvel em água, dificilmente solúvel em água, solúvel em gordura ou solúvel em água. Exemplos de droga incluem drogas antiinflamatórias (por exemplo, drogas não esteróides como ácido mefenâmico, bufexamax e felbinac, e drogas à base de esteróides como dexametazona, prednissolona e beclometazona), desfervecentes (como acetaminofeno, alclofenac e bufexamac), drogas analgésicas (como aminopiridina, acetaminofen, morfina e buprenorfina), droga antiartríticas/anti-reumáticos (como auranofin, azatioprina e metotrexato), drogas antigota (como alopurinol, probenecid e sulfipirazona), reconstituintes cardíacos (como oxifedrina e teobromo), drogas antiangina (como alprenolol, diltiazem, dinitrato de isosorbeto e nifedipina), drogas de bloqueio beta-adrenérgico (como cloridrato de propranolol, atenolol e carvedilol), drogas antagonistas de cálcio (como nifedipina, nicardipina e diltiazem), drogas antiarrítmicas (como guinidina, verapamil e timolol), diuréticos (como furosemida e arbutina), anti-hipertensivos (como timolol, captopril, nicardipina e prazosina), drogas para melhorar os distúrbios da circulação periférica (como prostaglandinas), drogas antitrombogênicas (como argatoroban, ozagrel e ticlopidina), drogas anti-hiperlipêmicas (como drogas à base de estatina, drogas à base de fibrato, e probucol), drogas antiplaquetas (como protaciclina), drogas vasoconstritoras (como dopamina e norepinefrina), drogas para melhorar o metabolismo da circulação cerebral (como cloridrato de tiaprida e sulpirina), drogas anticâncer (como doxorubicina, actinomicina, metotrexato, citarabina, cisplatina, paclitaxel e tamoxifeno), drogas imunossupressoras (como azatioprina, hidrato de tacrolimus e ciclofosfamida), drogas antialérgicos (como azelastina e pentigetida), drogas anti-histamina (como clorfeniramina, clemastina e difenilhidramina), broncodilatadores (como albuterol, isoproterenol e brometo de ipratrópio), drogas antiasmáticas (como tulobuterol e clenbuterol), drogas antitussígenas (como fosfato de codeína e dextrometorfano), expectorantes (como ambroxol e carbocisteína), drogas antiúlcera (como cetraxato,

ranitidina e cimetidina), antidiarreicos (como ácido acetiltânico e difenoxin), antieméticos (como difenidol e escopolamina), antidiabéticos (como substâncias à base de biguanida, insulina, tolbutamida e clorpropamida), drogas hipnóticas/ sedativas (como nitrazepam, flurazepam e amobarbital),

5 drogas antiansiedade (como diazepam e oxazolam), drogas antipsicóticas (como haloperidol, perfenazina e clorpromazina), antidepressivos (como dimetazano, imipramina e sulpirida), drogas antiverigem (como dimenidrinato, cloridrato de difenidol e mesilato de betahistina), drogas antiepilepsia (como carbamazepina, fenobarbital, 5-hidroxitriptofano), drogas

10 relaxantes musculares (como cloreto de tubocurarina, baclofen e metocarbamol), drogas antiparkinsonismo (como amantadina e carbidopa), droga de efeito autonômico (como betanecol e neostigmina), antibióticos (como substâncias à base de aminoglicosídeos, substâncias à base de cefalosporina e substâncias à base de macrolídeos), drogas antibacterianas

15 (como substâncias à base de quinolona, substâncias à base de sulfonamida e substâncias à base de sulfona), drogas antifúngicas (como substâncias à base de alilamina, substâncias à base de imidazol incluindo substâncias à base de econazol e triazol incluindo fluconazol), antiviral (como aciclovir, citarabina e amantadina), antihelmínticos (como aminopirina, niclosamida e quinacrina),

20 drogas hormonais (como somatostatina, gonadotropina e LHRH), drogas evitando osteoporose e melhorando o metabolismo do osso (como vitamina D, calcitonina e bisfosfonato), drogas de vitaminas (como tocofenol e vitamina B12), hemostáticos (como ácido tranexâmico), drogas de enzima (como pronase, lisozima e serrapeptase), vacinas (como vacina de influenza e

25 vacina de cólera), anestésicos, produtos diagnósticos, drogas de contraste, drogas de teste.

A droga pode ser tanto hidrofóbico como hidrofílico. O copolímero em bloco da presente invenção pode formar uma micela. Ocorre um caso em que o segmento hidrofóbico existe no núcleo interno da micela e

o segmento hidrofílico existe no envoltório externo da micela. Inversamente, ocorre um caso em que o segmento hidrofílico do copolímero em bloco existe no núcleo interno da micela e o segmento hidrofóbico existe no envoltório externo da micela. Além disso, ocorre um caso em que ambos os segmentos existem em um veículo aleatoriamente e as micelas não tem uma estrutura de domínio. Prefere-se selecionar uma droga hidrofóbica quando o segmento hidrofóbico existe no núcleo interno da micela e selecionar uma droga hidrofílica quando o segmento hidrofílico existe no núcleo interno da micela. Quando ambos os segmentos existem no particulado aleatoriamente, podem ser selecionados tanto uma droga hidrofílica como hidrofóbica.

Exemplos de drogas hidrofóbicas incluem drogas antiinflamatórias não esteróides (como indometacina e naproxen), drogas antiinflamatórias esteróides (como dexametazona, valerato de dexametazona, palmitato de dexametazona, triamcinolona acetona, acetato de parametazona, acetato de halopredona, hidrocortisona, acetato de fludrocortisona, butilacetato de predonisolona, betametazona e valerato de betametazona), drogas anticâncer (como paclitaxel, camptotecina, epotosida, vinblastina, fluorouracila, metotrexo, tegafur, tegafur uracila, mitomicina C, cisplatina, carboquona, dacarbazina, mercaptopurina, actinomicina D, cloridrato de doxorrubicina e citrato de tamoxifen), analgésicos antipiréticos (como ibuprofen e buprenorfina), drogas antiasma (como azelatina, cetotifen e propionato de fluticasona), antidepressivos (como oxopertina e nefopam), drogas antigota (como allopurinol, clochicina, sulfinpirazona e probenecid), drogas do CNS (como aniracetam), anti-hipertensivos (como captopril, enalapril e cloridrato de manodipina), drogas antiplaquetas (como prostaglandinas), drogas anti-hiperlipêmicas (como clofibrato e gama orizanol), broncodilatadores (como teofilina, cloridrato de metoxifenamina e cloridrato de tulobuterol), drogas antialérgicas (como difumarato de emedastina, tranilast e terfenadina), drogas antienurese (como caproato de

gestorona), drogas antivirais (como aciclovir e ribavirina) e corantes fluorescentes (como corantes fluorescentes à base de pireno e corantes fluorescentes à base de rodamina).

Um polipeptídeo solúvel em água é usado como a droga hidrofílica. Exemplos de polipeptídeo solúvel em água incluem citocina, fatores hematopoiéticos, fatores de crescimento e enzimas. Dentre estes, citocina é preferida, como exemplificado por linfocina (como interferon α , interferon β , interferon γ , interleucinas (IL-2 a IL-12) e monocinas (interleucina-1, fatores de necrose de tumor (TNF)).

Além disso, drogas como hormônios de liberação de hormônio luteinizante e derivados ou análogos, insulina e derivados ou análogos, somatostatina e derivados ou análogos, hormônios de crescimento, hormônios de liberação de hormônio de crescimento, prolactina, eritropoietina, hormônios do córtex adrenal e derivados ou análogos, hormônios estimulantes de melanócitos, hormônios de liberação de hormônio da tireóide e derivados ou análogos, hormônios estimulantes da tireóide, hormônios luteinizantes, hormônios estimulantes de folículos, vasopressina e derivados, oxitocina, calcitonina e derivados ou análogos, glucagon, gastrina, secretina, pancreozimina, colecistocinina, angiotensina, lactogênio placentário humano, gonadotropina coriônica humana, encefalina e derivados ou análogos, endorfina, ciotorfina, tuftsina, timopoietina, timosina, fatores humorais tímicos, fatores tímicos de soro e derivados dos mesmos, fatores de indução de colônias (como CSF, GCS, GMCSF, MCSF, etc.), motilina, deirorfina, bombesina, neurotensina, caeruleína, bradicinina, fatores natriuréticos atriais, fatores de crescimento dos nervos, fatores de crescimento celular (como EGF, TGF- β , PDGF, FGF ácido, FGF básico, etc.), fatores neurotróficos (como NT-3, NT-4, CNTF, GDNF, BDNF, etc.), peptídeos tendo um efeito antagonístico de endotelina e análogos dos mesmos podem ser usados,

A droga usada na presente invenção pode estar como tal como

uma matéria de fato ou pode estar em uma forma farmacologicamente permissível. Quando a droga tem um grupo básico como um grupo amino, exemplos do sal da droga incluem sais compreendendo um ácido inorgânico (por exemplo, ácido clorídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico ou ácido bórico) e sais compreendendo um ácido orgânico (por exemplo, ácido carbônico, ácido bicarbônico, ácido succínico, ácido acético, ácido propiônico, ácido fumárico ou ácido trifluoroacético). Quando a droga tem um grupo ácido como grupo carboxila, exemplos do sal da droga incluem sais compreendendo uma base inorgânica (por exemplo, um metal alcalino como sódio ou potássio, ou um metal alcalino terroso como cálcio ou magnésio) e sais compreendendo uma base orgânica (por exemplo, uma amina orgânica como trietilamina ou um aminoácido básico como arginina). A droga pode formar um composto complexo de metal como complexo de cobre ou complexo de zinco.

Para preparar uma micela contendo a droga compreendendo o copolímero em bloco da presente invenção como um componente constituinte, métodos de agitação submersa de película fina, diluição submersa em solução e de diálise são empregados. Eles podem ser usados sozinhos ou em combinação.

(1) Método de agitação submersa de película fina

Pelo menos um tipo de copolímero em bloco tendo capacidade de formação de micela dentre os copolímeros em bloco da presente invenção e uma droga são dissolvidos em um solvente, a solução resultante é colocada em um frasco, e o solvente é removido para formar uma película fina. A água é adicionada à película fina e agitada para formar uma micela. O solvente usado aqui não é particularmente limitado se pode dissolver o copolímero em bloco e a droga. Exemplos de solvente incluem tetraidrofurano, dioxano, acetona, metil etil cetona, acetonitrila, dimetil sulfóxido, metanol, etanol, benzeno, tolueno, dimetil acetamida e dimetil formamida. Eles podem ser

usados sozinhos ou em combinação. Um outro solvente pode ser adicionado ao solvente acima como uma extensão de que o copolímero em bloco não é precipitado. Aditivos podem ser adicionados em uma fase de água. Os aditivos incluem um agente de controle de pH (por exemplo, tampão de fosfato, tampão de carbonato, tampão de acetato, ácido clorídrico diluído, 5 hidróxido de sódio, etc.), tensoativo aniônico, tensoativo não iônico, agente emulsificante como derivado de óleo de rícino polioxietileno, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, carboximetil celulose, lecitina, gelatina ou ácido hialurônico, e açúcar como manitol. A temperatura da preparação é preferivelmente cerca de 0 a cerca de 80°C, mais preferivelmente cerca de 5 a cerca de 50°C. Além disso, força de cisalhamento externa ou irradiação ultra-sônica pode ser aplicada no momento da agitação submersa, ou o solvente residual pode ser removido por um evaporador sob pressão reduzida de acordo com um método comumente 10 usado. Exemplos de aparelho para aplicar força de cisalhamento externa incluem um agitador de turbina e homogenizador.

(2) Método de diluição submersa de solução

Pelo menos um tipo de copolímero em bloco tendo capacidade de formar micela dentre os copolímeros em bloco da presente invenção e uma droga são dissolvidos em um solvente, a solução resultante é adicionada água 20 aos poucos, sob agitação, e o solvente é removido em água para formar uma micela de polímero. O solvente usado aqui não é particularmente limitado se for miscível com água. Exemplos de solvente incluem metanol, etanol, dimetil acetamida, dimetil formamida, dimetil sulfóxido, tetraidrofurano, dioxano, acetona, acetonitrila e soluções misturadas destes com água. Os 25 solventes podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais. Dentre estes, uma combinação de tetraidrofurano, acetona e água é preferida. Porque um solvente apropriado para o copolímero em bloco muda pela composição do polímero como uma matéria de fato, é preferido selecionar o

solvente de acordo com o polímero em uso. Os mesmos aditivos como os que são adicionados à fase de água no método de agitação submersa de película fina também podem ser adicionados a uma fase de água. A temperatura de preparação é preferivelmente cerca de 0 a cerca de 80°C, mais
5 preferivelmente cerca de 5 a cerca de 50°C. Além disso, força de cisalhamento externa ou irradiação ultra-sônica pode ser aplicada no momento da agitação submersa, ou o solvente residual pode ser removido por um evaporador sob pressão reduzida de acordo com um método comumente usado ou por um processo de areação. Exemplos de aparelhos para aplicar a
10 força de cisalhamento externa incluem um agitador de turbina e homogenizador.

(3) Método de diálise

Pelo menos um tipo de copolímero em bloco tendo capacidade de formação de micela dentre os copolímeros em bloco da presente invenção
15 e uma droga são dissolvidos em um solvente, a solução resultante é colocada em um tubo de diálise para ser dialisada em água, e o solvente removido para formar uma micela. O solvente usado aqui não é particularmente limitado se puder dissolver o copolímero em bloco e for miscível em água. Exemplos de solvente incluem metanol, etanol, dimetil acetamida, dimetil formamida,
20 dimetil sulfóxido, tetraidrofurano, dioxano, acetona e acetonitrila. Eles podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais. Um outro solvente pode ser adicionado ao solvente acima em tal extensão que o copolímero em bloco e a droga não sejam precipitados. A relação do copolímero em bloco para o solvente não é particularmente limitada. Uma membrana de diálise
25 tendo um tamanho de fracionamento de peso molecular apropriado pode ser selecionada de acordo com o peso molecular do copolímero em bloco em uso. Embora uma membrana celular seja freqüentemente usada, a presente invenção não está limitada à mesma. Os aditivos podem ser usados em uma solução de diálise. Os aditivos incluem um agente de controle de pH (por

exemplo, tampão de fosfato, tampão de carbonato, tampão de acetato, ácido clorídrico diluído, hidróxido de sódio, etc.), tensoativo aniônico, tensoativo não iônico, agente emulsificante como derivado de óleo de rícino de polietileno, polietileno glicol, polivinil pirrolidona, álcool polivinílico, carboximetil celulose, lecitina, gelatina ou ácido hialurônico, e açúcar como manitol. Embora o tempo de diálise seja geralmente cerca de 5 minutos a cerca de 24 horas cada vez, uma micela é preparada repetindo a operação de trocar o líquido de uma fase de água externa uma ou mais vezes. A temperatura da preparação é preferivelmente cerca de 0 a cerca de 80°C, mais preferivelmente cerca de 5 a cerca de 50°C. A micela preparada assim pode ser obtida em um estado transparente ou levemente turvo na membrana de diálise.

Na presente invenção, a constituição de uma micela que pode ser formada a partir do copolímero em bloco tendo segmentos hidrofóbicos e hidrofílicos pode ser trocada pelo método de preparação. Quando a micela é preparada em uma grande quantidade de uma solução aquosa após o copolímero em bloco ser dissolvido ou dispersado em um solvente orgânico, ela torna-se uma micela tipo O/W tendo um segmento hidrofóbico no núcleo interno e um segmento hidrofílico no envoltório externo. Quando a micela é preparada em uma grande quantidade a partir de um solvente orgânico após o copolímero em bloco ser dissolvido ou dispersado em uma solução aquosa, ela torna-se uma micela do tipo W/O tendo um segmento hidrofílico no núcleo interno e um segmento hidrofóbico no envoltório externo. Em geral, é obtida uma micela do tipo núcleo-envoltório tendo um segmento hidrofóbico no núcleo interno e um segmento hidrofílico no envoltório externo. Neste caso, é considerado que os segmentos hidrofóbicos dos copolímeros em bloco reúnem-se e aglomeram-se juntos em uma densidade elevada para formar um núcleo e que os segmentos hidrofílicos estendem-se para o exterior da superfície da partícula. Quando os terminais dos segmentos hidrofílicos são

protegidos ou modificados, a existência de aglomeração parcial de segmentos hidrofílicos é concebível. Estes métodos de preparação podem ser trocados de acordo com a finalidade. Por exemplo, para encapsular a droga, o método é determinado pelas propriedades físicas como solubilidade em água ou em um solvente orgânico e estabilidade da droga.

O diâmetro de partícula médio das micelas contendo a droga ou o aglomerado dos mesmos obtido pelo método acima é preferivelmente 1 a 1.000 nm, mais preferivelmente 5 a 500 nm, particularmente preferivelmente 5 a 300 nm quando são dispersadas em água. Os fatores para determinar os diâmetros de partícula destas são uma composição do copolímero em bloco e o método de preparação da partícula. Uma vez que o diâmetro de partícula pode ser trocado por ocasião do fim da aplicação, ele não está limitado à faixa acima. O diâmetro de partícula pode ser obtido por um processo conhecido, por exemplo, um método de medição de dispersão luminosa ou observação microscópica.

Em todos os métodos de preparação acima, após a formação de uma micela contendo droga, ela é secada por congelamento ou secada em vácuo enquanto é dispersada em água e pode ser armazenada como um pó seco. Um aditivo pode ser adicionado para suprimir a aglomeração durante a operação de secagem. Exemplos de aditivo incluem manitol, lactose, glicose, trealose, amidos, ácido hialurônico, sais de metal alcalino dos mesmos, polissacarídeos solúveis em água, polietileno glicol, proteínas como glicina, fibrina ou colágeno, cloreto de sódio, e sais inorgânicos como hidrogeno fosfato de sódio. A quantidade do aditivo não é particularmente limitada se a aglomeração puder ser suprimida quando a micela é re-dispersada.

O copolímero em bloco da presente invenção em que um ligando é ligado ao segmento hidrofílico tem capacidade de marcar o alvo *in vivo*. Uma vez que a micela polimérica baseada na presente invenção pode ser preparada em condições relativamente brandas, ela é apropriada para a

manutenção da atividade do ligando e a encapsulação da droga instável. Uma vez que o diâmetro de partícula pode ser controlado trocando-se apropriadamente os pesos moleculares do segmento hidrofóbico e do segmento hidrofílico, a permanência no sangue de uma preparação contendo a droga também pode ser controlada ajustando-se o diâmetro de partícula. O copolímero em bloco da presente invenção pode ser usado para a solubilização em água de um composto hidrofóbico como compreendido a partir do desempenho acima.

Uma vez que a micela polimérica é geralmente uma preparação tendo um segmento hidrofóbico como um núcleo, a droga a ser encapsulada é preferivelmente hidrofóbico. No entanto, mesmo um composto solúvel em água tendo uma porção hidrofóbica pode formar uma micela junto com um copolímero em bloco na porção hidrofóbica. Um composto da droga que pode reforçar a eficácia da droga dirigindo o mesmo a um órgão específico (como rim, fígado, pulmão, pâncreas, cérebro, etc.) ou a um órgão ou sítio afetado (como sítio com câncer ou inflamado) ou estendendo sua permanência no sangue é preferido.

O copolímero em bloco da presente invenção possibilita que a droga seja encapsulada no núcleo interno composto do segmento hidrofóbico da micela. O método para encapsular a droga da presente invenção possibilita a preparação de uma micela polimérica tendo a droga e o segmento hidrofóbico como o núcleo e o segmento hidrofílico sobre a superfície adicionando a droga a uma solução de polímero. Para aprisionar a droga eficientemente, um solvente apropriado pode ser adicionado. Por exemplo, é concebível que a droga seja encapsulada adicionando-se um solvente como clorofórmio ou diclorometano de modo a estabilizar um ambiente hidrofóbico no copolímero em bloco. Além disso, também é concebível que o copolímero em bloco seja usado para preparar uma micela polimérica e então a droga dissolvida em um solvente é adicionado à solução de micela polimérica para

impregnar a porção de núcleo da micela polimérica com a droga. Neste caso, a eficiência de impregnação pode ser aumentada trocando-se apropriadamente o pH da solução ou a concentração de sal. É ainda concebível que o copolímero em bloco seja usado para preparar uma micela polimérica e a droga é adicionada e amassada com a solução de micela polimérica para impregnar a porção de núcleo da micela polimérica com a droga. A droga hidrofóbica a ser encapsulada é a mesma como acima. Diferente da micela polimérica acima, uma micela polimérica tendo um segmento hidrofílico no núcleo e um segmento hidrofóbico no envoltório também é preferida e obtida encapsulando-se uma droga hidrofílica no núcleo da micela polimérica e mostrando propriedades de liberação prolongada e estabilidade da droga. A droga hidrofílica é a mesma como acima. Esta micela polimérica pode ser administrada como será descrito a seguir.

Para preparar um particulado contendo a droga compreendendo o copolímero em bloco da presente invenção como um componente constituinte, métodos de secagem submersa, de tratamento ultrassônico e de secagem por congelamento são empregados. Eles podem ser usados sozinhos ou em combinação.

(1) Método de secagem submersa

Pelo menos um tipo de copolímero em bloco tendo capacidade de formar particulado dentre os copolímeros em bloco da presente invenção e uma droga são dissolvidos em um solvente, a solução resultante é adicionada à água aos poucos sob agitação, e o solvente é removido ou difuso para formar um particulado. O solvente usado aqui não é particularmente limitado se ele dissolver o copolímero em bloco e a droga. Exemplos de solvente incluem metanol, etanol, benzeno, tolueno, dimetil acetamida, dimetil formamida, dimetil sulfóxido, tetraidrofurano, dioxano, acetona, acetonitrila e soluções misturadas destes e água. Eles podem ser usados sozinhos ou em combinação de dois ou mais. Os mesmos aditivos como os que são

adicionados à fase de água no método de agitação submersa de película fina também podem ser adicionados a uma fase de água. A quantidade de água para um solvente orgânico pode ser selecionada arbitrariamente. A temperatura da preparação é preferivelmente cerca de 80°C, mais preferivelmente cerca de 5 a cerca de 50°C. Além disso, força de cisalhamento externa pode ser aplicada no momento da secagem submersa, ou o solvente pode ser removido por aeração ou um evaporador sob pressão reduzida. Exemplos de aparelho para aplicar força de cisalhamento externa incluem um agitador de turbina e homogeneizador.

10 (2) Método de tratamento ultra-sônico

Pelo menos um tipo de copolímero em bloco tendo capacidade de formar particulados dos copolímeros em bloco da presente invenção e uma droga são dissolvidos em um solvente apropriado, e a solução resultante é dispersada em uma grande quantidade de água. A irradiação ultra-sônica é realizada em 1 W a cerca de 200 W, preferivelmente 1 W a cerca de 10 W durante preferivelmente 1 segundo a cerca de 24 horas, mais preferivelmente 1 minuto a cerca de 5 horas, embora estas condições não possam ser determinadas incondicionalmente e mudadas de acordo com a forma e produção do aparelho. A temperatura da preparação é cerca de 0 a cerca de 80°C, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 50°C. Este método é freqüentemente realizado em combinação com o método de secagem submersa acima.

O teor de copolímero em bloco no particulado da presente invenção é geralmente 10 a 100%/p, preferivelmente 3 a 100%/p com base no particulado. Quando a droga está contido no particulado da presente invenção, o teor da droga no particulado da presente invenção é determinado pela quantidade requerida para tratamento médico e não particularmente limitado. O particulado da presente invenção pode ser misturado com um dispersante (tensoativo como polissorbato 80 ou óleo de rícino 60 curável por

polioxietileno; polissacarídeo como carboximetilcelulose, alginato de sódio ou hialuronato de sódio; sulfato de protamina, polietileno glicol 400), agente de conservação (como paraoxibenzoato de metila ou paraoxibenzoato de propila), agente de tonicidade (como cloreto de sódio, manitol, sorbitol ou glicose), óleo e gordura (como óleo de gergelim ou óleo de milho), fosfatídeo (como lecitina), veículo como ácido láctico, amido de milho, manitol ou celulose), aglutinante (como lactose, goma arábica, metil celulose, carboximetil celulose ou dextrina), e desintegrante (como carboximetil celulose de cálcio).

10 Para preparar uma partícula compósita de droga compreendendo o copolímero em bloco da presente invenção como um componente constituinte, por exemplo, um método de amassamento submerso é empregado. Um compósito de droga pode ser fabricado adicionando uma droga a uma solução aquosa do copolímero em bloco e amassar os mesmos
15 juntos. Um compósito de um cristal de droga de nano-ordem e do copolímero em bloco pode ser formado realizando o amassamento eficientemente e o estado em suspensão da droga é mantido estavelmente.

 A micela, particulado ou compósito contendo uma droga da presente invenção podem ser formulados em várias formas adicionando-se
20 vários aditivos medicinais e administrados como uma preparação injetável ou implantável (por exemplo, administração intravenosa, subcutânea, intramuscular, intradérmica, intracavitária ou intersticial indireta), preparação transmucosal (como mucosa da cavidade oral, nasal, supositório, vaginal ou pulmonar), preparação transdérmica (como unguento, creme ou gel) ou
25 preparação oral (como comprimido, cápsula ou grânulo).

 Para formular uma preparação injetável ou implantável da micela ou particulado contendo uma droga da presente invenção, uma preparação aquosa ou suspensão aquosa da micela ou particulado contendo um tensoativo (como polissorbato ou óleo de rícino de polioxietileno glicol),

dispersante (como carboximetil celulose, alginato de sódio, polímero carboxivinílico, polietileno glicol ou hialuronato de sódio), agente de conservação (como paraoxibenzoato de metila ou paraoxibenzoato de propila), agente de tonicidade (como cloreto de sódio, manitol, sorbitol, glicose, prolina) e tampão (como fosfato de sódio ou hidrogeno fosfato de sódio), ou uma suspensão de óleo obtida dispersando a micela ou particulado junto com óleo vegetal como óleo de gergelim ou óleo vegetal pode ser preparada. A preparação aquosa e a suspensão aquosa podem ser secadas por congelamento para obter uma preparação secada por congelamento.

Para formular uma preparação asséptica da micela ou particulado contendo uma droga da presente invenção, um método compreendendo filtração asséptica e etapas de carregamento assépticas, um método empregando de esterilização gama, um método compreendendo adicionar um anti-séptico e um método compreendendo a esterilização de todas as etapas de fabricação são empregados, mas a presente invenção não está limitada aos mesmos.

A micela ou particulado contendo uma droga da presente invenção pode ser usado como um medicamento seguro para mamíferos. A dose aplicada de micela ou particulado contendo uma droga da presente invenção, que difere de acordo com o tipo e teor da droga como a droga principal, da forma de preparação, via de administração, doença alvo e animal alvo pode ser uma quantidade efetiva da droga. Um número de doses varia de uma ou várias por dia, uma por semana, uma de dois em dois meses, uma por mês ou uma de vários em vários meses, sendo apropriadamente selecionada de acordo com o tipo e teor da droga como a droga principal, a forma de preparação, via de administração, doença alvo ou animal alvo.

Como descrito acima, o copolímero em bloco da presente invenção pode formar uma micela, particulado ou compósito junto com um composto hidrofóbico. Uma micela do copolímero em bloco pode solubilizar

o composto hidrofóbico e possibilita a administração intravenosa do composto. O acúmulo em um sítio afetado de micela por um ligando é possível. Além disso, uma vez que o copolímero em bloco é biocompatível e tem propriedades de liberação prolongada, pode-se esperar a manutenção da eficácia da droga. Pode-se esperar que a micela melhore a absorção oral. Pode-se esperar que o particulado libere a droga durante um longo tempo como uma injeção hipodérmica, e o compósito torna possível preparar uma nanopartícula de uma droga dificilmente absorvível e pode-se esperar que melhore a absorção oral. O copolímero em bloco da presente invenção pode prover várias propriedades características como seletividade trocando-se o tipo e número de aminoácidos constituintes, o tipo e número de ácidos hidroxicarboxílicos, o esquema de seqüência ou o grupo modificador.

Exemplos

Os seguintes exemplos são apresentados para o fim de ainda ilustrar a presente invenção, mas de modo algum devem ser considerados como limitativos.

Exemplo de Referência 1

Síntese de aminoacil polietileno glicol

200 g (0,05 mol) de polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 4.000 (HO-PEG₄₀₀₀-OH) foram dissolvidos em 400 ml de acetonitrila. 55 g (0,15 mol) de éster t-butoxicarbonil-L-fenilalanina-N-hidroxissuccinimida (Boc-Phe-ONSu) e 2,65 g (0,015 mol) de 4-dimetilaminopiridina foram adicionados à solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante 2 dias. Após o término da reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em 600 ml de diclorometano e enxaguado com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução salina saturada. A solução foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada, e éter foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O

produto bruto obtido foi dissolvido em acetonitrila, a solução resultante foi filtrada com um filtro de membrana de 450 nm, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Éter foi adicionado ao resíduo para recrystalizar o mesmo. O espectro de RMN do produto recrystalizado mostrou que o mesmo
 5 era Boc-Phe-O-PEG₄₀₀₀-O-Phe-Boc em que Boc-Phe estava ligado a éster em ambos os terminais de HO-PEG₄₀₀₀-OH. O rendimento foi 215 g (94%). Quando 90 g (0,02 mol) de Boc-Phe-O-PEG₄₀₀₀-O-Phe-Boc foi tratado com HCl 4M em dioxano e o solvente destilado sob pressão reduzida, o resíduo sólido foi obtido. Éter foi adicionado a este resíduo e o cristal obtido filtrado.
 10 O espectro de RMN deste cristal mostrou que ele era H-Phe-O-PEG-OH. O rendimento deste cristal foi 77,8 g (93%).

Exemplo de referência 2

Introdução de t-butoxicarbonil-L-leucina em aminoacil polietileno glicol

38,9 g (0,01 mol) de cloridrato de polietileno glicol -l-fenil
 15 alaninato foram dissolvidos em 300 ml de um solvente misturado de acetonitrila (acn) e tetraidrofurano (thf) em uma relação em peso de 1:1, 1,15 ml (0,0105mol) de n-metilmorfolina (nmm) foram adicionados à solução resultante, e 4,92 g (0,015 mol) de éster de t-butoxicarbonil-l-leucina-n-hidroxissuccinimida (boc-leu-onsu) foram adicionados à solução e agitados
 20 em temperatura ambiente durante uma noite. após o término da reação, a solução foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em diclorometano, a solução resultante enxaguada com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio, uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e água e secada sobre sulfato de sódio anidro. a solução obtida foi
 25 concentrada sob pressão reduzida, e éter foi adicionado ao resíduo para recrystalizar o mesmo.

O Boc-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi dissolvido em THF e éter foi adicionado para recrystalizar o mesmo. O rendimento foi 41 g (94%).

Exemplo de referência 3

Síntese de éster de t-butoxicarbonil-L-leucil-L-leucil-L-alanil-L-lactato-N-hidroxissucinimida (Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu)

45 g (0,5 mol) de ácido L-láctico foram dissolvidos em 500 ml de THF, e 0,5 ml (0,5 mol) de piridina foi adicionado. 143 g (0,5 mol) de Boc-L-alanina-ONSu foram adicionados em temperatura ambiente com agitação, e 6,1 g (0,05 mol) de 4-dimetilaminopiridina foram ainda adicionados. Eles foram agitados em temperatura ambiente durante 1,5 dias, e o solvente destilado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em 500 ml de acetato de etila, e a solução resultante foi enxaguada com uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e água. A solução foi extraída com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio 3 vezes, e os extratos obtidos foram combinados juntos e tornados ácidos com ácido cítrico. A solução aquosa ácida foi extraída com 300 ml de acetato de etila três vezes. A solução de extrato combinada foi enxaguada com água e secada sobre sulfato de sódio anidro. Quando o solvente foi destilado sob pressão reduzida e hexano foi adicionado ao óleo obtido, o óleo cristalizou. Ele foi cristalizado com acetato de etila para obter ácido Boc-L-alanil-L-láctico puro (Boc-Ala-Lac-OH). O rendimento foi 91 g (7%). Este didepsipeptídeo foi extraído com ácido clorídrico 4M em dioxano para remover o grupo protetor Boc. O cloridrato de didepsipeptídeo foi dissolvido em 400 ml de THF, e 28 ml de piridina foram adicionados com agitação. 221 g (0,37 mol) de Boc-Leu-ONSu foram adicionados a esta solução, e 38,5 ml (0,35 mol) de NMM foram adicionados com agitação. Eles foram agitados em temperatura ambiente durante uma noite. Esta solução foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em 500 ml de acetato de etila. Esta solução foi tratada como descrito acima para obter 115 g (88%) de Boc-Leu-Ala-Lac-OH. O grupo Boc deste tridepsipeptídeo foi removido, e o produto obtido reagido com Boc-Leu-ONSu para obter 127 g (85%) de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-OH. Este tetradepsipeptídeo Boc foi dissolvido em 400 ml de THF, e 34,5 g (0,3

mol) de N-hidroxissuccinimida (HOSu) foram adicionados. A solução resultante foi resfriada a -10°C , e 55,4 g (0,27 mol) de diciclo-hexil carbodiimida foram adicionados, agitados a -10°C durante 3 horas e em temperatura ambiente durante uma noite. A solução foi diluída com 500 ml de acetato de etila, o cristal de diciclohexil uréia foi filtrado, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Hexano foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O produto cristalizado foi recristalizado com acetato de etila para obter 138 g (90%) de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu.

Exemplo 1

10 Fabricação de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

40 g (9,2 mmol) de Boc-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram tratados com ácido clorídrico 4M/ dioxano para remover o grupo protetor Boc. O cloridrato obtido foi dissolvido em ACN-THF (1:1), e 1 ml de NMM foi adicionado. 8,1 g (13,9 mmol) de éster de t-butoxicarbonil-L-leucil-L-leucil-L-alanil-L-lactato-N-hidroxissuccinimida (Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu), que é um éster ativo de tetradepsipeptídeo N-protetido, foram adicionados a esta solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante uma noite. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo dissolvido em diclorometano, enxaguado com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio, uma solução saturada de ácido cítrico e água, e secado sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e éter foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O cristal obtido foi recristalizado com THF-éter para obter 41,8 g (96%) de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH.

25 Exemplo 2

Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₂-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

Quando o grupo de proteção Boc de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 1 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-

Leu-Ala-Lac-Leu-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como no exemplo 1, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₂-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 92%.

Exemplo 3

5 Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

Quando o grupo protetor Boc de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₂-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 2 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como no
10 exemplo 1, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 92%.

A rotação óptica específica deste produto foi $[\alpha]_D^{25} = -13,1$ (c=1,0, CH₃CN) e o espectro de RMN [picos múltiplos de 0,84 ppm (42H) à base de dois CH₃'s de Leu; picos múltiplos de 1,2 a 1,7 ppm (48H) à base de
15 β-CH₃ de Ala e Lac, β-CH₂ de Leu, γCH e 3 CH₃'s de Boc; pico único de 3,5 ppm (360H) à base de CH₂ de PEG; picos múltiplos de 4,2 a 4,9 ppm (14H) à base de α-CH de aminoácido e ácido láctico; picos múltiplos de 7,2 ppm (5H) à base de hidrogênio de anel aromático de Phe; picos múltiplos de 7,6 a 8,5 ppm (11H) à base de NH da ligação amida] mostraram que isto foi Boc-[Leu-
20 Leu-Ala-Lac)₃-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH.

Exemplo 4

Fabricação de Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac)₄-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

Quando o grupo protetor Boc de Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac)₃-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 3 foi removido por um tratamento com
25 ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como no exemplo 1, Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac)₄-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 95%.

Exemplo 5

Fabricação de Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac]₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

Quando o grupo protetor Boc de Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac]₄-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 4 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-
 5 Leu-Ala-Lac-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como no exemplo 1, Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac]₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 95%.

A rotação óptica específica deste produto foi $[\alpha]_D^{25} = -13,7$ (c = 1,0, CH₃CN) e o espectro de RMN [picos múltiplos de 0,84 ppm (66H) à
 10 base de dois CH₃'s de Leu; picos múltiplos de 1,2 a 1,7 ppm (72H) à base de β-CH₃ de Ala e Lac, β-CH₂ de Leu, γCH e 3 CH₃'s de Boc; pico único de 3,5 ppm (360H) à base de CH₂ de PEG; picos múltiplos de 4,2 a 4,9 ppm (22H) à base de α-CH de aminoácido e ácido láctico; picos múltiplos de 7,2 ppm (5H) à base de hidrogênio de anel aromático de Phe; picos múltiplos de 7,6 a 8,5
 15 ppm (17H) à base de NH da ligação amida] mostraram que isto foi Boc-[Leu-Leu-Ala-Lac]₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH.

Exemplo 6

Fabricação de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₆₀₀-O-Phe-Leu-Lac-Ala-Leu-Leu-Boc

20 Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₆₀₀-O-Phe-Leu-Lac-Ala-Leu-Leu-Boc foi obtido em um rendimento de 96% usando polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 600 em lugar de polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 4.000 no exemplo de referência 1 e tratando o mesmo do mesmo modo como no exemplo de referência 2 e
 25 exemplo 1.

Exemplo 7

Fabricação de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₁₅₄₀-O-Phe-Leu-Lac-Ala-Leu-Leu-Boc

Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Phe-O-PEG₁₅₄₀-O-Phe-Leu-Lac-

Ala-Leu-Leu-Boc foi obtido em um rendimento de 95% usando polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 1.540 em lugar de polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 4.000 no exemplo de referência 1 e tratando o mesmo da mesma maneira como no exemplo de referência 2 e exemplo 1.

Exemplo 8

Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₆₀₀₀-OH

Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₆₀₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 95% usando polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 6.000 em lugar de polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 4.000 no exemplo de referência 1 e tratando o mesmo do mesmo modo como no exemplo de referência 2 e exemplos 1 a 5.

Exemplo 9

Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₂₀₀₀₀-OH

Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₂₀₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 97% usando polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 20.000 em lugar de polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 4.000 no exemplo de referência 1 e tratando o mesmo do mesmo modo como no exemplo de referência 2 e exemplos a 1 5.

Exemplo 10

Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OCH₃

200 g (0,05 mol) de monometóxi polietileno glicol tendo um peso molecular médio de 4,000 (HO-PEG₄₀₀₀-OCH₃) foram dissolvidos em 400 ml de acetonitrila, e 55 g (0,15 mol) de éster de t-butoxicarbonil-L-fenilalanina-N-hidroxissuccinimida (Boc-Phe-ONSu) e 2,65 g (0,015 mol) de 4-dimetilaminopiridina foram adicionados a esta solução e reagidos em temperatura ambiente durante 2 dias. Após o término da reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em 600 ml de diclorometano e enxaguado com uma solução aquosa a 105 de ácido cítrico,

uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução salina saturada. A solução foi secada sobre sulfato de sódio anidro e concentrada, e éter foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O produto bruto obtido foi dissolvido em acetonitrila, a solução resultante foi filtrada com um filtro de membrana de 450 nm, e o filtrado foi concentrado sob pressão reduzida. Éter foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O espectro de RMN deste cristal mostrou que este foi Boc-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OCH₃ em que Boc-Phe era éster ligado ao terminal de HO-PEG₄₀₀₀-OCH₃. O rendimento foi 200 g (94%). Quando 90 g (0,02 mol) de Boc-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OCH₃ foram tratados com HCl 4M e o solvente foi destilado sob pressão reduzida, o resíduo sólido foi obtido. Éter foi adicionado ao resíduo, e o cristal obtido foi filtrado. O espectro de RMN mostrou que este cristal foi HCl.H-Phe-O-PEG-OCH₃. O rendimento foi 77,8 g (93%). Este produto foi tratado do mesmo modo como no exemplo de referência 2 e exemplos 1 a 5 para obter Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OCH₃.

Exemplo 11

Fabricação de Boc-Leu-Leu-Ala-Hea-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

38,9 g (0,01 mol) de cloridrato de L-fenilalaninato de polietileno glicol sintetizado no exemplo de referência 1 foram dissolvidos em 300 ml de um solvente misturado de acetonitrila (ACN) e tetraidrofurano (THF) em uma relação em peso de 1:1, 1,15 (0,0105 mol) de NMM foram adicionados à solução resultante, e 4,3 g (0,015 mol) de éster t-butoxicarbonil-L-alanina-N-hidroxissuccinimida (Boc-Ala-ONSu) foram adicionados à solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante uma noite. Após o término da reação, a solução foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo foi dissolvido em diclorometano, e a solução foi enxaguada com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio, uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e água e secados sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida e éter foi

adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O Boc-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi dissolvido em THF, e éter foi adicionado ao produto acima para recrystalizar o mesmo. O rendimento foi 39 g (90%). 43,2 g (10 mmol) de Boc-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram tratados com ácido clorídrico 4M/

5 dioxano para remover o grupo protetor Boc. O cloridrato obtido foi dissolvido em ACN-THF (1:1) e 1 ml de NMM foi adicionado. 8,55 g (15 mmol) de éster de t-butoxicarbonil-L-leucil-L-leucil-L-alanil-L-glicolato-N-hidroxisuccinimida (Boc-Leu-Leu-Ala-Hea-ONSu), que é um éster ativo de tetradepsipeptídeo N-protetido, foram adicionados à solução resultante e

10 agitados em temperatura ambiente durante uma noite. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo foi dissolvido em diclorometano, enxaguado com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio, uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e água, e secado sobre sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão

15 reduzida e éter foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O cristal obtido foi recrystalizado com THF-éter para obter 42,1 (90%) de Boc-Leu-Leu-Ala-Hea-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH.

Exemplo 12

Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

20 Quando o grupo protetor Boc de Boc-Leu-Leu-Ala-Hea-Ala-Phe-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 11 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-Leu-Ala-Hea-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como acima, Boc-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de

25 89%.

Exemplo 13

Fabricação de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

Quando o grupo protetor Boc de Boc-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-

Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 12 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M- dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como acima.

- 5 Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 90%.

Exemplo 14

Fabricação de (Leu-Leu-Ala-Lac)₂-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

- 10 Quando o grupo de proteção Boc de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 13 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como acima, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₂-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 92%.

Exemplo 15

Fabricação de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

- 20 Quando o grupo protetor Boc de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₂-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH do exemplo 14 foi removido por um tratamento com ácido clorídrico 4M/ dioxano e o produto obtido foi reagido com Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-ONSu pela mesma operação, nas mesmas condições como acima, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foi obtido em um rendimento de 91%. A rotação óptica específica deste produto foi $[\alpha]_D^{25} = -11,2$ (c = 1,0, CH₃CN) e o espectro de RMN [picos múltiplos de 0,84 ppm (60H) à base de dois CH₃'s de Leu; picos múltiplos de 1,1 a 1,7 ppm (66H) à base de β-CH₃ de Ala e Lac, β-CH₂ de Leu, γCH e 3 CH₃'s de Boc; pico único de 3,5 ppm (360H) à base de CH₂ de PEG; picos múltiplos de 4,2 a 4,9 ppm (24H) à base de αCH de aminoácido,
- 25

ácido láctico e ácido glicólico; picos múltiplos de 7,2 ppm (5H) à base de hidrogênio de anel aromático de Phe; picos múltiplos de 7,6 a 8,5 ppm (17H) à base de NH da ligação amida) mostraram que isto foi Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH.

5 Exemplo 16

Fabricação de Boc-{Glu (OEt)-Ala-Ala-Lac}₄-Ala-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH

43 g (10 mmol) de HCl.H-Al-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH foram dissolvidos em THF, e 1,1 ml de NMM e 8,6 g (15 mmol) de Boc-Glu (OEt)-Ala-Ala-Lac-ONSu foram adicionados e agitados em temperatura ambiente durante uma noite. Eles foram tratados de acordo com um método comumente usado para obter 41,7 g (89%) de Boc-Glu (OEt)-Ala-Ala-Lac-Ala-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH. A reação deste éster ativo de tetradepsipeptídeo Boc foi repetida 3 vezes para prolongar o comprimento da cadeia de depsipeptídeo de modo a obter Boc-{Glu (OEt)-Ala-Ala-Lac}₄-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH no final.

Exemplo 17

Fabricação de Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

38,9 g (0,01 mol) de cloridrato de L-fenilalaninato de polietileno glicol foram dissolvidos em 300 ml de um solvente misturado de acetonitrila (ACN) e tetraidrofurano (THF) em uma relação em peso de 1:1, 1,15 ml (0,0105 mol) de N-metilmorfolina foram adicionados à solução resultante, e 10,4 g (0,015 mol) de éster de t-butoxicarbonil-L-fenilalanina-L-leucil-L-fenilalanil-L-lactato N-hidroxissuccinimida (Boc-Phe-Leu-Phe-Lac-ONSu) foram adicionados à solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante uma noite. Após o término da reação, a solução foi concentrada sob pressão reduzida, o resíduo dissolvido em diclorometano, e a solução enxaguada com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio, uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e água, e secada sob sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e éter

foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo.

O Boc-Phe-Leu-Phe-Lac-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH obtido foi dissolvido em THF, e éter foi adicionado para recrystalizar o mesmo. O rendimento foi 45,4 g (96%). 47,3 g (10 mmol) de Boc-Phe-Leu-Phe-Lac-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram tratados com ácido clorídrico 4M/ dioxano para remover o grupo protetor Boc. O cloridrato obtido foi dissolvido em ACN-THF (1:1), e 1,15 ml de NMM foram adicionados. 10,4 g de Boc-Phe-Leu-Phe-Lac-ONSu, que é um éster ativo de tetradepsipeptídeo N-protetido, foram adicionados à solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante uma noite. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e o resíduo dissolvido em diclorometano, enxaguado com uma solução aquosa a 10% de hidrogeno carbonato de sódio, uma solução aquosa saturada de ácido cítrico e água, e secado sob sulfato de sódio anidro. A solução foi concentrada sob pressão reduzida, e éter foi adicionado ao resíduo para cristalizar o mesmo. O cristal obtido foi recrystalizado com THF-éter para obter 42,1 (90%) de Boc-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH puro.

Este composto de depsipeptídeo-PEG foi tratado com HCl 4M/ dioxano para remover o grupo Boc, e o cloridrato obtido foi reagido com Boc-Phe-Lac-ONSu de acordo com um método comumente usado para obter 38,7 g (95%) de Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH. A rotação óptica específica deste produto foi $[\alpha]_D^{25} = -12,2$ (c = 1,0, CH₃CN), e o espectro de RMN [picos múltiplos de 0,84 ppm (12H) à base de dois CH₃'s de Leu; picos múltiplos de 1,2 a 1,7 ppm (24H) à base de β-CH₃ de Lac, βCH₂ de leu, γCH e 3 CH₃'s de Boc; pico único de 3,5 ppm (360H) à base de CH₂ de PEG; picos múltiplos de 4,2 a 4,9 ppm (11H) à base de α-CH de aminoácido e ácido láctico; picos múltiplos de 7,2 ppm (30H) à base de hidrogênio de anel aromático de Phe; picos múltiplos de 7,6 a 5 ppm (8H) à base de NH da ligação amida) mostraram que este foi Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH.

Exemplo 18

Fabricação da micela

300 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e 15 mg de palmitato de dexametasona (DMP) foram colocados em um frasco com formato de berinjela, de 100 ml, para serem dissolvidos em 20 ml de acetonitrila. O solvente foi destilado da solução a 50°C sob pressão reduzida. 100 ml de água foram adicionados ao resíduo semelhante a película obtido, e o frasco foi agitado com as mãos para dissolver o resíduo em água. Embora DMP fosse insolúvel em água, o resíduo semelhante a película foi completamente dissolvido em água, a matéria insolúvel não separou no todo, e foi indicado que ela foi introduzida em uma micela. Isto mostrou que o copolímero em bloco pode solubilizar um composto hidrofóbico dificilmente solúvel.

Exemplo 19

15 Fabricação da micela e diâmetro de partícula da micela

200 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH e 60 mg de DMP foram dissolvidos em acetonitrila e tratados de acordo com um método comumente usado, e 100 ml de solução salina fisiológica foram adicionados. Uma vez que a solução tornou-se levemente turva, ela foi filtrada com um filtro de membrana. 14 mg da matéria insolúvel permaneceram no filtro. Assim, uma micela contendo 46 mg de DMP em 100 ml de uma solução aquosa de solução salina fisiológica pode ser preparada. O diâmetro desta micela foi 102,5 nm.

Exemplo 20

25 Fabricação da micela

300 mg g de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH e 10,5 mg de aciclovir (AV) foram dissolvidos em acetonitrila. A solução foi concentrada sob pressão reduzida a 50°C, e 3 ml de água foram adicionados ao resíduo. O resíduo formou uma micela e dissolveu

facilmente.

Exemplo 21

Fabricação da micela

300 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH e
 5 10,5 mg de aciclovir foram dissolvidos em acetonitrila. A solução foi concentrada sob pressão reduzida a 50°C, e 3 ml de água foram adicionados ao resíduo. O resíduo formou uma micela e dissolveu facilmente.

Exemplo 22

Evidência de formação da micela

10 Uma micela composta da mesma quantidade como no exemplo 18 de Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e a mesma quantidade como no exemplo 18 de DMP foi preparada do mesmo modo como no exemplo 18 e resfriada por congelamento. A amostra secada por congelamento foi medida em D₂O e dimetilsulfóxido-d₆ (DMSO-d₆) por
 15 RMN de próton 500 MHz. No espectro obtido medindo o solvente D₂O, somente um pico derivado do próton de metileno de óxido de polietileno e um pico de próton derivado de água existente no sistema foram observados em 3,8 ppm e 5,0 ppm, respectivamente. No espectro da mesma amostra medida em DMSO-d₆, todos os picos de próton derivados de Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-
 20 Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e DMP foram observados. Este fato é considerado como a seguir. Quando a amostra secada por congelamento foi re-dissolvida em D₂O, ela dissolveu enquanto mantendo uma micela, somente o próton de metileno de óxido de polietileno existente externo à micela foi observado e um segmento de depsipectídeo e DMP que existiam internos à
 25 micela não foram observados no espectro de RMN medido usando uma onda de rádio tendo energia fraca enquanto quando a mesma amostra secada por congelamento foi dissolvida em DMSO-d₆ a micela foi destruída, Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e DMP formaram um solução de DMSO em estados moleculares, e todos os prótons foram observados por

RMN. Assim, pode ser afirmado que o espectro de RMN mostrou a formação de uma micela composta de Boc-Phe-Lac-(Phe-Leu-Phe-Lac)₂-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e DMP.

Exemplo 23

- 5 Evidência de falta de aglomeração e falta de destruição da micela por secagem por congelamento

500 mg de Boc-(Leu-Leu-Ara-Lac)₃(Leu-Leu-Ara-Hea)₂-Ara-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH e 100 mg de DMP foram dissolvidos em acetonitrila, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. 50 ml de água foram adicionados
10 ao resíduo e bem agitados. A solução resultante foi deixada permanecer durante uma noite, e a matéria insolúvel foi filtrada com um filtro de membrana de 450 nm. O peso da matéria insolúvel foi 24 mg. O filtrado foi dividido em dois, 250 mg (amostra 1) de PEG₄₀₀₀ foram adicionados a um dos mesmos, 125 mg (amostra 2) de PEG₄₀₀₀ foram adicionados ao outro, e ambas
15 as amostras foram secadas por congelamento. Os rendimentos das amostras foram 477 mg e 413 mg. Quando 26,6 mg da amostra 1 foram coletados e 1 ml de solução salina fisiológica foi adicionado à amostra 1 e levemente agitada com as mãos, uma solução homogênea transparente foi obtida em 15 segundos. Por outro lado, quando 20,0 mg da amostra 2 foram coletados e o
20 mesmo tratamento foi realizado, após a solução resultante ser levemente agitada, ela tornou-se uma solução homogênea em 45 segundos. Os produtos secados por congelamento dissolveram em solução salina fisiológica muito rapidamente para prover soluções homogêneas transparentes. Os diâmetros de partícula das amostras foram 105,5 e 101,6 nm.

25 Exemplo 24

Capacidade de liberação da droga encapsulada na micela

Uma solução de micela composta de 100 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₃-(Leu-Leu-Ala-Hea)₂-Ala-Phe-OPEG₄₀₀₀-OH e 5 mg de DMP foi preparada e dialisada com um tubo de celulose de diálise tendo um corte

de peso molecular de cerca de 14.000 e um diâmetro de abertura de cerca de 5 nm para medir o DMP liberado por um espectrofotômetro de ultravioleta. 14% de DMP foram liberados após 24 horas e 33% de DMP foram liberados após 48 horas.

5 Exemplo 25

Capacidade de liberação da droga encapsulado na micela

Uma solução de micela composta de 100 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e 5 mg de DMP foi preparada e dialisada com um tubo de celulose de diálise tendo um corte de peso molecular de cerca de 14.000 e um diâmetro de abertura de cerca de 5 nm para medir o DMP liberado por um espectrofotômetro de ultravioleta. 2% de DMP foram liberados após 24 horas e 4% de DMP foram liberados após 48 horas.

Exemplo 26

15 Capacidade de liberação da droga encapsulado na micela

Uma solução de micela composta de 100 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e 10 mg de DMP foi preparada e dialisada com um tubo de celulose de diálise tendo um corte de peso molecular de cerca de 14.000 e um diâmetro de abertura de cerca de 5 nm para medir o DMP liberado por um espectrofotômetro de ultravioleta. 24% de DMP foram liberados após 24 horas.

Exemplo 27

Capacidade de liberação da droga encapsulado na micela

25 Uma solução de micela composta de 100 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e 5 mg de dexametasona foi preparada e dialisada com um tubo de celulose de diálise tendo um corte de peso molecular de cerca de 14.000 e um diâmetro de abertura de cerca de 5 nm para medir o DMP liberado por um espectrofotômetro de ultravioleta. 57% de DMP foram liberados após 10 horas e somente 3% de DMP foram

liberados 10 após isso. Entende-se deste fato que a compatibilidade entre a droga e o copolímero em bloco da presente invenção difere grandemente para cada droga e que a formação de uma micela pode ser controlada construindo a estrutura polimérica do segmento hidrofóbico na micela para cada droga de modo que ela tornou-se compatível com as propriedades físicas da droga. Entende-se também que a capacidade de liberação da droga encapsulado na micela pode ser controlada pela estrutura do copolímero em bloco da presente invenção e a quantidade de droga a ser encapsulada.

Exemplo 28

10 Síntese do condensado de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e ácido fólico

4,4 g (0,01 mol) de ácido fólico foram dissolvidos em 100 ml de ácido acético, 1,2 g (0,01 mol) de cloreto de tionila foram adicionados em gotas à solução resultante a 0°C, e a solução obtida foi adicionada em gotas a 15 300 ml de uma solução de THF contendo (0,005 mol) de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e 4 ml de piridina e reagida em temperatura ambiente durante 3 horas. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, dissolvida em acetato de etila, enxaguada com água e uma solução aquosa de hidrogeno carbonato de sódio e secada sobre sulfato de sódio 20 anidro. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, e éter foi adicionado à solução para precipitar o produto formado. O produto foi reprecipitado de THF para obter um condensado purificado de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e ácido fólico.

Exemplo 29

25 Fabricação do particulado

200 mg de Boc-Leu-Leu-Ala-Lac-Leu-Leu-Lys (Z)-Lac-Leu-Lac-Phe-O-PEG₆₀₀-O-Phe-Lac-Leu-Lac-Lys (Z)-Leu-Leu-Lac-Ala-Leu-Leu-Boc e 10 mg de palmitato de dexametasona foram dissolvidos em 2 ml de acetonitrila-THF (1:1) e agitados com um agitador em uma velocidade

elevada, e água foi adicionada gradualmente para preparar 100 ml de uma solução. A solução obtida foi agitada durante 30 minutos. A solução tornou-se turva, e um particulado contendo a droga foi preparada.

Exemplo 30

5 Fabricação do compósito

10 10 mg de palmitato de dexametasona foram colocados em um almofariz, 1 ml de uma solução aquosa obtida dissolvendo 100 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Ala-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH em 15 ml de água e submetendo a solução resultante a um tratamento ultra-sônico foi adicionado e amassado com o palmitato de dexametasona por um pilão durante 1 minuto, deste modo cristais de palmitato e dexametasona foram uniformemente dispersados em estado de micro-cristal, e a suspensão obtida foi totalmente estável em temperatura ambiente. Quando 10 mg de palmitato de dexametasona foram colocados em um almofariz de ágata e 1 ml de água foi adicionado e amassado com o palmitato de dexametasona por um pilão de ágata, o palmitato de dexametasona não tinha nenhuma afinidade para água, permaneceu como uma grande massa e não dispersou. Entende-se deste fato que o copolímero em bloco da presente invenção pode formar um compósito estável com micro-cristais da droga.

20 Exemplo 31

Manutenção do efeito farmacológico

25 Uma solução de injeção (solução salina fisiológica) contendo uma micela composta de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH obtido do mesmo modo como no exemplo 18 e palmitato de dexametasona foi preparada e injetada em ratos SD do sexo masculino (5 semanas de idade, n = 3 a 5), intravenosamente, para assegurar que a dose de dexametasona tornou-se 0,5 mg/kg. 7 dias após a administração da droga, 0,1 ml de uma solução de carragenano a 3% foi injetado nas patas direitos dos ratos subcutaneamente para medir um aumento no volume de cada pata por edema após 4 horas.

Como comparação, as mesmas doses como acima de uma solução de injeção de micro-esfera de lipídio de palmitato de dexametasona (Rimetasona (marca registrada) de Mitsubishi Pharma Corporation), uma solução de injeção de dexametasona fosfato de sódio (Decadron (marca registrada) de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) e solução salina não contendo droga foram administradas em vez da micela acima para medir o volume de cada pata no mesmo programa de tempo. O volume da pata aumentou em $19,9 \pm 7,7\%$ no caso de solução salina fisiológica contendo nenhuma droga e $15,4 \pm 3,5\%$ no caso de Rimetasona. No entanto, ele aumentou em $1,46 \pm 1,46\%$ no caso da micela acima e um efeito antiinflamatório ($P < 0,01$) significativo foi observado quando comparado com solução salina fisiológica e Rimetasona. Na experiência usando a solução de injeção de dexametasona fosfato de sódio (Decadron (marca registrada) de Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.), o efeito antiinflamatório mais forte foi observado após 24 horas e um aumento no volume da pata foi significativamente suprimido, mas seu efeito foi perdido no 3º dia ou mais tarde. A manutenção do efeito farmacológico da micela da presente invenção tornou-se evidente.

Exemplo 32

Fabricação da micela

6 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e 0,12 mg de prostaglandina I₂ (PGI₂) foram colocados em um frasco com formato de berinjela, de 100 ml, e dissolvidos em 30 ml de acetonitrila-THF-etanol (5:5:1). O solvente foi destilado desta solução sob pressão reduzida. 30 ml de água destilada foram adicionados à película obtido para dissolver o mesmo em água. A película dissolveu em água completamente. Então, o espectro de UV desta solução foi medido. Mesmo após 3 dias, o espectro de UV tendo um máximo de absorção em 195 nm não mudou. 3 mg de PEG4000 foram adicionados a esta solução aquosa e secados por congelamento. Mesmo após o produto secado por congelamento ser mantido em temperatura

ambiente durante 24 horas, seu espectro de UV não mudou.

Exemplo 33

Fabricação da micela

50 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e
5 5,0 mg de sódio beraprost, que é prostaciclina, foram colocados em um frasco com formato de berinjela, de 100 ml, e dissolvidos em 30 ml de acetonitrila-THF-etanol (5:5:1). O solvente foi destilado desta solução sob pressão reduzida, 1 ml de um tampão de ácido acético (0,1 M) tendo um pH de 4,5 foi adicionado ao sólido obtido para dissolver o mesmo aplicando ondas ultra-
10 sônicas. Embora um precipitado tenha sido produzido neste pH com sódio beraprost sozinho, o sólido dissolveu no tampão nesta pH completamente, o que indicou que ele foi introduzido em uma micela.

Exemplo 34

Fabricação da micela

15 2,2 mg de paclitaxel e 55 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram dissolvidos em 10 ml de acetonitrila, e o solvente foi destilado sob pressão reduzida.

Uma película transparente permanecendo em uma parede de vidro foi dissolvida em 30 ml de água a 40°C. Embora o paclitaxel seja
20 insolúvel em água, a película dissolveu em água completamente e a matéria insolúvel não separou no todo, o que indicou que ele foi introduzido em uma micela. A solução homogênea transparente foi filtrada com um filtro de membrana, e 25 mg de PEG4000 foram adicionados ao filtrado para secar por congelamento o mesmo. A amostra secada por congelamento foi medida em
25 D₂O e dimetil sulfóxido-d₆ (DMSO-d₆) por RMN de próton em 50 MHz. No espectro obtido medindo no solvente D₂O, somente um pico derivado do próton de metileno de óxido de polietileno e um pico de próton derivado de água existente no sistema foram observados em 3,8 ppm e 5,0 ppm, respectivamente. No espectro da mesma amostra em DMSO-d₆, todos os

picos de próton derivados de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e paclitaxel foram observados. Estes fatos são considerados como a seguir. Quando a amostra secada por congelamento foi re-dissolvida em D₂O, ela dissolveu enquanto mantendo uma micela, somente o próton de metileno de óxido de polietileno existente externo à micela foi observado e um segmento de depsipeptídeo e paclitaxel que existiam internos à micela não foram observados no espectro de RMN medido usando uma onda de rádio tendo energia de pico, enquanto quando a mesma amostra secada por congelamento foi dissolvida em DMSO-d₆, a micela foi destruída, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e paclitaxel formaram uma solução de DMSO em estados moleculares, e todos os prótons foram observados por RMN. Assim, pode ser afirmado que o espectro de RMN mostrou que uma micela composta de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e paclitaxel foi formada.

Exemplo 35

Fabricação da micela

20 mg de metotrexato e 200 mg de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram dissolvidos em 30 ml de THF-metanol (1:1), e o solvente foi destilado sob pressão reduzida. 50 ml de água foram adicionados à película transparente restante para dissolver a mesma. Embora metotrexato seja quase insolúvel em água, a película dissolveu completamente em água e a matéria insolúvel não separou no todo, o que indicou que ela foi introduzida em uma micela. A solução homogênea transparente foi filtrada com um filtro de membrana, e 100 mg de PEG4000 foram adicionados ao filtrado para secar o mesmo por congelamento. A amostra secada por congelamento foi medida em D₂O e dimetil sulfóxido-d₆ (DMSO-d₆) em RMN de próton em 500 MHz. No espectro obtido medindo no solvente D₂O, somente um pico derivado do próton de metileno de óxido de polietileno e um pico de próton derivado de água existente no sistema foram observados em

3m8 ppm e 5,0 ppm, respectivamente. No espectro da mesma amostra medido em DMSO-d₆, todos os picos de próton derivados de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e metotrexato foram observados. Assim, pode ser afirmado que este espectro de RMN mostrou que uma micela composta de

5 Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH e metotrexato foi formado.

Exemplo 36

Síntese de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-D-Ala-O-PEG₄₀₀₀-OH

20 g (5 mmol) de HO-PEG₄₀₀₀-OH foram dissolvidos em 300 ml de tetraidrofurano (THF), e 4,3 g (15 mmol) de t-butoxicarbonil-D-alanina-D-hidroxissuccinato (Boc-D-Ala-ONSu) e 0,19 g (1,5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram adicionados à solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante 3 dias. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, o óleo obtido foi dissolvido em 400 ml de diclorometano, e a solução resultante foi enxaguada com uma solução aquosa a 10% de ácido

10 cítrico, uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução salina saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro. Quando a solução foi concentrada sob pressão reduzida e éter foi adicionado ao óleo obtido, ela cristalizou. O cristal foi dissolvido em THF quente, e éter foi adicionado para recrystalizar o mesmo. O rendimento foi 20 g (92%). Quando

15 20 g (4,6 mmol) de Boc-D-Ala-O-PEG₄₀₀₀-O-Ala-Boc foram tratados com HCl 4 M em dioxano e o solvente foi destilado sob pressão reduzida, o resíduo sólido foi obtido. Éter foi adicionado ao resíduo, e o cristal obtido foi filtrado. O espectro de RMN mostrou que este cristal era HCl.H-D-Ala-O-PEG-OH. O rendimento foi 17,6 g (93%). O cristal obtido foi tratado do

20 mesmo modo como no exemplo de referência 2 e exemplos 1 a 4 para sintetizar Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-D-Ala-O-PEG₄₀₀₀-OH.

25

Exemplo 37

Síntese de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Lyz (Z)-O-PEG₄₀₀₀-OH

20 g (5 mmol) de HO-PEG₄₀₀₀-OH foram dissolvidos em 300

ml de tetraidrofurano (THF), e 7,2 g (15 mmol) de N-hidroxissuccinato de t-butoxicarbonil-benziloxicarbonil-L-lisina (Boc-Lys (Z) –ONSu) e 0,19 g (1,5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foram adicionados à solução resultante e agitados em temperatura ambiente durante 3 dias. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, o óleo obtido dissolvido em 400 ml de diclorometano, e a solução resultante foi enxaguada com uma solução aquosa a 10% de ácido cítrico, uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução salina saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro. Quando a solução foi concentrada sob pressão reduzida e éter foi adicionado ao óleo obtido, ela cristalizou. O cristal foi dissolvido em THF quente, e éter foi adicionado para recrystalizar o mesmo. O rendimento foi 21 g (89%). Quando 18,9 g (4 mmol) de Boc-Lys (Z)-O-PEG₄₀₀₀-O-Lys (Z)-Boc foram tratados com HCl 4M em dioxano e o solvente foi destilado sob pressão reduzida, o resíduo sólido foi obtido. Éter foi adicionado ao resíduo, e o cristal obtido foi filtrado. O espectro de RMN mostrou que este cristal foi HCl.H-Lys (Z)-O-PEG-OH. O rendimento foi 16,5 g (96%). O cristal obtido foi tratado do mesmo modo como no exemplo de referência 2 e exemplos 1 a 4 para sintetizar Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Lys (Z)-O-PEG₄₀₀₀-OH.

Exemplo 38

20 Síntese de (Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Asp (OEt)-O-PEG₄₀₀₀-OH

20 mg (5 mmol) de HO-PEG₄₀₀₀-OH foram dissolvidos em 300 ml de tetraidrofurano (THF), e 5,4 g (15 mmol) de N-hidroxissuccinato de t-butoxicarbonil-etil-L-aspartato (Boc-Asp- (OEt)-ONSu) e 0,19 g (1,5 mmol) de 4-dimetilaminopiridina foi adicionado à solução resultante e agitado em temperatura ambiente durante 3 dias. A solução obtida foi concentrada sob pressão reduzida, o óleo obtido foi dissolvido em 400 ml de diclorometano, e a solução resultante foi enxaguada com uma solução a 10% de ácido cítrico, uma solução aquosa saturada de hidrogeno carbonato de sódio e solução salina saturada e secada sobre sulfato de sódio anidro.

Quando a solução foi concentrada sob pressão reduzida e éter foi adicionado ao óleo obtido, ela cristalizou. O cristal foi dissolvido em THF, e éter foi adicionado para recrystalizar o mesmo. O rendimento foi 19 g (85%). Quando 18 g (4,01 mmol) de Boc-Asp (OEt)-O-PEG₄₀₀₀-O-Asp (OEt)-Boc foram tratados com HCl 4M em dioxano e o solvente foi destilado sob pressão reduzida, o resíduo sólido foi obtido. Éter foi adicionado ao resíduo, e o cristal obtido foi filtrado. O espectro de RMN mostrou que este cristal era HCl. H-Asp (OEt)-O-PEG-OH. O rendimento foi 15,1 g (90%). O cristal obtido foi tratado do mesmo modo como no exemplo de referência 2 e exemplos 1 a 4 para sintetizar Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Asp (OEt)-O-PEG₄₀₀₀-OH.

Exemplo 39

Teste de toxicidade pela administração intravenosa de dose única de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH em porquinhos-da-índia.

Porquinhos-da-índia do sexo masculino, Hartley, que tinham 10 semanas de idade e pesavam 338 a 490 g foram usados. Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH (dose aplicada de 20 mg/kg) como uma substância de teste, HO-PEG₄₀₀₀-OH (dose aplicada de 10 mg/kg) como um controle e solução salina fisiológica como um controle negativo foram usados. Estas substâncias foram dissolvidas em solução salina fisiológica em uma concentração predeterminada, submetidas a um tratamento ultra-sônico e esterilizadas por filtração com um filtro de membrana de 0,22 µm. A solução salina fisiológica também foi esterilizada por filtração com um filtro de membrana de 0,22 µm. Solução salina fisiológica, HO-PEG₄₀₀₀-OH e Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram administrados nas veias das patas frontais de um grupo de 5 porquinhos-da-índia em uma dose de 1 ml/kg, durante 1 minutos, e observados durante 24 horas. 1 mês após isto, os pesos dos porquinhos-da-índia foram medidos e as condições gerais dos porquinhos-da-índia foram observados uma vez por semana. Como um

resultado, nenhum porquinho-da-índia morreu. Qualquer anormalidade especial nas condições gerais não foi vista nos porquinhos-da-índia. Nenhuma mudança apreciável nos pesos foi observada. Entende-se disto que toxicidade pela administração intravenosa de dose única de Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH nos porquinhos-da-índia não foi observada.

Exemplo 40

Teste sobre a reação de anafilaxia sistêmica ativa (ASA) usando porquinhos-da-índia administrados com Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH

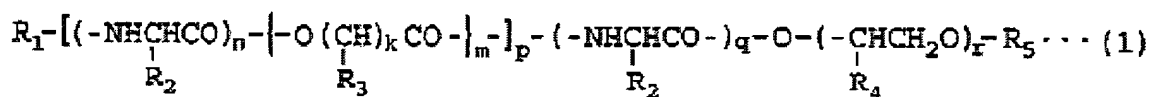
- 10 Porquinhos-da-índia Hartley que tinham 7 semanas de idade e pesavam 380 a 510 g foram usados. Para sensibilização dos animais, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH (dose aplicada de 10 mg/kg) como uma substância de teste, albumina ovo (dose aplicada de 10 mg/kg) como um controle positivo e solução salina fisiológica como um controle
- 15 negativo foram usados. Estas substâncias foram dissolvidas em solução salina fisiológica em uma concentração predeterminada, e a mesma quantidade de FCA (adjuvante completo de Freund) ou FI (adjuvante incompleto de Freund) foi adicionada para preparar uma emulsão w/o. A emulsão de FCA foi primeiramente administrada e então a emulsão de FIA foi administrada sob a
- 20 pele da parte detrás da pata de cada porquinho-da-índia em uma dose de 2,5 ml/kg na segunda e terceira semanas para sensibilização. Para uma reação de indução, Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH (dose aplicada de 4,0 mg/kg) como uma substância de teste, albumina ovo (dose aplicada de 0,4 mg/kg) como um controle positivo e solução salina fisiológica como um
- 25 controle negativo foram usados. Estas substâncias foram dissolvidas em solução salina fisiológica em uma concentração predeterminada. A solução resultante foi administrada nas veias das patas frontais ou patas traseiras dos porquinhos-da-índia em uma dose de 1,0 ml/kg na quinta semana para indução e observados durante 4 horas. Durante 1 mês após isto, os pesos dos

porquinhos-da-índia foram medidos e as condições gerais dos porquinhos-da-índia foram observadas durante uma semana. Como para o número de animais, 4 porquinhos-da-índia foram administrados com Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH, 3 porquinhos-da-índia foram administrados com albumina ovo, e 3 porquinhos-da-índia foram administrados com solução salina fisiológica. Como um resultado, os porquinhos-da-índia administrados com Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH não mostraram uma reação de anafilaxia. Qualquer anormalidade especial não foi observada nas condições gerais e pesos dos porquinhos-da-índia. Um sintoma de anafilaxia foi observado em todos os porquinhos-da-índia como o controle positivo logo após administração por indução. Entende-se disto que os porquinhos-da-índia administrados com Boc-(Leu-Leu-Ala-Lac)₅-Leu-Phe-O-PEG₄₀₀₀-OH foram negativos no teste de reação de anafilaxia sistêmica ativa (ASA) e não apresentaram antigenicidade.

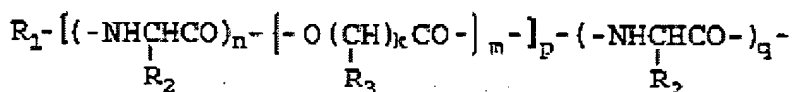
REIVINDICAÇÕES

1. Copolímero em bloco biocompatível, caracterizado pelo fato de ter um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico, composto de óxido de polialquilenos, em que o terminal não ligado ao segmento hidrofílico do segmento hidrofóbico é composto de uma unidade de aminoácido.

2. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser representado pela seguinte fórmula (1):



em que R_1 é um átomo de hidrogênio, grupo alquila, grupo alquila substituído, ou grupo de proteção para grupo amino, R_2 é a cadeia lateral de aminoácido natural ou grupo derivado do mesmo, R_3 é um átomo de hidrogênio, grupo alquila ou grupo alquila substituído, R_4 é um átomo de hidrogênio ou grupo metila, R_5 é um átomo de hidrogênio, grupo alquila, grupo alquila substituído, resíduo de ligando, resíduo de ligando tendo um grupo de copulação, ou grupo representado por



n é um inteiro de 1 a 20, k é um inteiro de 1 a 6, m é um inteiro de 1 a 20, p é um inteiro de 1 a 20, g é um inteiro de 0 a 20, e r é um inteiro de 2 a 870.

3. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que o aminoácido é pelo menos um aminoácido selecionado dentre o grupo consistindo de alanina, valina, leucina, isoleucina, fenilalanina, ácido glutâmico, ácido aspártico, lisina, arginina, e derivados nas cadeias laterais destes aminoácidos.

4. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o ácido

hidroxicarboxílico é pelo menos um ácido hidroxicarboxílico selecionado dentre o grupo consistindo de ácido glicólico, ácido láctico, ácido hidroxibutírico, ácido hidroxivalérico, ácido hidroxicapróico, e ácido hidroxicáprico.

5 5. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o óxido de polialquileno do segmento hidrofílico é óxido de polietileno.

10 6. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o peso molecular médio número do óxido de polialquileno do segmento hidrofílico é 10.000 ou menor.

15 7. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, caracterizado pelo fato de que o óxido de polialquileno do segmento hidrofílico é um copolímero em bloco de poli (óxido de etileno / óxido de propileno).

8. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o segmento hidrofóbico é composto de um decapeptídeo.

20 9. Copolímero em bloco biocompatível de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que o ligando formando o resíduo de ligando representado por R₅ na fórmula (1) é lecitina, anticorpo, fragmento de anticorpo, hormônio, fator de adesão, transferrina ou ácido fólico.

25 10. Micela, caracterizada pelo fato de ter um núcleo interno compreendendo o segmento hidrofóbico do copolímero em bloco biocompatível como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9, e um envoltório externo compreendendo o segmento hidrofílico do copolímero em bloco biocompatível.

11. Micela, caracterizada pelo fato de compreender o copolímero em bloco biocompatível como definido em qualquer uma das

reivindicações 1 a 9, e uma droga, em que o núcleo interno da micela compreende o segmento hidrofóbico e a droga e o envoltório externo compreende o segmento hidrofílico do copolímero em bloco biocompatível.

12. Particulado (excluindo uma micela), caracterizado pelo
5 fato de compreender o copolímero em bloco biocompatível como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e uma droga.

13. Compósito (excluindo uma micela), caracterizado pelo fato de compreender o copolímero em bloco biocompatível como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 9 e uma droga.

10 14. Micela de acordo com a reivindicação 10 ou 11, caracterizada pelo fato de ter um diâmetro de partícula médio de 5 a 300 nm.

15 15. Micela, particulado ou compósito, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, caracterizados pelo fato de que a droga é uma droga antiinflamatória, defervescente, droga analgésica, droga antiartrítica/
15 anti-reumática, droga antigota, restaurador cardíaco, droga antianginal, droga de bloqueio beta-adrenérgico, droga antagonista de cálcio, droga antiarrítmica, diurético, anti-hipertensivo, droga para melhorar os distúrbios de circulação periférica, droga antitrombogênica, droga anti-hiperlipêmica, droga anti-plaquetas, droga pressora, droga para melhorar o metabolismo de
20 circulação cerebral, droga anti-câncer, droga imunossupressiva, droga antialérgica, droga anti-histamina, broncodilatador, droga antiasmática, droga antitussígena, expectorante, droga anti-úlceras, anti-diarrêico, anti-emético, anti-diabético, droga hipnótica/sedativa, droga anti-ansiedade, droga anti-psicótica, antidepressivo, droga anti-vertigem, droga anti-epiléptica, droga
25 relaxante muscular, droga anti-parkinsonismo, droga de efeito autonômico, antibiótico, droga anti-bacteriana, droga antifúngica, antiviral, anti-helmíntico, droga hormonal, droga evitando osteoporose e melhorando o metabolismo do osso, droga de vitamina, hemostático, droga de enzima, vacina, anestésico, produto diagnóstico, droga de contraste, droga de teste.

16. Micela, particulado ou compósito, de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, caracterizados pelo fato de que a droga é uma droga hidrofóbica.

17. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender a micela, particulado ou compósito como definida(o) em qualquer uma das reivindicações 11 a 14.

18. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de ser administrada como uma preparação injetável, oral, inalante, transdérmica, ou transmucosal.

19. Método para fabricar uma micela ou compósito compreendendo uma droga, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de misturar um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos com uma droga em água.

20. Método para fabricar uma micela, particulado ou compósito, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de prover uma mistura de copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de aminoácido e ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de óxido de polialquilenos, uma droga e um solvente, e remover o solvente da mistura.

21. Uso de um copolímero em bloco biocompatível como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser em combinação com uma droga em um corpo vivo.

22. Uso de um copolímero em bloco biocompatível como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser em combinação com uma droga para a fabricação de uma micela, particulado ou compósito.

RESUMO

“COPOLÍMERO EM BLOCO BIOCOMPATÍVEL, MICELA, PARTICULADO, COMPÓSITO, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, MÉTODO PARA FABRICAR UMA MICELA, PARTICULADO OU
5 COMPÓSITO, E, USO DE UM COPOLÍMERO EM BLOCO BIOCOMPATÍVEL”

Descreve-se um copolímero em bloco biocompatível tendo um segmento hidrofóbico composto de um aminoácido e um ácido hidroxicarboxílico e um segmento hidrofílico composto de um óxido de polialquileno. Neste copolímero em bloco biocompatível, uma extremidade
10 do segmento hidrofóbico, que não é ligada com o segmento hidrofílico, é composta de uma unidade de aminoácido.
