



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

(11) PI 0005287-6 B1



(22) Data do Depósito: 26/10/2000

(45) Data de Concessão: 22/01/2019

(54) Título: MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

(51) Int.Cl.: A61K 9/113.

(30) Prioridade Unionista: 28/06/2000 KR 2000-36178.

(73) Titular(es): DONG KOOK PHARMACEUTICAL CO. LTD..

(72) Inventor(es): JIN KYU PARK; MORK SOON PARK; DONG SEON KIM; IL HO LIM; UNG KIL JEE; PYUNG KEUN MYUNG; SANG BEOM KIM; GOO YOUNG JUNG.

(57) Resumo: "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA E MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA ASSIM OBTIDA". compreendendo um método para preparar micropartículas de liberação prolongada que liberam uma substância ativa fisiologicamente por longos períodos de tempo. As micropartículas de liberação prolongada são preparadas através de um processo de multiemulsão. Uma droga de interesse é dissolvida ou dispersada em cada um de pelo menos dois óleos para fornecer pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões. Cada fase de óleo ou emulsão contém um polímero biodegradável. As pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões são dispersadas em uma fase aquosa, sincronicamente ou em sucessão. Da solução dispersada de droga, os solventes orgânicos são removidos para produzir micropartículas. Portanto, as drogas como hormônios de liberação de hormônio luteinizante podem ser continuamente liberadas in vivo por prolongados períodos de tempo, trazendo significativa melhoria nos efeitos terapêuticos.

"MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA"

[01] A invenção relaciona-se a uma preparação de liberação prolongada que libera uma substância ativa fisiologicamente por longos períodos de tempo.

[02] Para preparar sistemas de transmissão de fármaco tipo liberação prolongada (DDS), são usados geralmente vários métodos, incluindo coacervação, separação de fase de emulsão, encapsulação dependente de secagem por spray e, evaporação de solvente em fase de água ou orgânica. Destes, a evaporação de solvente em fase de água é a mais extensivamente utilizada, que é em grande parte dividida em duas técnicas: emulsificação dupla W/O/W (água/óleo/água) e emulsificação simples O/W (óleo/água).

[03] A técnica W/O/W é geralmente utilizada para a encapsulação de fármacos solúveis em água como peptídeos ou proteínas. Nesta técnica, um fármaco aquosolúvel é dissolvido em água e esta camada aquosa é dispersada em uma camada orgânica contendo um polímero biodegradável, para fornecer uma emulsão primária (água em óleo). Novamente, esta emulsão primária é dispersada em água. A técnica O/W, que é geralmente utilizada para encapsular fármacos solúveis em lipídio, pode ser conduzida pela dissolução de um fármaco e um excipiente polimérico biodegradável em um solvente orgânico ou uma mistura solvente inorgânica e dispersando a solução em uma fase aquosa. Em ambas, a solubilidade do polímero diminui à medida que o solvente orgânico é

removido através da extração ou evaporação no curso da dispersão de uma fase de óleo do polímero em uma fase aquosa. Como resultado, o polímero é solidificado para formar micropartículas. Geralmente, comparado com as obtidas pela técnica O/W, as micropartículas obtidas pela técnica W/O/W são de uma estrutura mais porosa com maiores áreas de superfície do que são na forma inicial de lançamento dos fármacos.

[04] O período de tempo de lançamento de tais micropartículas de liberação prolongada é determinado largamente por propriedades físicas e químicas de polímeros, composições e solventes, e tipos e concentrações de emulsificadores. Destes fatores determinantes, os mais importantes são as propriedades físicas e químicas dos polímeros, incluindo composições químicas, pesos moleculares, e hidrofiliicidade. Por exemplo, poli (lactida-co-glicolida) (PLGA) um polímero consistente de lactida e glicolida com uma relação molar diferente entre eles, é degradado em níveis baixos, conforme a lactide é incrementada em relação molar ou peso molecular. Neste caso, polímeros que são maiores em conteúdo de lactida ou maiores em peso molecular levam a períodos de tempo de liberação mais longos. Porém, onde o polímero é degradado por um período de tempo estendido, a micropartícula dificilmente libera seu fármaco encapsulado em alguns pontos do estágio primário ou intermediário. Portanto, usando um polímero na preparação de micropartículas de liberação prolongada, capazes de liberar continuamente fármacos por períodos de tempo desejados (por

exemplo, um, dois, três, seis meses ou mais) requiere-se tempo e esforço extensivo. Em razão deste problema, pesquisa tem sido direcionada para o emprego de combinações de polímeros degradáveis rápida e vagarosamente no encapsulamento de fármacos. Da quantidade de fármaco liberada das micropartículas feitas dos polímeros combinados, porém, a relação de liberação do fármaco proveniente das micropartículas não pode ser determinada exatamente. Sob a coexistência de pelo menos dois diferentes polímeros em uma micropartícula, o polímero degradável mais vagarosamente tende a ser degradado em uma relação mais rápida devido aos produtos de degradação do polímero degradável mais rápido do que sob sua única existência. Como resultado, a relação de liberação de fármacos no corpo é também afetada pelo polímero degradável mais rápido e assim, diferente do valor médio das relações de liberações de fármacos encapsuladas em polímeros individuais.

[05] Para evitar este problema, os mesmos ingredientes ativos são encapsulados em pelo menos dois polímeros individuais que são diferentes na relação de degradação de cada outro e as microcápsulas são combinadas em relações apropriadas para fornecer uma formulação de dosagem da microcápsula que pode liberar os ingredientes ativos por um período de tempo desejável, conforme revelado na Patente Norte Americana N° 4.897.268. Porém, esta técnica é incômoda pelo fato de que dois ou mais tipos de microcápsulas serem necessários para formar uma dosagem de fármaco, e assim sendo economicamente desfavorável.

[06] É um objetivo da presente invenção fornecer um método para preparar uma formulação de liberação de fármaco prolongada composta de várias micropartículas que conservam suas propriedades de liberação de fármaco em sua integridade, pelo qual o período de tempo de liberação da formulação pode ser fácil de supor e ser controlado pela variação de composições e pesos moleculares de polímeros, composições e concentrações de solventes, espécies e quantia de aditivos.

[07] É outro objetivo da presente invenção, fornecer uma formulação de liberação de fármaco prolongada que pode liberar fármacos de interesse por um desejado período de tempo.

[08] De acordo com a presente invenção, uma formulação de liberação de fármaco prolongada pode ser preparada utilizando um processo de emulsão único com óleo/água, que compreende os passos de: dissolução ou dispersão de um fármaco em cada de pelo menos dois óleos para fornecer pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões, cada uma contendo um polímero biodegradável, dispersão de pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões em uma fase aquosa, sucessivamente; e remoção dos solventes orgânicos da solução dispersada de fármaco para produzir micropartículas em que as fases de óleo primárias são preparadas por um processo no qual um fármaco ou um polímero biodegradável são dissolvidos juntos em um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos, caracterizado pelo fato de que a etapa de dispersão das fases de óleo

primárias em uma fase aquosa é realizada dispersando uma das fases de óleo primárias em uma fase aquosa, alterando fatores físicos e/ou químicos na fase aquosa, e dispersando a outra das fases de óleo primárias na fase aquosa, e em que a alteração dos fatores físicos e/ou químicos é realizada mexendo a fase aquosa a uma velocidade de 100-5.000 rpm, aumentando a fase aquosa para uma quantidade 20-1.000 vezes maior do que a das fases de óleo primárias, adicionando um emulsificador em um teor de 1-10% na fase aquosa, o referido emulsificador sendo selecionado dentre um grupo que consiste em polissorbato e álcool polivinílico, acrescentando um aditivo em um teor de 0,1-5% na fase aquosa, o referido aditivo sendo selecionado dentre o grupo que consiste em gelatina, carboximetilcelulose e cálcio, e/ou controlando a temperatura da fase aquosa na faixa de 5-40°C; cada uma das fases de óleo primárias compreende um fármaco em um teor de 1-50% e um polímero em um teor de 5-50%; e os polímeros biodegradáveis têm respectivamente uma média de peso molecular de 6.000-10.000 e 25.000-35.000 com uma taxa molar de lactídeo:glicolídeo variando de 45:55 para 55:45 e são dispersas na fase aquosa, simultânea ou sucessivamente, com isso as micropartículas podem liberar fármaco por períodos prolongados de tempo.

[09] Na presente invenção, LHRH análogas podem ser encapsuladas em um excipiente feito de um poliéster alifático biodegradável e continuamente liberado por um desejado período de tempo.

[010] O acima exposto e outros objetivos, características e outras vantagens da presente invenção serão mais claramente entendidos através das descrições seguintes detalhadas tomadas em conjunção com os desenhos que acompanham, no qual:

[011] A figura 1a é uma fotografia óptica de micropartículas preparadas de acordo com o Exemplo I.

[012] A figura 1b é uma fotografia óptica de micropartículas preparadas de acordo com Exemplo Comparativo Ia da presente invenção.

[013] A figura 1c é uma fotografia óptica de micropartículas preparadas de acordo com Exemplo Comparativo Ib.

[014] A figura 1d é uma fotografia óptica de micropartículas preparadas de acordo com Exemplo Comparativo Ic.

[015] A figura 2a é uma microfotografia eletrônica digitalizada de micropartículas preparadas de acordo com Exemplo IIA da presente invenção, aumentada 100 vezes.

[016] A figura 2b é uma microfotografia eletrônica digitalizada de micropartículas preparadas de acordo com o Exemplo IIA da presente invenção, aumentada 800 vezes.

[017] A figura 3 é um diagrama mostrando resultados de testes de liberação in vitro de várias micropartículas, incluindo Leuplina (-□-) e micropartículas pre-

paradas no Exemplo Comparativo IIA (-Δ-), Exemplo Comparativo IIB (-∇-), Exemplo IIA (-o-), e Exemplo IIB (-◇-).

[018] A figura 4 é um diagrama mostrando resultados de testes de liberação in vivo de várias micropartículas, incluindo Leuplina (-□-) e micropartículas preparadas no exemplo IIA(-o-) e Exemplo IIB (-Δ-).

[019] a figura 5 é um diagrama mostrando efeitos de repressão de testosterona in vivo de um controle (-o-), Leuplina (-□-) e micropartículas preparadas no Exemplo IIA (-Δ-) e Exemplo IIB (-∇-).

[020] A presente invenção contempla a dispersão sucessiva ou sincronizada de várias fases de óleo primário ou emulsões em uma fase aquosa para preparar uma mistura de micropartículas que mantém suas propriedades de liberação individuais intactas e assim permite a preparação de um sistema de fornecimento de fármaco capaz de liberar fármacos continuamente por um período de tempo prolongado. Sobre métodos convencionais, a presente invenção possui a vantagem de controlar fatores relativos ao período de tempo de liberação com facilidade, especialmente a taxa de liberação inicial sem alterar o período de tempo de liberação total.

[021] Na presente invenção, é introduzido um processo de controle das composições e pesos moleculares de polímeros apropriados, as composições e concentrações de solventes e aditivos em uma variedade de níveis, levando à preparação de micropartículas de liberação prolongada que é resumida nos três passos seguintes:

[022] Primeiro passo: Pelo menos duas fases de óleo primário (óleo) ou emulsões (água em óleo) são preparadas, as quais são diferentes uma da outra em pelo menos dois de tipos, composições e concentrações de gradientes ativos e polímeros biodegradáveis.

[023] Segundo passo: Os óleos primários ou óleos em água são dispersados em uma fase aquosa (água).

[024] Terceiro passo: O solvente inorgânico é removido da dispersão para fornecer micropartículas.

[025] Com respeito à dispersão do segundo passo, as duas ou mais fases de óleo primário ou emulsões são, em sucessão, dispersados em uma fase aquosa. Alternativamente, uma das fases de óleo primário ou emulsões é primeiramente dispersado em uma fase aquosa que é permitida para sofrer uma mudança em seus fatores químicos ou físicos, seguido pela dispersão da(s) outra(s) fase(s) de óleo na fase aquosa. O termo "fatores químicos ou físicos" quando usados significam velocidades do misturador, quantidade de fase aquosa, e as concentrações dos emulsificadores ou aditivos contidos na fase aquosa.

[026] Concreto, mas não limitativo, exemplos dos polímeros biodegradáveis adequados para o uso na presente invenção incluem acetato de celulose, propionato de acetato de celulose, butirato de celulose, propionato de celulose, valerato de celulose, polímero cumaroneindeno, éter dibutilaminohidroxipropil, etil celulose, co-polímero acetato vinil etileno, distearato glicerol, ftalato de celulose hidroxipropilmetil, co-polímero ácido metacrilato

metacrílico 2-metil-5-vinilpiridina, ácidos poliamínicos, polianidridos, policaprolactona, policarbonato, polibutadieno, poliésteres, poliésteres alifáticos, polibutadieno, poliésteres, ácido polihidroxibutírico, metacrilato polimetílico, éster ácido polimetacrílico, ésteres de polióis, polipropileno, polisacarídeos como o ácido algínico, quitina, quitosana, condroitina, dextrina, dextrano, ácido hialurônico, heparina, sulfato de ceratina, amido e assim por diante, poliestireno, acetato de dietilamina acetal polivinilo, acetato de polivinilo, álcool polivinílico, butiral polivinílico, formal polivinílico, proteínas como a albumina, caseína, colágeno, fibrina, fibrinogênio, gelatina, hemoglobina, transferina, zeína e assim por diante, copolímero vinilclorido-propileno-vinilacetato, polímero vinilclorido-vinilacetato, ceras como o sebo de carne, cera de baleia, cera de abelha, cera de parafina, cera de mamona e assim por diante, e ácidos lipídeos mais altos como o ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido beênico e assim por diante com preferência para os poliésteres alifáticos. Mais preferivelmente são poliactídeos, poliglicolídeos e copolímeros deles (PLGA).

[027] Uma descrição mais detalhada da presente invenção será fornecida escolhendo-se um exemplo de PLGA.

[028] Degradado finalmente em ácido láctico e ácido glicólico in vivo, o PLGA é conhecido por ser biocompatível e inofensivo para o corpo. Com esta vantagem, o PLGA, que obteve a permissão do FDA nos EUA, para seu uso

no corpo, é aplicado para sistemas de fornecimento de fármaco prolongado para hormônio de liberação de hormônio luteinizante (LHRH) análogos que são utilizados no tratamento de câncer prostático e para o hormônio do crescimento humano que é administrado em pacientes que sofrem de nanismo infantil. Existente em várias formas na dependência de suas propriedades físicas como proporções entre a constituição de monômeros de ácido láctico e ácido glicólico, peso molecular e hidrofiliicidade, o PLGA é degradado in vivo por um período de duas semanas a alguns meses.

[029] No primeiro passo do método, de acordo com a presente invenção, pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões são preparadas. Estas fases de óleo ou emulsões são diferentes em propriedades físicas e químicas de PLGA. Por exemplo, uma das fases de óleo primário ou emulsões pode ser feito dissolvendo-se em um óleo um fármaco e um PLGA que é degradado in vivo dentro de um período de tempo relativamente curto. Tal PLGA degradável rapidamente pode ser preparado de uma mistura de, por exemplo, ácido láctico:ácido glicólico 50:50. O PLGA altamente hidrofílico, por exemplo PLGA contendo resíduos de carboxilo terminal como o RG502H e o RG503H (Boehringer Ingelheim), e o PLGA de baixo peso molecular, mostrando altos níveis de degradação. Por outro lado, Para a preparação de outro, ou a outra fase primária ou emulsão, o mesmo fármaco e um PLGA degradável relativamente lento pode ser empregado. Quanto ao PLGA degradável relativamente lento, pode ser preparado de uma mistura de, por exemplo, ácido láctico:ácido glicóli-

co 75:25. PLGA de baixa hidrofiliicidade, por exemplo, PLGA cujos grupos terminais corboxílicos são substituídos por dedecilo, como o RG502 e o RG503 (Boehringer Ingelheim), e o PLGA de alto peso molecular mostrando baixos níveis de degradação. Quando um fármaco solúvel em água é utilizada, isto é dissolvido em uma fase aquosa e então emulsificado nas fases de óleo que contém polímeros respectivos, assim produzindo pelo menos duas emulsões primárias.

[030] Também, as fases de óleo ou emulsões podem ser diferentes nos fármacos que eles retêm enquanto o mesmo polímero pode ser empregado. Em detalhes, quando o LHRH é utilizado como um ingrediente ativo, duas fases diferentes de óleo primário podem ser obtidas pela dissolução de um LHRH antagônico em uma fase de óleo e um LHRH agonístico análogo em outro óleo primário.

[031] Em adição, pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões diferentes fisicamente ou quimicamente podem ser preparadas usando tipos não diferentes de fármacos ou polímeros, mas um fármaco e um polímero. Neste caso, os parâmetros determinam a diferença em propriedades físicas e/ou químicas entre duas ou mais fases de óleo primária ou emulsões incluindo a relação de peso de fármaco para o polímero, a relação de peso de fármaco ou polímero para o solvente orgânico, a relação de peso entre solventes orgânicos (se dois ou mais solventes orgânicos são utilizados), e a relação de peso de um solvente orgânico para um solvente aquoso (se o fármaco é solúvel em água, isso é, quando W/O/W é utilizado). As micropartículas preparadas

com diferentes parâmetros são diferentes de um para outro em estrutura e morfologia bem como na relação de liberação de fármaco. Por exemplo, se a relação de peso do polímero para o solvente orgânico é aumentada, a fase de óleo primário ou emulsão possui uma viscosidade aumentada e assim, mostra uma eficiência de encapsulação melhorada, resultando na produção de micropartículas aumentadas. Como outro exemplo, no caso em que o fármaco seja solúvel em água, a relação de liberação tende a aumentar conforme a relação de conteúdo do fármaco aumente. Por outro lado, a relação de liberação do fármaco solúvel em lipídio possui uma tendência decrescente quando a relação de conteúdo do fármaco aumenta.

[032] Diferentes propriedades químicas e físicas podem também resultar do uso de uma mistura de diferentes solventes. Desde que diferentes solventes mostrem dissimilaridade em solubilidade de água bem como em ponto de ebulição de um para outro, os solventes são removidos ou evaporados em diferentes relações da emulsão dispersada na fase aquosa secundária. Como resultado, as micropartículas mostram diferentes propriedades suficientes para afetar suas relações de liberação de fármaco.

[033] No segundo passo do método, de acordo com a presente invenção, as duas ou mais fases de óleo primário ou emulsões preparadas acima são dispersadas em uma fase aquosa. A dispersão das fases de óleo primário ou emulsões pode ser conduzida em sincronia ou em sucessão. No último caso, a fase de óleo secundário pode ser disper-

sada logo após a dispersão da fase de óleo primário ou emulsão em fase aquosa. Estas técnicas de dispersão devem usar deste modo uma suficiente quantidade da fase aquosa assim como extrair ou evaporar o solvente orgânico presente na fase de óleo primário ou emulsão. Em adição, a sucessiva dispersão das fases de óleo primário ou emulsões podem ser obtidas pela introdução do passo de mudança dos fatores físicos e químicos da fase aquosa entre os passos de dispersão da primeira fase de óleo primário ou emulsão e a segunda fase de óleo primário ou emulsão.

[034] Conforme mencionado acima, os fatores físicos e químicos da fase aquosa incluem velocidades do misturador, quantidade de fase aquosa, e as concentrações dos emulsificadores ou aditivos contidos na fase aquosa. Em geral, aumentando a velocidade da mistura reduz o tamanho das micelas emulsificadas, resultando em uma diminuição no tamanho de micropartículas. Uma larga quantidade da fase aquosa permite que o solvente orgânico seja extraído em uma alta taxa da emulsão, trazendo quase uma alta velocidade na solidificação do polímero biodegradável. Como resultado, são formadas micropartículas de tamanho grande. A temperatura da fase aquosa também deve ser levada em conta porque possui influência sobre a taxa de evaporação dos solventes orgânicos. À medida que a temperatura é aumentada, a evaporação se torna rápida. Como resultado, a relação de solidificação do polímero biodegradável e o tamanho das micropartículas determinam a relação de liberação do fármaco. Após a dispersão da primeira fase de óleo primário ou

emulsão em uma fase aquosa, aumentando a quantidade ou temperatura da fase aquosa leva à extração de uma quantidade suficiente do solvente orgânico contido na segunda fase de óleo primário ou emulsão. Dispersando pelo menos duas fases de óleo primário ou emulsões em uma fase aquosa, então, a conta deve ser compreendida do tipo e quantidade do solvente orgânico presente em cada uma das fases de óleo primário ou emulsões bem como da quantidade e temperatura da fase aquosa.

[035] Como exemplos, mas não limitantes, fármacos apropriados para uso na presente invenção incluem peptídeos ativos fisiologicamente e/ou proteínas, agentes anti-câncer, antibióticos, antipiréticos, paliativos, agentes anti-inflamatórios, expectorantes, calmantes, relaxantes musculares, medicamentos para epilepsia, agentes anti-ulcerativos, agentes anti-hipocondríacos, agentes anti-alérgicos, cardiantes, agentes anti-arrítmicos, agentes vaso dilatadores, hidragogos hipotensivos, medicamentos para diabetes, medicamentos para hiperlipemia, anticoagulantes, agentes hemolíticos, agentes anti-tuberculose, hormônios, antagonistas anestésicos, supressores osteoclásticos, promotores osteogênicos, supressores de angiogênese, e misturas deles.

[036] Composto de pelo menos dois aminoácidos, a gama de proteínas e/ou peptídeos ativos fisiologicamente, em peso molecular, de 200 a 100.000 e podendo ser exemplificado pelo hormônio de crescimento humano, hormônio liberando hormônio do crescimento, peptídeos liberando hor-

mônio do crescimento, interferon, fatores estimulantes colonizadores, interleuquina, fatores de ativação macrófagos, peptídeo macrófago, fatores de célula-B, fatores de célula-T, proteína A, repressores de alergia, glicoproteínas de necrose celular, imunotoxinas, linfotoxinas, fatores de necrose de tumor, fatores de repressão de tumor, fatores de crescimento de metástase, antitripsina α -1, albumina e seus fragmentos de polipetídeos, apolipoproteína-E, eritropoietina, Fator VII, Fator VIII, Fator IX, fatores de ativação de plasminogênio, uroquinase, streptoquinase, Proteína C, proteínas C-reativas, supressores de renina, supressores de collagenase, dismutase de superóxido, fatores de crescimento de derivados de pratelete, fatores de crescimento epidermal, fatores de crescimento osteogênico, fatores de promoção osteogênica, calcitonina, insulina, atriopeptina, fatores de indução de cartilagem, fatores de ativação de tecido conjuntivo, hormônio de estimulação do folículo, hormônio leutenizante, hormônio de liberação de hormônio leutenizante, fatores de crescimento do nervo, hormônio de paratiróide, relaxina, secretina, somatomedina, fatores de crescimento de insulina, hormônio adrenocoticotrófico, glucagons, colecistoquinina, polipeptídeos pancreáticos, hormônio de liberação de gastrina, fatores de liberação de coticotrofina, hormônios de estimulação da tiróide, anticorpos mono e policlonais contra várias vírus, bactéria e toxinas, vacinas derivadas de vários vírus, e misturas deles.

[037] Não limitativo, exemplos concretos dos agentes anticâncer, incluem a bleomicina, metotrexato,

actinomicina D, mitomicina C, sulfato de binblastina, sulfato de bincristina, daunorubicina, adriamicina, neocartinostatina, citosinearabinosida, fluorouracil, tetrahidrofuril-5- fluorouracil, crestina, picibanila, lentinan, levamisole, bestatina, azimexon, glicirrizina, polis como o polil:C, polil1A:U e polil CLC.

[038] Exemplos concretos dos antibióticos convenientes na presente invenção incluem gentamicina, dibecacina, canendomicina, lividomicina, tobramicina, ampicina, fradiomicina, sisomicina, cloridrato de tetraciclina, cloridrato de oxitetraclina, rolitetraclina, cloridrato de doxiciclina, ampicilina, peperacilina, ticarcilina, ceflotina, cefaloridina, cefotiam, cefsulodina, cefmenoxime, cefmetazole, cefazolina, cefotaxime, cefoperazon, cefmetazole, cefazolina, cefotaxime, cefoperazon, ceftizoxime, mochisalctam, tienamicina, sulfazecina e asetreonam.

[039] Antipiréticos aplicáveis para a presente invenção são exemplificados por analgésicos, agentes anti-inflamatórios contendo ácido salicílico, sulpirina, ácido flufenâmico, diclofenac, indometacina, morfina, cloridrato de petidina, tartarato levorfanol e oximorfone, mas não são limitados a estes.

[040] Não limitantes, exemplos concretos de paliativos utilizados na presente invenção incluem cloridrato de efedrina, cloridrato de metilfedrina, cloridrato de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, cloridrato de alocramida, cloridrato clofedanol, clori-

drato picoperidamina, cloperastina, cloridrato protoquilol, cloridrato isoproterenol, sulfato sulbutamol e sulfato de terbutalina.

[041] Como para os abirritantes, eles são exemplificados pela clorpromazina, proclorperazina, trifl-tiooperazina, sulfato de atropina e bromido de metilscopolamina.

[042] Como exemplos de relaxantes musculares, há o metanesulfonato pridinol, cloreto de tubocurarina e o bromido pancurônio.

[043] Como exemplos de medicamentos para epilepsia, há os antiepilépticos contendo fenitoina, etosuximida, clordiazepoxida de sódio acetazolamida.

[044] Exemplos de agentes anti-ulcerativos incluem a metoclopramida e o cloridrato de histidina.

[045] Exemplos de agentes anti-hipocondríacos incluem imipramina, clomipramina, noxiptilina e sulfato de fenerdina.

[046] Exemplos de agentes anti-alérgicos incluem o cloridrato de difenidramina, maleato de clorfeniramina, cloridrato de tripelenamina, cloridrato de metdilazina, cloridrato de clemizola, cloridrato de difenilpiralina e cloridrato metoxifenamina.

[047] Como exemplos de cardiantes, há o transpaioxocanfor, teofilol, aminofilina, e o cloridrato de etilefrina.

[048] Os agentes anti-arrítmicos podem ser exemplificados pelo propanol, alprenolol, bufetolol e oxprenolol.

[049] Exemplo de agentes vasodilatativos adequados na presente invenção incluem o cloridrato de oxifedrina, diltiazem, cloridrato de tolazolina, hexobendina e o sulfato de bametano.

[050] Exemplos de hidragogos hipotensivos incluem o brometo de hexametônio, pentolíneo, cloridrato de mecamilamina, cloridrato de ecarazina e a clonidina.

[051] Como exemplos de medicamentos para diabetes, há o sódio glimidina, glipizida, cloridrato de fenformina, cloridrato de buformina e a metformina.

[052] Como exemplos de medicamentos para hiperlipemia, há o sódio pravastatina, simvastatina, clonofibrato, clofibrato, simfibrato e bezafibrato.

[053] Anticoagulante mais adequado é o sódio heparina.

[054] Exemplos de agentes hemolíticos incluem a tromboplastina, trombina, sulfito de hidrogênio sódico menadiona, acetomenaftona, ácido tranexâmico, sulfonato de sódio carbozocromo e sulfonato metano de monoaminoguanidina de adrenocromo.

[055] Exemplos de agentes anti-tuberculose incluem a isoniazida, etambutol e o ácido aminosalicílico-p.

[056] Disponíveis como hormônios na presente invenção são a predonisolona, o fosfato de sódio pre-

donisolona, sulfato de sódio dexametasona, fosfato de sódio betametasona, fosfato hexestrol, acetato hexestrol e metimazola.

[057] Os antagonistas anestésicos podem ser exemplificados pelo tartrato levalorfano, cloridrato de nalorfinã e o cloridrato naloxona.

[058] Como um supressor osteoclástico, a ipriflavona pode ser aplicada para a presente invenção. Como promotores osteogênicos disponíveis na presente invenção, peptídeos como o BMP, PTH, beta-TGF e IGF-1.

[059] Exemplos de supressores de angiogênese incluem esteróides, fumagilina e fumagilol.

[060] Os fármacos ativos fisiologicamente acima podem ser aplicáveis farmacologicamente na forma de sais. Por exemplo, para os fármacos ativos fisiologicamente que contenham radicais básicos como os grupos amina, ácidos inorgânicos como o ácido hidrocloreto, ácido sulfúrico e o ácido nítrico e ácidos orgânicos como o ácido carbônico e o ácido succínico são os mais recomendados. Onde os fármacos ativos fisiologicamente contenham radicais ácidos como os ácidos carboxílicos, sais inorgânicos como o sódio e o potássio e compostos orgânicos básicos como o trietil amina e a arginina são os mais adequados para substituir os fármacos de interesse em sais aceitáveis farmacologicamente.

[061] Um melhor entendimento da presente invenção pode ser obtido levando em conta os seguintes exemplos que servem para ilustrar, mas não devem ser interpretados como limitantes da presente invenção.

[062] Preparação de Mistura de Micropartículas de Encapsulamento Azul Brilhante e Micropartículas Contendo Rodamina (1:1) por Dupla Emulsificação.

[063] 0,1g de Azul Brilhante foi dissolvido em 1,5g de metanol e dispersado em uma solução de 0,5g de RG502H (Boehringer Ingelheim) em 2,0g de cloreto de metileno para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, uma solução de 0,1g de rodamina em 1,5g de metanol foi dispersada em 2,0g de cloreto de metileno contendo 0,5g de RG502H para fornecer uma emulsão primária DP2. As emulsões primárias DP1 e DP2 foram, em sucessão, dispersadas em 250ml de uma solução de álcool polivinílico 0,5% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Depois, a mistura foi conduzida a 3.000 rpm por um tempo adicional de 15 min para fornecer uma emulsão, o solvente orgânico foi evaporado a 40°C por uma hora para produzir micropartículas solidificadas.

[064] Elas são mostradas na microfotografia ótica da figura 1a.

EXEMPLO COMPARATIVO I

A: Preparação de Micropartículas de Encapsulamento Azul Brilhante.

[065] 0,1g de Azul Brilhante foi dissolvido em 1,5g de metanol e dispersado em uma solução de 1g de RG502H (Boehringer Ingelheim) em 2,0g de cloreto de metileno para fornecer uma emulsão primária. A emulsão primária foi dispersada em 250ml de uma solução de álcool polivinílico 0,5% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida

a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Depois, a mistura foi conduzida a 3.000 rpm por um tempo adicional de 15 min para fornecer uma emulsão, o solvente orgânico foi evaporado a 40°C por uma hora para produzir micropartículas solidificadas. A figura 1b é uma microfotografia ótica das micropartículas.

B: Preparação de Micropartículas de Encapsulamento contendo Rodamina.

[066] 0,2g de Rodamina foram dissolvidas em 3g de metanol e dispersadas em uma solução de 1g de RG502H (Boehringer Ingelheim) em 2,0g de cloreto de metileno para fornecer uma emulsão primária. A emulsão primária foi dispersada em 250ml de uma solução de álcool polivinílico 0,5% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Depois, a mistura foi conduzida a 3.000 rpm por um tempo adicional de 15 min para fornecer uma emulsão, o solvente orgânico foi evaporado a 40°C por uma hora para produzir micropartículas solidificadas. A figura 1c é uma microfotografia ótica das micropartículas.

C: Preparação de Micropartículas de Encapsulamento Azul Brilhante/Rodamina (1:1), pelo Método de Mistura de Polímero.

[067] Junto com 0,1g de Azul Brilhante, 0,1g de Rodamina foi dissolvida em 3g de metanol, seguida pela dispersão da solução de metanol em uma solução polimérica de 1g de RG502H em 2,0g de cloreto de metileno para fornecer uma emulsão primária. A emulsão primária foi dis-

persada em 250ml de uma solução de álcool polivinílico 0,5% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Depois, a mistura foi conduzida a 3.000 rpm por um tempo adicional de 15 min para fornecer uma emulsão, o solvente orgânico foi evaporado a 40°C por uma hora para produzir micropartículas solidificadas. A figura 1c é uma microfotografia ótica das micropartículas.

[068] Conforme mostrado nas respectivas microfotografias óticas das figuras 1a a 1d para o exemplo I e Exemplos Comparativos 1A a 1C, as micropartículas preparadas no Exemplo I estão na mistura de iguais quantidades destes preparados nos Exemplos Comparativos 1A e 1B, enquanto as micropartículas preparadas pelo método de mistura de polímero do Exemplo Comparativo 1C escolheu uma cor misturada das duas.

EXEMPLO II

Preparação de Micropartícula Biodegradável de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida com Capacidade de Liberação de Fármaco Contínua por 28 dias ou Mais.

[069] Tipo A: Em 0,28g de metanol foram dissolvidos 62,5mg de acetato de leuprolida. Esta solução de metanol foi dispersada em 1,125g de cloreto de metileno contendo 0,438g de um PLGA (RG502H, Boehringer Ingelheim) que possui um peso molecular de 8,600 com lactido:glicólido 50:50 para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, 62,5mg de acetato de leuprolida foi dissolvido em 0,37g de metanol, seguido pela dispersão da solução de metanol em

1,313g de cloreto metileno contendo 0,438g de um PLGA (RG502H, Boehringer Ingelheim) que possui um peso molecular de 33,000 com lactido: glicólido 50:50, para fornecer uma emulsão primária DP2. As emulsões primárias DP1 e DP2 foram, em sucessão, dispersadas em 250ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Depois, a mistura foi conduzida a 3.000 rpm por um tempo adicional de 15 min para fornecer uma emulsão, o solvente orgânico foi evaporado a 40°C por duas horas para produzir micropartículas solidificadas.

[070] As micropartículas são mostradas em microfotografias eletrônicas digitalizadas da figura 2, aumentadas em 100 vezes (a) e 800 vezes (b). Na microfotografia eletrônica digitalizada da figura 2b, a micropartícula da direita é observada por possuir poros derivados do polímero 502H da emulsão DP1 enquanto a micropartícula da esquerda é observada como sendo não-porosa, derivada do 503H da emulsão DP2.

[071] Tipo B: 75mg de acetato de leuprolida foi dissolvido em 0,27g de metanol e dispersado em 1,093g de cloreto de metileno contendo 0,425g de RG502H para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, uma solução de 75mg de acetato de leuprolida em 0,36g de metanol foi dispersada em uma solução polimérica de 0,425g de RG503H em 1,275g de cloreto de metileno para fornecer uma emulsão primária DP2. Depois disto, micropartículas foram

preparadas seguindo o procedimento restante para o Tipo A do Exemplo 2.

EXEMPLO COMPARATIVO II

A: Preparação de Micropartícula RG502H de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida.

[072] 62,5mg de acetato de leuprolida foram dissolvidos em 0,28g de metanol e dispersados em 1,125g de cloreto de metileno contendo 0,438g de RG502H para fornecer uma emulsão primária. A emulsão primária foi dispersada em 125ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeinizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do Exemplo 2.

B: Preparação de Micropartícula RG503H de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida.

[073] 62,5mg de acetato de leuprolida foram dissolvidos em 0,378g de metanol e dispersados em 1,313g de cloreto de metileno contendo 0,438g de RG503H para fornecer uma emulsão primária. A emulsão primária foi dispersada em 125ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água destilada pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeinizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do Exemplo 2.

C: Preparação de Micropartícula RG502G/RG503H (1:1) de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida.

[074] Em 0,65g de metanol foram dissolvidos 125mg de acetato de leuprolida que então foi dispersada em uma solução de 0,438g de RG502H e 0,438g de RG503H em 2,438g de cloreto de metileno para obter uma emulsão primária. Esta emulsão foi dispersada em 250ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água destilada pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogenizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do Exemplo 2.

EXEMPLO TESTE I

Fármacos in vitro Liberadas de Micropartículas.

[075] As micropartículas biodegradáveis preparadas no Exemplo II e Exemplo Comparativo II foram testadas junto com a Leuplina disponível comercialmente (Takeda, Japão) como um controle, para a liberação de fármaco in vitro como segue. 5mg de cada uma das micropartículas congeladas a seco foram dispersadas em 35 frascos, cada um contendo 0,033M de fosfato tampão (pH 7), e deixado para liberar o fármaco a 37°C. No dia do teste e no 1º dia, 4º dia, 7º dia, 14º dia, 21º dia e o 28º dia após o teste, cada uma das amostras do teste foram tiradas de cinco frascos e centrifugadas. As micropartículas assim obtidas foram extraídas com um acetato/cloreto de metileno (1:1 v/v) tampão e a leuprolida transferida dentro da camada de acetato foi quantificada pelo HPLC em 280nm com uma fase móvel de uma solução aquosa de acetonitrila 28% contendo 0,1% de ácido

trifluoroacético na relação de fluxo de 1,0 ml/min. Os resultados foram mostrados na Figura 3.

EXEMPLO TESTE II

Nível de Leuprolelina no Sangue.

[076] As micropartículas biodegradáveis preparadas no Exemplo II foram testadas, junto com Leuplina disponível comercialmente (Takeda, Japão) como controle, para liberação de fármaco in vivo como segue. Para a determinação da capacidade de liberação do fármaco, os níveis de leuprolelina no sangue foram quantificados. 10 ratos SD machos foram usados para este teste. As micropartículas preparadas no Exemplo II foram introduzidas em cinco dos ratos SD machos via injeção intramuscular enquanto foi injetada Leuplina nos outros cinco ratos. As micropartículas foram administradas em doses de 0,9mg por rato. Amostras de sangue foram tiradas da veia do rabo de cada um dos ratos em um dia, três dias, sete dias, 14 dias, 21 dias, 28 dias, e 35 dias após a injeção e avaliadas para o nível de leuprolelina. Os resultados são mostrados na Figura 4.

EXEMPLO TESTE III

Nível de Testosterona no Sangue

[077] As micropartículas biodegradáveis preparadas no Exemplo II foram testadas, junto com Leuplina disponível comercialmente (Takeda, Japão) como controle, para atividade de fármaco in vivo como segue. Para a determinação da atividade do fármaco, os níveis de testosterona no sangue foram quantificados. 10 ratos SD machos foram usados para este teste. As micropartículas preparadas no

Exemplo II foram introduzidas em cinco dos ratos SD machos via injeção intramuscular enquanto foi injetada Leuplina nos outros cinco ratos. As micropartículas foram administradas em doses de 0,9mg por rato. Amostras de sangue foram tiradas da veia do rabo de cada um dos ratos em um dia, três dias, sete dias, 14 dias, 21 dias, 28 dias, e 35 dias após a injeção e avaliadas para o nível de leuprolelina. Os resultados são mostrados na Figura 4.

EXEMPLO III

Preparação de Micropartículas Biodegradáveis de Encapsulamento de Adriamicina com Capacidade de Liberação Contínua de Fármaco de Dois Meses ou Mais.

[078] Em 0,563g de metanol foram dissolvidos 20mg de adriamicina. Esta solução de metanol foi dispersada em 2,253g de cloreto de metileno contendo 0,875g de RG502H para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, 15mg de adriamicina foram dissolvidas em 0,735g de metanol, seguida pela dispersão da solução de metanol em 2,624g de cloreto de metileno contendo 0,875g de um PLGA (RG502, Boehringer Ingelheim) que possui um peso molecular de 14,500 com lactido:glicólido 50:50, para fornecermos uma emulsão primária DP2.

[079] As emulsões primárias DP1 e DP2 foram sincronicamente dispersadas em 500ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água pré-aquecida a 25°C enquanto mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do exemplo 2.

EXEMPLO IV

[080] Preparação de Micropartícula Biodegradável de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida com Capacidade de Liberação Contínua de Fármaco de Três Meses ou Mais.

[081] Tipo A: Em 0,282g de metanol foram dissolvidos 62,5mg de acetato de leuprolida. Esta solução de metanol foi dispersada em 1,127g de cloreto de metileno contendo 0,438g de RG502H para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, 187,5mg de acetato de leuprolida foram dissolvidos em 0,492g de metanol, seguida pela dispersão da solução de metanol em 1,97g de cloreto de metileno contendo 1,3g de um poliactida (PLA0015, Wako, Japão) que possui um peso molecular de 15,000 para fornecer uma emulsão primária DP2.

[082] As emulsões primárias DP1 e DP2 foram, em sucessão, dispersadas em 500ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água pré-aquecida a 25°C enquanto mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do exemplo 2.

[083] Tipo B: 125mg de acetato de leuprolida foram dissolvidos em 0,328g de metanol e dispersadas em 1,3g de cloreto de metileno contendo 0,875g de PLA0015 para fornecer uma emulsão primária. Metade da emulsão primária foi dispersada em 125ml de uma solução de álcool polivinílico 0,1% em água destilada enquanto mexida a 3.500

rpm com a ajuda de um homogeinizador. Nesta dispersão, 125ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% de água destilada foi lentamente adicionado, sendo depois controlada a temperatura em 25°C e a outra metade da emulsão primária foi dispersada. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do exemplo 2.

EXEMPLO V

Preparação de Micropartícula Biodegradável de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida com Capacidade de Liberação Contínua de Fármaco por Quatro Meses ou Mais.

[084] Em 0,282g de metanol foram dissolvidos 62,5mg de acetato de leuprolida. Esta solução de metanol foi dispersada em 1,127g de cloreto de metileno contendo 0,438g de RG502H para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, 187,5mg de acetato de leuprolida foram dissolvidos em 0,492g de metanol, seguida pela dispersão da solução de metanol em 1,97g de cloreto de metileno contendo 1,3g de um PLGA (RG502, Boehringer Ingelheim) que possui peso molecular de 14,500 com lactido:glicólido 50:50, para fornecer uma emulsão primária DP2. As emulsões primárias DP1 e DP2 foram, em sucessão, dispersadas em 500ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeinizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do Exemplo 2.

EXEMPLO VI

Preparação de Micropartícula Biodegradável de Encapsulamento de Acetato de Leuprolida com Capacidade de Liberação Contínua de Fármaco por Seis Meses ou Mais.

[085] Em 0,328g de metanol foram dissolvidos 125mg de acetato de leuprolida. Esta solução de metanol foi dispersada em 1,313g de cloreto de metileno contendo 0,875g de PLA0015 para fornecer uma emulsão primária DP1. Separadamente, 125mg de acetato de leuprolida foram dissolvidos em 0,735g de metanol, seguida pela dispersão da solução de metanol em 2,624g de cloreto de metileno contendo 0,875g de um PLGA (RG858, Boehringer Ingelheim) que possui peso molecular de 220,000 com lactido:glicólido 85:15, para fornecer uma emulsão primária DP2. As emulsões primárias DP1 e DP2 foram, em sucessão, dispersadas em 500ml de uma solução de álcool polivinílico 0,3% em água pré-aquecida a 25°C enquanto sendo mexida a 3.500 rpm pelo uso de um homogeneizador. Após isto, as micropartículas foram preparadas seguindo-se os procedimentos restantes para o Tipo A do Exemplo 2.

EXEMPLO VII

Preparação de Micropartículas Biodegradáveis Encapsulando Diferentes Polímeros.

[086] Emulsões primárias foram obtidas usando polímeros biodegradáveis conforme indicados na Tabela abaixo, e usadas para preparar micropartículas em maneiras similares às do Tipo A do Exemplo II.

Lote N°	Polímeros (Wt.Avg.Mw)
DP1	DP2

DKLP134 Polibutadieno (8000)	Poliactida (10000)
DKLP141 Polihidroxibutireno(9000)	Polivinilacetato(12000)
DKLP146 Polipropileno(6000)	Polibutadieno (15000)
DKLP153 Polivililacetato(9000)	Polipropileno (18000)
DKLP155 Policaprolactona(8500)	Polibutadieno (13000)
DKLP162 Polivinilbutilal(7000)	Poliestireno (9000)
DKLP167 Poliestireno(6000)	Polihidroxibutireno(11000)

[087] Nos exemplos acima, combinações de duas emulsões primárias que possuíam diferenças em propriedades físicas e químicas uma da outra foram combinadas em relações pré-determinadas para preparar micropartículas que poderiam continuamente liberar fármacos por desejados períodos de tempo.

[088] Na tabela abaixo, há combinações teóricas resumidas de duas emulsões, que são capazes de liberar fármacos continuamente por prolongados períodos de tempo, de acordo com polímeros (peso molecular, hidrofiliicidade, solvente orgânico/polímero, e lactido/glicolido), fármacos e aditivos.

Fatores Físicos e Químicos Afetando		Emulsões		Combinação
Propriedades de Liberação		Emulsão 1	Emulsão 2	
		Rápida	longo período de liberação	Continuamente liberada por prolongados períodos de tempo
		taxa de liberação	Baixa liberação inicial	
	Peso Molecular	pequena	grande	
Polímero	Hidrofiliicidade	grande	pequena	
	SolventeOrg/Pol.	pequena	grande	
	LactidaGlicolida ¹	pequena	grande	
Fármaco	Fármaco-Polímero	grande	pequena	
Aditivos ²	Conteúdo	grande	pequena(ou nenhuma)	

¹ Poli (Lactido-co-glicolido)

² Sais como Na⁺ e Ca²⁺, ácidos como o ácido cítrico e o ácido tartárico, e aminoácidos.

[089] As emulsões primárias podem ser combinadas em vários números de casos. Por exemplo, quatro emulsões, que possuem um peso molecular grande, um peso molecular pequeno, uma relação não balanceada entre um polímero e um aditivo, respectivamente, podendo ser, em combinações, dispersada sincronicamente ou sucessivamente para produzir micropartículas de solvente orgânico com períodos de tempo satisfatórios.

[090] Conforme descrito anteriormente, combinações de micropartículas em que as micropartículas constituintes mantêm suas propriedades de liberação de fármacos em suas integridades, podem ser preparadas em um simples processo de acordo com a presente invenção. Portanto, uma combinação apropriada das micropartículas pode liberar fármacos efetivamente por um período de tempo desejado.

[091] A presente invenção tem descrito de uma maneira ilustrativa, e é para ser entendido que a terminologia utilizada é planejada para servir mais de descrição do que de limitação. Muitas modificações e variações da presente invenção são possíveis levando em conta os ensinamentos acima. Portanto, deve ser entendido que dentro do escopo das reivindicações anexadas, a invenção pode ser praticada de outra forma do que a especificada.

REIVINDICAÇÕES

1. "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICRO-PARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA", utilizando um processo de emulsão único com óleo/água, compreendendo as etapas de: dissolver ou dispersar um fármaco em pelo menos cada um dos dois óleos para dar pelo menos duas fases de óleo primárias, cada uma contendo um polímero biodegradável; dispersar pelo menos as duas fases de óleo primárias em uma fase aquosa, sucessivamente; e remover os solventes orgânicos da solução de fármaco dispersada para produzir micropartículas, em que as fases de óleo primárias são preparadas por um processo no qual um remédio ou um polímero biodegradável são dissolvidos juntos em um solvente orgânico ou uma mistura de solventes orgânicos, caracterizado pelo fato de que a etapa de dispersão das fases de óleo primárias em uma fase aquosa é realizada dispersando uma das fases de óleo primárias em uma fase aquosa, alterando fatores físicos e/ou químicos na fase aquosa, e dispersando a outra das fases de óleo primárias na fase aquosa, e em que a alteração dos fatores físicos e/ou químicos é realizada mexendo a fase aquosa a uma velocidade de 100-5.000 rpm, aumentando a fase aquosa para uma quantidade 20-1.000 vezes maior do que a das fases de óleo primárias, adicionando um emulsificador em um teor de 1-10% na fase aquosa, o referido emulsificador sendo selecionado dentre um grupo que consiste em polissorbato e álcool polivinílico, acrescentando um aditivo em um teor de 0,1-5% na fase aquosa, o referido aditivo sendo selecionado dentre o

grupo que consiste em gelatina, carboximetilcelulose e cálcio, e/ou controlando a temperatura da fase aquosa na faixa de 5-40°C.

2. "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero biodegradável é selecionado dentre o grupo que consiste em polilático, poliglicólico, poli(lático-co-glicólico), suas misturas.

3. "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polímero biodegradável é selecionado dentre o grupo que consiste em acetato de celulose, acetato propionato de celulose, butirato de celulose, propionato de celulose, valerato de celulose, polímero de cumaroneindeno, dibutilaminohidroxipropil éter, etil celulose, copolímero de acetato etileno-vinil, diestearato de glicerol, ftalato de hidroxipropilmetil celulose, copolímero de ácido metacrilato-metacrílico 2-metil-5-vinilpiridina, poliaminoácidos, polianidridos, policaprolactona, policarbonato, polibutadieno, poliésteres, poliésteres alifáticos, polibutadieno, poliésteres, ácido polihidroxibutírico, polimetil metacrilato, éster de ácido polimetacrílico, poliolésteres, polipropileno, polissacarídeos, poliestireno, acetato dietilamino acetal polivinil, acetato de polivinila, álcool polivinílico, polivinil butiral, polivinil formal, proteínas, copolímero de vinil cloreto-propileno-vinil aceta-

to, polímero de vinil cloreto-vinil acetato, ceras e ácidos lipídicos maiores.

4. "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o fármaco está na forma de um sal selecionado dentre o grupo que consiste em peptídeos e/ou proteínas fisiologicamente ativos, agentes anticâncer, antibióticos, antifebris, acesódinos, agentes anti-inflamatórios, expectorantes, abirritantes, relaxantes musculares, fármacos para epilepsia, agentes antiulcerativos, agentes anti-hipocondríacos, agentes antialérgicos, cardiotônicos, agentes antiarrítmicos, agentes vasodilatadores, hidragogos hipotensivos, fármacos para diabetes, fármacos para hiperlipemia, anticoagulantes, agentes hemolíticos, agentes antituberculosos, hormônios, antagonistas anestésicos, supressores osteoclásticos, promotores osteogênicos, supressores antiogênese e suas misturas, particularizado pelo fato de que o medicamento é um medicamento lipossolúvel.

5. "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que cada uma das fases de óleo primárias compreende um fármaco em um teor de 1-50% e um polímero em um teor de 5-50%.

6. "MÉTODO PARA PREPARAÇÃO DE UMA MICROPARTÍCULA DE LIBERAÇÃO PROLONGADA", de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizado pelo fato de que os polímeros biodegradáveis têm respectivamente uma média de peso mole-

cular de 6.000-10.000 e 25.000-35.000 com uma taxa molar de lactídeo: glicolídeo variando de 45:55 para 55:45 e são dispersas na fase aquosa, simultânea ou sucessivamente, com isso as micropartículas podem liberar fármaco por períodos prolongados de tempo.

FIG.1a

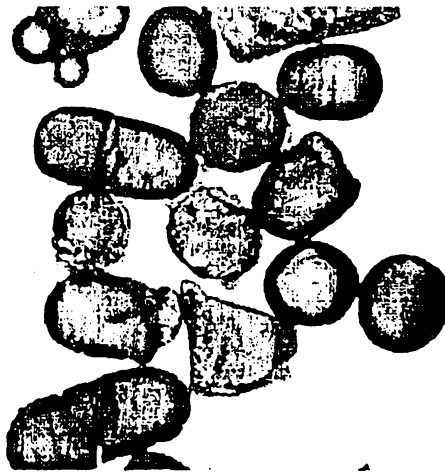
46
60

FIG.1b

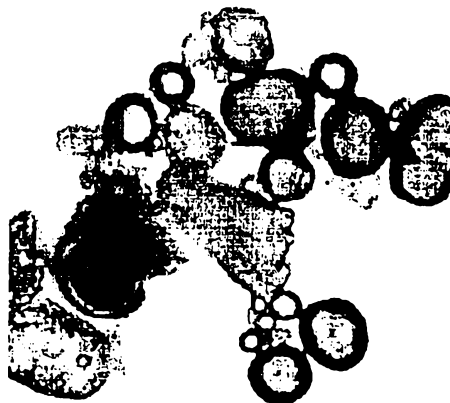


FIG.1c

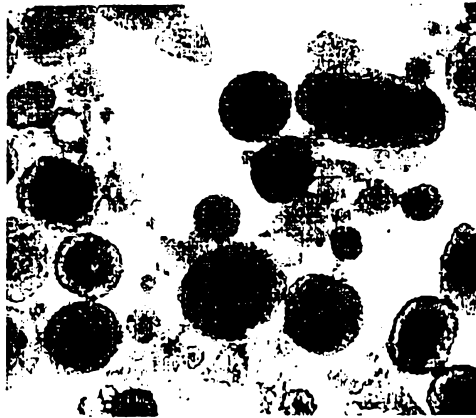
47
P

FIG.1d



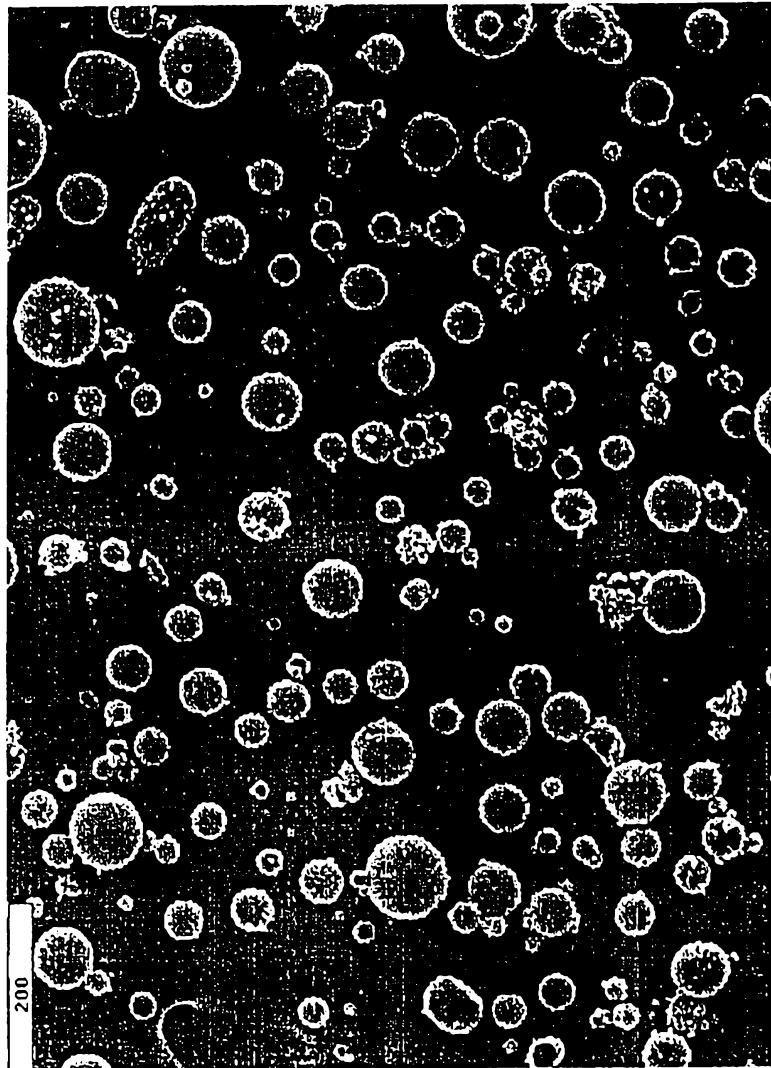
68
10

FIG. 2a

FIG. 2b

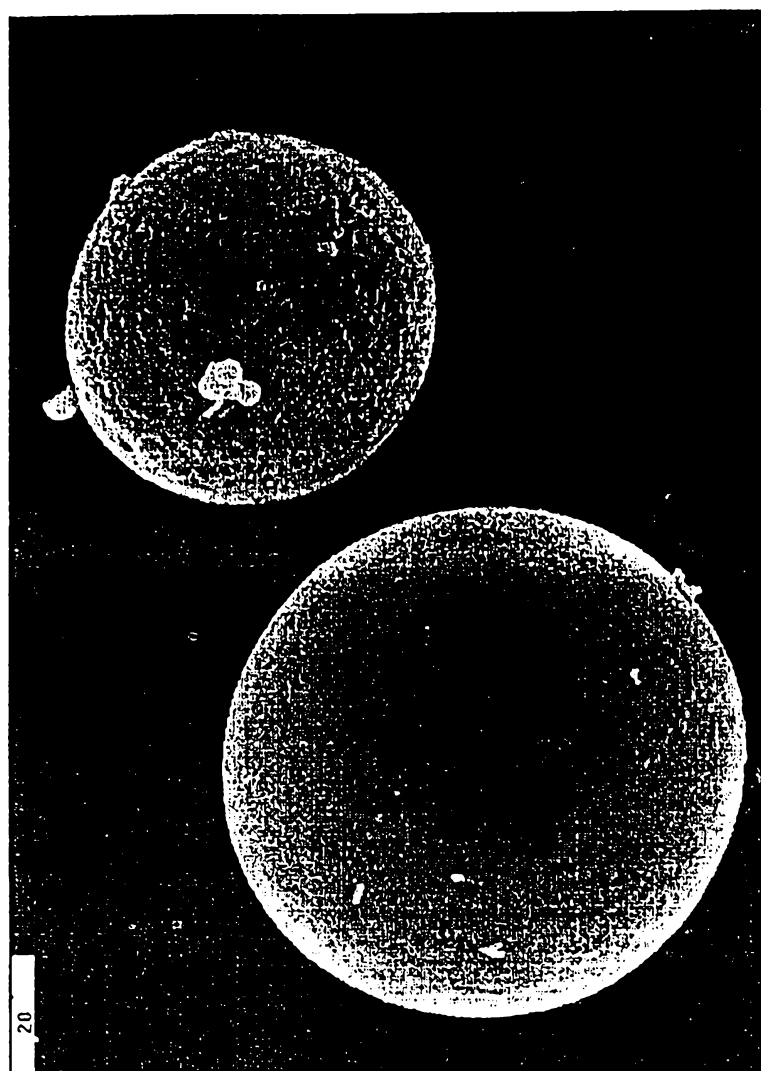


FIG.3

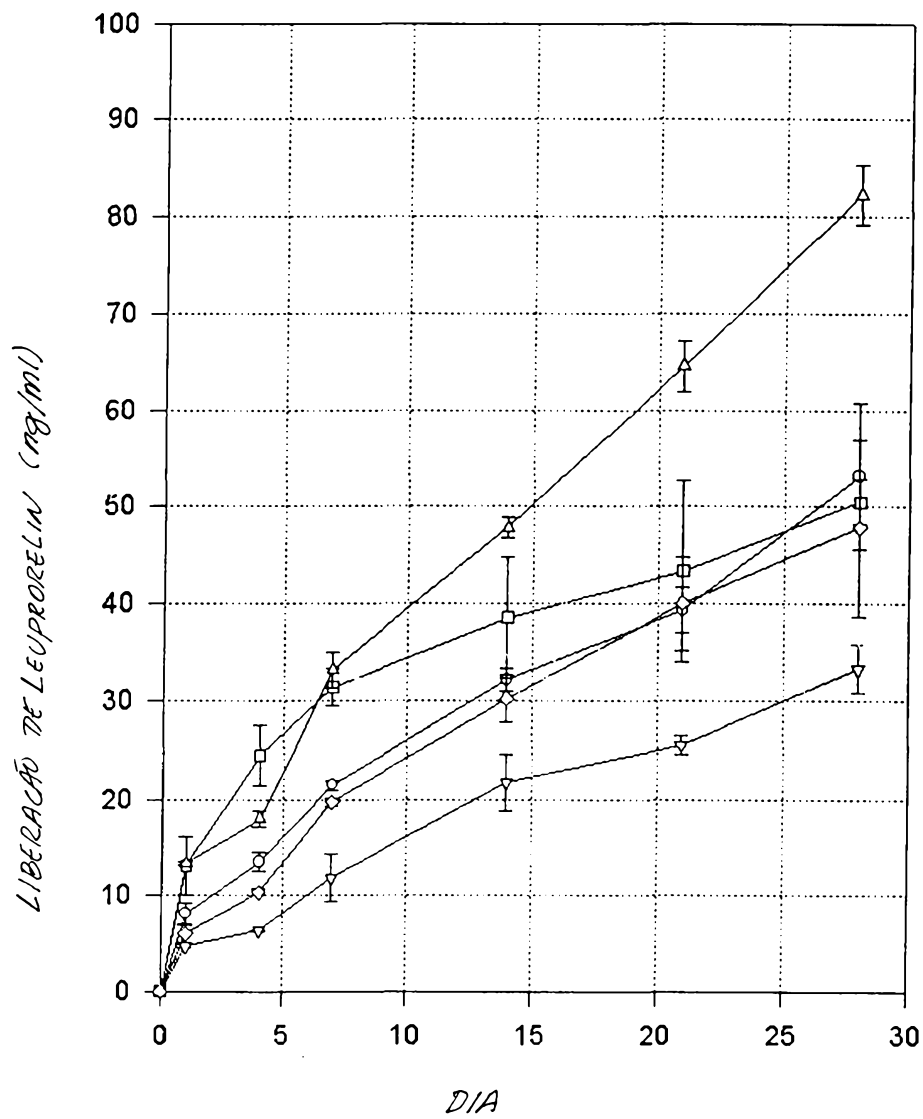
50
P

FIG. 4

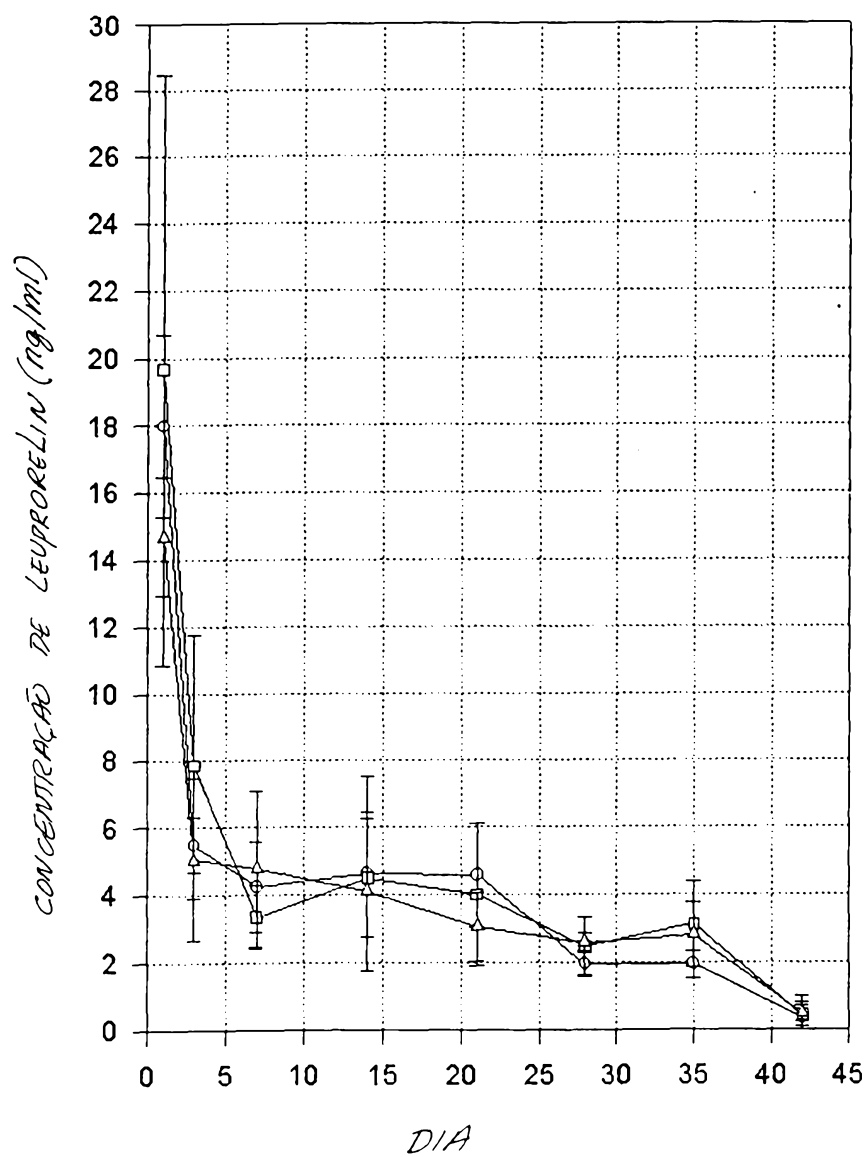
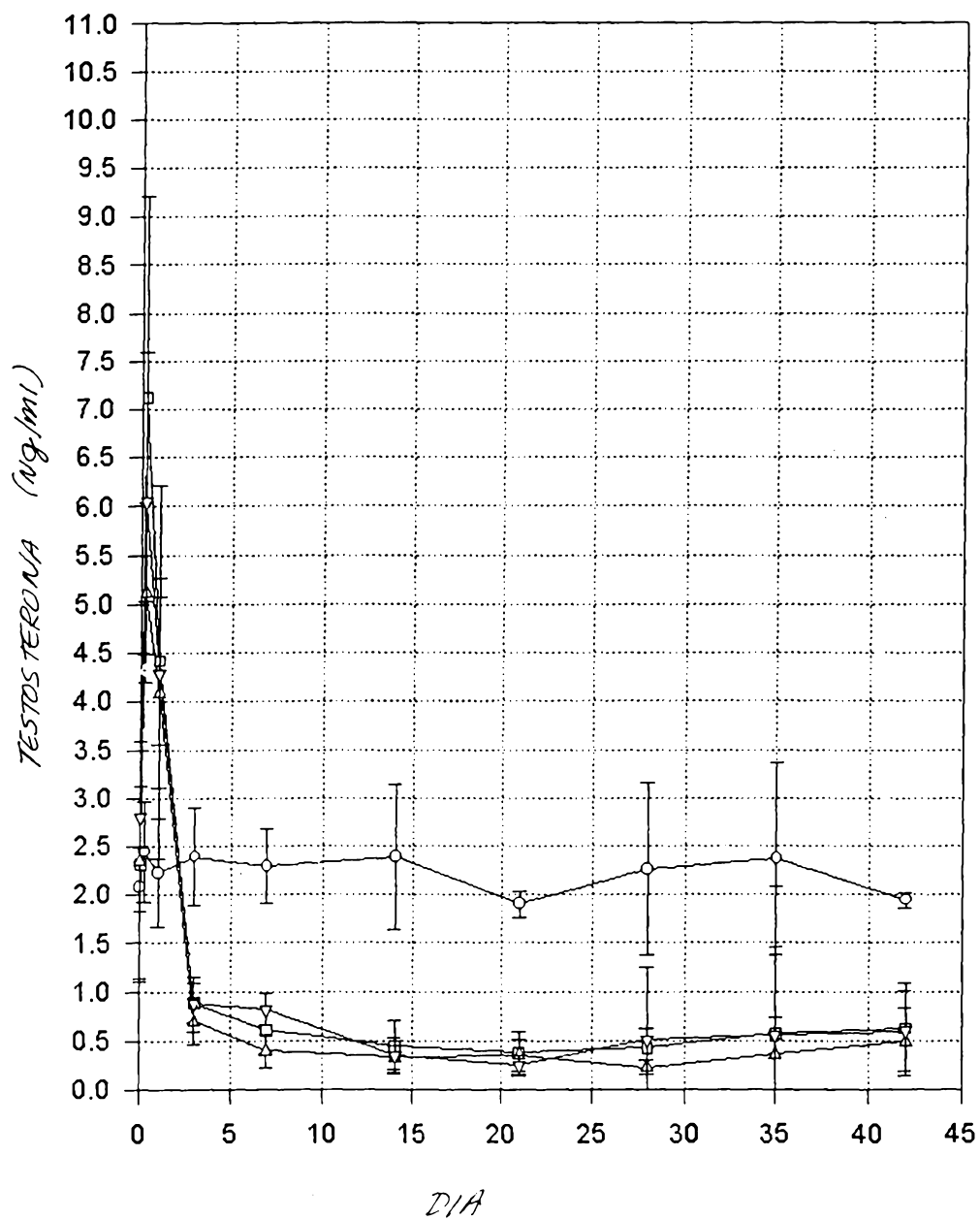
sl
P

FIG. 5

G2
AP