

DESCRIÇÃO
DA
PATENTE DE INVENÇÃO

N.º 99236

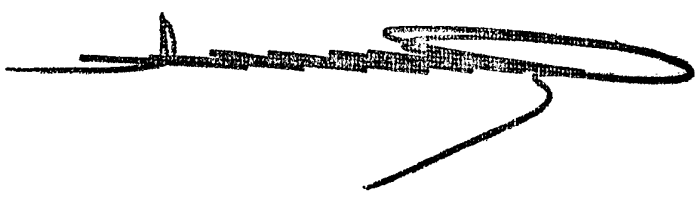
REQUERENTE: TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., japonesa,
industrial e comercial, com sede em 3-6,
Doshomachi 2-chome, Chuo-ku, Osaka 541, Japão

EPÍGRAFE: "PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM POLÍMERO
COMPREENDENDO UM ÁCIDO POLILACTICO, UM COPOLI-
MERO DE ÁCIDO GLOCÓLICO E UM ÁCIDO CARBOXÍLICO
PARA UTILIZAÇÃO NUMA COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO
PROLONGADA E DE COMPOSIÇÕES QUE O CONTÉM"

INVENTORES: MINORU YAMADA, SIEKO ISHIGURO E YASUAKI
OGAWA

Reivindicação do direito de prioridade ao abrigo do artigo 4.º da Convenção de Paris de 20 de Março de 1883.

japonesa, 16 de Outubro de 1990 e 28 de Agosto de 1991,
sob os Nos. 278037-1990 e 217045-1991, respectivamente.



preparação.

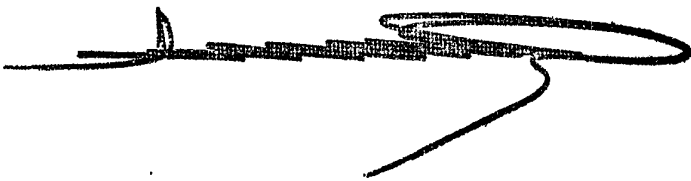
ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Podem ser utilizados polímeros biodegradáveis como bases para composições farmacêuticas como por exemplo microcápsulas. Esse polímero biodegradável é referido no pedido de Patente Japonesa Kokai No. 61-28521 (com as correspondentes patentes Norte-americanas Nos. 467719 e 4683288) que ensina que a reacção de policondensação do ácido láctico e/ou ácido glicólico, na presença ou ausência de um catalisador, dá origem a esse polímero ou copolímero.

A Publicação de Patente Japonesa No. 1-57087 (com as correspondentes patentes Norte-americanas Nos. 4652441, 4711782 e 4917893) refere um processo para a preparação de microcápsulas de libertação sustida utilizando esses polímeros, biodegradáveis.

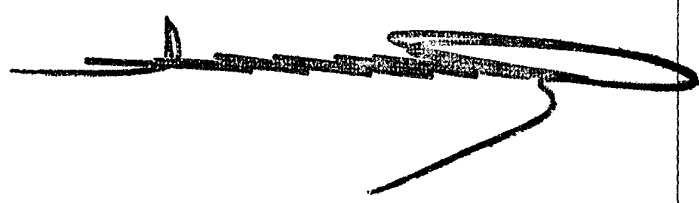
A Publicação de Patente Japonesa No. 62-54760 (com as correspondentes patentes Norte-americanas Nos. 4728721 e 4849228) mencionam que o padrão de libertação inicial do medicamento das microcápsulas pode ser melhorado lavando uma solução de polímero biodegradável com água para remover a fracção de baixo peso molecular solúvel em água.

A Publicação de Patente Japonesa Kokai No. 2-212436 descreve um polímero farmacêutico de libertação prolongada que se pode obter por uma policondensação desidrativa directa de ácido láctico e/ou ácido glicólico com um ácido hidroxicarboxílico.



Numa composição de libertação prolongada compreendendo uma dispersão de uma substância medicamento num composto macromolar, é preferível que a taxa de libertação do medicamento possa ser controlada da forma pretendida. Geralmente o período de libertação de uma composição de libertação prolongada desse tipo é controlado por meio do ajustamento da composição de monómero e pelo peso molecular do polímero biodegradável utilizado para a preparação. A taxa de libertação do medicamento é de preferência constante em todo o período de libertação. Tal como acima mencionado, foram feitas muitas propostas para melhorar o padrão de libertação inicial deste tipo de composição. Contudo, quando o período de libertação pretendido é comparativamente pequeno, acontece frequentemente que o medicamento é libertado em massa na segunda metade do período de libertação. Além disso, a composição e o peso molecular do polímero biodegradável devem ser otimizados para cada medicamento utilizado e para cada período de libertação pretendido e esta otimização requer muito tempo e esforço.

Além disso, é difícil obter um padrão constante de libertação de medicamento utilizando uma composição em que se misturam dois tipos de microcápsulas que têm períodos de libertação diferentes, dado que o padrão de libertação de medicamento da composição mista está apto a alterar-se descontinuamente no decurso da libertação do medicamento.




Os inventores da presente invenção exploraram este campo da tecnologia para ultrapassar as desvantagens acima mencionadas e verificaram que quando o período de libertação do medicamento é controlado utilizando uma simples mistura de um polímero biodegradável possuindo uma taxa de degradação comparativamente baixa e um polímero biodegradável possuindo uma taxa de degradação comparativamente elevada, as características de libertação do sistema na segunda metade do período de libertação são notavelmente aumentadas em relação ao sistema que utiliza um co-polímero com a mesma composição de monómeros. A presente invenção é apresentada com base na descoberta acima mencionada.

RESUMO DA INVENÇÃO

A presente invenção é assim dirigida a (1) um polímero para uma composição de libertação prolongada compreendendo um ácido poliláctico (A) e um co-polímero (B) formada entre um ácido glicólico e um ácido hidroxicarboxílico com a fórmula (I)



em que R significa um grupo alquilo contendo 2 a 8 átomos de carbono, misturados numa proporção em peso de 10/90 até 90/10 e (2) uma composição de libertação prolongada




contendo uma quantidade eficaz de uma substância medicamento solúvel em água no referido polímero (1).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA REALIZAÇÃO PREFERIDA

O peso molecular nesta especificação significa o peso molecular equivalente em poliestireno determinado pela cromatografia e permeação de gel (GPC) utilizando poliestireno como padrão de referência. Na determinação dos pesos moleculares, foi utilizada a coluna de GPC KF804L x 2 (Showa Denko) e, como fase móvel, o clorofórmio.

O ácido poliláctico utilizado na presente invenção pode ser qualquer dos ácidos L-, D- e D,L-poliláctico mas quando é utilizado um solvente na composição, a proporção molar de ácido D- e L-láctico no ácido D,L-poliláctico é habitualmente de 75/25 até 25/75, de preferência de 48/52 até 25/75, mais preferivelmente de 45/55 até 25/75 do ponto de vista da solubilidade. É também preferível utilizar um ácido poliláctico que tenha um peso molecular de pico de 5000 a 30000 e que revela, quando utilizado isoladamente, um período de libertação de cerca de 2 a 4 meses.


São conhecidos dois processos para a síntese do referido ácido poliláctico, nomeadamente a polimerização com abertura de anel de láctido que é um dímero do ácido láctico e a policondensação desidrativa do ácido láctico. Para a preparação de um polímero de peso molecular



comparativamente baixo para a utilização na presente invenção, é fácil efectuar a policondensação desidrativa directa do ácido láctico (conforme o Pedido de Patente Japonesa Kokai No. 61-28521).

Referindo ao copolímero (B), o ácido hidroxicarboxílico constituinte com a fórmula geral (I) inclui, entre outros, o ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, o ácido 2-hidroxi-3-metilvalérico, o ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, o ácido 2-hidroxi-3-metilvalérico, o ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, o ácido 2-hidroxi-3-metilvalérico, o ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico, o ácido 2-hidroxi-3-metilvalérico, o ácido 2-hidroxi-3-metilbutírico e outros ácidos. É particularmente preferido o ácido hidroxicarboxílico. Estes ácidos 2-hidroxi-3-metilbutíricos podem ter a configuração D-, L- ou D,L- mas é de preferência utilizado o composto D, L-. O modo de co-polimerização do co-polímero (B) pode ser aleatório, de blocos ou enxertado. De entre esses co-polímeros de ácido glicólico, são preferidos os que são degradados no corpo com certa rapidez e que libertam, quando isolado, um medicamento solúvel em água num período não superior a um mês.

A proporção preferida de ácido glicólico (I) no co-polímero (B) encontra-se na gama de 40 a 60 mole % de ácido glicólico e a proporção de ácido hidroxicarboxílico está na gama de 60 a 30 mole %, respectivamente. Se a proporção de ácido glicólico for inferior a 40 mole %, o padrão de libertação do medicamento pode não ser linear, enquanto que a utilização de mais do que 70 mole % de ácido glicólico torna o co-polímero pouco solúvel num solvente,



tornando assim difícil a sua preparação. Além disso, o copolímero de ácido glicólico tem de preferência um peso molecular de pico de 5000 a 20000 determinado por GPC.

Foi descrito um processo para a síntese do referido copolímero de ácido glicólico (B) para um copolímero de ácido glicólico-L-leucínico na Publicação da Patente Japonesa Kokai No. 2-2122436. Contudo, o copolímero (B) pode ser facilmente sintetizado pelos processos sintéticos gerais (referidos por exemplo no Pedido de Patente Japonesa Kokai No. 61-28521).

Na base farmacêutica de acordo com a presente invenção, pode ser utilizado o ácido poliláctico (A) e o copolímero de ácido glicólico (B) numa proporção de mistura de 10/90 a 90/10 (em peso), de preferência de 25/75 a 75/25 (em peso). Se a proporção de um destes componentes for excessiva, o sistema terapêutico resultante terá um padrão de libertação não muito diferente do sistema exclusivamente constituído por um componente e já não apresenta as características de libertação lineares pretendidas na segunda metade. O processo de mistura é opcional.

A composição de polímero biodegradável assim obtida pode ser utilizada como base farmacêutica para composições de libertação prolongada como por exemplo microcápsulas.

A substância medicamento solúvel em água que pode ser incorporada nas composições acima referidas inclui as substâncias que são altamente hidrofílicas e têm baixos

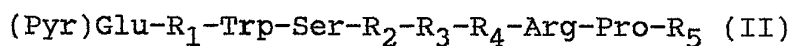



coeficientes de repartição de óleo-água. O coeficiente de repartição de óleo-água baixos significa que o coeficiente de repartição entre octanol e água, por exemplo, não é superior a cerca de 0,1.

Embora não seja virtualmente limitados os tipos dessa substância medicamento solúvel em água, pode ser utilizada uma variedade de péptidos fisiologicamente activos, antibióticos, agentes anti-tumores, anti-piréticos, analgésicos, agentes anti-inflamatórios, expectorantes anti-tússicos, sedativos, relaxantes dos músculos, anti-epiléticos, agentes anti-úlceras, anti-depressivos, agentes anti-alérgicos, cardiotónicos, agentes anti-arrítmicos, vasodilatadores, diuréticos hipotensivos, agentes anti-diabéticos, anti-coagulantes, agentes hemostáticos, agentes anti-tuberculosos, hormonas, antagonistas narcóticos, inibidores da resorção dos ossos, substâncias inibidoras da angiotensina, e outros produtos.

O péptido fisiologicamente activo que é utilizado na presente invenção é aquele que consiste em dois ou mais resíduos de aminoácidos e tem de preferência um peso molecular de cerca de 200 a 80000.

Como exemplos desses péptidos podem ser mencionados a hormona luteinizante de libertação de hormona (LH-RH) e os seus análogos funcionais como por exemplo os polipéptidos com a fórmula

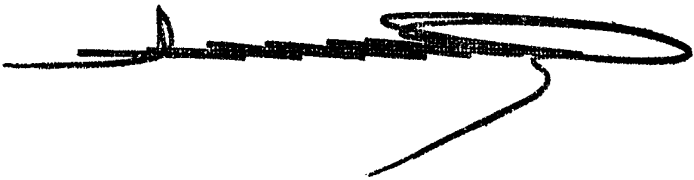




na qual R_1 significa His, Tyr, Trp ou p-NH₂-Phe; R_2 significa Tyr ou Phe; R_3 significa Gly ou um resíduo de D-aminoácido; R_4 significa Leu, Ile ou Nle; R_5 significa Gly-NH- R_6 (R_6 é H ou um grupo alquilo inferior que pode opcionalmente ter um grupo hidroxilo) ou NH- R_6 (R_6 é como acima definido) e os seus sais [conforme a Patente Norteamericana No. 3 853 837, No. 4 008 209 e No. 3 972 859, Patente Britânica No. 4 423 083, Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 78, 6509-6512, 1981].

Referindo à fórmula anterior (II), os resíduos de D-aminoácido R_3 incluem, entre outros, os resíduos de α -D-aminoácido contendo até 9 átomos de carbono (por exemplo D-Leu, Ile, Nle, Val, Nval, Abu, Phe, Phg, Ser, Thr, Met, Ala, Trp, α -Alibu, etc.), que podem opcionalmente ter substituintes adequados (por exemplo t-butilo, t-butoxi, t-butoxicarbonilo, etc.). Obviamente, podem ser também utilizados sais ácidos e compostos de complexos de péptido (II).

Ao longo desta especificação, quando aparecem abreviaturas para indicar aminoácidos, péptidos, grupos protectores, etc. em ligação com o péptido com a fórmula (II), essas abreviaturas estão de acordo com a Comissão de Nomenclatura Biológica IUPAC-IUB ou são as vulgarmente utilizados neste domínio. Além disso, quando qualquer aminoácido possa existir como isómeros ópticos, o L-isómero

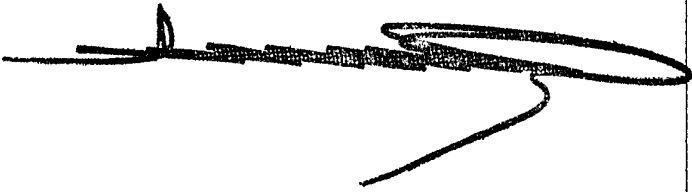


é aquele que se pretende referir a menos que seja especificamente indicado o contrário.

Uma espécie representativa é um polipéptido com a fórmula (II) em que R_1 =His, R_2 =Tyr, R_3 =D-Leu, R_4 =Leu, R_5 =NHCH₂-CH₃.

O polipéptido pode também ser qualquer dos compostos antagonistas de LH-RH (conforme a Patente Norte-americana No. 4 086 219, No. 4 124 577, No. 4 253 997, No. 4 317 815, No. 329 526 e No. 368 702).

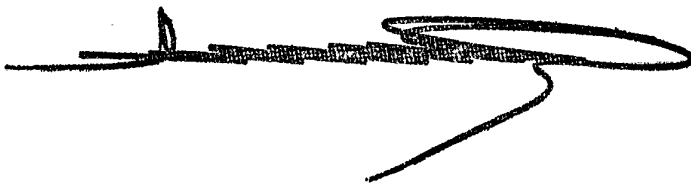
Entre outros exemplos do referido péptido podem mencionar-se a insulina, somatostatina, derivados da somatostatina (Patente Norte-americana No. 4 087 390, No. 4 093 574, No. 4 100 117, No. 4 253 998), hormona do crescimento, prolactina, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hormona estimulante de melanócitos (MSH), hormona de libertação da tirotrópina (TRH) e os seus sais e derivados (Patente Japonesa Kokai No. 50-121273 e No. 52-116465), hormona estimulante da tiróide (TSH), hormona luteinizante (LH), hormona estimulante de folículos (FSH), vasopressina, derivados da vasopressina [desmopressina, Folia Endocronologica Japonica, 54, 5, 676-691 (1987)], oxitocina, calcitonina, hormona paratiróide, glucagona, gastrina, secretina, pancreozimina, clolecistocinina, angiotensina, lactogénio da placenta humana, gonadotropina humana coriónica (HCG), encefalina, derivados da encefalina (Patente Norte-americana No. 4 277 394, Pedido de Patente Européia Abeta No. 31567), endorfina, ciotorfina,



interferões (a, β e t), interleucinas (I, II, III), taftina, timopoiatina, timosina, timostimulina, factor humoral tímico (THF), factor de soro tímico (FTS) bem como os seus derivados (Patente Norte-Americana No. 4 229 438) e outros factores tímicos [Advances in Medicine 125, 10, 835-843 (1983)], factor de tumor da necrose (TNF), factor de estimulação de colónias (CSF), motilina, dinorfina, bombesina, neurotensina, ceruleína, bradicinina, uroquinase, asparaginase, calicreína, substância P, factor de crescimento de nervos, factor de coagulação do sangue VIII, factor de coagulação do sangue IX, cloreto de lisozima polimixina B, colistina, gramicidina, bacitracina, eritropoiatina (EPO) e outros compostos.

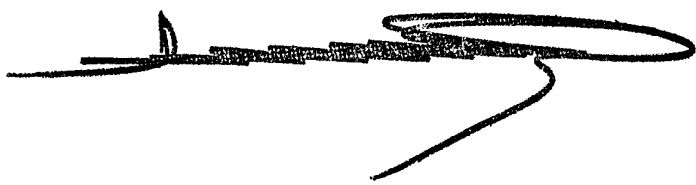
Entre os referidos agentes anti-tumor podem mencionar-se o cloridrato de bleomicina, metotrexato, actinomicina D, mitomicina C, sulfato de vinblastina, sulfato de vincristina, cisplatina, cloridrato de daunorubicina, adriamicina, neocarzinostatina, citosina arabinósido, fluorouracilo, tetrahidrofuril-5-fluorouracilo, crestina, picibanilo, lentinano, levamisole, bestatina, azimexon, glicirrizina, poli I:C, poli A:U, poli ICLC e outros compostos.

Entre os referidos antibióticos encontram-se a gentamicina, dibecacina, canendomicina, lividomicina, tobramicina, amicacina, fradiomicina, sisomicina, cloridrato de tetraciclina, cloridrato de oxitetraciclina, rolitetraciclina, cloridrato de doxiciclina, ampicilina,

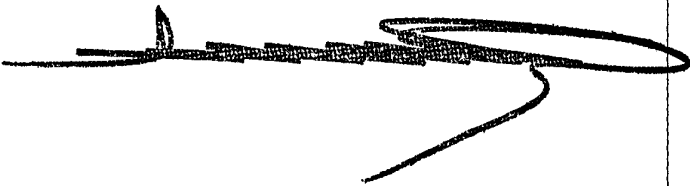


piperacilina, tircacilina, cefalotina, cefaloridina, cefotiame, cefsulodina, cefmenoxima, cefmetazole, cefazolina, cefotaxima, cefoperazona, ceftizoxima, moxalactamo, tienamicina, sulfazecina, aztreoname e outros compostos.

Entre os referidos anti-piréticos, analgésicos e expectorantes podem mencionar-se o salicilato de sódio, sulpirina, flufenamato de sódio, diclofenac de sódio, indometacina de sódio, sulfato de morfina, cloridrato de petidina, tartarato de levorfanol, oximorfona e outros compostos. Entre os referidos expectorantes anti-tússicos podem mencionar-se o cloridrato de efedrina, cloridrato de metilfedrina, cloridrato de noscapina, fosfato de codeína, fosfato de dihidrocodeína, cloridrato de aloclamida, cloridrato de clofedanol, cloridrato de picoperidamina, cloperastina, cloridrato de protoquilol, cloridrato de isoproterenol, sulfato de salbutamol, sulfato de terubutalina, etc. Os sedativos podem ser o cloridrato de clorpromazina, proclorperazina, trifluoroperazina, sulfato de atropina, brometo de metilescopolamina e outros compostos. Os relaxantes dos músculos podem ser o metanossulfonato de piridinol, o cloreto de tubocuranina, brometo de pancurônio e outros compostos. Os antiepilépticos incluem a fenitoína de sódio, etosuximida, acetazolamida de sódio, cloridrato de clordiazepóxido e outros compostos. Os agentes anti-úlceras incluem a metoclopramida, cloridrato de histidina e outros compostos.




Os anti-depressivos incluem a imipramina, clomiparmina, noxiptilina, sulfato de fenelzina e outros compostos. Os agentes anti-alérgicos incluem o cloridrato de difenidramina, maleato de clorfeniramina, cloridrato de tripelenamina, cloridrato de metdilazina, cloridrato de clemizole, cloridrato de difenilpiralina, cloridrato de metoxifenamina e outros compostos. Os cardiotônicos incluem o trans-n-oxocamfor, teofilol, aminofilina, cloridrato de etilefrina e outros compostos. Os agentes anti-arrítmicos incluem o cloridrato de propanolol, cloridrato de alprenolol, cloridrato de bufetolol, cloridrato de oxprenolol e outros compostos. Os vasodilatadores incluem o cloridrato de oxifedrina, cloridrato de diltiazema, cloridrato de tolazolina, hexobendina, sulfato de bematano e outros compostos. Os diuréticos hipotensivos incluem o brometo de hexametônio, pentolínio, cloridrato de mecamilamina, cloridrato de ecarazina, cloridrato de clonidina e outros compostos. Os agentes anti-diabéticos incluem a glimidina de sódio, glipizida, cloridrato de fenformina, cloridrato de buformina, metformina e outros compostos. Os anti-coagulantes incluem a heparina de sódio, citrato de sódio e outros compostos. Os hemostáticos incluem a tromboplastina, trombina, bissulfito de sódio de menadiona, acetomenaftona, ácido E-aminocapróico, ácido tranexâmico, sulfonato de sódio de carbazocromo, metanossulfonato de monoaguanidina de adenocromo e outros compostos. Os tuberculostatos incluem a isoniazida,



etambutol, para-aminossalilato de sódio e outros compostos. As hormonas incluem o succinato de prednisolona, fosfato de sódio de prednisolona, sulfato de sódio de dexametasona, fosfato de sódio de betametasona, fosfato de hexestrol, acetato de hexestrol, metimazole e outros compostos. Os antagonistas narcóticos incluem o tartarato de lavalorfano, cloridrato de nalorfina, cloridrato de naloxazona e outros compostos. Os inibidores da resorção dos ossos incluem o ácido (alquil contendo enxofre)-aminoetilenobifosfónico e outros compostos. As substâncias inibidoras da angiogénese incluem os esteróides angiostáticos (Science, 221, 719 (1983)), fumagilina (por exemplo EP-A-325119, etc.), derivados do fumagilol (por exemplo EP-A-357061, EP-A-359036, EP-A-386667, EP-A-415294, etc.) e outros compostos.

A proporção do referido medicamento solúvel em água depende do tipo de medicamento, efeito farmacológico esperado e a sua duração, etc. mas a sua concentração na fase aquosa interna na emulsão de água em óleo no decurso da micro-encapsulação por um processo de secagem em água é escolhido na gama de cerca de 0,001% a cerca de 90% (p/p), de preferência 0,01% a 80% (p/p).

A composição de libertação prolongada da presente invenção pode ser preparada por processos conhecidos (por exemplo ver Patente Norte-americana No. 4 652 441). Um exemplo de um processo de produção compreende preparar-se uma emulsão de água em óleo utilizando uma



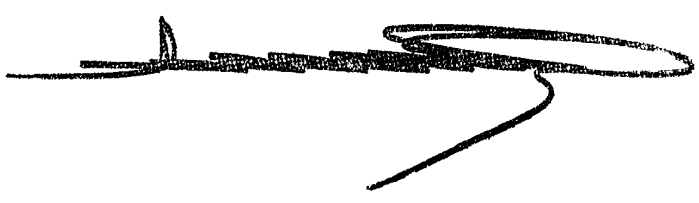
solução aquosa do medicamento solúvel em água como fase aquosa interna, a que é opcionalmente adicionada uma substância que retém o medicamento como por exemplo gelatina, albumina, pectina ou ágar, e uma composição de libertação prolongada da presente invenção como fase oleosa, dispersar-se a referida emulsão de água em óleo num meio aquoso para se obter uma emulsão de água em óleo em água e submeter-se esta última emulsão a secagem em água para se obterem microcápsulas de libertação sustida contendo o referido medicamento solúvel em água.

Essas microcápsulas podem também ser fabricadas por atomização da emulsão de água em óleo.

Podem também ser fabricadas outras formas da composição de libertação prolongada diferentes das microcápsulas por fusão e dispersão adequada da composição biodegradável e moldagem do fundido em pérolas, varões, agulhas e outras formas.

As formas de dosagem das microcápsulas de administração da presente invenção incluem as injeções, implantações e agentes absorvidos através da membrana mucosa do recto ou do útero.

As microcápsulas obtidas da forma acima referida são peneiradas, quando necessário pós uma moagem ligeira, para eliminar as microcápsulas excessivamente grandes. O tamanho de partícula médio das microcápsulas está na gama de cerca de 0,5 a 1000 μm , e desejavelmente e preferivelmente na gama de 2 a 500 μm . Quando as




microcápsulas são utilizadas como injeções sob a forma de uma suspensão, o tamanho de partícula pode ser suficiente desde que satisfaça os requisitos para a capacidade de dispersão e injeção, por exemplo, desejavelmente na gama de cerca de 2 a 100 um.

As microcápsulas obtidas pelos processos de acordo com presente invenção têm muitas vantagens. Por exemplo, elas pouco sofrem de agregação ou coesão umas às outras durante a fase de preparação. Podem ser obtidas microcápsulas que são satisfatoriamente esféricas com um tamanho opcional. A fase de remoção do solvente da fase aquosa é fácil de controlar, e portanto a estrutura superficial das microcápsulas, o que é decisivo para a taxa de libertação do medicamento (inclusive, por exemplo o número e tamanho dos poros que servem como vias principais de libertação do medicamento), pode ser controlada.

As microcápsulas produzidas pelo processo da presente invenção podem ser facilmente administradas como injeções e implantes intra-muscularmente, subcutaneamente, ou num órgão, cavidade de juntas ou numa lesão como por exemplo tumores. Elas também podem ser administradas em várias formas de dosagem e podem assim ser utilizadas como materiais na preparação dessas formas de dosagem.

Por exemplo, na preparação das microcápsulas de acordo com a presente invenção para uma injeção, as microcápsulas de acordo com a invenção são dispersas num meio aquoso juntamente com um agente de dispersão (por



exemplo Tween 80, HCO-60, carboximetilcelulose, alginato de sódio, etc.), um conservante (por exemplo metilparaben, propilparaben, etc.), um agente isotónico (por exemplo cloreto de sódio, manitol, sorbitol, glucose, etc.), ou suspenso num meio aquoso juntamente com um óleo vegetal por exemplo óleo de sésamo ou óleo de milho. Essa suspensão ou dispersão é formulada numa injeção de libertação sustida utilizável na prática.

Além disso, a injeção de libertação sustida microencapsulada acima referida pode ser convertida numa injeção mais estável, de libertação sustida por adição de um excipiente adicional (por exemplo manitol, sorbitol, lactose, glucose, etc.), redispersando a mistura resultante e efectuando a solidificação por processos de liofilização ou secagem por atomização com adição extemporânea de água destilada para injeções ou qualquer agente dispersante adequado.

A dose de composição de libertação sustida de acordo com a presente invenção pode variar dependendo do tipo e da quantidade de medicamento solúvel em água, que é o ingrediente activo, forma de dosagem, duração ou libertação de medicamento, animal recipiente (por exemplo animais de sangue quente como por exemplo o rato, ratazana, coelho, ovelha, porco, vaca, cavalo, homem) e o objectivo da administração, mas deve estar na gama das dosagens eficazes do referido ingrediente activo. Por exemplo, a dose simples das microcápsulas para cada animal referido

pode ser adequadamente escolhida na gama de cerca de 0,1 mg a 100 mg/kg de peso corporal, de preferência de cerca de 0,2 mg a 50 mg/kg de peso corporal.

Exemplos


Os seguintes exemplos comparativos e de processamento pretendem ilustrar a presente invenção com maior pormenor.

Exemplo de Comparação 1

Foi carregado um frasco de quatro bocas de 1000 ml equipado com linhas de admissão de azoto e de condensação, com 247,7 g de uma solução aquosa a 90% de ácido D,L-láctico, 95,1 g de ácido glicólico e 130,1 g de ácido D,L-2-hidroxi-butírico e a carga foi aquecida numa corrente de azoto gasoso a 90°C a 53 kPa - 150°C e 4 kPa durante 5 horas para remover a água como destilado. A mistura reaccional foi ainda aquecida a pressão reduzida a 150-175°C e 665-931 Pa durante 72 horas, período ao fim do qual foi arrefecida para se obter um copolímero de cor âmbar de ácido láctico-ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico.

Este copolímero foi dissolvido em 1000 ml de diclorometano e a solução foi deitada em água quente a 60°C com agitação. O precipitado de polímero com a forma de um anel foi recolhido e seco em vazio a 30°C.

O peso molecular de pico (GPC) do copolímero resultante de ácido láctico-ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico era de 12000.




Exemplo de Comparação 2

Em 0,25 ml de água destilada foram dissolvidos 350 mg de TRH (hormona de libertação da tirotropina) seguido pela adição de 4,65 g de copolímero de ácido láctico-ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico obtido no Exemplo de Comparação 1 dissolvido em 5 ml de diclorometano. A mistura foi homogeneizada num pequeno homogeneizador durante 60 segundos para se obter uma emulsão de água em óleo. Esta emulsão foi arrefecida para 18°C e deitada em 1250 ml de uma solução aquosa a 0,15% de álcool polivinílico (PVA) pré-ajustada a 19°C e a mistura foi tratada com um homogeneizador de turbina para se obter uma emulsão de água em óleo em água. Em seguida, essa emulsão de água em óleo em água foi agitada à temperatura ambiente para evaporar o diclorometano e solidificar a emulsão interna de água em óleo que foi recolhida por centrifugação. Este produto foi disperso de novo em água destilada e centrifugado para separar por lavagem o medicamento livre de produtos semelhantes. As microcápsulas recolhidas foram liofilizadas para se obter um pó. O resultado de um ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é representado na Tabela 1.

Exemplo de Comparação 3

Em 0,8 ml de água destilada foram dissolvidos 450 mg de acetato de leuprorelina (TAP-144) e 40 mg de gelatina e a solução foi adicionada a uma solução de 4,5 g




de co-polímero de ácido láctico-ácido glicólico-ácido-2-hidroxitubírico obtido no Exemplo de Comparação 1 em 5 ml de diclorometano. A mistura foi tratada num homogeneizador compacto durante 60 segundos para se obter uma emulsão de água em óleo. Esta emulsão foi arrefecida para 18°C e deitada em 1200 ml de uma solução aquosa a 0,15% de álcool polivinílico (PVA) pré-ajustada a 20°C e a mistura foi tratada num homomisturador de turbina para se obter uma emulsão de água/óleo/água. Em seguida, essa emulsão de água/óleo/água foi agitada à temperatura ambiente para evaporar o diclorometano e solidificar a emulsão interna de água em óleo, seguido de centrifugação. Este produto foi redisperso em água destilada e de novo centrifugado para separar por lavagem o medicamento livre e produtos semelhantes.

As microcápsulas assim obtidas foram liofilizadas para se obter um pó. O resultado de um ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 2.

Exemplo de Comparação 4

Foi carregado um frasco de 1000 ml de quatro bocas equipado com uma admissão de azoto e de um condensador com 247,7 g de solução aquosa a 90% de ácido D,L-láctico e 190,2 g de ácido glicólico e a carga foi aquecida numa corrente gasosa de azoto a pressão reduzida 90°C/67 kPa até 150°C/17 kPa durante 5 horas, sendo



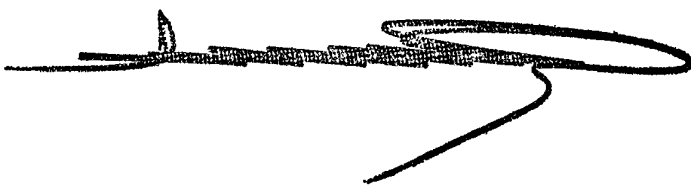
constantemente removida a água por destilação. A mistura reaccional foi ainda aquecida a pressão reduzida entre 665 e 931 Pa/150-180°C durante 28 horas, após o que foi arrefecida para se obter um co-polímero de cor âmbar de ácido láctico-ácido-glicólico-ácido-2-hidroxitubutírico.

O copolímero assim obtido foi dissolvido em 1000 ml de diclorometano e a solução foi deitada em água quente a 60°C com agitação. O precipitado com alto teor em polímero com a forma de um anel resultante foi recolhido e seco em vácuo a 30°C.

O copolímero de peso molecular de pico resultante de ácido láctico-ácido-glicólico foi determinado por GPC e deu o valor de 12000.

Exemplo de Comparação 5

Em 0,8 ml de água destilada foram dissolvidos 450 mg de acetato de leuprorelina (TAP-144) e 40 mg de gelatina e a solução foi adicionada a uma solução de 4,5 g de uma mistura 1:1 do copolímero de ácido láctico-ácido-glicólico-ácido-2-hidroxitubutírico obtido no Exemplo de Comparação 4 e o ácido poliláctico do Exemplo de Referência 1 em 5 ml de diclorometano. A mistura foi homogeneizada num homogeneizador compacto durante 60 segundos para se obter uma emulsão de água em óleo. Esta emulsão tinha a tendência para se separar em duas fases. Esta emulsão foi arrefecida para 18°C e deitada em 1200 ml de uma solução aquosa a 0,15% de álcool polivinílico (PVA) pré-ajustado a 20°C. A mistura foi homogeneizada num homomisturador de turbina




para se obter uma emulsão de água/óleo/água. Em seguida, enquanto se agitava essa emulsão de água/óleo/água à temperatura ambiente, foi evaporado o diclorometano para solidificar a emulsão interna de água em óleo, que em seguida foi recolhida por centrifugação. Esta emulsão foi redispersa em água destilada e depois centrifugada para separar por lavagem o medicamento livre, etc.

As microcápsulas recolhidas foram liofilizadas para se obter um pó. O resultado de ensaio de libertação in vitro das microcápsulas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 2.

Exemplo de Referência 1

Foi carregado um frasco de 1000 ml com quatro bocas equipado com uma admissão de azoto e linhas de condensação com 495,4 g de uma solução aquosa a 90% de ácido D,L-láctico, e a carga foi aquecida a pressão reduzida numa corrente de azoto gasoso a 90°C a cerca de 53 kPa-150°C e 4000 Pa durante 5 horas para remover a água como um destilado. A mistura reaccional foi depois aquecida a pressão reduzida entre 665 a 931 Pa e 150 a cerca de 175°C durante 65 horas e, em seguida, foi recolhida para se obter o ácido poliláctico de cor âmbar.

Este copolímero foi dissolvido em 1000 ml de diclorometano e adicionado a água morna a 60°C com agitação. O precipitado do polímero em anéis foi recolhido e seco em vazio a 30°C.



O peso molecular de pico do ácido polilático resultante determinado por GPC era de 16000.

Exemplo de Referência 2

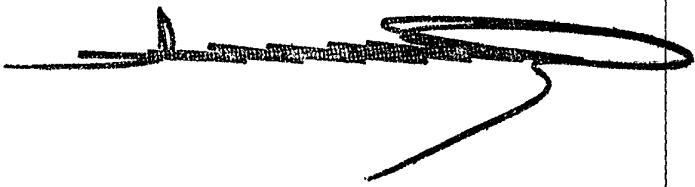
Foi carregado um frasco de 1000 ml com quatro bocas equipado com uma admissão de azoto e linhas de condensação com 190,2 g de ácido glicólico e 260,2 g de ácido D,L-2-hidroxi-butírico e a carga foi aquecida a pressão reduzida numa corrente de azoto gasosa a 90°C a 53 kPa-150°C e 4000 Pa durante 5 horas para remover a água como um destilado. A mistura reaccional foi depois aquecida a pressão reduzida entre 665 a 931 Pa e 150 a 175°C durante 72 horas e, em seguida, foi arrefecida para se obter o copolímero de ácido glicólico-2-hidroxi-butírico de cor âmbar.

Este copolímero foi dissolvido em 1000 ml de diclorometano e foi adicionado a água morna a 60°C com agitação. O precipitado do polímero em anéis foi recolhido e seco em vázio a 30°C.

O peso molecular de pico do ácido glicólico-2-hidroxi-butírico resultante determinado por GPC era de 10000.

Exemplo de Referência 3

Foi carregado um frasco de 1000 ml equipado com uma admissão de azoto e linhas de condensação com 300 g de uma solução aquosa a 90% de ácido D,L-lático e 100 g de



solução aquosa a 90% de ácido L-láctico e a carga foi aquecida a pressão reduzida numa corrente de azoto gasosa a 100°C/67 kPa-150°C e 150°C/4000 Pa durante 4 horas com a água ser constantemente destilada. A mistura reaccional foi depois aquecida a pressão reduzida entre 665 a 931 Pa/150 a 180°C durante 24 horas após o que foi arrefecida para se obter o polímero de ácido láctico de cor âmbar.

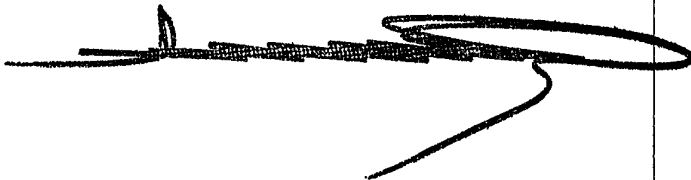
Este copolímero foi dissolvido em 1000 ml de diclorometano e adicionado a água quente a 60°C com agitação. O precipitado do polímero em anéis foi recolhido e seco em vazio a 30°C.

O peso molecular de pico do ácido láctico resultante determinado por GPC era de 7000.

Exemplo de Referência 4

Foi carregado um frasco de 1000 ml com quatro bocas equipado com uma admissão de azoto e linhas de condensação com 145,8 g de ácido D,L-hidroxi-butírico e 177,7 g de ácido glicólico, e a carga foi aquecida a pressão reduzida numa corrente de azoto gasosa a 100°C/67 kPa a 150°C/4000 Pa durante 3,5 horas sendo a água constantemente removida por destilação. A mistura reaccional foi depois aquecida a pressão reduzida entre 665 a 931 Pa/150 a 180°C durante 27 horas após o que foi arrefecida para se obter o polímero de ácido glicólico-2-hidroxi-butírico de cor âmbar.

Este copolímero foi dissolvido em 1000 ml de



diclorometano e adicionado a água quente a 60°C com agitação. O precipitado do polímero em anéis foi recolhido e seco em vazio a 25°C.

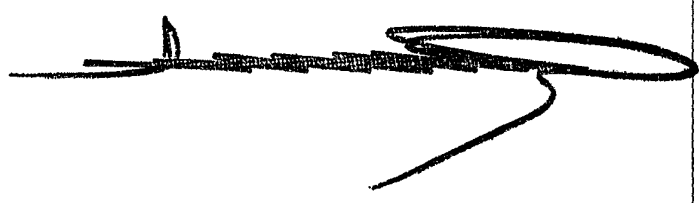
O peso molecular de pico do ácido glicólico-2-hidroxitúterico resultante determinado por GPC era de 14000.

Exemplo 1

Utilizando uma mistura 3:1 (p/p) do ácido poliláctico preparado no Exemplo de Referência 1 e do copolímero do ácido glicólico-ácido-2-hidroxitúterico preparado no Exemplo de Referência 1, foi seguido o procedimento do Exemplo de Comparação 2 para preparar microcápsulas. O resultado obtido num ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 1.

Exemplo 2

Utilizando uma mistura 1:1 (p/p) do ácido poliláctico preparado no Exemplo de Referência 1 e do copolímero do ácido glicólico-ácido-2-hidroxitúterico preparado no Exemplo de Referência 2, foi seguido o procedimento de Exemplo de Comparação 2 para preparar microcápsulas. Os resultados obtidos no ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 1.



Exemplo 3

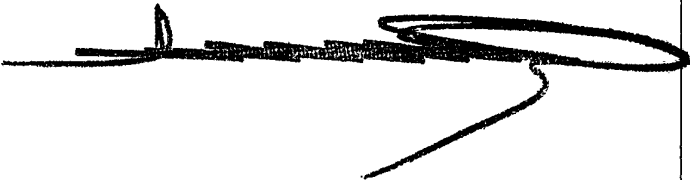
Utilizando uma mistura 1:3 (p/p) do ácido poliláctico preparado no Exemplo de Referência 1 e do copolímero do ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico preparado no Exemplo de Referência 1, foi seguido o procedimento de Exemplo de Comparação 2 para preparar microcápsulas. Os resultados obtidos no ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1

	Percentagem do resíduo de TRH, (%) ^{a)}						
	Um dia	Uma sem.	Duas sems.	Três sems.	Quatro sems.	Cinco sems.	Seis sems.
Exemplo Comparativo 2	95,1	79,8	50,1	2,9			
Exemplo 1	97,0	86,8	70,2	52,1	34,8	16,2	0,7
Exemplo 2	95,7	76,8	52,0	24,3	3,1		
Exemplo 3	93,3	62,0	21,7	0,1			

a) Tampão de fosfato 1/30 M, pH 7,0, 37°C

É óbvio a partir da Tabela 1 que o período de libertação pode ser ajustado a 6, 4 e 3 semanas, respectivamente, por variação da proporção de mistura entre o ácido poliláctico (A) e o copolímero do ácido glicólico-2-hidroxi-butírico (B). Além disso, enquanto que



as microcápsulas do Exemplo de Comparação 2 não podem libertar o medicamento a uma taxa constante, todas as microcápsulas da invenção podem libertar o medicamento a uma taxa essencialmente constante.

Exemplo 4

Utilizando uma mistura 3:1 (p/p) do ácido poliláctico preparado no Exemplo de Referência 1 e do copolímero do ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico preparado no Exemplo de Referência 2, foi seguido o procedimento de Exemplo de Comparação 3 para preparar microcápsulas. Os resultados obtidos no ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 2.

Exemplo 5

Utilizando uma mistura 1:1 (p/p) do ácido poliláctico preparado no Exemplo de Referência 1 e do copolímero do ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico preparado no Exemplo de Referência 2, foi seguido o procedimento de Exemplo de Comparação 3 para preparar microcápsulas. Os resultados obtidos no ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 2.



Exemplo 6

Utilizando uma mistura 1:3 (p/p) do ácido poliláctico preparado no Exemplo de Referência 1 e do copolímero do ácido glicólico-ácido-2-hidroxi-butírico preparado no Exemplo de Referência 2, foi seguido o procedimento de Exemplo de Comparação 3 para preparar microcápsulas. Os resultados obtidos no ensaio de libertação in vitro das microcápsulas acima referidas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 2.

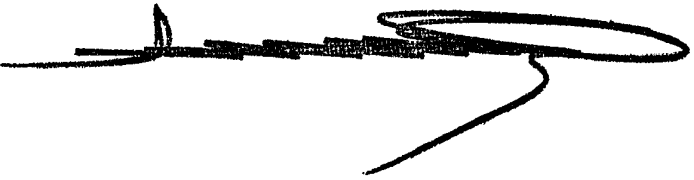
Tabela 2

Percentagem do resíduo de TAP-144, (%)^{a)}

	Um dia	Uma sem.	Duas sems.	Três sems.	Quatro sems.	Cinco sems.	Seis sems.
Exemplo Comparativo 3	93,8	76,2	57,1	19,5	0,1		
Exemplo Comparativo 5	50,7	41,7	23,8	11,7	5,4	3,4	
Exemplo 4	97,2	88,1	72,3	56,1	38,4	23,7	6,0
Exemplo 5	96,1	77,8	56,0	36,8	15,0	0,1	
Exemplo 6	94,1	60,6	24,3	0,1			

a) Tampão de fosfato 1/30 M, pH 7,0, 37°C

É óbvio a partir da Tabela 2 que o período de libertação pode ser ajustado por variação da proporção de mistura entre o ácido poliláctico (A) e o copolímero do



ácido glicólico-2-hidroxitubúrico (B). Além disso, enquanto que as microcápsulas do Exemplo de Comparação 3 não podem libertar o medicamento a uma taxa constante, todas as microcápsulas da invenção podem libertar o medicamento a uma taxa essencialmente constante. Como se mostra no Exemplo de Comparação 5, a combinação do ácido poliláctico (A) e o co-polímero do ácido láctico-glicólico (B) não conseguir atingir o efeito da invenção.

Exemplo 7

Em 0,4 ml de água destilada foram dissolvidos 400 mg de acetato de leuprolelina (TAP-144) e a solução foi adicionada a uma solução de preparada por dissolução de 4,0 g de uma mistura 1:1 de ácido poliláctico obtido do Exemplo de Referência 3 e o co-polímero do ácido glicólico-2-ácido-hidroxitubúrico obtido do Exemplo de Referência 4 em 5 ml de diclorometano. A mistura foi homogeneizada num homogeneizador compacto durante 60 segundos para se obter uma emulsão de água em óleo. Esta emulsão foi arrefecida para 18°C e deitada em 1000 ml de uma solução aquosa a 0,1% de álcool polivinílico (PVA) pré-ajustada a 20°C. A mistura foi pré-ajustada num homogeneizador de turbina para se obter uma emulsão de água/óleo/água. Em seguida, enquanto se agitava essa emulsão de água/óleo/água à temperatura ambiente foi evaporado o diclorometano para solidificar a emulsão interna de água/óleo que foi em seguida recolhida por centrifugação. Esta emulsão foi redispersa em água



destilada e depois centrifugada para separar por lavagem o medicamento livre, etc.

As microcápsulas recolhidas foram liofilizadas para se obter um pó. O resultado de um ensaio de libertação in vitro das microcápsulas em tampão de fosfato (pH 7,0) a 37°C é apresentado na Tabela 3.


Tabela 3

	Porcentagem do resíduo de TAP-144, (%) ^{a)}					
	Um dia	Uma sem.	Duas sems.	Três sems.	Quatro sems.	Cinco sems.
Exemplo 7	91,9	60,1	29,1	9,3	1,8	0,2

a) Tampão de fosfato 1/30 M, pH 7,0, 37°C

Quando é produzido um sistema terapêutico de libertação prolongada utilizando a base farmacêutica de libertação prolongada compreendendo uma mistura de um copolímero de ácido poliláctico e de um ácido glicólico de acordo com a presente invenção, o período de libertação do medicamento do sistema terapêutico pode ser livremente controlado por variação das proporções da mistura. Além disso, o medicamento é libertado a uma taxa constante em relação ao período total de libertação sem uma grande libertação brusca na fase inicial.

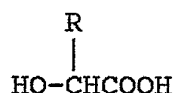
REIVINDICAÇÕES


- 1ª -

Processo para a preparação de um polímero para utilização numa composição de libertação prolongada, caracterizado por se incorporar

(A) um ácido poliláctico e

(B) um copolímero de ácido glicólico e um ácido hidroxicarboxílico com a fórmula



em que R representa um grupo alquilo com 2 a 8 átomos de carbono, estando a proporção em peso de (A) e (B) na gama de 10/90 a 90/10.

- 2ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o ácido poliláctico ser um polímero de ácido D-láctico e ácido L-láctico.

- 3ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o ácido poliláctico ser um polímero de ácido D-láctico e ácido L-láctico, e a proporção molar de ácido D-láctico e ácido L-láctico ser de 45/55 a 25/75.

- 4ª -

Processo de acordo com a reivindicação 1 caracterizado por o ácido poliláctico ter um valor de pico de peso molecular de 5 000 a 30 000 determinado por CFG (Cromatografia em Fase Gasosa).

- 5ª -

- 31 -



mol% e a proporção do referido ácido hidroxicarboxílico se encontrar na gama de 60 a 30 mol%, respectivamente.

- 14ª -

Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por o copolímero ter um valor de pico de peso molecular de 5 000 a 20 000 determinado por CFG.

- 15ª -

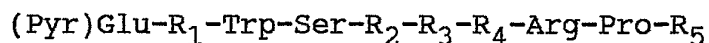
Processo de acordo com a reivindicação 8 caracterizado por o medicamento solúvel em água ser um polipéptido fisiologicamente activo.

- 16ª -

Processo de acordo com a reivindicação 15 caracterizado por o polipéptido fisiologicamente activo ser a hormona de libertação da hormona de leutinização ou os seus análogos funcionais.

- 17ª -

Processo de acordo com a reivindicação 16 caracterizado por os análogos funcionais da hormona de libertação da hormona de leutinização serem compostos com a fórmula



na qual R_1 significa His, Tyr ou $p\text{-NH}_2\text{-Phe}$, R_2 significa Tyr ou Phe, R_3 significa Gly ou um resíduo de aminoácido, R_4 significa Leu, Ile ou Nle, R_5 significa Gly-NH- R_6 (R_6 é H ou um grupo alquilo inferior que pode opcionalmente ter um grupo hidroxilo) ou NH- R_6 (R_6 é como acima definido) ou os seus sais.

- 18^a -

Processo de acordo com a reivindicação 15 caracterizado por o polipéptido fisiologicamente activo ser (Pyr)Glu-His-Trp-Ser-Trp-D-Leu-Leu-Arg-Pro-NH-C₂H₅ ou o seu acetato.

A requerente reivindica ainda as prioridades dos pedidos japoneses apresentados em 16 de Outubro de 1990 e em 28 de Agosto de 1991, sob os Nos. 278037-1990 e 217045-1991, respectivamente.

Lisboa, 15 de Outubro de 1991

A handwritten signature in black ink, consisting of several horizontal strokes and a long, sweeping tail that curves downwards and to the right.



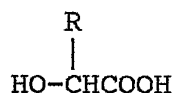
RESUMO

"PROCESSO PARA A PREPARAÇÃO DE UM POLÍMERO COMPREENDENDO UM ÁCIDO POLILACTICO, UM COPOLÍMERO DE ÁCIDO GLOCÓLICO E UM ÁCIDO CARBOXÍLICO PARA UTILIZAÇÃO NUMA COMPOSIÇÃO DE LIBERTAÇÃO PROLONGADA E DE COMPOSIÇÕES QUE O CONTÉM"

A invenção refere-se a um processo para a preparação de um polímero para utilização numa composição de libertação prolongada, que compreende incorporar-se

(A) um ácido poliláctico e

(B) um copolímero de ácido glicólico e um ácido hidroxicarboxílico com a fórmula



em que R representa um grupo alquilo com 2 a 8 átomos de carbono, estando a proporção em peso de (A) e (B) na gama de 10/90 a 90/10.

Os polímeros de acordo com a invenção podem ser utilizados como bases para preparações farmacêuticas tais como microcápsulas.