



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

(21) PI 0716890-0 A2



(22) Data de Depósito: 24/09/2007
(43) Data da Publicação: 22/10/2013
(RPI 2233)

(51) Int.Cl.:
A61K 9/51
A61K 31/4745
C08F 12/12
C08F 12/20
C08F 297/02

(54) Título: COMPOSIÇÃO, E, MÉTODO DE PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, DE ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE FARMACEUTICAMENTE ATIVO INSOLÚVEL EM ÁGUA A UM MAMÍFERO, E DE TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM MAMÍFERO

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 22/09/2006 US 60/846355

(73) Titular(es): Labopharm (Barbados) Limited, Labopharm Europe Limited, Labopharm Inc.

(72) Inventor(es): Damon Smith, David Lessard, Dorothée Le Garrec, Laibin Luo

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

(86) Pedido Internacional: PCT IB2007004171 de 24/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/035229de
27/03/2008

“COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE PRODUÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO, DE ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE FARMACEUTICAMENTE ATIVO INSOLÚVEL EM ÁGUA A UM MAMÍFERO, E DE TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM MAMÍFERO”

5 **PEDIDOS RELACIONADOS**

Este pedido reivindica o benefício e a prioridade do Pedido de Patente U. S. Nº 60/846. 355, depositado em 22 de setembro de 2006, cuja exposição é incorporada a este, a título referencial.

CAMPO DA INVENÇÃO

10 A invenção refere-se, de um modo geral, a composições e métodos para a distribuição direcionada de agentes farmaceuticamente ativos, e, de um modo mais particular, a invenção refere-se a composições e métodos para a distribuição direcionada ao pH de agentes farmaceuticamente ativos.

FUNDAMENTOS

15 Um número de abordagens foram desenvolvidas para a distribuição de agentes farmaceuticamente ativos em um mamífero. O objetivo é o de fornecer agentes farmaceuticamente ativos a um sítio no mamífero onde ele possa conferir o seu efeito farmacológico. É apreciado, no entanto, que para certos agentes, existem benefícios no sítio de
20 distribuição específico, que pode ser mediado pelo pH ambiental. Por exemplo, isto pode ser útil para a administração oral, em que o ingrediente ativo precisa ser protegido contra o ambiente ácido do estômago, mas então tornado disponível para a absorção uma vez que o agente saia do estômago e seja introduzido no intestino grosso. Uma
25 abordagem, por exemplo, inclui o revestimento de cápsulas ou comprimidos com um polímero sensível ao pH, por exemplo, Eudragit®, que mantém a integridade das cápsulas ou comprimidos, ao mesmo tempo em que passa através do estômago, mas que é dissolvido à medida em que o pH aumenta no intestino. Estes revestimentos, no entanto, não

melhoram a solubilidade de drogas insolúveis em água contidas dentro das cápsulas ou comprimidos.

Como um resultado, existe ainda uma necessidade quanto a outros sistemas de distribuição de droga direcionados ao pH.

5 SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A invenção é baseada, em parte, na descoberta de que é possível produzir composição que compreendam copolímeros em dibloco sensíveis ao pH, que aumentam a solubilidade de agentes farmacologicamente ativos insolúveis em água e distribuem os agentes ativos em um modo dependente de pH, de um modo a aumentar a sua biodisponibilidade em mamíferos. As composições, quando expostas a um ambiente permissivo de pH, por exemplo, em um pH de mais do que cerca de 4, liberam o agente farmacologicamente ativo para a absorção no interior do mamífero. As composições são particularmente úteis para a distribuição da droga oral. Quando presentes no estômago, as composições não liberam uma quantidade substancial (por exemplo, menos do que 10%) do agente farmacologicamente ativo. No entanto, à medida em que as composições deixam o estômago e penetram no intestino grosso, as composições, como um resultado no aumento do pH, iniciam a liberação do agente farmacologicamente ativo em um modo dependente do pH.

Em um aspecto, a invenção provê uma composição para a distribuição direcionada ao pH de um agente farmacologicamente ativo insolúvel em água. A composição compreende (a) uma pluralidade de copolímeros em dibloco sensíveis ao pH; e (b) um agente farmacologicamente ativo insolúvel em água, associado com os copolímeros em dibloco. A composição é ainda caracterizada pelo fato de que, quando em contato com uma solução aquosa em um pH de cerca de 2, menos do que cerca de 10% do agente farmacologicamente ativos são liberados a partir da composição após 2 horas, mas quando em uma solução aquosa da mesma composição ou de uma

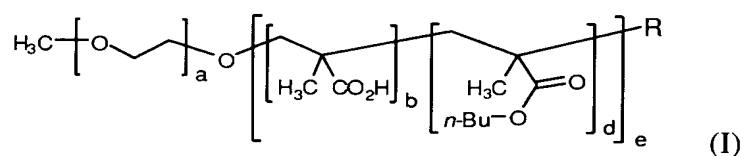
composição similar tendo um pH de pelo menos 6 ou mais alto, pelo menos 60% do agentes farmacologicamente ativo são liberados a partir da composição dentro de 2 horas. Deve ser entendido que a composição pode ser administrada em uma forma seca, por exemplo, em um comprimido, ou em
5 uma solução ou suspensão fisiologicamente aceitável.

Em um outro aspecto, a invenção provê uma composição micelar sensível ao pH para a distribuição direcionada de um agente farmacologicamente ativo insolúvel em água. A composição compreende (a) micelas que compreendem uma pluralidade de copolímeros em dibloco
10 sensíveis ao pH; e (b) um agente farmacologicamente ativo insolúvel em água, disposto no interior das micelas. Quando em contato com uma solução aquosa em um pH de cerca de 2, menos do que cerca de 10% do agente farmacologicamente ativo são liberados a partir das micelas após 2 horas. No entanto, quando presentes na mesma ou em uma solução similar em um pH de
15 pelo menos 6 ou superior, pelo menos 60% do agentes farmacologicamente ativos são liberados a partir das micelas dentro de 2 horas. Sob certas circunstâncias, pelo menos 70%, ou pelo menos 80%, do agente farmacologicamente ativo são liberados a partir das micelas dentro de 2 horas.

Os copolímeros em dibloco compreendem um primeiro bloco
20 e um segundo bloco. Em uma modalidade, o primeiro bloco do copolímero em dibloco compreende monômeros selecionados a partir do grupo, que consiste de poli(etilenoglicol) e de poli(vinilpirrolidona). O segundo bloco do copolímero em dibloco compreende uma combinação de (i) monômeros ionizáveis, selecionados a partir do grupo, que consiste de ácido metacrílico e
25 de ácido acrílico, e (ii) monômeros hidrofóbicos selecionados a partir do grupo, que consiste de metacrilato e de derivados do mesmo, acrilatos e derivados dos mesmos, metacrilamidas, e acrilamidas.

Em uma modalidade preferida, o polímero preferido é um copolímero em bloco, em que o primeiro bloco compreende subunidades do

monômero etileno glicol e o segundo bloco compreende subunidades de monômero, tanto de ácido metacrílico, como de metacrilato de n-butila. No segundo bloco, as subunidades de monômero são organizadas de um modo aleatório. Por exemplo, as subunidades de monômero podem ser dispostas de tal modo que as subunidades do monômero ácido acrílico ou cordões de subunidades de monômero ácido metacrílico sejam interdispersadas entre as subunidades do monômero metacrilato de n-butila ou cordões de subunidades do monômero metacrilato de n-butila, ou vide-versa. Copolímeros em dibloco exemplares são definidos pela Fórmula I.



em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

b representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

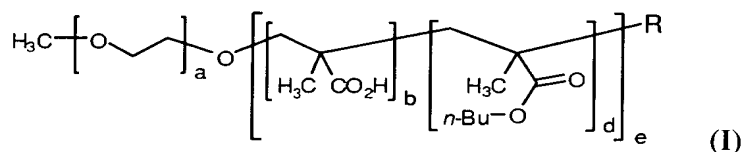
d representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

e é um inteiro na faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e

contato que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo menos uma ocorrência de d seja > 0 .

Em um outro aspecto, a invenção provê uma composição, que compreende:

(a) uma pluralidade de copolímeros em dibloco sensíveis ao pH, em que os copolímeros em dibloco são definidos pela Fórmula I,



em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila, ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

5 b representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

d representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

e é um inteiro na faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e

10 contanto que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo menos uma ocorrência de d seja > 0 ; e

(b) um derivado de camptotecina, por exemplo, SN-38, associado cm os polímeros em dibloco. Em certas modalidades, a composição inclui uma quantidade terapeuticamente efetiva de um derivado de camptotecina.

15 Em um outro aspecto, a invenção provê um método de produção de composição sensíveis ao pH para a distribuição de droga direcionada ao pH. Em uma abordagem, o método compreende (a) a produção de uma solução, que compreende copolímeros em dibloco sensíveis ao pH, por exemplo, os copolímeros acima discutidos e um agentes
20 farmaceuticamente ativo, insolúvel em água; e (b) secar a solução do estágio (a), de modo a produzir um produto seco.

Em uma modalidade, a solução produzida no estágio (a) possui um pH de mais do que cerca de 7. Sob certas circunstâncias, pode ser vantajoso ajustar o pH a um pH em uma faixa de a partir de cerca de 5 a cerca
25 de 7, antes da secagem da solução de modo a produzir um produto seco. Em adição, em uma abordagem, o agente farmaceuticamente ativo e os copolímeros em dibloco são solubilizados em diferentes solventes, antes que eles sejam combinados para produzir a solução do estágio (a). Em uma outra abordagem, o agente farmaceuticamente ativo e os copolímeros em dibloco

são solubilizados em porções distintas e separadas do mesmo solvente, antes que eles sejam combinados para produzir a solução do estágio (a).

Em um outro aspecto, a invenção provê um método de administrar uma quantidade efetiva de um agente farmaceuticamente ativo insolúvel em água a um mamífero, por exemplo, a um ser humano, que esteja em necessidade do mesmo. O método compreende administrar uma ou mais das composições aqui descritas, de um modo a que seja administrada uma quantidade efetiva do agente farmaceuticamente ativo. É entendido que as composições podem ser administradas de um modo oral ou parenteral. É apreciado, no entanto, que as composições são particularmente úteis na administração oral, em que o agente farmaceuticamente ativo insolúvel em água é protegido contra o ácido estomacal, mas é então, de um modo preferido, distribuído e absorvido apenas quando a composição saiu do estômago e foi introduzida no intestino, onde o pH é mais alto do que aquele do estômago. É também apreciado que a composição pode ser administrada em uma forma seca, ou como uma suspensão, ou em uma solução.

Estes e outros aspectos e características da invenção são descritos nas figuras que se seguem, na descrição detalhada e nas reivindicações.

20 **BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS**

A invenção é ilustrada, mas não está limitada pelos desenhos anexos, nos quais:

A Figura 1 é uma representação esquemática de uma composição micelar sensível ao pH exemplar;

25 A Figura 2 é uma representação esquemática, que mostra como as composições da invenção transitam como uma função do pH;

A Figura 3 é um gráfico de um perfil de dissolução de uma composição micelar da invenção que contém o derivado de camptotecina SN-38 em um meio aquoso, em pH de 1,2;

A Figura 4 é um gráfico de um perfil de dissolução de SN-38, ou isoladamente (-v-) ou de uma composição micelar da invenção (-●-) em um meio aquoso em um pH de 6,8;

5 A Figura 5 é um gráfico, que apresenta a farmacocinética em camundongos CD1 de SN-38 administrado ou isoladamente (-●-) ou como uma composição contendo SN-38 (-°-);

10 A Figura 6 é um gráfico, que mostra a dose máxima tolerada de SN-38 em camundongos, em que -●-representa um tampão de fosfato, -v-representa 25 mg/kg de micelas contendo SN-38, e -σ-representa 50 mg/kg de micelas contendo SN-38; e

15 A Figura 7 é um gráfico, que mostra a eficácia de composições micelares contendo SN-38 sobre o volume do tumor em camundongos nus Suíços em que -●-representa um tampão de fosfato, -v-representa 25 mg/kg de micelas contendo SN-38, e -σ-representa 50 mg/kg de micelas contendo SN-38; e

DESCRIÇÃO DETALHADA

20 A invenção é baseada, em parte, na descoberta de que é possível produzir um sistema de distribuição direcionado, usando micelas sensíveis ao pH, de um modo a distribuir agentes farmacologicamente ativos insolúveis em água a um mamífero, por exemplo, a um ser humano. As composições são, de um modo particular, úteis para a distribuição de agentes farmacologicamente ativos insolúveis em água, por exemplo, derivado de camptotecina, SN-38.

25 O sistema de distribuição direcionado ao pH é estável em baixo pH, por exemplo, em uma faixa de cerca de 1 a cerca de 4, e não libera uma quantidade significativa, por exemplo, menos do que 10% do agente farmacologicamente ativo dentro desta faixa de pH durante um período de tempo prolongado, por exemplo, após uma ou duas horas. O pH do estômago de um mamífero pode estar na faixa de cerca de 1 a cerca de 4. Deste modo, é

contemplado que as composições da invenção são estáveis no estômago e, portanto, não liberam uma quantidade significativa do agente farmacologicamente ativo à medida em que as composições passam através do estômago. Uma vez que as composições deixam o estômago e penetram nos

5 intestinos superior e inferior, o pH que do ambiente circundante aumenta. Na faixa de a partir de cerca de um pH de 4 a cerca de um pH de 6, as composições da invenção iniciam a liberação do agente farmacologicamente ativo aqui exposto. Como um resultado, a droga é liberada a partir das composições de um modo a permitir a absorção no interior dos intestinos.

10 Composições micelares exemplares são mostradas, de um modo esquemático, na Figura 1. De um modo particular, uma micela exemplar 10 compreende uma pluralidade de polímeros sensíveis ao pH 20, cada um dos quais contém uma porção hidrofóbica 30 e uma porção hidrofílica 40. Em certas modalidades, a porção hidrofílica 40 é definida por

15 um polímero sensível ao pH (por exemplo, um polímero anionizável). As porções hidrofílicas 40 definem juntas um exterior hidrofílico da micela 10. O agente farmacologicamente ativo insolúvel em água 50 é mostrado como sendo distribuído, de um modo preferencial, no interior do núcleo hidrofóbico da micela 10.

20 O desempenho das composições da invenção como uma função do pH é mostrado, de um modo esquemático, na Figura 2. Na faixa de pH 1 a pH 4, as micelas são agregadas em solução e sob estas condições as micelas agregadas liberam, de um modo típico, menos do que 10%, em peso, da droga disposta no interior das micelas em 2 horas. Na faixa de um pH 4 a

25 um pH 6, as micelas agregadas são desagregadas de um modo a produzir micelas distintas e, sob estas condições, as micelas distintas liberam de cerca de 40%, em peso, a cerca de 60%, em peso, da droga disposta no interior das micelas em 2 horas. Um pH maior do que 6, as micelas distintas são desagregadas liberando os copolímeros em bloco e o agente

farmaceuticamente ativo e, sob estas condições, as micelas desagregadas liberam mais do que 60%, em peso, da droga, dentro de 2 horas. Como mostrado na Figura 2, cada um dos três estados morfológicos são intercambiáveis, um com o outro, de um modo reversível, como uma função do pH. Como um resultado destas propriedades, o sistema de distribuição direcionado ao pH é um agregado estável em baixo pH, por exemplo em um pH de entre 1 e 2 (como encontrado no estômago) e não libera uma quantidade significativa, por exemplo, menos do que 10% do agente farmaceuticamente ativo após 2 horas. Uma vez que as composições deixam o estômago e penetram no intestino superior, o pH do ambiente circundante aumenta. Em uma faixa de pH de 4 a 6, as micelas agregadas começam a ser desagregadas em micelas únicas, que podem aderir à membrana da mucosa da parede do trato gastrointestinal. Acredita-se que uma liberação de droga significativa ocorre neste ponto. À medida em que o pH aumenta ainda mais, como pode ocorrer nos intestinos, as micelas são desagregadas, de um modo a liberar o remanescente da droga na forma molecular mais adequada para a absorção através da parede dos intestinos.

A escolha dos agentes farmaceuticamente ativos, copolímeros em dibloco, métodos de produzir as composições da invenção, e a dosagem e administração das composições da invenção são discutidas nas seções que se seguem.

I. AGENTES FARMACEUTICAMENTE ATIVOS

É entendido que as composições da invenção podem ser usadas para distribuir um ou mais agentes farmaceuticamente ativos insolúveis em água.

O termo “agente farmaceuticamente ativo” refere-se a qualquer porção química, ou seja uma substância biologicamente, fisiologicamente, farmacologicamente ativa, que age de um modo local ou sistêmico em um paciente. Exemplos de agentes farmaceuticamente ativos,

aqui também referidos como a “drogas “ são descritos em referência da literatura bem conhecidas, tais que o Merck Index, the Physicians Desk Reference, e The Pharmacological Basis of Therapeutics, e incluem, sem limitação, medicamentos; vitaminas; suplementos minerais; substância usadas para o tratamento, prevenção, diagnóstico, cura ou mitigação de um doença ou moléstia; substâncias que afetam a estrutura uma função do corpo; ou pró-drogas, que se tornam biologicamente ativas ou mais ativas após terem sido colocadas em um ambiente fisiológico. Como aqui usado, o termo “ agente farmacologicamente ativo insolúvel em água” é entendido como significando um agente farmacologicamente ativo, que possui uma solubilidade de 1 mg/ml, ou menos, em água.

Composições e formulações aqui contemplados podem incluir um ou mais agentes farmacologicamente ativos. Por exemplo, uma composição pode incluir dois, três ou mais agentes farmacologicamente ativos diferentes.

Os agentes farmacologicamente ativos pode variar amplamente com propósito para a composição. Exemplos não-limitativos de categorias amplas de agentes farmacologicamente ativos úteis incluem as categorias terapêuticas que se seguem: agentes anabólicos, agentes anticâncer, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolêmicos e agentes antilipídeos, agentes anticoagulantes, agentes anticonvulsivos, agentes antidiarréia, agentes antieméticos, agentes anti-infectivos, agentes antiinflamatórios, agentes antimânicos, agentes antináusea, agentes antineoplásticos, agentes antiobesidade, agentes antipiréticos e agentes analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antiuricêmicos, agentes antianginais, agentes anti-histamínicos, agentes antitussígenos, moderadores de apetite, dilatadores cerebrais, agentes descongestionantes, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes hiperglicêmicos, agentes hipnóticos, agentes hipoglicêmicos, drogas

neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedativos, estimulantes, agentes da tireóide e anti-tireóide, relaxantes uterinos, vitaminas, e pró-drogas.

Em certas modalidades, o agente farmaceuticamente ativo é um agente anticâncer. Agentes anticâncer exemplares, que podem ser incorporados no interior de sistemas de distribuição aqui descritos incluem, por exemplo, amsacrina, anagrelina, nastrozol, bicalutamida, bleomicina, bussulfano, camptotecina, derivados de camptotecina, carboplatina, carmustina, clorambucil, cisplatina, dactinomicina, desametasona, estramustina, etoposídeo, fludrocortisona, megestrol, melfalano, mitomicina, temsirolimus, teniposídeo, taxanos, testosterona, tretinoína, vinblastina, vincristina, vindesina e vinorelbina. Derivados de camptotecina exemplares incluem, por exemplo, 10-hidróxi-camptotecina, 7-etil-10-hidróxi-camptotecina (também conhecido como SN-38), topotecano, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, 10,11-metilenodioxycamptotecina, 9-amino-10,11-metilenodioxycamptotecina, 9-cloro-10,11-metilenodioxycamptotecina. Taxanos exemplares incluem, por exemplo, palitaxel e docetaxel.

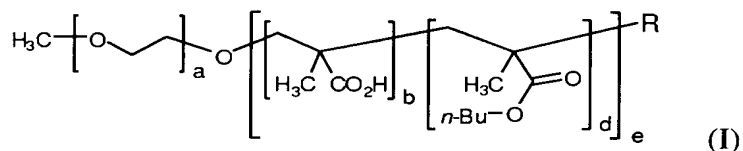
II. COPOLÍMEROS EM DIBLOCO

Os sistemas de distribuição de droga aqui descritos são sensíveis ao pH e, conforme discutido, liberam os agentes farmaceuticamente ativos em um modo dependente do pH. A sensibilidade ao pH é baseada, em parte, nos copolímeros em dibloco particulares, usados nas composições.

Os copolímeros em dibloco compreendem um primeiro bloco e um segundo bloco. Em uma modalidade, o primeiro bloco do copolímero em dibloco compreende os monômeros selecionados a partir do grupo, que consiste de poli(etilenoglicol) e poli(vinilpirrolidona). O segundo bloco do copolímero em dibloco compreende uma combinação de (i) monômeros

ionizáveis, selecionados a partir do grupo que consiste de ácido acrílico e ácido metacrílico, e (ii) monômeros hidrofóbicos selecionados a partir do grupo, que consiste de metacrilato e de derivados do mesmo, acrilatos e derivados dos mesmos, metacrilamidas e acrilamidas. Polímeros e subunidades de polímero exemplares são descritos na Patente U. S. Nº 6.939.564.

Em uma modalidade, o polímero preferido é um copolímero em bloco, em que o primeiro bloco compreende subunidades do monômero etileno glicol e o segundo bloco compreende subunidades de monômero, tanto de ácido metacrílico, como de metacrilato de n-butila. No segundo bloco, as subunidades de monômero são geralmente organizadas de um modo aleatório. Copolímeros em dibloco exemplares são definidos pela fórmula I:

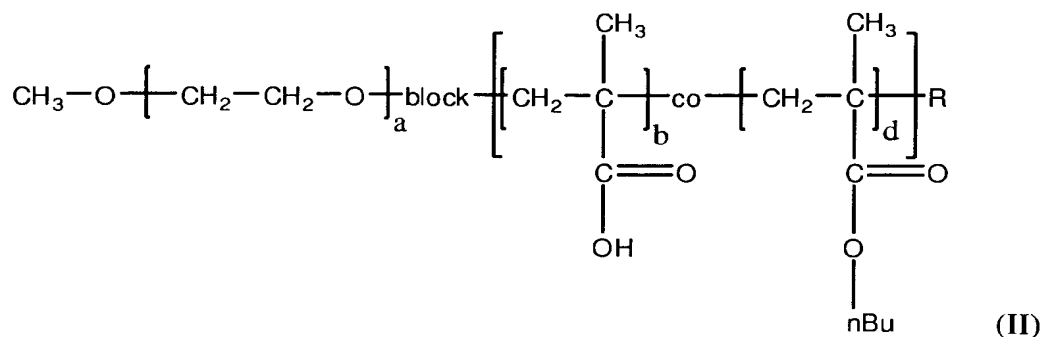


em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila ou halogênio,
a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,
b representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,
e é um inteiro na faixa de cerca de 10 a cerca de 75, mas de um modo mais preferido na faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e
contanto que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo menos uma ocorrência de d seja > 0 .

Em adição, os copolímeros em dibloco exemplares são definidos pela Fórmula II, em que o primeiro bloco compreende subunidades monoméricas de etileno glicol e o segundo bloco compreende subunidades monoméricas dispostas de um modo aleatório do ácido metacrílico (denotado

como B) e metacrilato de n-butila (denotado como C). É entendido que as subunidades monoméricas do ácido metacrílico (B) e de metacrilato de n-butila (C) no segundo bloco podem ser posicionadas de um modo aleatório sob a forma de, por exemplo, BBCC, BCBC, BCCB, CBCB, CBBC e CCBB.



5

em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

b representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 30 a cerca de 120, e

10

d representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 10 a cerca de 50.

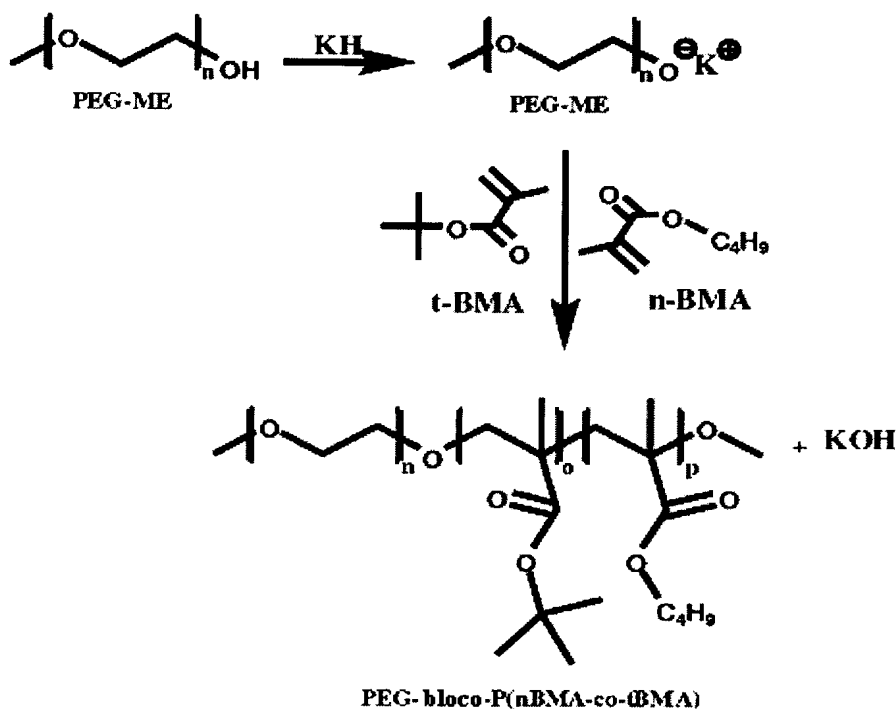
15

Em uma outra modalidade, um copolímero em dibloco preferido possui um primeiro bloco, que compreende de 20-60 (preferivelmente de 40-50, mais preferivelmente 45) subunidades do monômero etileno glicol ligadas de um modo covalente a um segundo bloco, que compreende um arranjo aleatório de 30-120 (preferivelmente de 40-110) subunidades do monômero ácido metacrílico e de 10-50 (preferivelmente 20-40) subunidades do monômero metacrilato de n-butila. Este polímero é aqui referido como a [poli(etilenoglicol)]-poli [(ácido metacrílico)-(metacrilato de n-butila)] ou PEG-PMA. Polímeros exemplares, úteis na prática da invenção são descritos em maiores detalhes no Exemplo 1.

20

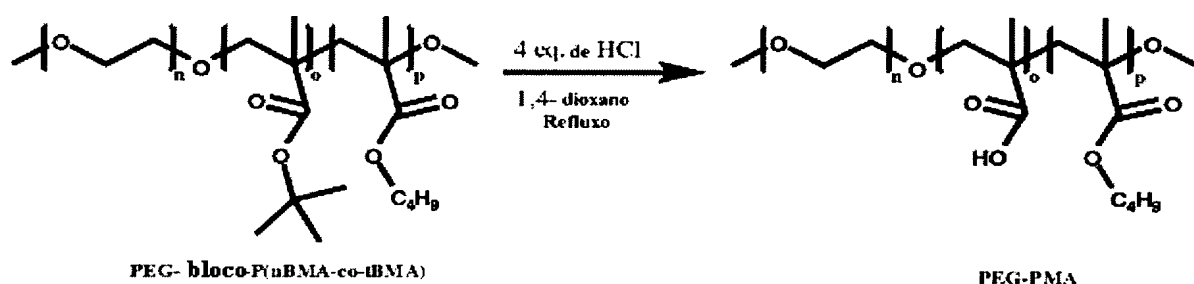
Os polímeros precedentes podem ser criados usando os

protocolos sintéticos expostos nos ESQUEMAS 1 e 2.



ESQUEMA 1

Em resumo, poli (etileno glicol) (PEG) (PM 2.000) é dissolvido em tetraidrofurano (THF) e reagido com hidreto de potássio (KH). Então, metacrilato de terc-butila (t-BMA) e metacrilato de n-butila (n-BMA) são adicionados à mistura reação, que é então reagida durante 2 horas, a 20°C. O copolímero PEG-bloco-P(nBMA-co-tBMA) resultante é coletado seguindo-se à evaporação de solvente e é então submetido à hidrólise de acordo com o ESQUEMA 2.



ESQUEMA 2

Por exemplo, o PEG-bloco-P (nBMA-co-tBMA) do ESQUEMA 1 é combinado com 1, 4-dioxano e ácido clorídrico (HCL) e

refluído durante a noite. Após o resfriamento, o solvente é removido e o produto dissolvido em THF. O produto é então precipitado em água fria e coletado através de centrifugação. O produto é novamente suspenso duas vezes em THF, precipitado e coletado através de centrifugação. O produto resultante é então secado em um secador por congelamento.

III. MÉTODO DE PRODUÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE COMPOSIÇÕES SENSÍVEIS AO PH

Conforme discutido, a invenção provê um método de produção de composições sensíveis ao pH para a distribuição de droga direcionada ao pH. Em uma abordagem, o método compreende (a) a produção de uma solução compreendendo copolímeros em dibloco sensíveis ao pH, por exemplo, os copolímeros discutidos na Seção II, e um agente farmacologicamente ativo insolúvel em água; e (b) a secagem da solução do estágio (a), de um modo a produzir um produto seco. A secagem pode ser facilitada através de uma quantidade de técnicas na arte, incluindo, por exemplo, secagem por congelamento, secagem por pulverização, e secagem em leito fluido.

Em certas modalidades, a solução produzida no estágio (a) possui um pH maior do que cerca de 7. Deste modo, sob certas circunstâncias, o método inclui ainda o estágio de, após o estágio (a), mas antes do estágio (b), ajustar o pH da solução a um pH de cerca de 5 a cerca de 7, por exemplo, para cerca de um pH de 6. Em outras modalidades, o pH da solução contendo o copolímero em dibloco é ajustado para um pH de cerca de um pH 5 a cerca de pH 7, antes que o agentes farmacologicamente ativo insolúvel em água seja adicionado.

Em certas modalidades, é entendido que, antes do estágio (a), os copolímeros em dibloco sensíveis ao pH e o agente farmacologicamente ativo insolúvel em água são separadamente dissolvidos em duas porções separadas e distintas do mesmo solvente. Após a solubilização, as soluções

são combinadas, de modo a produzir a solução do estágio (a). Em certas outras modalidades, é entendido, que antes do estágio (a), os copolímeros em dibloco sensíveis ao pH e o agente farmacêuticamente ativo insolúvel em água são dissolvidos em dois solventes separados, por exemplo, um solvente orgânico e um solvente aquoso, antes que eles sejam misturados de um modo conjunto. Após a solubilização, as soluções são combinadas de um modo a produzir a solução do estágio (a).

Por exemplo, os solventes aquosos exemplares incluem, por exemplo, água, tampão, soluções alcalinas, e soluções salinas, por exemplo soluções contendo NaCl. Em adição, os solventes orgânicos exemplares incluem, por exemplo, sulfóxido de dimetila (DMSO), álcool (por exemplo, metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, t-butanol), clorofórmio, dioxano, tetraidrofurano, acetona, acetato de etila, e os solventes de Classe II e de Classe III.

As micelas resultantes possuem, de um modo típico, um diâmetro médio, conforme medido por dispersão de luz dinâmica, de menos do que cerca de 1000 nm. De um modo típico, micelas tendo um tamanho na faixa de a partir de cerca de 20 nm a cerca de 950 nm, de a partir de cerca de 30 nm a cerca de 750 nm, de a partir de cerca de 40 nm a cerca de 600 nm, de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 500 nm, de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 950 nm, de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 750 nm, de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 600 nm, de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 400 nm, de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 200 nm.

Em adição, as porções sensíveis ao pH possuem uma capacidade de carga em uma faixa, conforme medido por dispersão de luz dinâmica, de um modo a determinar a distribuição de tamanho de partícula, contêm de cerca de 5% a cerca de 80%, em peso, do agente farmacêuticamente ativo. Em certas modalidades, as composições aqui expostas incluem mais do que cerca de 5%, em peso, do ingrediente

farmaceuticamente ativo, por exemplo entre cerca de 5% e cerca de 80%, ou entre cerca de 10% a cerca de 60%, ou entre cerca de 15% e cerca de 40%, em peso. Diferentes capacidades de carga podem ser alcançadas através da variação das quantidades relativas de agentes farmaceuticamente ativo e do polímero usados durante o processo de carga.

A cinética da liberação da droga pode ser determinada através da medição da quantidade de droga liberada ao interior do tampão de fosfato, em um pH de 6,8, a 37°C, através de cromatografia líquida sob alta pressão convencional (HPLC).

10 **IV. DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO**

Sob certas circunstâncias, a composição seca produzida na Seção III pode ser administrada diretamente a um mamífero, por exemplo, um ser humano, como uma forma de dosagem sólida, por exemplo sob a forma de um pó, torta ou um comprimido. De um modo alternativo, antes do uso, o produto seco pode ser reconstituído como uma solução fisiologicamente aceitável, por exemplo, água, uma solução salina ou uma solução de dextrose, de um modo a produzir uma solução ou suspensão.

É entendido que a dose e o modo de administração podem variar em uma ampla extensão, dependendo das necessidades requeridas pelo paciente, da farmacocinética do ingrediente ativo, e dos requerimentos específicos do médico assistente. Por exemplo, a dosagem de qualquer das composições da presente invenção irá variar dependendo dos sintomas, da idade e do peso corpóreo do paciente, da natureza e da severidade do distúrbio a ser tratado ou evitado, e da via de administração, e da forma de composição em questão.

As composições da invenção foram projetadas de um modo a prover uma quantidade terapeuticamente ativa do agente farmaceuticamente ativo. A frase “quantidade terapeuticamente efetiva “ compreende uma quantidade de um tal substância, que produz algum efeito sistêmico ou local

desejado, em uma razão de benefício/risco razoável, aplicável a qualquer tratamento. Por exemplo, certas composições da presente invenção podem ser administradas em uma quantidade suficiente para produzir uma quantidade em uma razão de benefício/risco razoável, aplicável a um tal tratamento.

5 De um modo geral, uma quantidade de dosagem terapeuticamente efetiva do componente ativo deverá estar em uma faixa de a partir de cerca de 0,1 a cerca de 100 mg/kg de peso corpóreo/dia, de um modo mais preferido de cerca de 1,0 a cerca de 50 mg/kg de peso corpóreo/dia. As dosagens para as composições da presente invenção podem ser prontamente
10 determinadas através de técnicas conhecidas daqueles versados na arte. O período de tempo preciso de administração e a quantidade de qualquer composição em questão particular, que irá fornecer o tratamento mais eficaz em um determinado paciente irá depender da atividade, da farmacocinética, e da biodisponibilidade de uma composição em questão, da condição fisiológica
15 do paciente (incluindo a idade, o sexo, o tipo de doença e estágio, a condição física geral, a resposta a uma determinada dosagem e tipo de medicação), a via de administração e os similares.

Além disso, deve ser entendido que a dosagem inicial administrada pode ser aumentada a além do nível superior acima, de um
20 modo a que seja rapidamente alcançado o nível sanguíneo ou o nível de tecido desejados, ou a dosagem inicial pode ser menor do que a ótima e a dosagem diária pode ser aumentada, de um modo progressivo, durante o curso do tratamento, dependendo da situação particular. Se desejado, a dosagem diária pode ser também dividida em múltiplas doses para a administração, por
25 exemplo, de duas a quatro vezes por dia.

É entendido que as composições da invenção podem ser administradas por via oral ou parenteral. Modos parenterais de administração incluem, por exemplo, por via tópica, transdérmica, subcutânea, intravenosa, intramuscular, intratecal, retal, vaginal e intranasal. Em adição a ser

administrada em uma dose única ou em múltiplas doses, é contemplado que, dependendo do modo de administração, as composições podem ser administradas como um bolo ou como uma infusão.

É entendido que as composições aqui descritas, embora úteis para o tratamento de um distúrbio médico, são particularmente efetivas no tratamento de câncer, por exemplo de um tumor, neoplasma, linfoma ou leucemia. É entendido que as composições da invenção podem ser usadas para tratar ou melhorar os sintomas de câncer do cólon, pulmão, próstata, mama, cérebro, pele, cabeça e pescoço, fígado, pâncreas, osso, testículos, ovários, cérvix, rins, estômago, esôfago, e leucemias e sarcomas. É contemplado que as micelas contendo SN-38 serão, de um modo particular, eficazes no tratamento do câncer colorretal, por exemplo, do câncer colorretal metastático.

A invenção será agora ilustrada por meio dos exemplos que se seguem, que são fornecidos apenas com o propósito de ilustração, e sem qualquer intenção de limitar o escopo da presente invenção.

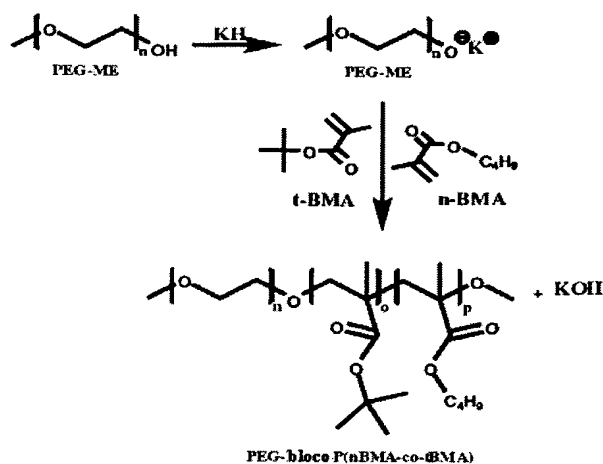
EXEMPLOS

Exemplo 1-Síntese de Copolímeros em dibloco Exemplares

Este exemplo descreve um protocolo para a produção de polietileno glicol -b-[poli (metacrilato de n-butila) –co-poli-(ácido acrílico)] (PEG-PMA).

Em resumo, o éter metílico de polietileno glicol (PEG-ME) (Aldrich Chemicals, Oakville, Ontario) foi secado através de destilação azeotrópica com tolueno, logo antes do uso. Hidreto de potássio (KH) (Aldrich Chemicals, Oakville, Ontario), 30% em peso em óleo mineral, metacrilato de terc-butila (t-BMA) e metacrilato de n-butila (N-BMA) foram purificados através de criodestilação antes de usados.

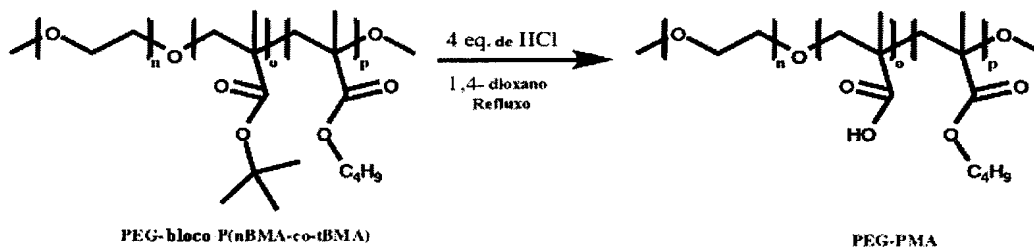
O Esquema 1 apresenta a síntese do intermediário PEG-bloco-P(NBMA-co-tBMA).



ESQUEMA 1

20,0 de PEG (PM 2.000, (10,0 mmol) foi secado através de distribuição azeotrópica com 150 ml de tolueno (banho ajustado a 135°C). O polímero foi adicionalmente secado a 100°C, sob vácuo, durante 4 horas. Após o polímero ter sido resfriado à temperatura ambiente, 600 mg de KH (15,00 mmol, 2000 mg (2,0 ml), 30% de dispersão de KH em óleo mineral foram adicionados sob atmosfera de argônio e colocados sob vácuo durante 15 minutos. 700 ml de THF recém destilado foram adicionados de um modo a dissolver o polímero. A reação entre KH e PEG foi executada durante 2 horas, com agitação. Então, 64 ml de t-BMA recém destilado (56 g de PM 142,2, 383, 8 mmol) e 36 ml de n-BMA n (28, 6 g, PM 142,2, 151, 2) foram adicionados à mistura da reação e a solução foi agitada durante um período adicional de 2 horas, a 20°C, para a polimerização em bloco. O polímero PEG-bloco-P(nBMA-co-tBMA) intermediário resultante foi coletado seguindo-se a evaporação de solvente.

O Esquema 2 apresenta conversão do intermediário PEG-bloco-P(nBMA-co-tBMA) em um copolímero em dibloco PEG-PMA sensível ao pH.



ESQUEMA 2

Em resumo, 700 ml de 1,4-dioxano e 4 equivalentes de HCl ($\approx 1900 \text{ mmol HCl} \approx 162 \text{ ml HCl}_{\text{conc}}$) foram adicionados ao produto do Esquema 1. Após a adição, a mistura foi refluída durante a noite. Após a solução ter sido resfriada à temperatura ambiente, o solvente foi removido. O produto resultante foi dissolvido em THF e concentrado a cerca de 200 ml. A mistura foi purificada através de precipitação em água fria (cerca de 2000 ml) e centrifugada a 10.000 rpm, durante 10 minutos. Um produto bruto branco foi obtido. O produto foi novamente dissolvido em THF, precipitado com água, e mo precipitado foi coletado através de filtração. Este ciclo foi então repetido mais uma vez novamente. Finalmente, o produto bruto branco resultante foi secado através de secagem por congelamento. Várias bateladas de PEG-PMA foram produzidas de acordo com este protocolo. Os polímeros PEG-PMA resultantes foram caracterizados.

A composição de 13 diferentes bateladas de polímero estão sumariadas na Tabela 1.

TABELA 1

Amostra	Grau de Polimerização por RMN ^a			RMN ^b	SLS ^c
	PEG	MAA	n-BMA	PM	PM
1	45	69	25	11489	11200
2	45	69	25	11489	11900
3	45	47	31	10450	14100
4	45	57	27	10741	10400
5	45	69	27	11773	12400
6	45	108	37	16550	10700
7	45	79	28	12776	10400
8	45	101	39	16232	10100
9	45	59	27	10913	15300
10	45	61	24	10659	15800
11	45	58	24	10401	14300
12	45	57	24	10315	
13	45	57	26	10599	

1) A estrutura dos polímeros resultante foi caracterizada através de RMN. O grau de polimerização (DP) de cada comonômero do PEG-PMA foi determinado através de Espectroscopia de RMN ¹H (Bruker 300 MHz).

2) Os pesos moleculares dos polímeros resultantes foram derivados através de Espectroscopia por RMN ^1H (Bruker 300 MHz).

3) Os pesos moleculares dos polímeros resultantes foram também derivados através de dispersão de luz estática (SLS) do polímero dissolvido em metanol usando um Zetasizer (Malvern, UK).

Exemplo 2 – Composições Sensíveis ao pH Contendo SN-38

Este Exemplo descreve um protocolo para a produção de um veículo de distribuição de droga sensível ao pH para a distribuição do derivado de camptotecina, SN-38.

O polímero PEG-PMA produzido no Exemplo 1 foi dissolvido em hidróxido de sódio 0,1 M (NaOH), de um modo a produzir uma concentração de PEG-PMA final de 50 mg/ml. Separadamente, o SN-38 foi dissolvido em NaOH 0, 1 M a uma concentração final de 4 mg/ml, que, sob estas condições, apresentou uma cor amarela. As duas soluções foram então misturadas de um modo conjunto. A solução resultante apresentou também uma cor amarela.

A solução resultante foi então titulada com HCl ou ácido cítrico 0, 1 M, até que a cor amarela desaparecesse. Água foi então adicionada até que a concentração de SN-38 fosse de 1 mg/ml. O pH, quando medido, estava, de um modo típico, entre 5,5 e 7,0. O nível de carga de droga foi de cerca de 10%, em peso, mas formulações similares podem ser preparadas em níveis de carga de droga em uma faixa de a partir de 5%, em peso, a 80%, em peso, através da variação do ingrediente ativo e do polímero usados no processo de carga.

A solução resultante foi dividida em frascos (cerca de 1 ml de solução por frasco) e congelada. As soluções congeladas foram secadas por congelamento durante cerca de 24 horas em um secador de congelamento de coletor de bancada (Flexidry de FTS Systems). A secagem por congelamento produziu uma torta seca, que pode ser rapidamente reconstituída como uma

solução ou suspensão em um solvente aquoso, tal que um tampão de fosfato em pH de 6, 8. Uma vez reconstituída, a solução/suspensão de SN-38 permaneceu em solução durante de 4 a 24 horas, em temperatura ambiente.

Exemplo 3-Cinética de Liberação de Composições Contendo SN-38

5 As micelas contendo SN-38, produzidas através do método descrito no Exemplo 2, foram caracterizadas como abaixo descrito.

Uma composição micelar produzida de acordo com o Exemplo 2 contendo 1 mg de SN-38 e 9 mg de PEG-PMA foi adicionada a 2 ml de HCl aquoso em pH de 1,2. O pH de 1,2 está a cerca do pH do estômago humano.
10 A taxa de liberação de droga foi medida através de HPLC convencional. Os resultados são apresentados na Figura 3, os quais demonstram que o SN – 38 (-●-) não foi substancialmente liberado no tampão aquoso em pH de 1,2, mesmo após oito horas.

O experimento foi repetido em uma solução em um pH mais
15 alto, de um modo específico em um pH de 6,8. Em resumo, a dissolução de SN-38 foi medida ou como SN-38 isoladamente ou a partir de SN-38 contendo micelas, preparadas tal como descrito no Exemplo 2. A torta secada por congelamento produzida no Exemplo 2 foi adicionada ao tampão de fosfato em pH de 6, 8 e a concentração de droga foi medida sob as mesmas
20 condições que o experimento, usando HCL aquoso em um pH de 1,2; Os resultados estão sumariados na Figura 4.

A Figura 4 mostra que o SN-38 é dissolvido a partir das micelas (-●-) dentro de uma hora, de um modo a produzir uma solução contendo 500 mg/L de SN-38, que permanece naquela concentração durante
25 cerca de seis horas. Em contraste, o SN –38 isoladamente (-v-) é rapidamente precipitado a partir de uma solução sob as mesmas condições. Foi verificado que a composição micelar da invenção em pH de 6,8 possuía um tamanho de partícula médio de cerca de 50-200 nm, tal como medido através de dispersão de luz estática, usando um Zetasizer (Malvern, UK).

Exemplo 4-Estudos de Farmacocinética, Toxicidade e Eficácia com Composições Contendo SN-38.

Este Exemplo demonstra que o SN-38 pode ser distribuído *in vivo* usando as composições micelares da invenção. 10 mg/kg de SN-38 isoladamente ou de micelas contendo SN-38 foram administradas por via oral a dois grupos de camundongos (seis camundongos por grupo). Para o SN-38 isoladamente, SN-38 foi administrado em água. Para micelas de SN -38, as micelas de SN-38 foram administradas em tampão de fosfato, em pH de 6,8. As amostras de plasma foram coletadas em pontos de período de tempo diferentes após a administração e a concentração da droga foi medida. Os resultados são apresentados na FIGURA 5, em que a concentração de liberação de SN-38 a partir da composição micelar é denotada por -o-e o SN-38 isoladamente por -●-. Os resultados demonstram que o SN-38 poderia ser fornecido a partir das composições micelares da invenção. Em contraste, o SN-38 provido isoladamente não pareceu ser distribuído ao plasma.

Estudos de toxicidade foram executados em camundongos nus Suíços tendo células de tumor HT-116 (células de câncer de cólon humanas). Três grupos de camundongos (3 animais por grupo) foram administrados oralmente ou com tampão de fosfato, micelas contendo 25 mg/kg de SN-38, micelas contendo 50 mg/kg de SN-38 ou micelas contendo 100 mg/kg de Sn-38. Os pesos corpóreos relativos dos animais foram medidos ao longo do tempo. Os resultados são sumariados na FIGURA 6, que mostra que doses de 25 mg/kg e 50 mg/kg foram bem tolerados pelos camundongos contendo o tumor HT-116. A dose de 100 mg/kg foi menos bem tolerada, pois os camundongos perderam 10% de peso corpóreo e certos dos camundongos morreram.

Embora os pesos corpóreos dos camundongos sob estudo tenham sido registrados ao longo do tempo, o tamanho dos tumores foi também medido, de um modo a prover uma indicação quanto à eficácia da

formulação de acordo com a invenção. Os resultados são apresentados na FIGURA 7, que mostram que todos os grupos (n = 3) contendo micelas de SN-38 (-v-micelas de 25 mg/kg de SN-38; -σ-micelas de 50 mg/kg de SN-38; -υ-micelas de 100 mg/kg de SN-38) apresentaram uma progressão de tumor mais lenta do que o grupo de controle recebendo apenas um tampão de fosfato (-●-).

Exemplo 5-Permeabilidade de Células de Carcinoma de Cólon Humano

O propósito deste Exemplo foi o de determinar a absorção de SN-38 por células de cólon humano (células de carcinoma de cólon Caco-2) *in vitro*.

Camadas de células de Caco-2 foram preparadas como se segue. As células de Caco-2 foram semeadas em uma densidade de aproximadamente 60.000 células/cm² sobre membranas de policarbonato, microporosas, revestidas com colágeno em placas de 12 reservatórios Transwell®. As células foram mantidas em DMEM de alto teor de glicose (4,5 g/l), suplementado com 10% de soro bovino fetal (FBS) < 1% de aminoácidos não-essenciais (NEAA), 1 % de L-glutamina, penicilina (100 U/ml) e estreptomicina (100 µg/ml) a 37°C em um incubador umidificado com 5% de CO₂. O meio de cultura foi alterado 24 horas após a semeadura, de um modo a remover os resíduos celulares e as células mortas. Depois disso, o meio foi alterado, em dias alternados, durante três semanas. Antes do experimento de transporte, cada batelada de monocamadas de células foram certificadas através de medição de resistência elétrica transepitelial (TEER) e através da determinação de permeabilidade dos compostos de controle, propranolol (10 µM), pindolol (10 µM), atenolol (10 µM) e digoxina (5 µM). O tampão de ensaio de permeabilidade I (pH 7,4) foi uma Solução Salina de Tampão de Hanks (HBSSg) contendo D (+) glicose 15 mM e HEPES 10 mM, pH 7,4 ± 0, 1. Tampão de ensaio II (pH 6,5) foi HBSS contendo D(+) glicose 15 mM e MES 10 mM, pH 6,5 ± 0, 1. O aparelho foi incubado a 37°C com

5% de CO₂ em um incubador umidificado durante o período de ensaio. As células Caco-2 foram lavadas duas vezes com o tampão de lavagem (HBSS contendo HEPES 10 mM e glicose 15 mM em pH de 7,4).

As amostras micelares para a análise foram preparadas como se segue. As composições micelares de SN-38 foram preparadas como discutido no Exemplo 2 e foram dissolvidas em tampão de HBSS (ou tampão I-pH 7,4 ou tampão II-pH 6,5) para criar soluções contendo ou 1,0 mg/l de SN-38 ou 10 mg/l de SB-38. As soluções foram aplicadas a um primeiro reservatório (reservatório doador) adjacente à monocamada e o tampão de HBSS foi colocado em um segundo reservatório (reservatório receptor) adjacente à monocamada. O transporte de SN-38 foi medido usando um medidor de resistência de Endotelina -12 (World Precisions, Boston, MA). Os resultados estão sumariados na TABELA 2.

TABELA 2

Concentração de SN-38 (mg/ L)	Reservatório de doador pH	Vazão (pg/ min/ cm ²)	Permeabilidade (x 10 ⁻⁶ cm/s)
1,0	6,5	34,59 ± 3,85	0,64 ± 0,07
10	6,5	56,90 ± 15,41	0,11 ± 0,03
1,0	7,4	33,33 ± 5,95	0,58 ± 0,10
10	7,4	63,80 ± 11,04	0,12 ± 0,02

Os resultados mostram que o SN-38 pode ser permeado através da camada de célula Caco-2 quando formulado em micelas sensíveis ao pH. Com base nestes dados, é contemplado que o SN-38 deverá ser absorvido *in vivo*, de um modo consistente com os estudos de roedores no Exemplo 4.

Exemplo 6 – Composições Contendo Docetaxel

Este exemplo descreve a preparação de formulações contendo docetaxel sensíveis ao pH. Em resumo, PEG-MA, como preparado no Exemplo 1, foi dissolvido em 0,1 M de NaOH de modo a fornecer uma concentração final de 50 mg/ml. Separadamente, docetaxel foi dissolvido em

t-butanol, em uma concentração de 20 mg/ml. Uma solução incolor foi obtida. As duas soluções foram misturadas de um modo conjunto, para fornecer uma solução incolor.

5 A mistura resultante foi titulada com ácido cítrico 0, 1 M até que o PH estivesse entre cerca de 5, 8 e cerca de 6, 5. Água foi adicionada até que a concentração final de docetaxel fosse de 1 mg/ml. Foi verificado que o pH estava entre 5,5 e 7,0, e que o nível descarga de droga estava em uma faixa de 5% a 20%.

10 A solução foi dividida em frascos contendo de 1 a 18 ml de solução, que foram então congelados a -60°C em um secador por congelamento. A solução congelada foi secada por congelamento durante três dias. Foi obtida uma torta seca, que pôde ser reconstituída em tampão de fosfato, em pH de 6, 8. Foi verificado que docetaxel permaneceu na solução durante mais do que 6 horas a 37°C.

15 **Exemplo 7 -Composições Contendo Paclitaxel**

Este exemplo descreve a preparação de formulações contendo paclitaxel sensível ao pH. Em resumo, PEG-PMA, preparado conforme descrito no Exemplo 1, foi dissolvido em NaOH 0,1 M, de modo a fornecer uma concentração final de 50 mg/ml. Separadamente, paclitaxel foi dissolvido em t-
20 butanol, de modo a fornecer uma concentração final de 8 mg/ml. As duas soluções foram misturadas de um modo conjunto, de modo a produzir uma solução incolor. A solução resultante foi titulada com ácido cítrico 0,1 M, até que o pH estivesse entre 5,8 e 6,5. Água foi adicionada até que a concentração final de paclitaxel fosse de 1 mg/ml, e foi verificado que o pH da solução estava entre cerca de 5,5 e
25 cerca de 7,0. O conteúdo da droga variou entre 5 e 40%, em peso.

A solução foi dividida em frascos contendo de 1 a 18 ml de solução, que foram congelados a -60°C em um secador por congelamento. A solução congelada foi secada por congelamento durante 3 dias. Foi obtida uma torta seca, que poderia ser prontamente reconstituída em água. Sob as

condições testadas, o paclitaxel permaneceu em solução durante mais do que 6 horas em temperatura ambiente.

INCORPORAÇÃO POR REFERÊNCIA

5 A incorporação total de cada um dos documentos científicos e de patente aqui referidos é incorporada a este, a título referencial, para todos os propósitos.

EQUIVALENTES

10 Embora a presente invenção tenha sido ilustrada através das modalidades preferidas da mesma, é entendido que a invenção tem a intenção de abranger aspectos amplos da mesma, sem que haja afastamento do espírito e do escopo da invenção, tal como definido nas reivindicações apensas.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição para a distribuição direcionada ao pH de um agente farmacêuticamente ativo insolúvel em água, caracterizada pelo fato de compreender:

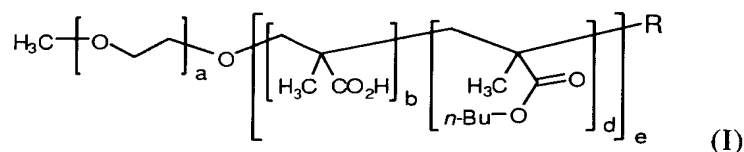
(a) uma pluralidade de copolímeros em dibloco sensíveis ao pH; e

(b) um agente farmacêuticamente ativo insolúvel em água associado com os copolímeros em dibloco, de um modo tal que, quando a composição é colocada em contato com uma solução aquosa em um pH de cerca de 2, menos do que cerca de 10% do agente farmacêuticamente ativo são liberados a partir da composição após 2 horas, mas em uma solução aquosa em um pH de cerca de 6 ou mais alto, pelo menos 60% do agente farmacêuticamente ativo são liberados a partir da composição dentro de 2 horas.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que um primeiro bloco do copolímero em dibloco compreende monômeros selecionados a partir do grupo, que consiste de poli(etileno glicol) e poli(vinilpirrolidona).

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que um segundo bloco do copolímero em dibloco compreende (i) subunidades monoméricas ionizáveis, selecionadas a partir do grupo, que consiste de ácido metacrílico, e ácido acrílico, e (ii) monômeros hidrofóbicos selecionados a partir do grupo, que consiste de metacrilato e derivados dos mesmos, acrilatos e derivados dos mesmos, metacrilamidas e acrilamidas.

4. Composição de acordo com uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que os copolímeros em dibloco são definidos pela fórmula I,



em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila, ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

b representa independentemente, para cada ocorrência, um
5 inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

d representa independentemente, para cada ocorrência, um
inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

e é um inteiro na faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e

contanto que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo
10 menos uma ocorrência de d seja > 0 .

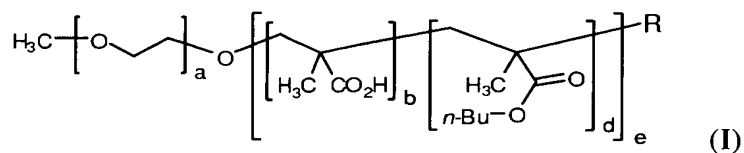
5. Composição micelar sensível ao pH para a distribuição
direcionada ao pH de um agente farmacêuticamente ativo insolúvel em água,
caracterizada pelo fato de compreender:

(a) micelas que compreendem uma pluralidade de copolímeros
15 em dibloco sensíveis ao pH; e

(b) um agente farmacêuticamente ativo insolúvel em água
disposto no interior das micelas,

em que, em uma solução aquosa em um pH de cerca de 2,
menos do que cerca de 10% do agente farmacêuticamente ativo são liberados
20 a partir da composição micelar após 2 horas, mas em um pH de cerca de 6 ou
mais alto, pelo menos 60% do agente farmacêuticamente ativo são liberados a
partir da composição micelar dentro de 2 horas.

6. Composição de acordo com a reivindicação 5, caracterizada
pelo fato de que os copolímeros em dibloco são definidos pela Fórmula I,



25 em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila, ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

b representa independentemente, para cada ocorrência um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

d representa independentemente, para cada ocorrência, um
5 inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

e é um inteiro em uma faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e

contanto que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo menos uma ocorrência de d seja > 0 .

7. Composição de acordo com qualquer uma das
10 reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que em um pH de cerca de 6 ou mais alto, pelo menos 70% do agente farmacologicamente ativo são liberados a partir da composição dentro de 2 horas.

8. Composição de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 1 a 6, caracterizada pelo fato de que em um pH de cerca de 6 ou mais alto, pelo menos 80% do agente farmacologicamente ativo são liberados a partir da composição dentro de 2 horas.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que o agente farmacologicamente ativo é um agente anti-câncer.

20 10. Composição de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agente anti-câncer é um derivado de camptotecina.

11. Composição de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que o derivado de camptotecina é SN-38.

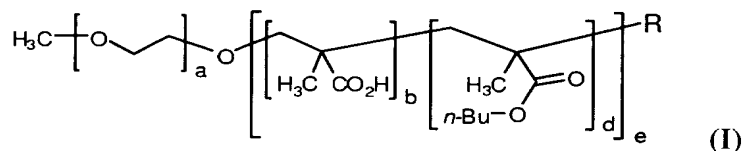
25 12. Composição de acordo com a reivindicação 5 ou 6, caracterizada pelo fato de que as micelas possuem um diâmetro médio na faixa de a partir de cerca de 20 nm a cerca de 950 nm.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que as micelas possuem um diâmetro médio na

faixa de a partir de cerca de 50 nm a cerca de 200 nm.

14. Composição, caracterizada pelo fato de que compreende:

(a) uma pluralidade de copolímeros em dibloco sensíveis ao pH, em que os copolímeros em dibloco são definidos pela Fórmula I,



5 em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila, ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

b representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

10 d representa independentemente, para cada ocorrência, um inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

e é um inteiro na faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e

contanto que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo menos uma ocorrência de d seja > 0 ; e

15 (c) um derivado de camptotecina associado com os copolímeros em dibloco.

15. Composição de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o derivado de camptotecina é SN-38.

20 16. Método de produção de uma composição para a distribuição direcionada ao alvo de um agente farmacologicamente ativo insolúvel em água, caracterizado pelo fato de compreender:

(a) produção de uma solução, que compreende copolímeros em dibloco sensíveis ao pH e o agente farmacologicamente ativo; e

25 (b) secar a solução do estágio (a) para produzir um produto seco.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado

pelo fato de que a solução produzida no estágio (a) possui um pH maior do que cerca de 7.

18. Método de acordo com a reivindicação 16 ou 17, caracterizado pelo fato de que compreende ainda o estágio de, após o estágio (a), mas antes do estágio (b), ajustar o pH da solução para um pH de a partir de cerca de 5 a cerca de 7.

19. Método de acordo com a reivindicação 18, caracterizado pelo fato de que o pH é reduzido para cerca de 6.

20. Método de acordo com a reivindicação 16, caracterizado pelo fato de que a solução produzida no estágio (a) possui um pH de a partir de cerca de 5 a cerca de 7.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado pelo fato de que, antes do estágio (a), os copolímeros em diblocos sensíveis ao pH e o agente farmacologicamente ativo são separadamente dissolvidos em duas porções separadas do mesmo solvente.

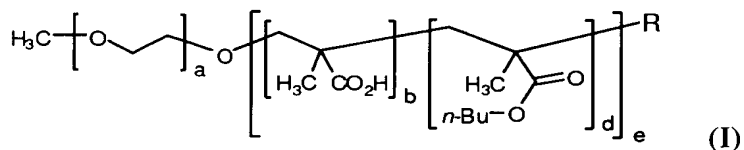
22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 20, caracterizado pelo fato de que, antes do estágio (a), os copolímeros em dibloco sensíveis ao pH e o agente farmacologicamente ativo são dissolvidos em solventes diferentes.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16 a 22, caracterizado pelo fato de que, no estágio (a), o agente farmacologicamente ativo é um agente anti-câncer.

24. Método de acordo com a reivindicação 23, caracterizado pelo fato de que o agente anti-câncer é um derivado de camptotecina.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, caracterizado pelo fato de que o derivado de camptotecina é SN-38.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 16-25, caracterizado pelo fato de que as subunidades de copolímeros em dibloco sensíveis ao pH são definidas pela Fórmula I,



em que,

R é H, alquila, hidroxila, alcoxila, ou halogênio,

a é um inteiro na faixa de cerca de 20 a cerca de 60,

b representa independentemente, para cada ocorrência, um
5 inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

d representa independentemente, para cada ocorrência, um
inteiro na faixa de 0 a cerca de 20,

e é um inteiro na faixa de cerca de 10 a cerca de 50, e

contanto que pelo menos uma ocorrência de b seja > 0 , e pelo
10 menos uma ocorrência de d seja > 0 .

27. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações
16 a 26, caracterizado pelo fato de que compreende ainda o estágio de
reconstituir o produto secado em uma solução fisiologicamente aceitável.

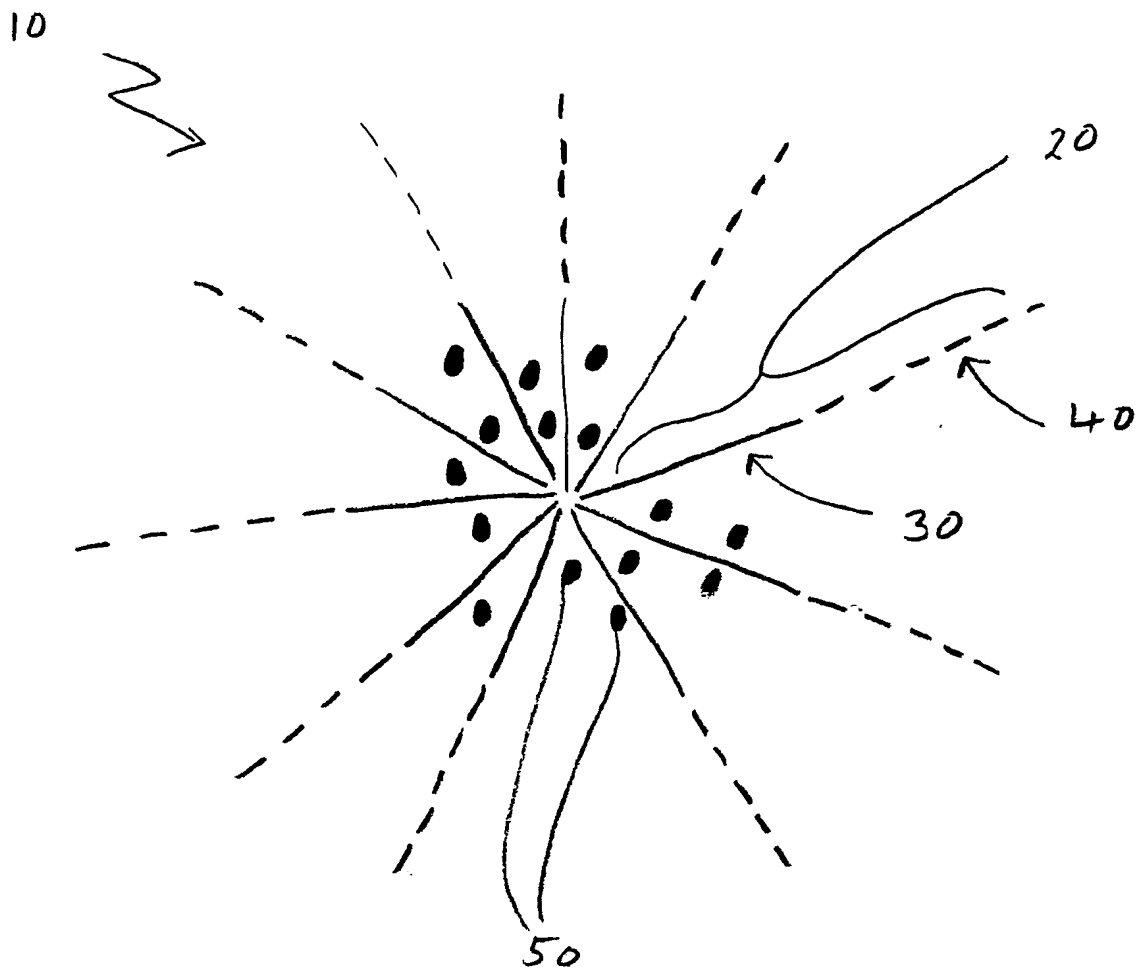
28. Composição, caracterizada pelo fato de ser produzida
15 através do método como definido em qualquer uma das reivindicações 16 a
27.

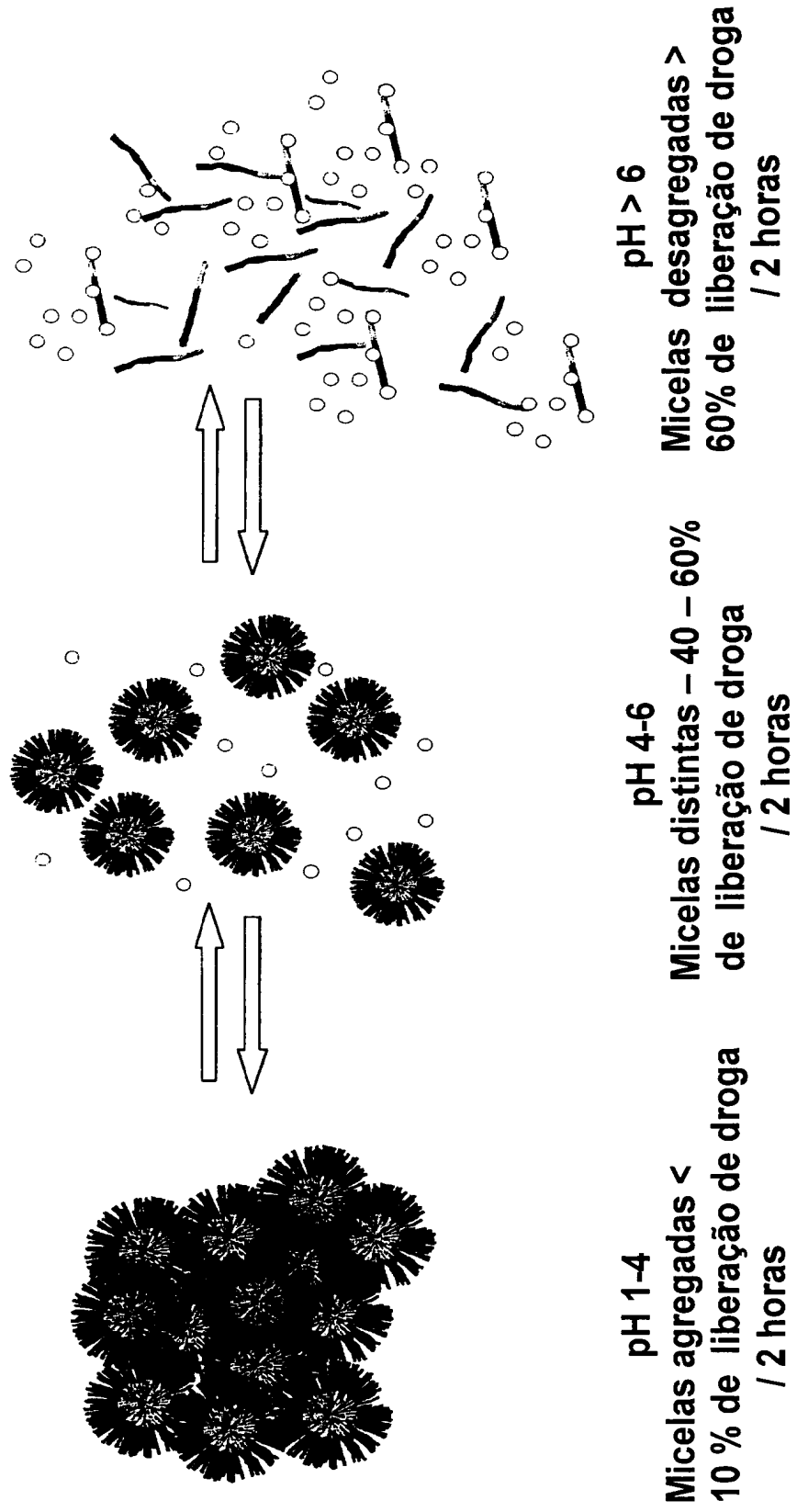
29. Método de administração de um agente farmaceuticamente
ativo insolúvel em água a um mamífero, que esteja em necessidade do agente
farmaceuticamente ativo, caracterizado pelo fato de compreender administrar
20 ao mamífero uma quantidade efetiva de um agente farmaceuticamente ativo
na composição como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 15 e
28.

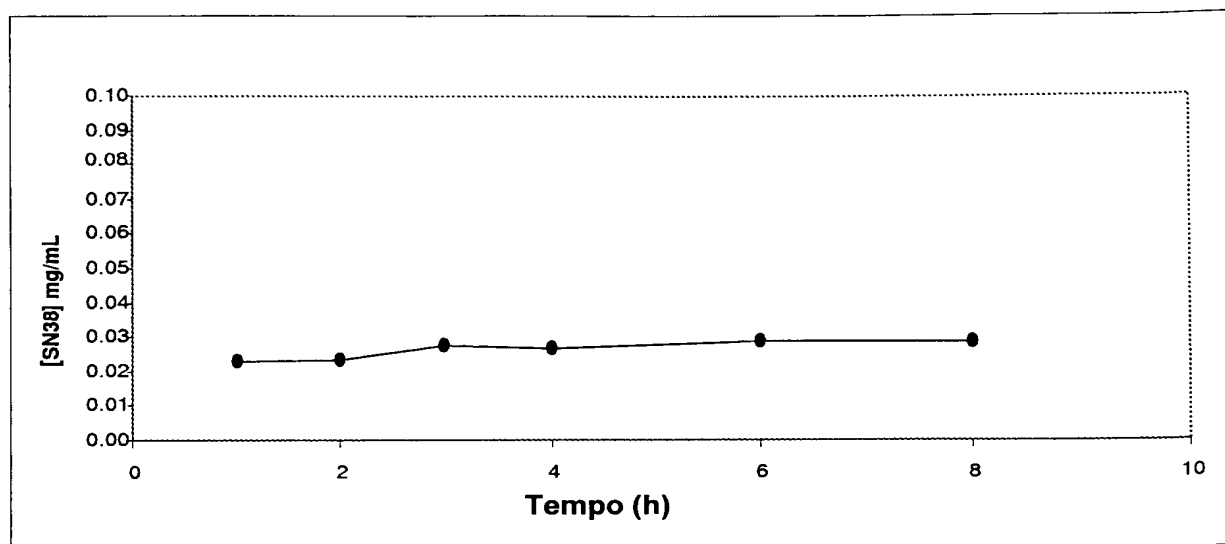
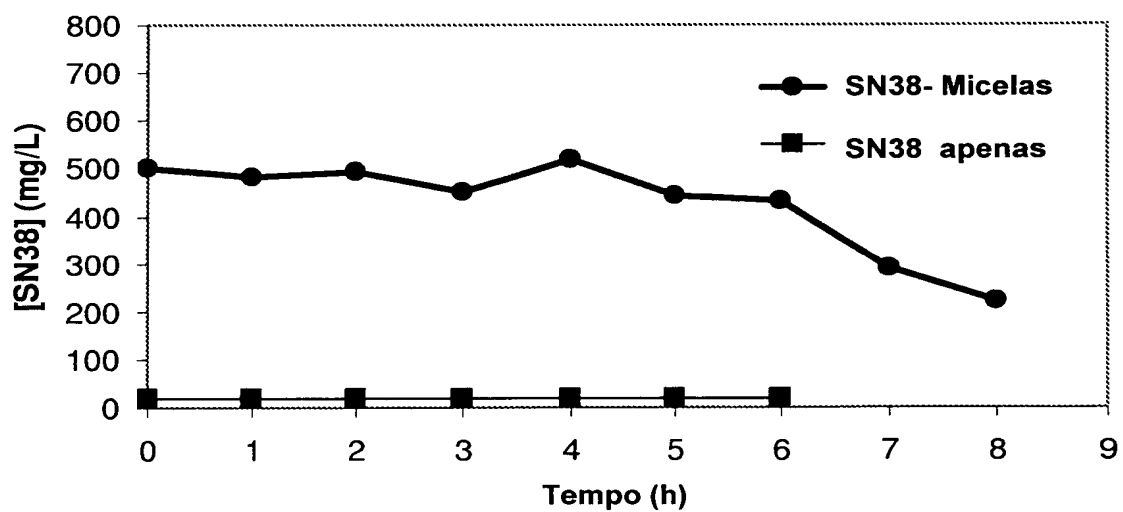
30. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado
pelo fato de que a composição é administrada por via oral.

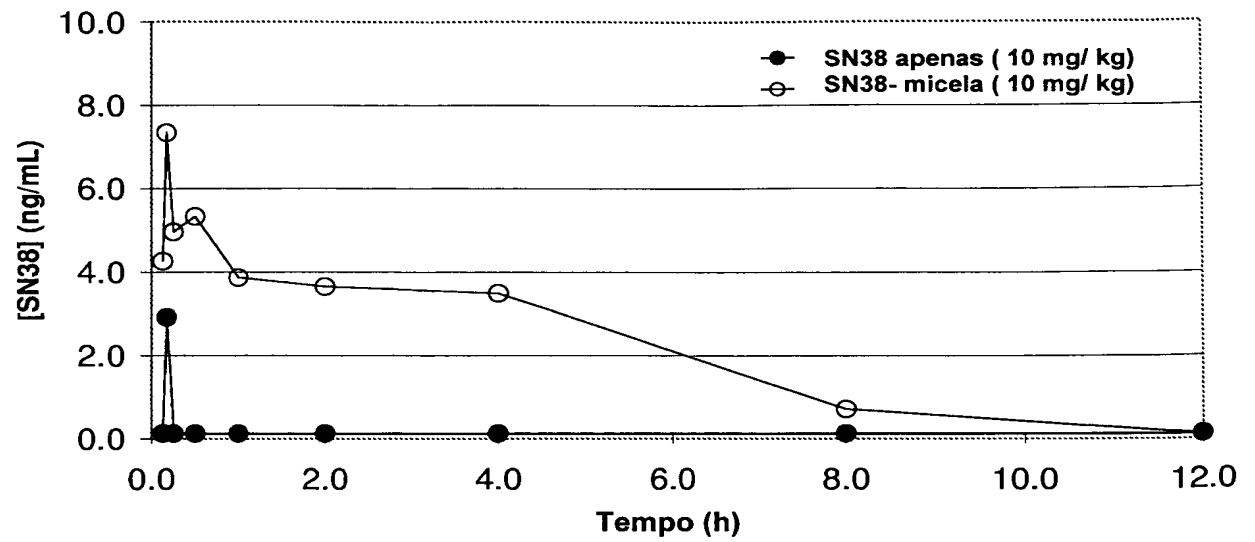
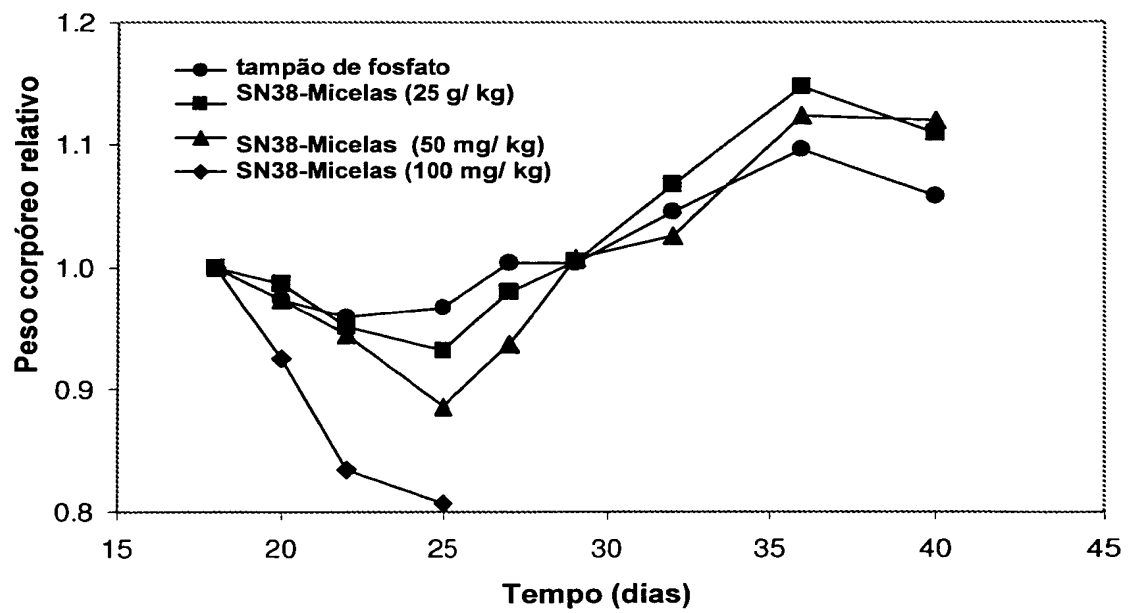
31. Método de acordo com a reivindicação 29, caracterizado
25 pelo fato de que a composição é administrada por via parenteral.

32. Método de tratamento de câncer em um mamífero, caracterizado pelo fato de compreender administrar uma quantidade efetiva de um agente anti-câncer ao mamífero na composição como definida em qualquer uma das reivindicações 9 a 11, 14 ou 15.

**FIGURE 1**

**FIGURA 2**

**FIGURA 3****FIGURA 4**

**FIGURA 5****FIGURA 6**

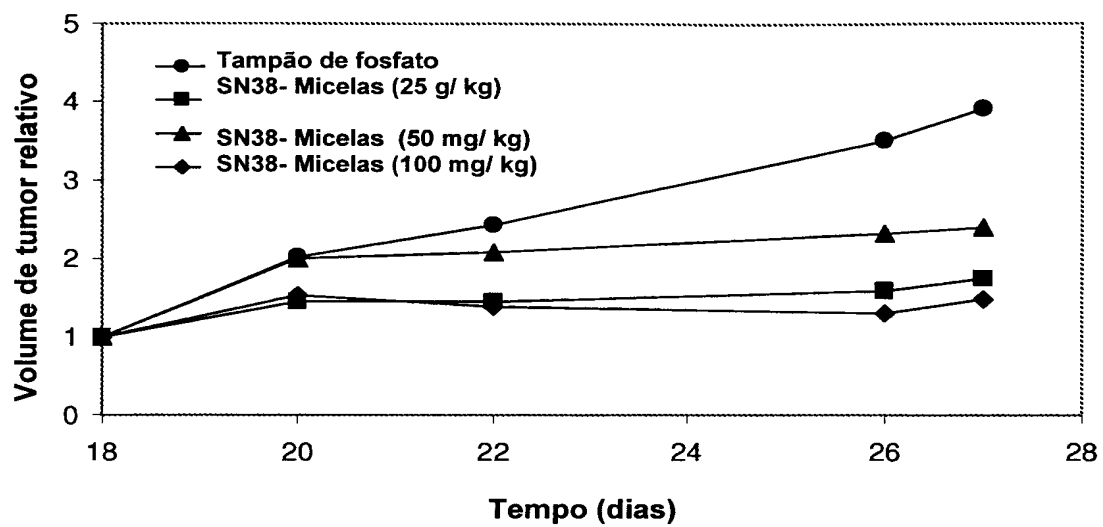


FIGURA 7

RESUMO

“COMPOSIÇÃO, E, MÉTODOS DE PRODUÇÃO DE UMA
COMPOSIÇÃO, DE ADMINISTRAÇÃO DE UM AGENTE
FARMACEUTICAMENTE ATIVO INSOLÚVEL EM ÁGUA A UM
5 MAMÍFERO, E DE TRATAMENTO DE CÂNCER EM UM MAMÍFERO”

A invenção provê composições e métodos para a distribuição
de agentes farmacologicamente ativos em mamíferos direcionada, de um modo
particular direcionada ao pH. As composições compreendem copolímeros em
dibloco sensíveis ao pH, que permitem a liberação do agente
10 farmacologicamente ativo quando exposto a um ambiente tendo um pH maior
particular. As composições são, de um modo particular, úteis para a
distribuição de agentes farmacologicamente ativos insolúveis em água.