



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

(21) BR 102017020068-0 A2



(22) Data do Depósito: 19/09/2017

(43) Data da Publicação Nacional: 16/04/2019

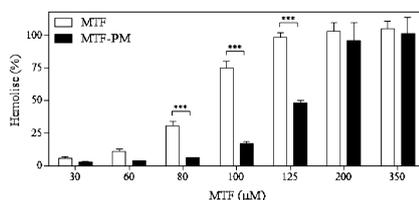
(54) **Título:** MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS

(51) **Int. Cl.:** A61K 9/107; A61K 31/661; A61K 47/34; A61P 35/00; A61P 33/02.

(71) **Depositante(es):** IPT INSTITUTO DE PESQUISAS TECNOLÓGICAS DO EST.S.PAULO S/A.

(72) **Inventor(es):** NATALIA NETO PEREIRA CERIZE; CARLOTA DE OLIVEIRA RANGEL YAGUI; JOHANNA KARINA VALENZUELA OSES; VALKER ARAUJO FEITOSA; MÔNICA CRISTINA GARCÍA.

(57) **Resumo:** ?MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS?, pertencente ao setor de preparações medicinais caracterizadas por método de produção de formas físicas especiais contendo ingredientes ativos orgânicos e ingredientes não ativos de compostos macromoleculares insaturados carbono-carbono formando agentes antineoplásticos, refere-se a produto de micelas poliméricas de um copolímero de polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO), com tamanho de partículas reduzido de aproximadamente 30 nm, contendo o ativo miltefosina ou outra alquilfosfolina para tratamentos para os quais a miltefosina ou outra alquilfosfolina apresenta ação terapêutica, permitindo sua administração intravenosa para tratamento de cânceres, como câncer bronquioalveolar e câncer de colo de útero, e doenças infecciosas, como leishmaniose, aumentando a eficácia do tratamento devido a diminuição do efeito hemolítico da miltefosina ou alquilfosfolina.



“MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS”

CAMPO DE APLICAÇÃO

[001] A invenção, pertencente ao setor de preparações medicinais caracterizadas por formas físicas especiais contendo ingredientes ativos orgânicos e ingredientes não ativos de compostos macromoleculares insaturados carbono-carbono formando agentes antineoplásicos, refere-se ao produto micelas poliméricas de um copolímero de polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO), com tamanho de partículas reduzido de aproximadamente 30 nm, contendo o ativo miltefosina para o tratamento de cânceres para os quais a miltefosina ou outra alquilfosfocolina apresenta ação terapêutica, preferencialmente câncer bronquioalveolar e câncer de colo de útero e doenças infecciosas como leishmaniose.

ESTADO DA TÉCNICA

[002] Câncer é considerado como um importante problema de saúde pública em todo o mundo sendo que entre 2005 e 2015, segundo os dados da Agencia de Investigação do Câncer (IARC) da Organização Mundial da Saúde (OMS), 84 milhões de pessoas morreram devido a esta doença.

[003] Diversas são as ferramentas empregadas para o tratamento do câncer, dentro as quais figuram a radioterapia, cirurgia e quimioterapia. Em comparação aos outros tratamentos, a quimioterapia possibilita que os fármacos alcancem o sitio do tumor e também outros sítios distantes, sendo que os diversos agentes quimioterápicos exercem seus efeitos através de diversos mecanismos dependentes do ciclo celular, evitando o crescimento da célula em fases específicas.

[004] Alguns fármacos atacam células em fases específicas do ciclo (Fase M ou S) e não diferenciam entre células saudáveis e cancerígenas, ocasionando efeitos colaterais. A alta toxicidade, portanto é um dos maiores problemas relacionados ao tratamento quimioterápico do câncer, colocando em risco órgãos não afetados pelo tumor. Devido à toxicidade dos quimioterápicos por atuação

direta no DNA, uma nova classe de fármacos, os alquilfosfolipídeos (APL), surgiu mais recentemente, e têm sido considerados promissores no tratamento do câncer pois não interagem diretamente com o DNA e possuem a habilidade de induzir apoptose nas células tumorais (OBERLE et al., 2005).

[005] Os alquilfosfolipídeos são um grupo de lipídios antitumorais sintéticos subdivididos em dois grandes grupos: o primeiro grupo é composto pelos alquil éter fosfolipídios antitumorais (APL) e um segundo grupo é formado pelas alquilfosfocolinas (APC), cujo principal representante é a hexadecilfosfocolina (miltefosina). As APC exibem significativa atividade citotóxica e pró-apoptótica frente a um grande número de linhagens celulares (KONSTANTINOV et al., 1998; VAN BLITTERSWIJK e VERHEIJ, 2013); além de não serem mielotóxicas e poderem estimular a hematopoese normal (BAGLEY et al., 2011; GEORGIEVA et al., 2002; ZAHARIEVA et al., 2007; YOSIFOV et al., 2011).

[006] A miltefosina possui alguns efeitos adversos incluindo distúrbios gastrointestinais e toxicidade renal. Afortunadamente, estes sintomas são reversíveis e permitem seu uso via oral para o tratamento de leishmanioses. Entretanto, as doses necessárias para o tratamento do câncer levam à alta toxicidade gastrointestinal. Adicionalmente, o uso intravenoso não é possível devido ao efeito hemolítico dessa molécula, assim atualmente a miltefosina tem sido utilizada na clínica para o tratamento tópico de metástases cutâneas de câncer de mama e no linfoma cutâneo (DUMMER et al., 1993; KHADEMVATAN et al., 2011).

[007] Nos últimos anos, a nanotecnologia tem sido uma área amplamente promissora por possibilitar o emprego de nanocarreadores capazes de transportar agentes cancerígenos evitando os seus contatos com os tecidos saudáveis e permitindo o acúmulo em células tumorais, de maneira a alcançar altas concentrações em comparação com os fármacos livres (DANHIER et al., 2010; NORTHFELT et al., 1996; IYER et al., 2006). Dentre as diversas alternativas nanotecnológicas, as micelas poliméricas representam uma das classes mais

efetivas para diagnóstico e quimioterapia de tumores, e diversos copolímeros e tipos de micelas vêm sendo investigados (ALEXIS et al., 2008; LU e PARK, 2013, VARVARIGOU et al., 2014; ABDELBARY e MAKHLOUF, 2014).

[008] Micelas poliméricas são nanoestruturas compostas de copolímeros anfífilos que se agregam espontaneamente quando solubilizados em certos solventes em concentrações superiores à concentração micelar crítica (CMC). Em ambientes aquosos, blocos hidrofílicos formam a região mais externa das micelas e os blocos hidrofóbicos formam o centro da micela onde fármacos hidrofóbicos podem ser incorporados (NISHIYAMA e KATAOKA, 2006; OERLEMANS et al., 2010).

[009] Micelas não se dissociam imediatamente após a injeção intravenosa dentro do organismo devido à baixa concentração micelar crítica (CMC de 10^{-6} a 10^{-7} M) e lenta cinética de dissociação (PACHIONI et al., 2015). Estes baixos valores de CMC, na faixa de 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$, são menores que os observados para micelas formadas por tensoativos convencionais, e conferem estabilidade termodinâmica aos agregados micelares. Outra importante propriedade das micelas poliméricas é seu tamanho, que varia de 5 a 80 nm, e permite incorporar fármacos e algumas macromoléculas individuais, como por exemplo anticorpos, com tamanho inferior a 5 nm (RANGEL-YAGUI et al., 2005). Micelas poliméricas podem incorporar altas quantidades de fármacos hidrofóbicos em seu núcleo e fármacos hidrofílicos na região hidrofílica mais externa, desse modo diversos fármacos utilizados para o tratamento de câncer podem ser solubilizados em micelas poliméricas. Fármacos como doxorrubicina, ruboxil e paclitaxel têm sido encapsulados nestas estruturas (HOWARD et al., 2006).

[0010] Micelas poliméricas são consideradas seguras em relação à toxicidade crônica e, além disso, o diâmetro médio menor que 80 nm e a baixa distribuição de tamanho permitem evadir a filtração renal, aumentando sua circulação sistêmica sem risco de bloquear os vasos sanguíneos (YOKOYAMA, 2011). O tamanho destas nanoestruturas permite seu extravasamento e acumulação no local do tumor, mas não em locais fora do alvo, minimizando

assim efeitos colaterais em órgãos sadios, fenômeno conhecido como efeito de permeação e retenção aumentada (EPR) (DRBOHLAVOVA et al., 2013).

[0011] Tumores possuem uma vasculatura anormal, produto da formação de vasos sanguíneos novos e irregulares, apresentando um epitélio descontínuo e carecendo de membrana basal presente nas estruturas vasculares normais (JAIN e STYLIANOPOULOS, 2010), gerando fenestras nos capilares que atingem tamanhos variando de 200 a 2000 nm, dependendo do tipo de tumor, ambiente e a sua localização (HOBBS et al., 1998).

[0012] Fenestras características dos tumores oferecem pouca resistência ao extravasamento para o interstício do tumor, assim nanoestruturas extravasam para o tumor e são retidas por períodos longos de tempo, quando em comparação com tecidos sadios, devido à formação de sistema linfático precário nesses tecidos (FANG et al., 2011).

[0013] Diversos documentos de patente tratam do assunto, mas nenhum deles se refere a produto contendo miltefosina ou qualquer alquilfosfocolina para tratamento do câncer bronquioalveolar e câncer de colo de útero.

[0014] O documento US20150306035 (*Pharmaceutical composition containing conventional liposomes and prolonged-circulation liposomes for the treatment of visceral leishmaniasis*) trata de uma composição farmacêutica para o tratamento de leishmaniose visceral que compreende a associação de lipossomas convencionais e lipossomas de circulação prolongada com um sistema de transporte de fármaco leishmanicida como a miltefosina.

[0015] O documento de patente WO 2011003430 (*Liquid pharmaceutical form of alkylphosphocholine and method of preparing same Liquid pharmaceutical form of alkylphosphocholine and method of preparing same*) trata de uma forma farmacêutica líquida contendo miltefosina para aplicação local. Esta patente relata o método de preparação da formulação.

[0016] O documento de patente WO 2015034381 (*Polymer micelle containing a photosensitizer*) trata do desenvolvimento de micelas poliméricas

baseados em copolímeros de polióxido de etileno contendo fotossensibilizadores para terapia fotodinâmica.

[0017] O documento de patente WO 2005051353 (*Pharmaceutical formulations comprising voriconazole*) relata sobre uma formulação farmacêutica de voriconazol e poloxâmeros de polióxido de etileno polióxido de propileno para o tratamento de infecções por fungos.

[0018] O documento de patente US 8148338 (*Doxorubicin formulations for anti-cancer use*) relata formulações de copolímero em bloco de doxorubicina para utilização na preparação de composições injetáveis para o tratamento de doentes com câncer contendo lactose para solubilizar a doxorubicina e copolímeros em bloco nas referidas formulações e metilparabeno para estabilizar estas formulações, bem como um método de preparação e utilização destas composições injetáveis.

[0019] O documento de patente CN101732234 (*Method for preparing block polymer micelle freeze-drying preparation carrying docetaxel*) revela um método para preparar uma formulação de fixação por secagem de micelas de polímero em bloco que contém docetaxel, utilizando um polímero em bloco de PEO-PPO-PEO como um transportador de micelas para envolver o docetaxel dentro da micela e compreende os seguintes passos: (1) dissolução do copolímero PEO-PPO-PEO e o docetaxel em solvente orgânico para formar o filme polimérico que depois é hidratado para formar a solução de micelas de PEO-PPO-PEO em água, contendo o fármaco (2) adicionar um agente protetor de liofilização na solução aquosa de micelas do polímero PEO-PPO-PEO que transporta o docetaxel e filtrar, esterilizar e liofilizar a mistura para obter a preparação fixada do sistema de micelas transportadoras. A preparação de fixação por secagem de micelas de polímero em bloco que contém o docetaxel pode aumentar a dissolução, estabilidade metabólica e tempo de circulação *in vivo* do docetaxel, reduzir a toxicidade e melhorar a biodisponibilidade e é mais adequada para aplicação clínica.

[0020] A novidade de incorporação da miltefosina em micelas poliméricas de PEO–PPO–PEO causa o efeito técnico novo de diminuição do efeito hemolítico da miltefosina, permitindo sua administração intravenosa para tratamento de cânceres e doenças infecciosas como leishmaniose, aumentando a eficácia do tratamento.

DESCRIÇÃO DAS FIGURAS

[0021] A FIGURA 1 apresenta gráfico do resultado do ensaio de potencial hemolítico *in vitro* das micelas poliméricas de PEO-PPO-PEO carregadas de miltefosina e do fármaco livre a diferentes concentrações, onde MTF = miltefosina pura e MTF-PM = micelas poliméricas de PEO-PPO-PEO carregadas de miltefosina.

[0022] A FIGURA 2 apresenta a citotoxicidade *in vitro* da miltefosina livre e (M) incorporada em micelas poliméricas PEO-PPO-PEO (MP) a diferentes concentrações de miltefosina (100, 60 ou 30 μM), bem como das micelas poliméricas vazias (P, 80, 48 e 24 μM) frente à linhagem tumoral HeLa (células tumorais de colo do útero). Os tempos de incubação são 24, 48 e 72h.

[0023] A FIGURA 3 apresenta a citotoxicidade *in vitro* da miltefosina livre e (M) incorporada em micelas poliméricas PEO-PPO-PEO (MP) a diferentes concentrações de miltefosina (100, 60 ou 30 μM), bem como das micelas poliméricas vazias (P, 80, 48 e 24 μM) frente á células H358 (carcinoma bronquioalveolar). Os tempos de incubação são 24, 48 e 72h.

[0024] A FIGURA 4 apresenta o gráfico de espalhamento de luz dinâmico da preparação de micelas poliméricas carregadas do fármaco miltefosina, sendo D_h o valor do diâmetro hidrodinâmico médio das partículas espalhadoras (micelas). Os resultados são apresentados em intensidade de espalhamento, intensidade por volume das partículas espalhadas e intensidade por número de partículas espalhadoras. O resultado foi uma formulação com diâmetro micelar de $29,1 \pm 0,168$ nm e índice de polidispersão $IP = 0,105 \pm 0,005$.

DESCRIÇÃO DA INVENÇÃO

[0025] “MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS” refere-se a micelas poliméricas de polióxido de etileno-polióxido de propileno-polióxido de etileno (PEO-PPO-PEO) de tamanho reduzido contendo alquilfosfocolinas, preferencialmente hexadecilfosfocolina (miltefosina), e ingredientes não ativos de compostos macromoleculares insaturados carbono-carbono formando agentes antineoplásicos.

[0026] A obtenção de micelas poliméricas (MTF-PM) é realizada pela formação de filme polimérico nas concentrações de 1 a 20 mM, preferencialmente 9 mM, do fármaco e 3 a 20 mM, preferencialmente 7,2 mM, do copolímero aplicando-se uma velocidade de evaporação de 10 a 1000 rpm, preferencialmente 100 rpm, pressão de 100 mBar, temperatura de 25 a 60 °C, preferencialmente 50 °C e tempo de 10 a 90 minutos, preferencialmente 30 minutos. Em seguida, procede-se à hidratação do filme polimérico formado pelo copolímero Pluronic® F127 e o fármaco hexadecilfosfocolina (miltefosina) com água ou tampão, preferencialmente tampão fosfato pH 7,4, em temperatura de 20 a 40 °C, preferencialmente 23 °C; velocidade de agitação de 100 a 1000 rpm, preferencialmente 480 rpm e tempo de agitação de 5 a 60 minutos, preferencialmente 20 minutos. Durante a hidratação do filme polimérico são formadas as micelas poliméricas uniformes, de tamanho reduzido entre 10 e 80 nm, preferencialmente de 30 nm, por auto-agregação.

EXEMPLO DE CONCRETIZAÇÃO DA INVENÇÃO

[0027] O copolímero Pluronic® F127 e o fármaco miltefosina (MTF) foram dissolvidos em solvente orgânico clorofórmio na razão molar 1:1,2. Em seguida, foi realizada a evaporação do solvente para a formação do filme polimérico e o filme foi hidratado com solução aquosa de tampão fosfato salino pH 7,4 para a obtenção das micelas. Em seguida, soluções de micelas poliméricas PEO-PPO-PEO/MTF foram avaliadas por meio de ensaios *in vitro* de potencial hemolítico e citotoxicidade em células tumorais de colo de útero (HeLa) e bronquioalveolares (H358), cujos resultados obtidos evidenciaram a diminuição do potencial

hemolítico das micelas poliméricas comparativamente ao fármaco livre e a manutenção da citotoxicidade do fármaco incorporado nas micelas frente às linhagens tumorais HeLa e H358.

[0028] Após a produção das micelas poliméricas, foram realizadas análises de diâmetro hidrodinâmico (Dh) e índice de polidispersão (IP) empregando-se espalhamento de luz dinâmico (DLS) cujos resultados são apresentados na FIGURA 4.

[0029] Em continuidade às análises, foram realizados ensaios de potencial hemolítico com sangue de carneiro desfibrinado a 5% em volume e citotoxicidade *in vitro* em células tumorais de colo de útero (HeLa) e bronquioalveolares (H358), cujos resultados são apresentados nas FIGURAS 1, 2 e 3.

[0030] As análises envolvidas na obtenção das micelas poliméricas de PEO–PPO–PEO carregadas de miltefosina mostraram que a formulação micelar promove maior biocompatibilidade, demonstrada pela redução do efeito hemolítico em relação ao fármaco livre e também preserva a ação terapêutica do fármaco. Tanto a miltefosina pura quanto a micela polimérica carregada de miltefosina apresentaram a mesma citotoxicidade frente às linhagens tumorais HeLa e H358, ou seja o fármaco não perde ação e potência quando incorporado na micela polimérica.

[0031] Os resultados demonstram que a incorporação de miltefosina em micelas poliméricas de PEO–PPO–PEO, por exemplo Pluronic[®] F127, é alternativa para o tratamento intravenoso de cânceres como o de colo de útero (cervical), câncer bronquioalveolar e o tratamento de leishmaniose, haja vista que o fármaco é aprovado para essa patologia.

BIBLIOGRAFIA CITADA

[0032] ABDELBARY, G.; MAKHLOUF, A. Adoption of polymeric micelles to enhance the oral bioavailability of dexibuprofen: formulation, in vitro evaluation and in vivo pharmacokinetic study in healthy human volunteers. **Pharmaceutical Development and Technology**, n. 19, p. 717 - 727, 2014.

[0033] ALEXIS, F. et al. New frontiers in nanotechnology for cancer treatment. **Urologic Oncology-Seminars and Original Investigations**, v. 26, p. 74 - 85, 2008.

[0034] BAGLEY, R.G. et al. Erufosine, an alkylphosphocholine, with differential toxicity to human cancer cells and bone marrowcells. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 68, p. 1537–1546. 2011.

[0035] DANHIER, F.; FERON, O.; PRÉAT, V. To exploit the tumor microenvironment: Passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti - cancer drug delivery. **Journal of Controlled Release**, v. 148, p. 135 - 146, 2010.

[0036] DRBOHLAVOVA, J. e al. Nanocarriers for Anticancer Drugs – New Trends in Nanomedicine. **Current Drug Metabolism**, v.14, p. 547 – 564, 2013.

[0037] DUMMER, R. et al. Topical administration of hexadecylphosphocholine in patients with cutaneous lymphomas: Results of a phase I/II study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 29, n.6, p. 963 - 970, 1993.

[0038] FANG, H.; DECLERCK, Y.A. Targeting the tumor microenviroment: from understanding pathways to effective clinical trials. **Cancer Research**, v. 73, p. 4965 – 4977, 2013.

[0039] GEORGIEVA, M.C. et al. Combination effects of alkylphosphocholines and gemcitabine in malignant and normal hematopoietic cells. **Cancer Letters**, v.182, p. 163–174, 2002.

[0040] HOBBS, S.K. et al. Regulation of transport pathways in tumor vessels. Role of tumor type and microenvironment. **Proceedings of the National Academy of Sciences U.S.A**, v. 95, p. 4607 – 4612, 1998.

[0041] HOWARD, B. et al. Ultrasound - Enhanced Chemotherapy of Drug - Resistant Breast Cancer Tumors by Micelar - Encapsulated Paclitaxel. **American Journal of Drug**, v.4, n.2, p. 97 - 104, 2006.

[0042] IYER, A.K. et al. Exploiting the enhanced permeability and retention effect for tumor targeting. **Drug Discovery Today**, v.11, n.17-18, p. 812–818, 2006.

[0043] JAIN, R.K.; STYLIANOPOULOS, T. Delivering nanomedicine to solid tumors. **Nature Reviews Clinical Oncology**, v. 7, n. 11, p. 653 – 664, 2010.

[0044] KHADEM VATAN, S. et al. Miltefosine-Induced Apoptotic Cell Death on *Leishmania major* and *L. tropica* Strains. **Korean Journal of Parasitology**, v. 49, n.1, p. 17 - 23, 2011.

[0045] KONSTANTINOV, S.M. et al. Alkylphosphocholines; effects on human leukemic cell lines and normal bone marrow cells. **International Journal of Cancer**, v. 77, p. 778 - 786, 1998.

[0046] LU, Y.; PARK, K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 453, n. 1, p. 198-214, 2013.

[0047] NISHIYAMA, N.; KATAOKA, K. Nanostructured devices based on block copolymer assemblies for drug delivery: designing structures for enhanced drug function. **Advanced Polymer Sciences**, v. 193, p. 67 - 101, 2006.

[0048] NORTHFELT, D.W. et al. Doxorubicin encapsulated in liposomes containing surface-bound polyethylene glycol: pharmacokinetics, tumor localization, and safety in patients with AIDS-related Kaposi's sarcoma. **Journal of Clinical Pharmacology**, v.36, p. 55–63, 1996.

[0049] OBERLE, C.; MASSING, U.; KRUG, H.F. On the mechanism of alkylphosphocholine (APC) induced apoptosis in tumor cells. **Biological Chemistry**, v. 386, n. 3, p. 235 - 245, 2005.

[0050] OERLEMANS, C. et al. Polymeric micelles in anticancer therapy: targeting, imaging and triggered release. **Pharmaceutical Research**, p. 1 - 21, 2010.

[0051] PACHIONI, J. et al. Nanostructures for protein drug delivery. **Biomaterials Science**, v.4, p. 205 - 218, 2015.

[0052] RANGEL-YAGUI, C.O.; PESSOA-Jr, A.; TAVARES, L.C. Micellar solubilization of drugs. **Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.8, n. 2, p. 162 - 178, 2005.

[0053] VAN BLITTERSWIJK, W.J.; VERHEIJ, M. Anticancer mechanisms and clinical application of alkylphospholipids. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1831, p. 663 - 674, 2013.

[0054] VARVARIGOU, A.D.; GEORGOULIAS, P.; LOUDOS, G. Polymeric micelles and vesicles: biological behavior and evaluation using radiolabeling techniques. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 19, n. 2, p. 189 - 193, 2014.

[0055] YOKOYAMA, M. Clinical Applications of Polymeric micelle carrier systems in chemotherapy and image diagnosis of solid tumors. **Journal of Experimental & Clinical Medicine**, vol. 3, p. 151 - 158, 2011.

[0056] YOSIFOV, D.Y. et al. Erucylphospho-N,N,N-trimethylpropylammonium (erufosine) is a potential antimyeloma drug devoid of myelotoxicity. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v.67, p. 13–25, 2011.

[0057] ZAHARIEVA, M.M. et al. Erufosine: a membrane targeting antineoplastic agent with signal transduction modulating effects. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v.1095, p. 182–192, 2007.

REIVINDICAÇÕES

1 - "MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA" caracterizado por as micelas serem produzidas pela formação de filme polimérico nas concentrações de 1 a 20 mM do fármaco alquilfosfocolinas e 3 a 20 mM do copolímero polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO) aplicando-se uma velocidade de evaporação de 10 a 1000 rpm, pressão de 100 mBar, temperatura de 25 a 60 °C e tempo de 10 a 90 minutos; em seguida, procede-se à hidratação do filme polimérico, formado pelo copolímero e o fármaco, com água ou tampão, em temperatura de 20 a 40 °C, velocidade de agitação de 100 a 1000 rpm, e tempo de agitação de 5 a 60 minutos, formando as micelas poliméricas uniformes, durante a hidratação do filme polimérico, de tamanho reduzido entre 10 e 80 nm por auto-agregação;

2 - "MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA", de acordo com a reivindicação 1, caracterizado por as micelas serem produzidas pela formação de filme polimérico na concentração de 9 mM do fármaco alquilfosfocolina e 7,2 mM, do copolímero polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO), aplicando-se uma velocidade de evaporação de 100 rpm, pressão de 100 mBar, temperatura de 50 °C e tempo de 30 minutos; em seguida, procede-se à hidratação do filme polimérico com tampão fosfato pH 7,4, em temperatura de 23 °C; velocidade de agitação de 480 rpm e tempo de agitação de 20 minutos, formando as micelas poliméricas uniformes, durante a hidratação do filme polimérico, de tamanho reduzido de 30 nm por auto-agregação;

3 - "MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS", de acordo com as reivindicações 1 e 2, caracterizado por o produto ser formado por micelas poliméricas de 3 a 20 mM do copolímero - PEO-PPO-PEO - de polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO), contendo de 1 a 20 mM de alquilfosfocolina com tamanho de partículas de 10 e 80 nm;

4 - "MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizado por conter 7,2 mM do copolímero de polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO) Pluronic[®] F 127; 9 mM da alquilfosfocolina miltefosina e as micelas terem Diâmetro Micelar de $29,1 \pm 0,168$ nm e Índice de Polidispersão de $0,105 \pm 0,005$;

5 - "MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS", de acordo com as reivindicações 3 e 4, caracterizado por as micelas serem usadas para tratamento intravenoso de cânceres e tratamento de infecções;

6 - "MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS", de acordo com a reivindicação 6, caracterizado por as micelas serem usadas para tratamento intravenoso de cânceres de colo de útero (cervical); câncer bronquioalveolar e para o tratamento de leishmaniose.

DESENHOS

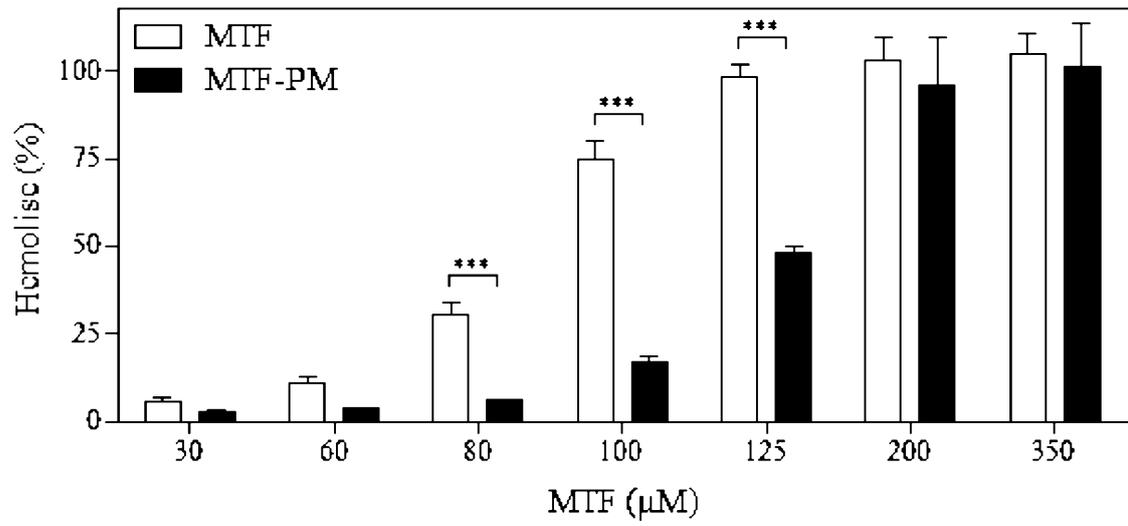


FIGURA 1

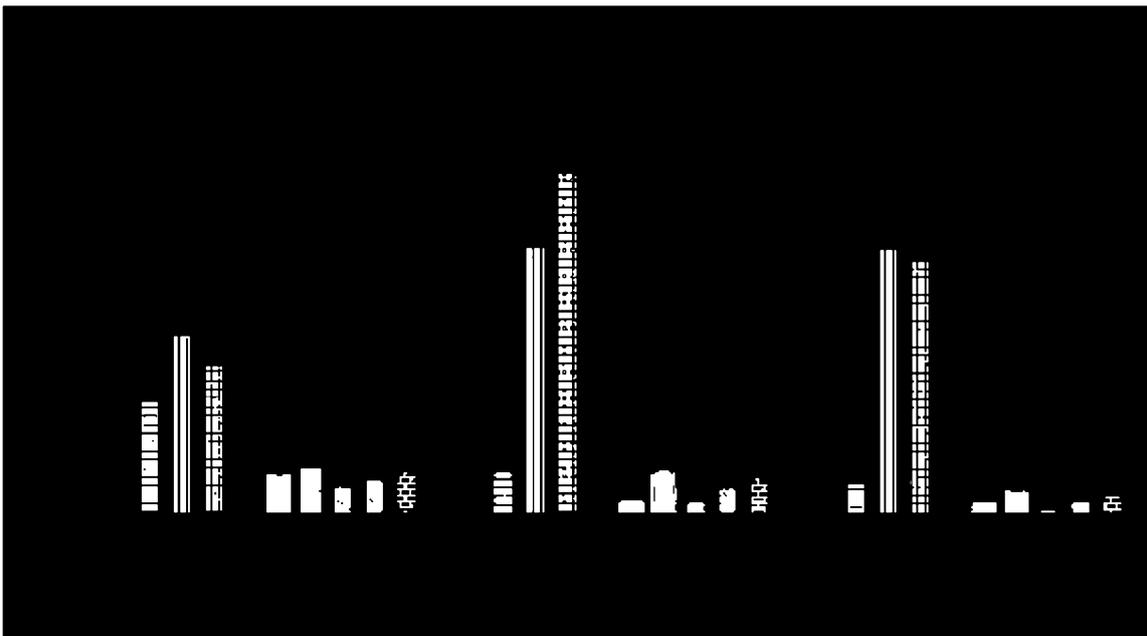


FIGURA 2

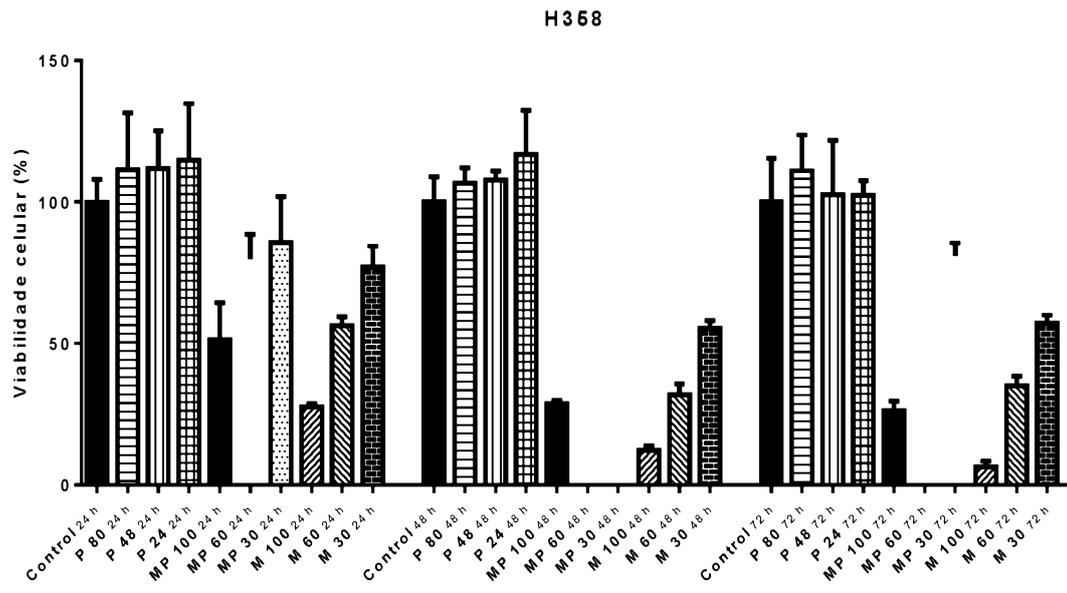


FIGURA 3

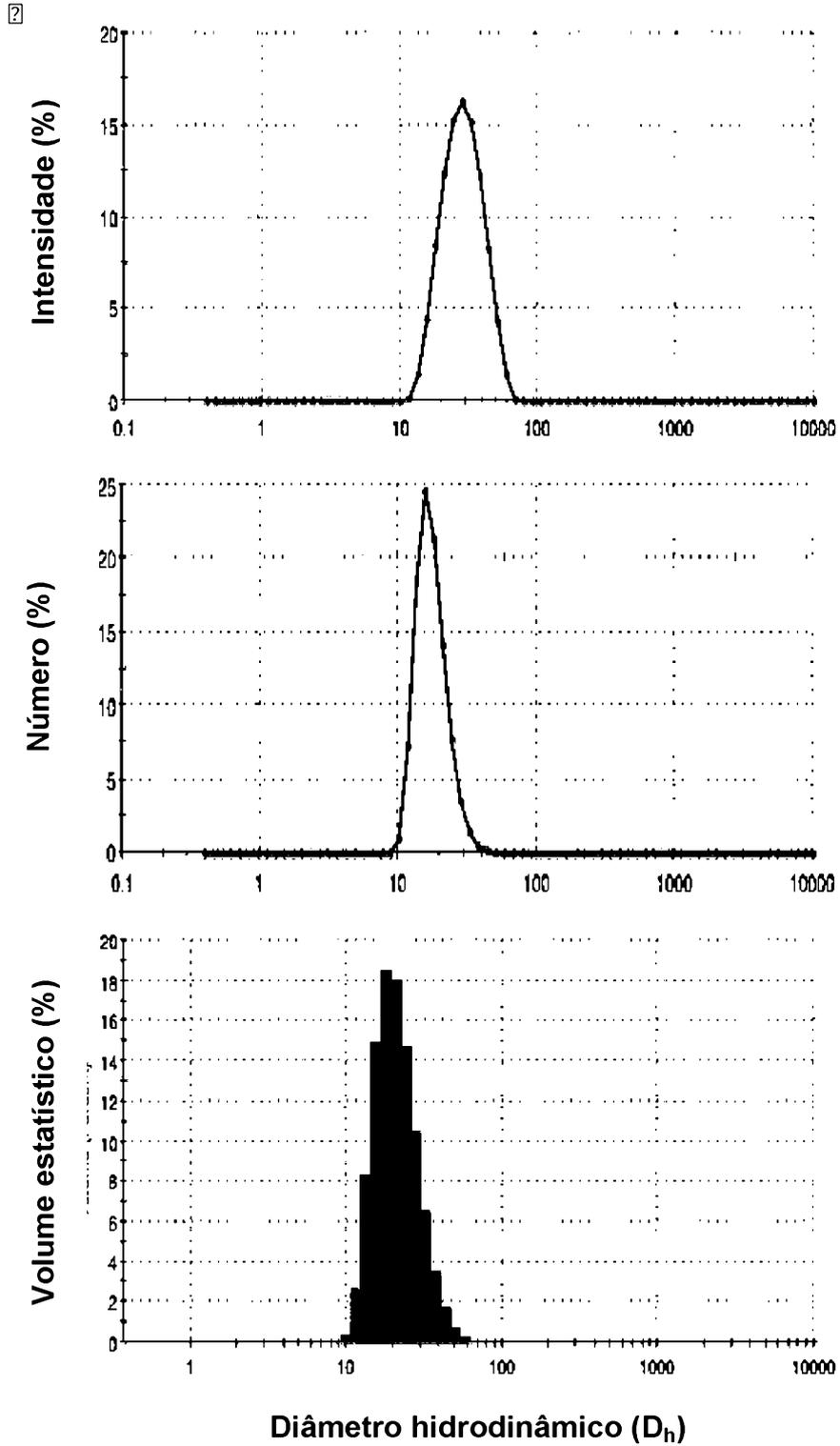


FIGURA 4

RESUMO

“MICELAS POLIMÉRICAS CARREGADAS DO FÁRMACO MILTEFOSINA E PRODUTO PARA O TRATAMENTO DO CANCER E DOENÇAS INFECCIOSAS”, pertencente ao setor de preparações medicinais caracterizadas por método de produção de formas físicas especiais contendo ingredientes ativos orgânicos e ingredientes não ativos de compostos macromoleculares insaturados carbono-carbono formando agentes antineoplásticos, refere-se a produto de micelas poliméricas de um copolímero de polióxido de etileno (PEO) e polióxido de propileno (PPO), com tamanho de partículas reduzido de aproximadamente 30 nm, contendo o ativo miltefosina ou outra alquilfosfocolina para tratamentos para os quais a miltefosina ou outra alquilfosfocolina apresente ação terapêutica, permitindo sua administração intravenosa para tratamento de cânceres, como câncer bronquioalveolar e câncer de colo de útero, e doenças infecciosas, como leishmaniose, aumentando a eficácia do tratamento devido a diminuição do efeito hemolítico da miltefosina ou alquilfosfocolina.