



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

(21) BR 112020001261-0 A2



(22) Data do Depósito: 25/07/2018

(43) Data da Publicação Nacional: 21/07/2020

(54) Título: COMPOSIÇÃO DE ENTREGA DE FÁRMACO

(51) Int. Cl.: A61K 9/00; A61K 9/16; A61K 9/20.

(30) Prioridade Unionista: 25/07/2017 EP 17305992.4.

(71) Depositante(es): PK MED SAS.

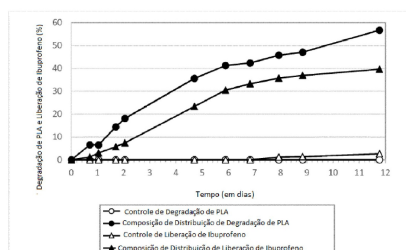
(72) Inventor(es): PHILIPPE POULETTY; FRÉDÉRIQUE GUILLAMOT.

(86) Pedido PCT: PCT EP2018070141 de 25/07/2018

(87) Publicação PCT: WO 2019/020679 de 31/01/2019

(85) Data da Fase Nacional: 21/01/2020

(57) Resumo: A presente invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco inovadora que compreende uma matriz fármaco-polímero em que tanto um fármaco quanto uma enzima de degradação de polímero são incluídos. A invenção se refere adicionalmente a um processo para preparar tal composição de entrega de fármaco.



"COMPOSIÇÃO DE ENTREGA DE FÁRMACO"CAMPO DA INVENÇÃO

[0001] A presente invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco que compreende pelo menos um fármaco e uma enzima de degradação de polímero incluídos, preferencialmente, integrados, em uma matriz à base de polímero. A presente invenção se refere adicionalmente a um processo para preparar uma composição de entrega de fármaco. A presente invenção também se refere a um dispositivo de entrega de fármaco, preferencialmente, um dispositivo médico feito com, ou conformado a partir de, a dita composição de entrega de fármaco.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

[0002] Dispositivos ou composições de entrega para fármacos são bem conhecidos no campo médico. Entre os mesmos, os dispositivos de entrega de fármaco foram desenvolvidos para permitir liberar, com uma taxa mais ou menos controlada, um fármaco *in vivo*. Mais frequentemente, o fármaco é associado a um polímero, usado como um veículo para o fármaco. Por exemplo, há dispositivos de entrega compostos de polímeros biodegradáveis, em que o fármaco é revestido na superfície externa da estrutura polimérica. Alternativamente, alguns dispositivos de entrega são constituídos de uma estrutura polimérica, em que um fármaco é incorporado pelo uso de um solvente. O uso de um solvente é limitado à incorporação de fármaco solúvel em um solvente com a capacidade para solubilizar o polímero. Por exemplo, fármacos apenas solúveis em água não podem ser incorporados em polímeros não hidrossolúveis, como aqueles usados para

aplicações em que propriedades mecânicas específicas são necessárias, como para sutura, modificação de tecido, estrutura, etc. A quantidade de fármaco incorporada também é limitada ao limiar de solubilidade. Além disso, poucos solventes são utilizáveis no campo médico. Adicionalmente, o processo de produção que usa solvente é de baixa e crítica qualidade. De fato, o processo de produção inclui etapas de secagem do solvente, e limpeza da composição a fim de garantir a ausência total de qualquer traço de solvente no dispositivo final. As produções também são, de modo geral, realizadas em batelada, em que cada uma dessas exige um controle de qualidade estringente. Alguns outros dispositivos de entrega de fármaco são constituídos de uma estrutura polimérica que compreende poros preenchidos com um líquido permeável para a passagem do fármaco. No entanto, o uso de um polímero poroso não resulta em uma uniformidade de conteúdo do fármaco na estrutura polimérica. O uso de fármaco sólido é excluído com esses dispositivos, que exige adicionalmente um meio ou carreador líquido para a difusão do fármaco.

[0003] É conhecido também como dispersar um fármaco em uma estrutura polimérica por meio de extrusão por fusão a quente. A extrusão por fusão a quente permite preparar uma ampla variedade de formas de dosagem e formulações, como grânulos, péletes, comprimidos, insertos oftálmicos, implantes, stents ou sistemas transdérmicos e mostra diversas vantagens em comparação a processos de produção à base de solvente, incluindo processo contínuo e a ausência de uso de solvente que seria removido até o momento, com o uso de etapas dispendiosas e demoradas. No entanto, até o

momento, a relação entre a taxa de liberação do fármaco e tanto a quantidade quanto a natureza do polímero no dispositivo de entrega de fármaco não são perfeitamente controladas. Os dispositivos de entrega de fármaco não fornecem uma entrega controlavelmente satisfatória e/ou um período de entrega prolongado do fármaco.

[0004] Consequentemente, ainda há uma necessidade de uma composição de entrega de fármaco que pode fornecer liberação de fármaco aprimorada devido a um controle de taxa de degradação de fármaco que contém materiais.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[0005] A presente invenção propõe agora uma composição de entrega de fármaco que compreende tanto um fármaco quanto uma enzima de degradação de polímero em uma estrutura polimérica. A enzima de degradação de polímero tem a capacidade para degradar pelo menos um polímero da estrutura polimérica, resultando em uma taxa de degradação mais controlada do polímero e uma liberação aprimorada do fármaco.

[0006] É, portanto, um objetivo da presente invenção fornecer uma composição de entrega de fármaco, em que a dita composição compreende uma matriz à base de polímero, pelo menos um fármaco e pelo menos uma enzima de degradação de polímero, e em que o dito fármaco e a dita enzima são incluídos, e, mais preferencialmente, integrados, na dita matriz à base de polímero.

[0007] É outro objetivo da invenção fornecer uma composição de entrega de fármaco, em que a dita composição compreende um fármaco e uma enzima de degradação de polímero incluída, e, mais preferencialmente, integrados,

em uma matriz à base de polímero, e em que a dita composição é obtenível por incorporação do dito fármaco e a dita enzima na dita matriz à base de polímero durante tratamento a quente a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado parcial ou totalmente fundido.

[0008] A invenção se refere adicionalmente a um dispositivo de entrega de fármaco feito com tal composição.

[0009] É um objetivo adicional da invenção fornecer um processo para preparar uma composição de entrega de fármaco, em que a dita composição compreende uma matriz à base de polímero, um fármaco e uma enzima de degradação de polímero, e em que o dito processo compreende incorporar o dito fármaco e a dita enzima na dita matriz à base de polímero durante tratamento a quente do polímero a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado parcial ou totalmente fundido e que permite a preservação de atividades de enzima e fármaco.

[0010] A invenção se refere adicionalmente a um dispositivo de entrega de fármaco obtenível por tal processo.

[0011] A invenção se refere adicionalmente a um método de entrega de um fármaco para um indivíduo ou organismo, que compreende administrar ao dito indivíduo ou organismo um dispositivo de entrega de fármaco como definido acima.

[0012] A invenção se refere adicionalmente a um método de entrega de um fármaco a u indivíduo ou organismo, que compreende fornecer um fármaco, incorporar o dito fármaco com uma enzima de degradação de polímero em uma matriz à base de polímero durante tratamento a quente do polímero a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado

parcial ou totalmente fundido, e administrar o dito fármaco incorporado ao dito indivíduo ou organismo.

[0013] A invenção também se refere a um dispositivo de entrega de fármaco como definido acima, para o uso em um método de tratamento de um indivíduo ou organismo.

[0014] A invenção pode ser usada com uma ampla diversidade de fármacos e polímeros e tem amplas aplicações no campo médico.

LEGENDA PARA AS FIGURAS

[0015] Figura 1: Degradação de PLA e liberação de ibuprofeno de uma composição de entrega de fármaco da invenção que compreende PLA, 10 % de ibuprofeno e 10 % de enzima de degradação de PLA, em comparação à degradação de PLA e liberação de ibuprofeno de uma composição de controle que compreende apenas PLA e ibuprofeno.

[0016] Figura 2: Degradação de PLA e liberação de naltrexona de uma composição de entrega de fármaco da invenção que compreende PLA, 8 % de naltrexona e 5 % de enzima de degradação de PLA, em comparação à degradação de PLA e liberação de naltrexona de uma composição de controle que compreende apenas PLA e naltrexona.

[0017] Figura 3: Degradação de PLA e liberação de estradiol de uma composição de entrega de fármaco da invenção que compreende PLA, estradiol a 5 % e enzima de degradação de PLA a 5 %, em comparação à degradação de PLA e liberação de estradiol de a controle composição que compreende apenas PLA e estradiol.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

[0018] A presente invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco inovadora que compreende, ou consiste

essencialmente em uma matriz à base de polímero, em que pelo menos uma enzima com a capacidade para degradar um polímero da matriz à base de polímero e pelo menos um fármaco são incorporados. As composições de entrega de fármaco da invenção mostram boa dispersão tanto da enzima quanto do fármaco na matriz à base de polímero e permite uma taxa de degradação controlada de pelo menos um polímero contido na matriz à base de polímero. Dependendo do uso da composição de entrega de fármaco, é possível adaptar o(s) polímero(s) da matriz à base de polímero, para considerar, por exemplo, a segurança dos subprodutos para seres humanos, e/ou a quantidade de fármaco. Além disso, a adequação entre as condições de degradação naturais do polímero e as propriedades fisiológicas do alvo (isto é, um dispositivo de entrega de fármaco que é implantado no corpo) não é mais um parâmetro fundamental a ser considerado ao escolher o polímero. De fato, a enzima favorece a degradação do polímero, mesmo na ausência de suas condições de degradação naturais. A enzima também permite o uso de um polímero que não é biodegradável sob condições fisiológicas (isto é, a cerca de 37 °C e pH 7). A invenção é, desse modo, particularmente adaptada para polímeros que não são naturalmente degradáveis ou são lentamente degradáveis sob condições fisiológicas. Por exemplo, PLA é lentamente biodegradável em corpo humano contanto que sua massa molar (M_w) seja baixa, e, preferencialmente, menor que 100000 g/mol. De outro modo, sua biodegradação é muito baixa para aplicações médicas e seu uso é limitado a aplicações de longo prazo. Adicionalmente, PLA de massa molar baixa mostra

propriedades mecânicas fracas para dispositivos médicos que devem apresentar resistência alta à pressão. Até o momento, não é, desse modo, possível usar PLA para todos os tipos de dispositivos médicos intracorporais. Graças à invenção, PLA de massa molar alta, preferencialmente, com Mw maior que 100000 g/mol, mais preferencialmente, maior que 150000 g/mol pode ser usada para aplicações que tiram vantagem de suas propriedades mecânicas como implantes. De fato, a incorporação de uma enzima com a capacidade para degradar PLA até mesmo de massa molar alta pode acelerar sua biodegradação. Além disso, a modulação de cinética de biodegradação pode ser obtida devido à variação da quantidade de enzima incorporada e/ou à natureza da enzima.

Definições

[0019] A presente revelação será mais bem entendida em referência às seguintes definições.

[0020] No contexto da invenção, o termo "*composição de entrega de fármaco*" se refere a qualquer composição, na forma líquida, gel ou sólida, que compreende pelo menos um material à base de polímero, que contém pelo menos um polímero e pelo menos um fármaco a ser liberado da composição.

[0021] No contexto da invenção, o termo "*dispositivo de entrega de fármaco*" se refere a qualquer item feito a partir de pelo menos um material à base de polímero, preferencialmente, na forma sólida, como folha plástica, tubo, haste, perfil, forma, pélete, bloco massivo, tecido, fibra, estrutura, etc., que contém pelo menos um polímero e pelo menos um fármaco a ser liberado. Mais preferencialmente, o dispositivo de entrega de fármaco é um

dispositivo médico.

[0022] Um "polímero" se refere a um composto químico ou mistura de compostos cuja estrutura é constituída de múltiplas unidades ligadas por ligações químicas covalentes. No contexto da invenção, o termo polímero inclui polímeros naturais ou sintéticos, constituídos de um tipo único de unidade de repetição (isto é, homopolímeros) ou de uma mistura de unidades de repetição diferentes (isto é, heteropolímeros ou copolímeros). No contexto da invenção, o termo polímero, preferencialmente, se refere a um polímero termoplástico.

[0023] Uma "matriz à base de polímero" se refere a uma matriz que compreende, como o ingrediente principal, um ou mais polímeros. A matriz à base de polímero compreende pelo menos 51 % em peso de polímero(s), com base no peso total da composição, preferencialmente, pelo menos 60 %, 70 %, 80 %, 90 % ou 95 %. A matriz à base de polímero pode compreender adicionalmente compostos adicionais, como aditivos. Em uma modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende pelo menos 96 %, 97 %, 98 % ou 99 % em peso de polímero, com base no peso total da composição.

[0024] Um "fármaco" se refere a qualquer substância que é biologicamente ativo, isto é, que pode ter um impacto sobre um organismo vivo, incluindo mamífero, aves, vírus, fungos e microrganismos. Notavelmente, o termo fármaco abrange substâncias ativas, minerais ou orgânicas, que podem ter uma atividade profilática ou terapêutica em um mamífero, as substâncias com atividade antifúngica e/ou antimicrobiana, etc. Por exemplo, o fármaco é um agente ativo, como agente farmacêutico, Medicina Tradicional

Chinesa, antibiótico, agente anticâncer, agente antiviral, agente anti-inflamatório, hormônio, fator de crescimento, etc., um antígeno, uma vacina, um adjuvante, etc. O fármaco também pode consistir em um agente cosmético.

[0025] Conforme usado no presente documento, o termo "em peso" se refere à razão com base no peso total da composição ou do produto considerado.

[0026] No contexto da invenção, o termo "cerca de" se refere a uma margem de +/- 5 %, de preferência, de +/- 1 %, ou dentro da tolerância de um dispositivo ou instrumento de medição adequado.

Matriz à base de polímero

[0027] A presente invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco feita de um material polimérico. Mais particularmente, o material polimérico é constituído de uma matriz à base de polímero que é conformada na forma desejada, dependendo do destino da composição (por exemplo, a natureza do dispositivo médico). Por exemplo, o dispositivo obtido a partir de tal composição é conformado como fibras de sutura, stent, prótese, adesivo, parafuso ou placa óssea, dispositivo intrauterino, estrutura, implante, bomba, etc.

[0028] Vantajosamente, tanto um fármaco a ser liberado quanto uma enzima de degradação de polímero que tem a capacidade para degradar pelo menos um polímero da matriz à base de polímero são adicionados à dita matriz à base de polímero, de modo que os mesmos sejam incluídos, e, preferencialmente, integrados na matriz. Vantajosamente, tanto o fármaco quanto enzima são homogeneamente integrados na matriz à base de polímero. No contexto da invenção

“homogeneamente integrado” significa que o fármaco e a enzima são uniformemente distribuídos na matriz à base de polímero. Tal homogeneidade da entrega na matriz à base de polímero resulta em uma composição de entrega de fármaco final que apresenta uma repartição homogênea de fármaco e enzima, permitindo, portanto, uma liberação controlada do fármaco. Tal entrega homogênea pode ser obtida, por exemplo, aquecendo-se a matriz à base de polímero até a mesma ser pelo menos parcialmente fundida para permitir a incorporação na composição fundida do fármaco e da enzima. A composição de entrega de fármaco final está vantajosamente em um estado sólido. No entanto, é possível fornecer uma composição de entrega de fármaco que está em um estado fundido ou mesmo líquido.

[0029] A matriz à base de polímero pode ser preparada a partir de vários polímeros. Preferencialmente, a matriz à base de polímero compreende pelo menos um polímero escolhido dentre poliésteres, poliéteres ou copolímeros de éster-éter. O poliéster pode ser selecionado, por exemplo, a partir de ácido poliláctico (PLA), poli(ácido L-láctico) (PLLA), poli(ácido D-láctico) (PDLA), poli(D,ácido L-láctico) (PDLLA), estereocomplexo PLA (scPLA), poli-hidróxi alcanoato (PHA), Poli(3-hidroxi-butirato) (P(3HB)/PHB), Poli(3-hidroxi-valerato) (P(3HV)/PHV), Poli(3-hidroxi-hexanoato) (P(3HHx)), Poli(3-hidroxi-octanoato) (P(3HO)), Poli(3-hidroxi-decanoato) (P(3HD)), Poli(3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-valerato) (P(3HB-co-3HV)/PHBV), Poli(3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-hexanoato) (P(3HB-co-3HHx)/PHBHHx), Poli(3-hidroxi-butirato-co-5-hidroxi-valerato) (PHB5HV), Poli(3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-propionato)

(PHB3HP), Poli-hidroxi-butirato-co-hidroxi-octanoato (PHBO), poli-hidroxi-butirato-co-hidroxi-octadecanoato (PHBOd), Poli(3-hidroxi-butirato-co-3-hidroxi-valerato-co-4-hidroxi-butirato) (P(3HB-co-3HV-co-4HB)), ácido poliglicólico (PGA), succinato de polibutileno (PBS), polibutileno succinato adipato (PBSA), polibutileno adipato tereftalato (PBAT), policaprolactona (PCL), poli(etileno adipato) (PEA) ou copolímeros dos mesmos como copolímeros de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA) e mesclas/misturas desses materiais. Os poliéteres podem ser selecionados, por exemplo, a partir de polietileno glicol (PEG), preferencialmente, PEG com massa molecular acima de 600 g/mol, óxido de polietileno (PEO), ou copolímeros e mesclas/misturas dos mesmos. Os copolímeros de éster-éter podem ser selecionados, por exemplo, a partir de polidioxanona (PDS).

[0030] Em particular, a matriz à base de polímero compreende pelo menos um polímero selecionado a partir de polímeros que não são naturalmente degradáveis sob condições fisiológicas, isto é, que não resultam em qualquer degradação nos monômeros e/ou oligômeros sob condições fisiológicas em menos de 10 anos. O uso da enzima na composição de entrega de fármaco permite iniciar a degradação de tal polímero em menos de 10 anos. Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende pelo menos um polímero selecionado a partir de polímeros que são parcialmente degradáveis sob condições fisiológicas, isto é, que não resultam em uma degradação completa em monômeros e/ou oligômeros sob condições fisiológicas em menos de 10 anos, preferencialmente, menos

de 5 anos, mais preferencialmente, menos de 2 anos. Em tal caso, o uso da enzima na composição de entrega de fármaco permite acelerar o processo de degradação do polímero.

[0031] Em uma modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende pelo menos um polímero selecionado a partir de ácido poliláctico (PLA), polibutileno adipato tereftalato (PBAT), poli-hidroxiálcanoato (PHA), ácido poliglicólico (PGA), succinato de polibutileno (PBS), policaprolactona (PCL), poli(etileno adipato) (PEA), dextrano, gelatina, amido, celulose e seus derivados, poli butileno succinato adipato (PBSA), polidioxanona (PDS), polietileno glicol (PEG), preferencialmente, PEG com massa molecular acima de 600 g/mol, óxido de polietileno (PEO) ou copolímeros, e mesclas/misturas dos mesmos.

[0032] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende pelo menos um polímero com uma massa molecular em peso (Mw) maior que 100000 g/mol.

[0033] Em uma modalidade particular adicional, a matriz à base de polímero compreende PLA. Particularmente, tal PLA tem uma Mw maior que 100000 g/mol, preferencialmente, maior que 150000 g/mol. Em uma modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende PLA com Mw de 180000 g/mol. Tal matriz à base de polímero pode compreender adicionalmente pelo menos um polímero adicional, preferencialmente, selecionados a partir de, polibutileno adipato tereftalato (PBAT), poli-hidroxiálcanoato (PHA), ácido poliglicólico (PGA), succinato de polibutileno (PBS), policaprolactona (PCL), poli(etileno adipato) (PEA), dextrano, gelatina, amido, celulose e seus derivados, e mesclas/misturas dos mesmos, mais preferencialmente, de PBAT ou PCL.

Alternativamente, a matriz à base de polímero contém PLA como o apenas polímero, preferencialmente, PLLA e/ou PDLA.

[0034] Em uma modalidade, a matriz à base de polímero compreende copolímeros de ácido láctico, preferencialmente, selecionados a partir de heteropolímeros à base de PLA, mais preferencialmente, selecionados a partir de copolímeros de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLA-co-PGA ou PLGA), copolímeros de poli(láctico-co-caprolactona) (PLA-co-PCL), copolímeros de poli(láctico-co-etilenoglicol) (PLA-co-PEG), copolímeros de poli(óxido de láctico-co-etileno) (PLA-co-PEO) ou PLA enxertado (PLA-g-gelatina).

[0035] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero contém PCL. Tal matriz à base de polímero pode compreender adicionalmente pelo menos um polímero adicional, preferencialmente, selecionado a partir de polibutileno adipato tereftalato (PBAT), polihidroxialcanoato (PHA), ácido poliglicólico (PGA), succinato de polibutileno (PBS), ácido poliláctico (PLA), poli(etileno adipato) (PEA), dextrano, gelatina, amido, celulose e seus derivados, e mesclas/misturas desses poliésteres ou copolímeros. Alternativamente, a matriz à base de polímero contém PCL como o único polímero.

[0036] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero contém PGA. Tal matriz à base de polímero pode compreender adicionalmente pelo menos um polímero adicional, preferencialmente, selecionado a partir de polibutileno adipato tereftalato (PBAT), polihidroxialcanoato (PHA), policaprolactona (PCL), succinato de polibutileno (PBS), ácido poliláctico (PLA), poli(etileno adipato) (PEA), dextrano, gelatina, amido,

celulose e seus derivados, e mesclas/misturas desses poliésteres ou copolímeros. Alternativamente, a matriz à base de polímero contém PGA como o único polímero.

[0037] A escolha do(s) polímero(s) pode ser ajustada pelo elemento versado na técnica, dependendo do destino e do uso da composição de entrega de fármaco. Por exemplo, para um dispositivo médico feito com a dita composição e que é dedicado a ser implantado em um corpo de mamífero, os polímeros devem, preferencialmente, se desintegrar de modo inóculo ou se quebrar, como estruturas de unidade seguras. De fato, no caso de dispositivos médicos que devem ser implantados em um corpo, pode ser de interesse considerar massa molar dos monômeros (produzidos a partir de desintegração de polímero) para garantir que os mesmos sejam biologicamente eliminados (por exemplo, eliminação renal, eliminação hepática, etc.).

[0038] De acordo com a invenção, a matriz à base de polímero pode conter adicionalmente aditivos como agentes neutralizantes de ácido, preferencialmente, selecionados a partir de sais de carbonato, fosfato de cálcio, hidrotalcita, talco, mica e argila.

Enzima de degradação de polímero

[0039] De acordo com a invenção, a composição de entrega de fármaco contém pelo menos uma enzima de degradação de polímero que tem a capacidade para degradar pelo menos um polímero da matriz à base de polímero. A incorporação de uma enzima de degradação de polímero permite aumentar a degradabilidade da matriz à base de polímero e, desse modo, fornece liberação aprimorada do fármaco.

[0040] Em uma modalidade particular, a composição de

entrega de fármaco compreende uma ou mais enzimas que podem degradar todos os polímeros contidos na matriz à base de polímero.

[0041] Por exemplo, em uma modalidade particular, a matriz à base de polímero é composta de um único polímero e a composição de entrega de fármaco contém uma ou mais enzimas que degradam o dito polímero.

[0042] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende dois polímeros diferentes e a composição de entrega de fármaco contém uma ou mais enzimas que degradam ambos os polímeros.

[0043] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero compreende dois polímeros diferentes e a composição de entrega de fármaco contém uma ou mais enzimas que degradam apenas um dentre os ditos polímeros.

[0044] No contexto da invenção, uma "enzima de degradação de polímero" se refere a uma enzima adequada para ligações químicas hidrolisantes entre monômeros de pelo menos um polímero. Preferencialmente, a enzima de degradação de polímero é adequada para despolimerizar pelo menos um polímero do dispositivo de entrega de fármaco até oligômeros e/ou monômeros. Vantajosamente, os oligômeros e/ou monômeros são inócuos para o corpo humano. Em uma modalidade particular, a enzima de degradação tem a capacidade para despolimerizar o polímero da composição de entrega de fármaco até os monômeros. Tal modalidade pode ser de interesse particular para dispositivos médicos que são implantados em um corpo, a fim de favorecer a eliminação biológica dos subprodutos do dispositivo médico.

[0045] A enzima de degradação de polímero pode ser

selecionada dependendo da natureza do(s) polímero(s). Preferencialmente, a enzima de degradação de polímero é adequada para despolimerizar pelo menos um poliéster do dispositivo de entrega de fármaco até oligômeros e/ou monômeros.

[0046] Em uma modalidade particular, a enzima de degradação é adequada para despolimerizar pelo menos um polímero do dispositivo de entrega de fármaco até os oligômeros e/ou monômeros sob condições fisiológicas. Preferencialmente, a enzima de degradação é ativa a 37 °C e/ou a pH entre 7 e 7,5. Em outra modalidade particular, a enzima de degradação é selecionada a partir de uma enzima que tem um pH ideal, próximo do pH fisiológico, isto é, um pH entre 6 e 8.

[0047] A enzima de degradação é, preferencialmente, selecionada a partir de cutinases (EC 3.1.1.74), lipases (EC 3.1.1.3), esterases, carboxilesterases (EC 3.1.1.1), serina proteases (EC 3.4.21.64), proteases e oligômero hidrolases.

[0048] Serina proteases (como Proteinase K de *Tritirachium album* ou PLA depolimerase de *Amycolatopsis sp.*, *Actinomadura keratinilytica*, *Laceyella sacchari* LP175, *Thermus sp.*, ou *Bacillus licheniformis* ou quaisquer enzimas comerciais reformuladas conhecidas por degradar PLA como Savinase®, Esperase®, Everlase® ou quaisquer enzimas da família da subtilisina CAS 9014-01-1 ou qualquer variante funcional da mesma), lipases (como aquela de *Candida antarctica* ou *Cryptococcus sp* ou *Aspergillus niger*), e/ou esterases (como aquela de *Thermobifida halotolerans*) ou variantes da mesma podem ser usadas para despolimerizar uma

composição de entrega de fármaco que contém ácido poliláctico (PLA).

[0049] Cutinases (como aquela de *Thermobifida fusca* ou *Thermobifida alba* ou *Fusarium solani pisi*) e lipases (como lipase PS de *Burkholderia cepacia*) ou variantes da mesma podem ser usadas para despolimerizar uma composição de entrega de fármaco que contém PCL.

[0050] Proteases (como carboxipeptidase, clostridiopeptidase, alfa-quimiotripsina, tripsina ou ficina) ou esterases ou variantes das mesmas podem ser usadas para despolimerizar um dispositivo de entrega de fármaco que contém PGA.

[0051] Em uma modalidade preferida, a invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende a matriz à base de PLA, um fármaco, e a enzima de degradação de PLA, preferencialmente, selecionada a partir de uma serina-protease, uma lipase ou uma esterase.

[0052] Em outra modalidade preferida, a invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende uma matriz à base de PCL, um fármaco, e uma enzima de degradação de PCL, preferencialmente, selecionada a partir de uma cutinase ou uma lipase.

[0053] Em outra modalidade preferida, a invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende a matriz à base de PGA, um fármaco e uma enzima de degradação de PGA, preferencialmente, selecionada a partir de uma protease ou uma esterase.

Fármaco

[0054] De acordo com a invenção, o fármaco é escolhido para atuar em um alvo biológico. No contexto da invenção, um "alvo biológico" se refere a qualquer entidade biológica que pode ser direta ou indiretamente impactada pelo fármaco. O alvo biológico pode ser um corpo inteiro, um órgão, um tecido, células específicas, etc., de um animal, como um mamífero ou uma ave, um microrganismo, um vírus, etc.

[0055] Preferencialmente, o fármaco é selecionado a partir de produtos químicos, compostos farmacêuticos, composto nutracêutico, aminoácidos, peptídeos, proteínas, polissacarídeos, derivados de lipídio, antibióticos, analgésicos, vacinas, adjuvantes de vacina, agentes anti-inflamatórios, agentes antitumorais, hormônios, citocinas, agentes antifúngicos, agentes antivirais, agentes antibacterianos, antidiabéticos, esteroides, vitaminas, provitaminas, antioxidantes, sais minerais, elementos-traço, inibidor de enzima específica, agente estimulante de crescimento, imunossuppressores, imunomoduladores, fármacos anti-hipertensivos, fármacos antiarrítmicos, fármacos inotrópicos, fármacos de terapia contra adição, fármacos antiepilepsia, fármacos antienvelhecimento, fármacos para tratar neuropatias ou dor, fármacos hipoglicêmicos, anticoagulantes, anticorpos ou fragmentos de anticorpo, antígenos, agentes antidepressivos ou psicotrópicos, neuromoduladores, fármacos para tratar uma doença selecionada a partir de doença cerebral, doença hepática, doença pulmonar, doença cardíaca, doença gástrica, doença intestinal, doença ovariana, doença testicular, doença

urológica, doença genital, doença óssea, doença muscular, doença endometrial, doença pancreática e/ou doença renal, fármacos oftálmicos, agentes antialérgicos, agentes contraceptivos ou luteinizantes, enzimas, Medicinas Tradicionais Chinesas, nutrientes, cosméticos e misturas de pelo menos dois dentre esses fármacos.

[0056] Em uma modalidade particular, o fármaco é selecionado a partir de produtos químicos, compostos farmacêuticos, aminoácidos, peptídeos, proteínas, antibióticos, analgésicos, vacinas, adjuvantes de vacina, agentes anti-inflamatórios, agentes antitumorais, hormônios, citocinas, agentes antifúngicos, agentes antivirais, agentes antibacterianos, antidiabéticos, esteroides, inibidor de enzima específica, agente estimulante de crescimento, imunossuppressores, imunomoduladores, fármacos anti-hipertensivos, fármacos antiarrítmicos, fármacos inotrópicos, fármacos de terapia contra adição, fármacos antiepilepsia, fármacos antienvhecimento, fármacos para tratar neuropatias ou dor, fármacos hipoglicêmicos, anticoagulantes, anticorpos ou fragmentos de anticorpo, antígenos, agentes antidepressivos ou psicotrópicos, neuromoduladores, fármacos para tratar a doença selecionada a partir de doença cerebral, doença hepática, doença pulmonar, doença cardíaca, doença gástrica, doença intestinal, doença ovariana, doença testicular, doença urológica, doença genital, doença óssea, doença muscular, doença endometrial, doença pancreática e/ou doença renal, fármacos oftálmicos, agentes antialérgicos, agentes contraceptivos ou luteinizantes, enzimas e misturas de pelo menos dois dentre

esses fármacos.

[0057] Em uma modalidade particular, o fármaco é escolhido dentre compostos que têm propósitos terapêuticos ou profiláticos em um mamífero, e, mais particularmente, em um ser humano.

[0058] Em uma modalidade particular, o fármaco é escolhido dentre compostos que têm uma temperatura de desnaturação abaixo de 120 °C, preferencialmente, abaixo de 100 °C. No contexto da invenção, a temperatura de desnaturação corresponde à temperatura na qual metade do fármaco perde sua atividade. De modo geral, a temperatura de desnaturação está, preferencialmente, acima de 50 °C.

[0059] Em outra modalidade particular, o fármaco tem uma massa molecular acima de 10 kDa, preferencialmente, acima de 14 kDa. Em outra modalidade, o fármaco tem uma massa molecular acima de 15 kDa.

[0060] Em uma modalidade particular, o fármaco é escolhido a partir de uma proteína que tem uma massa molecular acima de 10kDa como lisozima. Em outra modalidade particular, o fármaco é escolhido a partir de a proteína que tem uma massa molecular acima de 50 kDa, preferencialmente, acima de 100 kDa, como anticorpos. Em outra modalidade particular, o fármaco é escolhido a partir de enzima que tem uma massa molecular acima de 30 kDa, preferencialmente, acima de 50 kDa, como lipase. Em outra modalidade particular, o fármaco é escolhido a partir de um hormônio que tem uma massa molecular acima de 9 kDa como insulina ou hormônio paratireoide. Em outra modalidade particular, o fármaco é um hormônio de crescimento que tem uma massa molecular acima de 20 kDa. Em outra modalidade

particular, o fármaco é um hormônio que tem uma massa molecular acima de 30 kDa como eritropoietina.

Composição de entrega de fármaco

[0061] É o propósito da invenção fornecer composições de entrega de fármaco inovadoras que permitam a liberação, preferencialmente, em uma taxa controlada, de um fármaco que é incorporado à dita composição de entrega.

[0062] Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco é uma composição farmacêutica. Tal composição farmacêutica pode estar na forma de um comprimido, gel, revestimento, partículas ou microesferas.

[0063] Também é um propósito da invenção fornecer um dispositivo de entrega de fármaco inovador que permita liberar, preferencialmente, em uma taxa controlada, um fármaco que é incluído no dito dispositivo de entrega. Conseqüentemente, a composição da invenção pode vantajosamente ser usada para conformar um dispositivo de entrega de fármaco, mais particularmente, um dispositivo médico.

[0064] Tal dispositivo médico pode estar na forma de um implante, película, stent, bula, válvula, rolo, estrutura, curativo, haste, adesivo, fibras, fibras de sutura, parafuso, placa óssea ou implante, cimento ósseo e próteses.

[0065] Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende

. de 51 a 99,98 % em peso de matriz à base de polímero,

. de 0,01 a 49 % em peso de um fármaco, e

. de 0,01 a 30 % em peso da enzima de degradação de

polímero.

[0066] Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende

- . de 50 a 99,98 % em peso de matriz à base de polímero,
- . de 0,01 a 49,99 % em peso de um fármaco, e
- . de 0,01 a 30 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0067] Em uma modalidade preferida, a composição de entrega de fármaco compreende

- . de 60 a 99,98 % em peso de matriz à base de polímero,
- . de 0,01 a 39,99 % em peso de um fármaco, e
- . de 0,01 a 20 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0068] Em uma modalidade preferida, a composição de entrega de fármaco compreende

- . de 60 a 99,98 % em peso de matriz à base de polímero,
- . de 0,01 a 39 % em peso de um fármaco, e
- . de 0,01 a 20 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0069] Por exemplo, a composição de entrega de fármaco compreende 90 % em peso de matriz à base de polímero, 5 % em peso de um fármaco, e 5 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0070] Alternativamente, a composição de entrega de fármaco compreende 85 % em peso de matriz à base de polímero, 10 % em peso de um fármaco, e 5 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0071] Alternativamente, a composição de entrega de fármaco compreende 80 % em peso de matriz à base de polímero, 5 % em peso de um fármaco, e 15 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0072] Alternativamente, a composição de entrega de fármaco compreende 80 % em peso de matriz à base de polímero, 10 % em peso de um fármaco, e 10 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0073] Alternativamente, a composição de entrega de fármaco compreende 70 % em peso de matriz à base de polímero, 20 % em peso de um fármaco, e 10 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0074] Alternativamente, a composição de entrega de fármaco compreende 60 % em peso de matriz à base de polímero, 30 % em peso de um fármaco, e 10 % em peso da enzima de degradação de polímero.

[0075] Em uma modalidade particular, a matriz à base de polímero consiste em PLA, a enzima de degradação de polímero é uma PLA depolimerase, como proteinase K ou uma serina protease, e o fármaco é selecionado a partir de enzimas regenerativas ósseas, agentes anti-inflamatórios (por exemplo, ibuprofeno), analgésicos (por exemplo, paracetamol, morfina), antidiabéticos (por exemplo, insulina), hormônio (por exemplo, progesterona), citocina, anticorpo monoclonal, antígeno, agente contraceptivo, agente antitumoral e agente anti-infeccioso.

[0076] Em uma modalidade particular, a invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende uma matriz à base de PLA, um fármaco selecionado a partir de compostos

farmacêuticos úteis para gerenciar dependência de álcool ou opioide, preferencialmente, naltrexona, e uma enzima de degradação de PLA, preferencialmente, uma serina-protease. Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 74,99 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLA, de 0,01 a 15 % em peso de naltrexona, e de 0,01 a 15 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em outra modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 51 a 80 % em peso de matriz à base de PLA, de 19,99 a 48,99 % em peso de naltrexona, e de 0,01 a 20 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende 87 %, +/-10 %, em peso de PLA com peso molecular (Mw) de 180000 g/mol, 8 %, +/-10 %, em peso de cloridrato de naltrexona e 5 %, +/-10 %, em peso de uma formulação de Savinase®, com base no peso total da composição de entrega de fármaco.

[0077] Em uma modalidade particular, uma invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende a matriz à base de PLA, a fármaco anti-inflamatório não esteroide, preferencialmente, ibuprofeno, e uma enzima de degradação de PLA, preferencialmente, uma serina-protease. Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 70 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLA, de 0,01 a 20 % em peso de ibuprofeno, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em outra modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 51 a 90 % em

peso de matriz à base de PLA, de 9,99 a 48,99 % em peso de ibuprofeno, e de 0,01 a 20 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende 80 %, +/-10 %, em peso de PLA com peso molecular (Mw) de 180000 g/mol, 10 %, +/-10 %, em peso de S-Ibuprofeno e 10 %, +/-10 %, em peso de uma formulação de Savinase®.

[0078] Em uma modalidade particular, a invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende uma matriz à base de PLA, um hormônio, preferencialmente, estradiol, e uma enzima de degradação de PLA, preferencialmente, uma serina-protease. Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 85 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLA, de 0,01 a 10 % em peso de estradiol, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em outra modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 51 a 90 % em peso de matriz à base de PLA, de 9,99 a 48,99 % em peso de estradiol, e de 0,01 a 20 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende 90 %, +/-10 %, em peso de PLA com Mw de 180000 g/mol), 5 %, +/-5 %, em peso de estradiol e 5 %, +/-5 %, em peso de a formulação de Savinase®, com base no peso total da composição de entrega de fármaco.

[0079] Em uma modalidade particular, a invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco,

como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende uma matriz à base de PLA, um fármaco selecionado a partir de a proteína preferencialmente, lisozima e uma enzima de degradação de PLA, preferencialmente, uma serina-protease. Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 70 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLA, de 0,01 a 20 % em peso de lisozima, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em outra modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 50 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLA, de 0,01 a 49,99 % em peso de lisozima e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease).

[0080] Em uma modalidade particular, o fármaco é formulado em um carreador de polímero, preferencialmente, PCL e é introduzido em uma forma de uma batelada principal. A invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende uma matriz à base de PLA, um fármaco selecionado a partir de uma proteína preferencialmente, lisozima e formulado em PCL, e uma enzima de degradação de PLA, preferencialmente, uma serina-protease. Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 50 a 99,97 % em peso de matriz à base de PLA, de 0,01 a 20 % em peso de lisozima, de 0,01 a 20 % em peso de PCL, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PLA (por exemplo, serina protease). Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende 70 %, +/- 10 %, em peso de PLA com Mw de 180000 g/mol), 10 % +/-10 % em peso de PCL, 10 %, +/- 10 %, em peso de

lisozima e 10 %, +/-10 %, em peso de uma formulação de Savinase®, com base no peso total da composição de entrega de fármaco. Em uma modalidade particular, a invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco, como um dispositivo de entrega de fármaco que compreende uma matriz à base de PLGA, ou matriz à base de PLA/PGA, um fármaco, e uma enzima de degradação de PGLA ou enzima de degradação de PLA, ou enzima de degradação de PGA ou mistura das mesmas. Em uma modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 70 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLGA, ou matriz à base de PLA/PGA, de 0,01 a 20 % em peso de fármaco, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PGLA ou enzima de degradação de PLA, ou enzima de degradação de PGA ou mistura das mesmas. Em outra modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 50 a 99,98 % em peso de matriz à base de PLGA, ou matriz à base de PLA/PGA, de 0,01 a 49,99 % em peso de fármaco, e de 0,01 a 10 % em peso de enzima de degradação de PGLA ou enzima de degradação de PLA, ou enzima de degradação de PGA ou mistura das mesmas.

[0081] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero consiste em PCL, a enzima de degradação de polímero é uma lipase PS, e o fármaco é selecionado a partir de enzimas regenerativas ósseas, agentes anti-inflamatórios (por exemplo, ibuprofeno), analgésicos (por exemplo, paracetamol, morfina), antidiabéticos (por exemplo, insulina), hormônio (por exemplo, progesterona), citocina, anticorpo monoclonal, antígeno, agente contraceptivo, agente antitumoral e agente anti-infeccioso.

A presente invenção, desse modo, se refere a uma composição de entrega de fármaco que compreende de 70 a 99,98 % em peso de matriz à base de PCL, de 0,01 a 20 % em peso de uma lisozima semelhante à enzima, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PCL. Em outra modalidade particular, a composição de entrega de fármaco compreende de 50 a 99,98 % em peso de matriz à base de PCL, de 0,01 a 49,99 % em peso de lisozima, e de 0,01 a 10 % em peso da enzima de degradação de PCL.

[0082] Em outra modalidade particular, a matriz à base de polímero consiste em PGA, a enzima de degradação de polímero é uma esterase, e o fármaco é selecionado a partir de enzimas regenerativas ósseas, agentes anti-inflamatórios (por exemplo, ibuprofeno), analgésicos (por exemplo, paracetamol, morfina), antidiabéticos (por exemplo, insulina), hormônio (por exemplo, progesterona), citocina, anticorpo monoclonal, antígeno, agente contraceptivo, agente antitumoral e agente anti-infeccioso.

[0083] A presente invenção interessantemente permite incorporar um fármaco em uma matriz à base de polímero em uma concentração alta e particularmente acima de seu limiar de solubilidade em solventes clássicos usados para incorporação de fármaco, como clorofórmio ou diclorometano. O limiar de solubilidade é a concentração máxima para um fármaco ser solúvel em um solvente em temperatura ambiente. De fato, até o momento, um fármaco é introduzido em uma matriz à base de polímero pelo uso de um solvente, que impacta a concentração final do fármaco na matriz à base de polímero. De acordo com a invenção, agora é possível fornecer composição de entrega de fármaco, em que a

concentração do fármaco é maior que a concentração obtível com um processo à base de solvente. Por exemplo, a razão de fármaco/matriz à base de polímero pode ser entre 0,5 e 2,3, e notavelmente 1. Alternativamente, a razão de fármaco/matriz à base de polímero pode ser entre 0,05 e 0,7.

[0084] O fármaco pode ser introduzido na matriz à base de polímero sob forma sólida (como pó) ou forma líquida, quando a dita matriz à base de polímero estiver em estado parcial ou totalmente fundido. Adicionalmente, de acordo com a invenção, é possível incorporar uma composição aquosa que compreende água e um fármaco solúvel em água. Isso é particularmente adaptado para produzir uma composição de entrega de fármaco que compreende um fármaco insolúvel em solventes clássicos, mas solúvel em água. De acordo com a invenção, a composição aquosa pode ser incorporada na matriz à base de polímero em estado total ou parcialmente fundido, por exemplo, durante um processo de extrusão.

Processo de preparação de composição de entrega de fármaco

[0085] A presente invenção também se refere a um processo para preparar uma composição de entrega de fármaco, em que a dita composição compreende uma matriz à base de polímero, um fármaco e uma enzima de degradação de polímero, e em que o dito processo compreende incorporar o dito fármaco e a dita enzima na dita matriz à base de polímero durante tratamento a quente do polímero a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado parcial ou totalmente fundido. Preferencialmente, o fármaco e a enzima são incorporados a uma temperatura T entre 50 °C e 200 °C, preferencialmente, entre 60 °C e 180 °C, mais

preferencialmente, entre 70 °C e 160 °C. A temperatura T pode ser adaptada por um elemento versado na técnica dependendo do polímero e/ou fármaco e/ou enzima da composição de entrega de fármaco.

[0086] Em uma modalidade particular, o fármaco e a enzima são incorporados simultaneamente, preferencialmente, a uma temperatura T que está acima da temperatura de transição vítrea (Tg) do polímero, preferencialmente, em ou acima da temperatura de fusão do polímero.

[0087] Em outra modalidade, o fármaco e a enzima são incorporados sequencialmente.

[0088] Por exemplo, a enzima é incorporada primeiro, preferencialmente, a uma temperatura T que está acima da temperatura de transição vítrea (Tg) do polímero, preferencialmente, a ou acima da temperatura de fusão do polímero, e o fármaco é subsequentemente incorporado, preferencialmente, a uma temperatura T entre a temperatura de transição vítrea (Tg) e a temperatura de fusão do dito polímero.

[0089] Alternativamente, o fármaco é incorporado primeiro, preferencialmente, a uma temperatura T que está acima da temperatura de transição vítrea (Tg) do polímero, preferencialmente, a ou acima da temperatura de fusão do polímero, e a enzima é subsequentemente incorporada, preferencialmente, a uma temperatura T entre a temperatura de transição vítrea (Tg) e a temperatura de fusão do dito polímero.

[0090] Vantajosamente, o tratamento a quente é selecionado a partir de extrusão, mistura interna, coamassamento, moldagem por injeção, termoformação,

moldagem giratória, compressão, calandragem, estanhagem, revestimento, estratificação, expansão, pultrusão, moldagem por sopro de extrusão, inchamento por extrusão, granulação por compressão e impressão 3D como modelagem por deposição fusionada, sinterização a laser seletiva ou jateamento de ligante, preferencialmente, uma extrusão e impressão 3D. Dependendo do tratamento escolhido a quente, a matriz à base de polímero pode ser tanto fundido com enzima e fármaco quanto conformada na forma desejada.

[0091] Em uma modalidade preferida, o tratamento a quente é uma extrusão, vantajosamente realizada em uma extrusora. Por exemplo, a extrusora pode ser uma extrusora de múltiplos parafusos, preferencialmente, uma extrusora de rosca dupla, mais preferencialmente, uma extrusora de rosca dupla cogiratória.

[0092] Em uma modalidade preferida, o tempo de permanência da enzima e/ou fármaco na extrusora está compreendido entre 5 segundos e 3 minutos, preferencialmente, é menor que 2 minutos, mais preferencialmente, menor que 1 minuto. Quando a matriz à base de polímero compreende um polímero com uma temperatura de fusão abaixo de 180 °C, o tempo de permanência da mistura na extrusora é, preferencialmente, menor que 2 minutos. O tempo de permanência depende do processo e da matriz à base de polímero e pode ser facilmente ajustada pelo elemento versado na técnica.

[0093] Tanto a enzima quanto o fármaco podem ser introduzidos na extrusora em uma forma sólida, como um pó ou forma líquida, como uma formulação líquida. Vantajosamente, a enzima e/ou o fármaco são introduzidos em

um estágio posterior do tratamento a quente, e, mais particularmente, uma vez que a matriz à base de polímero esteja em um estado parcial ou totalmente fundido. Desse modo, a exposição à temperatura elevada é reduzida. Preferencialmente, o tempo de permanência tanto da enzima quanto do fármaco na extrusora é metade do tempo de permanência da matriz à base de polímero, ou menos.

[0094] A enzima e o fármaco podem ser formulados em qualquer suporte conhecido pelo elemento versado na técnica. Uma formulação única que contém tanto enzima quanto fármaco pode ser usada.

[0095] Em uma modalidade particular, a enzima e/ou o fármaco são formulados em um carreador de polímero, preferencialmente, em um polímero com uma temperatura de fusão abaixo de 140 °C. Preferencialmente, a enzima e/ou o fármaco são introduzidos em uma forma de uma batelada principal. De acordo com a modalidade particular, a dita batelada principal é preparada por (i) extrusão de um polímero carreador e (ii) introdução do fármaco e/ou da enzima durante a extrusão do polímero carreador. A batelada principal pode, desse modo, ser introduzida em uma matriz à base de polímero para obter a composição de entrega de fármaco, de acordo com a invenção. Essa modalidade da invenção é de interesse particular para o controle com mais precisão da dosagem final e a homogeneidade do fármaco na composição de entrega de fármaco/dispositivo.

[0096] Preferencialmente, o dito polímero carreador tem uma temperatura de fusão abaixo 140 °C e é, preferencialmente, selecionado a partir de policaprolactona (PCL), poli butileno succinato adipato (PBSA), polibutileno

adipato tereftalato (PBAT), polidioxanona (PDS), poli-hidroxiálcanoato (PHA), ácido poliláctico (PLA), ácido poliglicólico (PGA), polietileno glicol (PEG), preferencialmente, PEG com massa molecular acima de 600 g/mol, óxido de polietileno (PEO) ou copolímeros. Em uma modalidade particular, a enzima e/ou o fármaco são formulados em um carreador de polímero selecionado a partir de PCL e é introduzido em uma forma de uma batelada principal.

[0097] Em outra modalidade particular, o fármaco e/ou a enzima são formulados em um solvente aquoso, preferencialmente, água, antes de ser introduzido na matriz à base de polímero.

[0098] É outro objetivo da invenção fornecer um dispositivo de fármaco médico obtido a partir de um processo que compreende uma etapa de incorporação de um fármaco e uma enzima que tem uma atividade de degradação de polímero em uma matriz à base de polímero, e em que tal etapa é realizada por um tratamento a quente do polímero a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado parcial ou totalmente fundido.

EXEMPLOS

Exemplo 1 - Composição de entrega de fármaco da invenção que compreende ibuprofeno, PLA e enzima de degradação de PLA

[0099] Uma composição de entrega de fármaco da invenção foi preparada misturando-se 80 % em peso de polímero micronizado de ácido poliláctico (Ingeo™ Biopolymer 4043D da NatureWorks, peso molecular (Mw) de 180000 g/mol), 10 % em peso de pó de S-Ibuprofeno (da Sigma-Adrich referência

375160) e 10 % em peso de uma formulação de Savinase® sob uma forma de pó, com base no peso total da composição de entrega de fármaco. Savinase® é uma enzima da Novozymes, que é conhecida por ter a habilidade de degradar PLA (Degradation of Polylactide by commercial proteases; Y.Oda, A. Yonetsu, T. Urakami e K. Tonomura; 2000).

[0100] A formulação de Savinase® sob uma forma de pó foi obtida da seguinte forma: uma formulação líquida foi obtida por ultrafiltração e diafiltração da Savinase® 16L comercial (fator de diafiltração de cerca de 100) em membrana de 3,5 Kd para obter uma composição líquida concentrada e para remover alguns polióis presentes na solução comercial. Goma arábica (INSTANT GUM AA -NEXIRA) foi adicionada e a composição obtida foi, então, seca até secagem por congelamento a fim de obter uma composição sólida que compreende cerca de 33 % em peso de enzima, 15,7 % em peso de goma arábica, 0,5 % em peso de água e 50,8 % em peso de polióis (glicerol, propileno glicol) e outros aditivos, com base no peso total da composição sólida.

[0101] A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) para incorporar ibuprofeno e Savinase® em PLA. Uma composição de controle sem Savinase® também foi preparada. A extrusora de rosca dupla foi usada a 80 rpm com uma carga manual da composição.

[0102] Uma mistura composta de 4,0 g de PLA, 0,5 g de S-Ibuprofeno e 0,5 g de composição sólida que compreende Savinase® foi extrusada a 155 °C para produzir uma composição de entrega de fármaco da invenção. A composição

de controle sem Savinase® compreende 4,5 g de PLA e 0,5 g de S-Ibuprofeno.

[0103] A degradação de PLA e a liberação de ibuprofeno foram analisadas por UHPLC quanto à titulação de ácido láctico e ibuprofeno, com o uso de métodos descritos abaixo. As composições foram cortadas em fragmentos pequenos com um alicate de corte. Cerca de 100 mg dessas composições foram introduzidos em uma membrana de celulose de tubulação de diálise (corte de 14000 Da - da Sigma-Aldrich) com 3 ml de tampão de Tris-HCl a 0,1 M pH 8. As tubulações de diálise foram, então, introduzidas em 50 ml de tampão de Tris-HCl a 0,1 M pH 8 e incubadas a 37 °C durante diversos dias. As amostras foram tomadas em diferentes momentos durante a degradação das composições.

Método de UHPLC usado para titulação de Ácido Láctico:

[0104] Um sistema de HPLC Ultimate 3000 (ThermoFisher Scientific) equipado com um Detector de Índice Refratário Shodex RI-101 Analytical e uma coluna de Ácido H+ Phenomenex RFQ-Fast (8 %), 7,8 x 100 mm, 8 µm foram usados. A coluna foi controlada para uma temperatura de 60 °C. A fase móvel foi H₂SO₄ de 5 mM com taxa de fluxo de 0,75 ml/min. O pó de ácido láctico (LA) foi precisamente pesado e dissolvido em água para gerar solução de 10 g/l. As diluições subsequentes foram feitas com água para obter concentrações de 0,5-5 g/l de LA. As soluções padrão preparadas como acima foram injetadas (20 µl) nas mesmas condições de amostras. As áreas de pico da concentração de ácido láctico foram calculadas. A regressão da concentração de LA ao longo das áreas de pico foi obtida e usada para estimar a quantidade de LA liberada a partir do polímero.

Método de UHPLC usado para titulação de ibuprofeno:

[0105] Um sistema de HPLC Ultimate 3000 (ThermoFisher Scientific) equipado com Detector de Arranjo de Diodo (DAD-3000(RS)) e uma coluna de LC Phenomenex Kinetex EVO C18, 100 x 2,1 mm, 2,6 µm com um tamanho de poro de 100 Å. A coluna foi controlada a uma temperatura de 50 °C. A fase móvel foi uma mistura com 38 % de acetonitrila e 62 % de 20 mM de tampão de K2HP04 pH3 com ácido fosfórico com taxa de fluxo de 0,75 ml/min. O pó de S-Ibuprofeno foi adequadamente pesado e dissolvido em fase móvel para gerar solução de 400 µg/ml. As diluições subsequentes foram feitas com fase móvel para obter concentrações de 23-400 µg/ml. As soluções padrão preparadas como acima foram injetadas (20 µl) nas mesmas condições de amostras. As áreas de pico da concentração de ibuprofeno foram calculadas. A regressão da concentração de ibuprofeno ao longo das áreas de pico foi obtida e usada para estimar a quantidade de ibuprofeno liberada a partir da composição de polímero. Os picos de HPLC do ibuprofeno liberado foram os mesmos que o ibuprofeno não extrusado que mostra que ibuprofeno não é degradado durante a extrusão.

[0106] Os resultados são mostrados na Figura 1. A degradação de PLA é indicada em porcentagem (%) do ácido láctico total presente no PLA da composição e a taxa de liberação de ibuprofeno é indicada em % do ibuprofeno total incorporado na composição.

[0107] Os resultados mostram que PLA é degradado apenas quando a enzima de degradação de PLA é adicionada na composição, indicando que a enzima de degradação de PLA manteve sua atividade de degradação de PLA na composição de

entrega de fármaco da invenção. Os resultados também mostram que ibuprofeno não é degradado através dos processos de extrusão. Devido à degradação de PLA pela enzima de degradação de PLA, o ibuprofeno é regularmente liberado sem qualquer degradação pela enzima. Cerca de 30 % de ibuprofeno (isto é, 0,15 gramas) foram liberados em 6 dias, correspondendo a uma dose diária de 25 mg. Na composição de controle sem Savinase®, PLA não foi degradada e ibuprofeno foi significativamente liberado.

[0108] A cinética de degradação de PLA pode ser ajustada devido à concentração enzimática e a cinética de liberação de fármaco pode ser subsequentemente controlada.

Exemplo 2 - Composição de entrega de fármaco da invenção que compreende naltrexona, PLA e enzima de degradação de PLA

[0109] Uma composição de entrega de fármaco da invenção foi preparada misturando-se 87 % em peso de polímero micronizado de ácido poliláctico (Ingeo™ Biopolymer 4043D de NatureWorks, peso molecular (Mw) de 180000 g/mol), 8 % em peso de pó de cloridrato de naltrexona (da Sigma-Adrich) e 5 % em peso de pó de Savinase® (preparado como o Exemplo 1), com base no peso total da composição de entrega de fármaco. A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) para incorporar simultaneamente naltrexona e Savinase® em PLA. Uma composição de controle sem Savinase® também foi preparada. A extrusora de rosca dupla foi usada a 80 rpm e 168 °C com uma carga manual da composição.

[0110] O peso de cada um dos componentes (em gramas) da composição de entrega de fármaco e da composição de

controle são resumidos na Tabela 1.

Tabela 1: Composição na composição de entrega de fármaco e no controle.

	Controle	Composição de entrega de fármaco
PLA	4,6 g	4,35 g
Cloridrato de Naltrexona	0,4 g	0,4 g
Savinase®	0	0,25

[0111] A degradação das composições foi analisada através da degradação de PLA e da liberação de naltrexona.

[0112] As composições foram cortadas em fragmentos pequenos com um alicate de corte. Cerca de 100 mg dessas composições foram introduzidos em uma membrana de celulose de tubulação de diálise (corte de 14000 Da - da Sigma-Aldrich) com 3 ml de tampão de Tris-HCl a 0,1 M pH 8. As tubulações de diálise foram, então, introduzidas em 50 ml de tampão de Tris-HCl a 0,1 M pH 8 e incubadas a 37 °C durante diversos dias. As amostras foram tomadas em diferentes momentos durante a degradação das composições.

[0113] A degradação de PLA e a liberação de naltrexona foram analisadas por UHPLC por titulação de ácido láctico (como descrito no Exemplo 1) e naltrexona (com o uso do método descrito abaixo).

Método de UHPLC usado para titulação de naltrexona:

[0114] Um sistema de HPLC Ultimate 3000 (ThermoFisher Scientific) equipado com Detector de Arranjo de Diodo (DAD-3000(RS)) e uma coluna de LC Phenomenex Kinetex EVO C18, 100 x 2,1 mm, 2,6 µm com um tamanho de poro de 100 Å. A coluna foi controlada para uma temperatura de 30 °C. A fase

móvel foi um gradiente de Bicarbonato de Amônia de 20 mM pH 9/Acetonitrila (95/5 % a 35/65 em 5 min) com uma taxa de fluxo de 0,75 ml/min. O pó de cloridrato de naltrexona foi precisamente pesado e dissolvido em água para gerar solução de 450 µg/ml. As diluições subsequentes foram feitas com água para obter concentrações de 7-450 µg/ml. As soluções padrão preparadas como acima foram injetadas nas mesmas condições de amostras. As áreas de pico da concentração de naltrexona foram calculadas. A regressão da concentração de naltrexona ao longo das áreas de pico foi obtida e usada para estimar a quantidade de naltrexona liberada a partir do polímero. Os picos de HPLC da naltrexona liberada foram os mesmos que a naltrexona não extrusada que mostra que naltrexona não é degradada durante a extrusão.

[0115] Os resultados são mostrados na Figura 2. A degradação de PLA é indicada em porcentagem (%) do ácido láctico total presente no PLA da composição e a naltrexona liberada é indicada em porcentagem (%) da naltrexona total integrada na composição.

[0116] Os resultados mostram que PLA é degradado apenas quando a enzima de degradação de PLA é adicionada na composição, indicando que a enzima de degradação de PLA manteve sua atividade de degradação de PLA na composição de entrega de fármaco da invenção. Os resultados também mostram que naltrexona não é degradada através dos processos de extrusão. Devido à degradação de PLA pela enzima de degradação de PLA, a naltrexona é regularmente liberada sem qualquer degradação pela enzima. Cerca de 54 % de naltrexona (isto é, 0,22 gramas) foram liberados em 11 dias, correspondendo a uma dose diária de 20 mg. Na

composição de controle sem Savinase®, PLA não foi degradada e naltrexona foi significativamente liberada.

[0117] A cinética de degradação de PLA pode ser ajustada devido à concentração enzimática e a cinética de liberação de fármaco pode ser subsequentemente controlada.

Exemplo 3 - Composição de entrega de fármaco da invenção que compreende estradiol, PLA e enzima de degradação de PLA

[0118] Uma composição de entrega de fármaco da invenção foi preparada misturando-se 90 % em peso de polímero micronizado de ácido poliláctico (Ingeo™ Biopolymer 4043D da NatureWorks, Mw de 180000 g/mol), 5 % em peso de pó de estradiol (da Sigma-Adrich) e 5 % em peso de pó de Savinase® (preparado como o Exemplo 1), com base no peso total da composição de entrega de fármaco. A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) para incorporar estradiol e Savinase® em PLA. Uma composição de controle sem Savinase® também foi preparada. A extrusora de rosca dupla foi usada a 80 rpm e 165 °C com uma carga manual da composição.

[0119] O peso de cada um dos componentes (em gramas) da composição de entrega de fármaco e da composição de controle são resumidos na Tabela 2.

Tabela 2: Composição da composição de entrega de fármaco e do controle.

	Controle	Composição de entrega de fármaco
PLA	4,75 g	4,5 g
Estradiol	0,25 g	0,25 g
Savinase®	0	0,25 g

[0120] A degradação das composições obtidas através da degradação de PLA e da liberação de estradiol foram analisadas.

[0121] As composições foram cortadas em fragmentos pequenos com um alicate de corte. Cerca de 50 mg dessas composições foram introduzidos em uma membrana de celulose de tubulação de diálise (corte de 14000 Da - da Sigma-Aldrich) com 3 ml de tampão de Tris-HCl a 0,1 M pH 8. As tubulações de diálise foram, então, introduzidas em 50 ml de tampão de Tris-HCl a 0,1 M pH 8 e incubadas a 37 °C durante diversos dias. A mesma quantidade de frascos que pontos de amostragem foi preparada devido ao fato de estradiol ter uma solubilidade baixa (cerca de 3,6 mg/l). Para cada ponto de amostragem, um frasco foi usado. 1 ml foi tomado para titular ácido láctico e o restante da amostra foi diluído em 52 ml de acetonitrila. Se necessário, diluições adicionais foram aplicadas.

[0122] A degradação de PLA e a liberação de estradiol foram analisadas por UHPLC por titulação de ácido láctico (como descrito no Exemplo 1) e estradiol (com o uso do método descrito abaixo).

Método de UHPLC usado para titulação de estradiol:

[0123] Um sistema de HPLC Ultimate 3000 (ThermoFisher Scientific) equipado com Detector de Arranjo de Diodo (DAD-3000(RS)) e uma coluna de LC Phenomenex Kinetex EVO C18, 100 x 2,1 mm, 2,6 µm com um tamanho de poro de 100 Å. A coluna foi controlada para uma temperatura de 30 °C. A fase móvel foi um gradiente de Bicarbonato de Amônia de 20 mM pH 9/Acetonitrila (85/15 % a 35/65 em 5 min) com uma taxa de fluxo de 0,75 ml/min. O pó de estradiol foi precisamente

pesado e dissolvido em 80 % de acetonitrila para gerar solução de 110 µg/ml. As diluições subsequentes foram feitas com água para obter concentrações de 0,3-11 µg/ml. As soluções padrão preparadas como acima foram injetadas nas mesmas condições de amostras. As áreas de pico da concentração de estradiol foram calculadas. A regressão das concentrações de estradiol ao longo das áreas de pico foi obtida e usada para estimar a quantidade de estradiol liberada a partir do polímero. Os picos de HPLC do estradiol liberado foram os mesmos que o estradiol não extrusado que mostra que estradiol não é degradado durante a extrusão.

[0124] Os resultados são mostrados na Figura 3. A degradação de PLA é indicada em porcentagem (%) do ácido láctico total presente no PLA da composição e a liberação de estradiol é indicada em porcentagem do estradiol total integrado na composição.

[0125] Os resultados mostram que, na composição de entrega de fármaco da invenção, a liberação de Estradiol segue a degradação de polímeros de PLA por Savinase®. Na composição de controle sem Savinase®, PLA não foi degradada e estradiol não foi liberado.

[0126] Os resultados mostram que PLA é degradado apenas quando a enzima de degradação de PLA é adicionada na composição, indicando que a enzima de degradação de PLA manteve sua atividade de degradação de PLA na composição de entrega de fármaco da invenção. Os resultados também mostram que estradiol não é degradado através dos processos de extrusão. Devido à degradação de PLA pela enzima de degradação de PLA, o estradiol é regularmente liberado sem

qualquer degradação pela enzima. Cerca de 53 % de estradiol foram liberados em 20 dias, correspondendo a uma dose diária de 70 µg quando considerando uma composição de entrega de fármaco de 50 mg. Na composição de controle sem Savinase®, PLA não foi degradada e estradiol foi significativamente liberado.

Exemplo 4 - Composição de entrega de fármaco da invenção que compreende lisozima, PLA e enzima de degradação de PLA

[0127] Uma batelada principal que compreende 50 % em peso de lisozima e 50 % em peso de PoliCaprolactona (PCL, Capa™ 6500 da Perstorp, temperatura de fusão entre 58-60 °C) com base no peso total da batelada principal foi preparada misturando-se 2,5 g de PCL micronizada e 2,5 g de pó de lisozima (da Sigma-Aldrich, temperatura de desnaturação de 76 °C, 14,7 kDa). A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) a 78 °C, 80 Rpm com uma carga manual.

[0128] Uma composição de entrega de fármaco da invenção foi preparada misturando-se 1 grama (20 %) da dita batelada principal cortada em fragmentos pequenos (cerca de 2 mm x 2 mm), 3,5 gramas (70 %) de polímero micronizado de ácido poliláctico (Ingeo™ Biopolymer 4043D da NatureWorks, Mw de 180000 g/mol), e 0,5 grama (10 %) de pó de Savinase® (consultar o Exemplo 1). A mistura da composição de entrega de fármaco foi, então, extrusada com o uso da mesma extrusora a 80 rpm e 165 °C com uma carga manual da composição.

[0129] A lisozima foi extraída a partir da composição de entrega de fármaco por extração de líquido-líquido. 50 mg

de composição de entrega de fármaco foram solubilizados em 2,5 ml de Diclorometano. Então, 7,5 ml de 66 mM de tampão de fosfato de potássio frio pH 6,24 foram adicionados. A mistura foi vigorosamente vortexada. As amostras foram mantidas em gelo entre cada etapa. Após a separação de fase, a fase aquosa foi removida e a atividade de lisozima foi medida com o uso de Kit de atividade de Lisozima (da Sigma-Aldrich).

[0130] Após duas extrusões, a 78 °C e 165 °C, a lisozima integrada na composição ainda exibe atividade (resultados não mostrados).

Exemplo 5 - Incorporação de uma alta quantidade de fármaco em uma matriz à base de polímero por extrusão

Exemplo 5.1 - Incorporação de uma alta quantidade de Naltrexona em uma matriz à base de polímero por extrusão

[0131] Uma composição que compreende 50 % de PLGA e 50 % de Naltrexona foi preparada misturando-se 2,5 gramas de copolímero de DL-Lactídeo/Glicolídeo (PLGA ou PLA/PGA - PURASORB PDLG 5002A da Corbion Purac com um patamar elástico) e 2,5 gramas de pó de cloridrato de naltrexona (da Sigma-Adrich). A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) para incorporar Naltrexona em PLGA. A extrusora de rosca dupla foi usada a 80 rpm e 100 °C com uma carga manual da composição.

[0132] A composição extrusada é obtida na forma de péletes sólidos, adequados para serem processados em um processo de extrusão subsequente e/ou serem conformados para formar um dispositivo de entrega de fármaco.

[0133] A composição foi cortada em fragmentos pequenos e

20 % em peso de tal composição foram misturados com 80 % em peso com o mesmo copolímero de PLGA (PURASORB PDLG 5002A da Corbion Purac) a ser submetido à extrusão a 100 °C, 80 rpm, com o uso da mesma extrusora, como descrito acima. A composição resultante também é obtida na forma de péletes sólidos, adequados para serem conformados para formar um dispositivo de entrega de fármaco.

[0134] Os resultados mostram que é possível introduzir cerca de 50 % de fármaco em uma composição de polímero por extrusão e obter uma composição adequada para ser subsequentemente processada ou diretamente conformada para formar um dispositivo de entrega de fármaco.

Exemplo 5.2 - Incorporação de uma alta quantidade de lisozima em PCL por extrusão

[0135] Uma composição que compreende 50 % de PCL e 50 % de lisozima foi preparada misturando-se 2,5 gramas de pó de PCL (Capa™ 6500 da Perstorp, temperatura de fusão entre 58-60 °C) e 2,5 gramas de pó de lisozima (da Sigma-Aldrich, temperatura de desnaturação 74 °C). A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) a 78 °C, 80 Rpm com uma carga manual da composição.

[0136] A lisozima foi extraída da composição de entrega de fármaco por extração de líquido-líquido como descrito no Exemplo 4 e a atividade de lisozima foi titulada com kit de atividade de lisozima (da Sigma-Aldrich). Os resultados mostram que é possível introduzir cerca de 50 % de lisozima em uma composição de polímero por extrusão, tal fármaco retendo 95 % de atividade após tal extrusão.

Exemplo 5.3 - Incorporação de uma alta quantidade de

lisozima em copolímero de PLA/PGA por extrusão

[0137] Uma composição que compreende 50 % de PLGA e 50 % de lisozima foi preparada misturando-se 2,5 gramas de pó de copolímero de PLGA (PURASORB PDLG 5002A da Corbion Purac) e 2,5 gramas de pó de lisozima (da Sigma-Aldrich). A mistura foi, então, extrusada com o uso de uma extrusora de rosca dupla (Thermo Scientific HAAKE Minilab II) a 100 °C, 80 Rpm com uma carga manual da composição.

[0138] A composição extrusada é obtida na forma de péletes sólidos, adequados para serem processados em um processo de extrusão subsequente e/ou serem conformados para formar um dispositivo de entrega de fármaco.

[0139] A composição foi cortada em fragmentos pequenos e 20 % em peso de tal composição foram misturados com 80 % em peso com outro copolímero de PLGA (PURASORB PDLG 5010 da Corbion purac) a ser submetido a extrusão a 100 °C, 80 rpm, com o uso da mesma extrusora, como descrito acima. A composição resultante também é obtida na forma de péletes sólidos, adequados para serem conformados para formar um dispositivo de entrega de fármaco.

[0140] Os resultados mostram que é possível introduzir cerca de 50 % de uma proteína em uma composição de polímero por extrusão e obter uma composição adequada para ser subsequentemente processada ou diretamente conformada para formar um dispositivo de entrega de fármaco.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição de entrega de fármaco, sendo a dita composição **caracterizada por** compreender um fármaco e uma enzima de degradação de polímero integrada em uma matriz à base de polímero, e em que a dita composição é obtida por incorporação do dito fármaco e da dita enzima na dita matriz à base de polímero durante tratamento a quente a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado parcial ou totalmente fundido.

2. Composição de entrega de fármaco, de acordo com a reivindicação 1, sendo a dita composição **caracterizada por** compreender um fármaco e uma enzima de degradação de polímero integrada em uma matriz à base de polímero, e em que a dita composição compreende:

- . de 50 a 99,98 % em peso de matriz à base de polímero,
- . de 0,01 a 49,99 % em peso de um fármaco, e
- . de 0,01 a 30 % em peso da enzima de degradação de polímero.

3. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 2, **caracterizada pelo** fato de que a enzima de degradação de polímero tem a capacidade para degradar pelo menos um polímero da matriz à base de polímero.

4. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, **caracterizada pelo** fato de que a enzima de degradação de polímero é selecionada a partir de proteases, esterases, cutinases ou lipases.

5. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, **caracterizada pelo** fato de que a

matriz à base de polímero contém pelo menos um polímero selecionado a partir de ácido poliláctico (PLA), polibutileno adipato tereftalato (PBAT), polihidroxicanoato (PHA), ácido poliglicólico (PGA), succinato de polibutileno (PBS), policaprolactona (PCL), poli(etileno adipato) (PEA), dextrano, gelatina, polibutileno succinato adipato (PBSA), polidioxanona (PDS), polietileno glicol (PEG), óxido de polietileno (PEO) ou copolímeros, e mesclas/misturas dos mesmos, preferencialmente, PLA, mais preferencialmente, PLLA e/ou PDLA.

6. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, **caracterizada pelo** fato de que a matriz à base de polímero compreende copolímeros de ácido láctico, preferencialmente, selecionados a partir de heteropolímeros à base de PLA, mais preferencialmente, selecionados a partir de copolímeros de poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLA-co-PGA), copolímeros de poli(láctico-co-caprolactona) (PLA-co-PCL), copolímeros de poli(láctico-co-etilenoglicol) (PLA-co-PEG), copolímeros de poli(óxido de láctico-co-etileno) (PLA-co-PEO) ou PLA enxertado (PLA-g-gelatina).

7. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizada pelo** fato de que a matriz à base de polímero contém PCL e/ou em que a matriz à base de polímero contém PGA.

8. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, **caracterizada pelo** fato de que o fármaco é selecionado a partir de produtos químicos, compostos farmacêuticos, composto nutracêutico,

aminoácidos, peptídeos, proteínas, polissacarídeos, derivados de lipídio, antibióticos, analgésicos, vacinas, adjuvantes de vacina, agentes anti-inflamatórios, agentes antitumorais, hormônios, citocinas, agentes antifúngicos, agentes antivirais, agentes antibacterianos, antidiabéticos, esteroides, vitaminas, provitaminas, antioxidantes, sais minerais, elementos-traço, inibidor de enzima específica, agente estimulante de crescimento, imunossupressores, imunomoduladores, fármacos anti-hipertensivos, fármacos antiarrítmicos, fármacos inotrópicos, fármacos de terapia contra adição, fármacos antiepilepsia, fármacos antienvelhecimento, fármacos para tratar neuropatias ou dor, fármacos hipoglicêmicos, anticoagulantes, anticorpos ou fragmentos de anticorpo, antígenos, agentes antidepressivos ou psicotrópicos, neuromoduladores, fármacos para tratar uma doença selecionada a partir de doença cerebral, doença hepática, doença pulmonar, doença cardíaca, doença gástrica, doença intestinal, doença ovariana, doença testicular, doença urológica, doença genital, doença óssea, doença muscular, doença endometrial, doença pancreática e/ou doença renal, fármacos oftálmicos, agentes antialérgicos, agentes contraceptivos ou luteinizantes, enzimas, Medicinas Tradicionais Chinesas, nutrientes, cosméticos e misturas de pelo menos dois dentre esses fármacos.

9. Composição, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, sendo a composição **caracterizada por** ser uma composição farmacêutica, preferencialmente, selecionada a partir de um comprimido, gel, revestimento, partículas e microesferas.

10. Dispositivo de entrega de fármaco **caracterizado por** ser obtido a partir da composição de entrega de fármaco conforme definida em qualquer uma das reivindicações 1 a 9.

11. Dispositivo de entrega de fármaco, de acordo com a reivindicação 10, sendo o dispositivo **caracterizado por** ser um dispositivo médico, preferencialmente, selecionado a partir de implante, película, stent, bula, válvula, rolo, estrutura, curativo, haste, adesivo, fibras, fibras de sutura, parafuso, placa ou implante ósseo, cimento ósseo e próteses.

12. Processo para preparar uma composição de entrega de fármaco **caracterizado pelo** fato de que a dita composição compreende uma matriz à base de polímero, um fármaco e uma enzima de degradação de polímero, e em que o dito processo compreende incorporar o dito fármaco e a dita enzima em uma dita matriz à base de polímero durante tratamento a quente do polímero a uma temperatura T na qual o polímero está em um estado parcial ou totalmente fundido.

13. Processo, de acordo com a reivindicação 12, **caracterizado pelo** fato de que o fármaco e a enzima são incorporados a uma temperatura T entre 50 °C e 200 °C, preferencialmente, entre 60 °C e 180 °C, mais preferencialmente, entre 70 °C e 160 °C.

14. Processo, de acordo com a reivindicação 12 ou 13, **caracterizado pelo** fato de que o tratamento a quente é selecionado a partir de extrusão, mistura interna, coamassamento, moldagem por injeção, termoformação, moldagem giratória, compressão, calandragem, estanhagem, revestimento, estratificação, expansão, pultrusão, moldagem por sopro de extrusão, inchamento por extrusão, granulação

por compressão e impressão 3D, preferencialmente, uma extrusão e impressão 3D.

15. Dispositivo médico de entrega de fármaco **caracterizado por** ser obténível pelo processo conforme definido em qualquer uma das reivindicações 12 a 14.

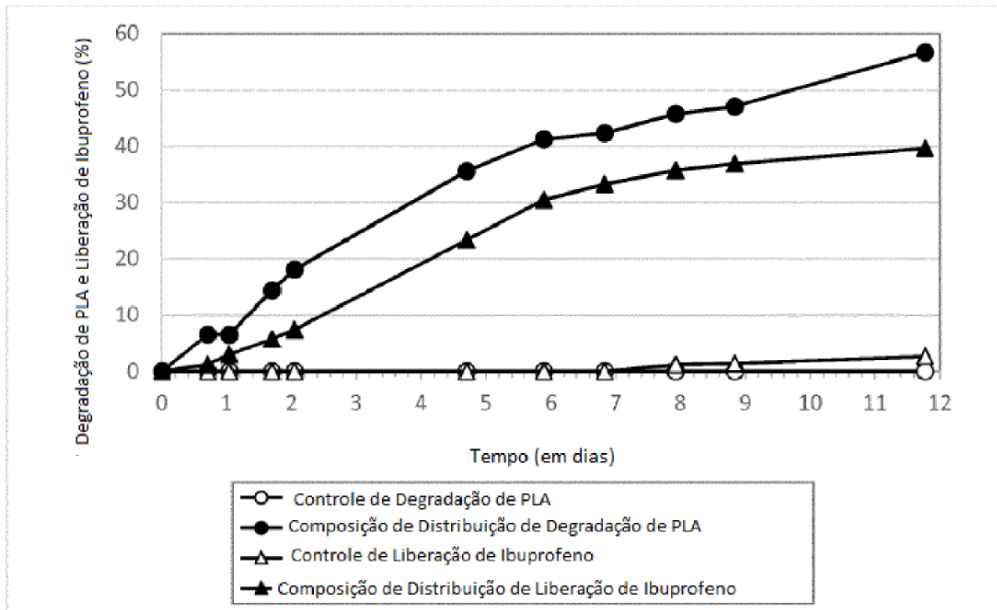


FIGURA 1

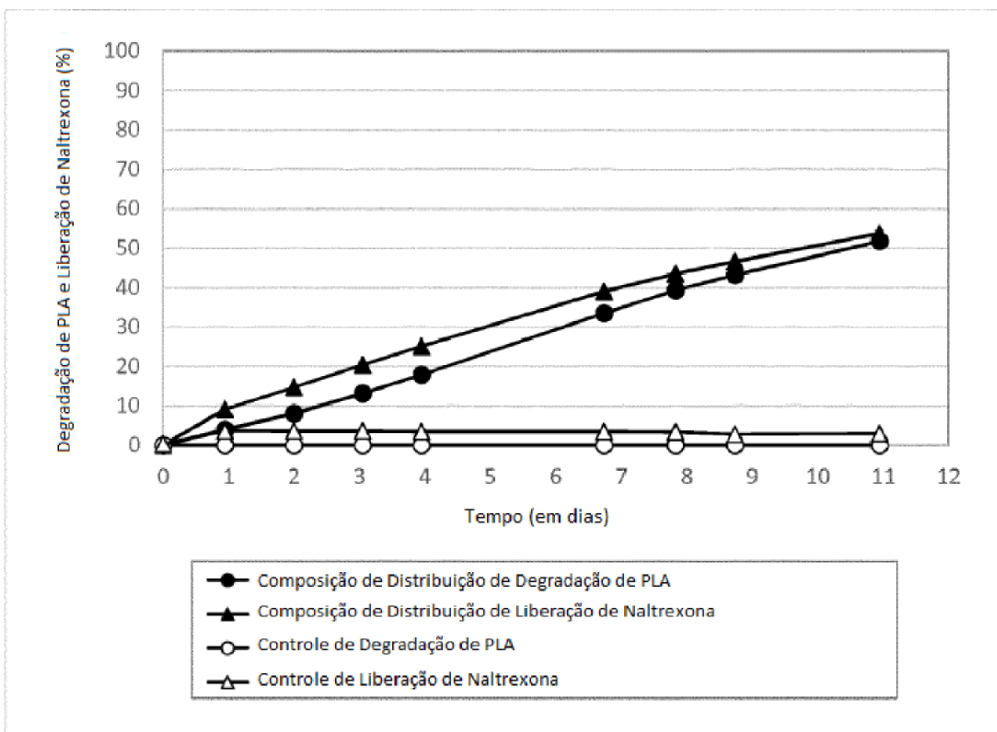


FIGURA 2

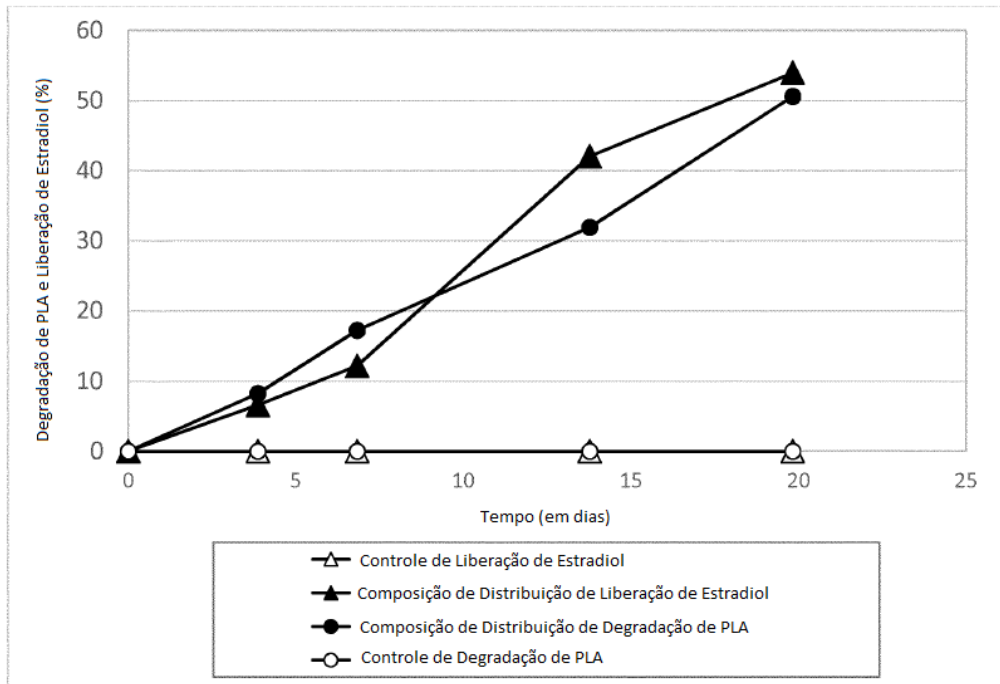


FIGURA 3

RESUMO

"COMPOSIÇÃO DE ENTREGA DE FÁRMACO"

A presente invenção se refere a uma composição de entrega de fármaco inovadora que compreende uma matriz fármaco-polímero em que tanto um fármaco quanto uma enzima de degradação de polímero são incluídos. A invenção se refere adicionalmente a um processo para preparar tal composição de entrega de fármaco.