



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 704**

51 Int. Cl.:
C08G 18/48 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07733405 .0**
96 Fecha de presentación : **27.06.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2038325**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.03.2009**

54 Título: **Elastómeros de poliuretano.**

30 Prioridad: **08.07.2006 GB 0613638**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.08.2011

73 Titular/es:
CONTROLLED THERAPEUTICS (SCOTLAND) Ltd.
1 Redwood Place Peel Park Campus
East Kilbride G74 5PB, Scotland, GB

72 Inventor/es: **Tuominen, Jukka;**
Zurutuza, Amaia;
Livingston, Mark y
Halliday, Janet, A.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 363 704 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Elastómeros de poliuretano

La presente invención se refiere a polímeros elastómeros de poliuretano, termoplásticos e hidrófilos, adecuados para la producción de composiciones de liberación controlada, para la liberación de agentes farmacéuticamente activos durante un periodo de tiempo prolongado. Su naturaleza elastomérica proporciona mejor comodidad de uso, por ejemplo, en pesarios, supositorios o anillos vaginales.

Ciertos polímeros de hidrogel de poliuretano reticulado se conocen de las Publicaciones de Patente Europea EP0016652 y EP0016654. Estas memorias descriptivas de patente describen poliuretanos reticulados formados haciendo reaccionar un óxido de polietileno de peso equivalente mayor de 1500 con un isocianato polifuncional y un compuesto trifuncional reactivo con el mismo, tal como un alcanol triol. Los polímeros de poliuretano reticulados resultantes pueden hincharse con agua para formar un hidrogel, pero son insolubles en agua y pueden cargarse con agentes farmacéuticamente activos solubles en agua. Un polímero de poliuretano particular es el producto de reacción de polietilenglicol 8000, Desmodur (DEMI, es decir dicitohexilmetano-4,4-diisocianato) y 1,2,6-hexano triol y que se ha usado comercialmente para administración vaginal de prostaglandinas.

Sin embargo, dichos polímeros de poliuretano poseen un número de desventajas prácticas. Aunque el uso de un agente de reticulación de triol es eficaz para proporcionar polímeros con características de hinchamiento relativamente reproducibles, el porcentaje de hinchamiento es típicamente del 200-300% (es decir, el aumento en peso del polímero hinchado dividido por el peso del polímero seco). Los agentes farmacéuticamente activos se cargan poniendo en contacto el polímero con una solución acuosa de agente farmacéuticamente activo, de manera que la solución queda absorbida en el polímero, formando un hidrogel. El polímero hinchado se seca después de nuevo al contenido de agua elegido antes de su uso. Una consecuencia es que con el poliuretano reticulado convencional, el grado de hinchamiento limita el peso molecular del agente farmacéuticamente activo que puede absorberse en la estructura de hidrogel a por debajo de aproximadamente 3000 g/mol. Una desventaja adicional es que solo pueden usarse agentes farmacéuticamente activos solubles en agua. Finalmente, puesto que el polímero de poliuretano reticulado convencional es básicamente un polímero no termoplástico (termoestable), insoluble tanto en agua como en disolventes orgánicos, el procesamiento adicional del polímero formado en otras formas sólidas, tales como películas, dispositivos monolíticos, espumas, obleas, materiales compuestos, estructuras intercaladas, partículas, gránulos, espumas o revestimientos, no es posible. Además, la naturaleza termoestable del polímero de poliuretano reticulado convencional excluye la posibilidad de mezclar en estado fundido un fármaco con el polímero, para cargar el polímero con un agente activo adecuado sin usar disolventes o agua.

Ciertos polímeros de hidrogel de poliuretano termoplásticos se conocen de la publicación de patente WO2004029125. Esta memoria descriptiva de patente describe poliuretanos termoplásticos lineales formados haciendo reaccionar un polietilenglicol de peso molecular mayor de 4000 g/mol con un isocianato polifuncional y un compuesto bifuncional reactivo con el mismo, tal como un alcanol diol o diamina. Los polímeros de poliuretano termoplásticos resultantes pueden hincharse con agua para formar un hidrogel, aunque son insolubles en agua y pueden cargarse con agentes farmacéuticamente activos solubles en agua. Un polímero de poliuretano particular es el producto de reacción de polietilenglicol 8000, Desmodur (DMDI, es decir dicitohexilmetano-4,4-diisocianato) y 1,10-decano diol, que ha mostrado un hinchamiento porcentual del 600% hasta el 1700% o incluso mayor. Este tipo de polímero ha demostrado una adecuabilidad para carga por difusión y administración a corto plazo de fármacos relativamente solubles en agua, por ejemplo fosfato de clindamicina, oxitocina, y misoprostol.

Sin embargo, dicho polímero de poliuretano termoplástico de alto hinchamiento posee muchas desventajas prácticas. Debido al alto contenido en peso y longitud del bloque de PEG, el polímero solo es adecuado para liberación a un plazo relativamente corto (es decir, liberación controlada de 10 min a solo unas pocas horas) de agentes activos, especialmente en el caso de fármacos altamente solubles en agua. Además, el bajo contenido hidrófobo, es decir, pequeña cantidad de compuesto hidrófobo, por ejemplo decanodiol (DD) o dodecanodiol (DDD), hace al polímero inapropiado para fármacos hidrófobos y, de esta manera, restringe su uso. Los fármacos hidrófilos e hidrófobos necesitan tener interacciones con ambas fases, para que su liberación pueda controlarse mediante la estructura del polímero. Además, el desequilibrio entre compuestos hidrófobos e hidrófilos dificulta la separación de microfases, lo que reduce la resistencia mecánica del polímero tanto en estado seco como en estado húmedo. Además, debido a la alta cristalinidad del polímero, y a la formación de bloques duros, el polímero final es rígido y la temperatura de procesamiento es relativamente alta.

El porcentaje de hinchamiento de los poliuretanos termoplásticos de alto hinchamiento es típicamente del 200-1700% y depende del contenido de PEG y/o de la longitud del bloque de PEG. Los agentes farmacéuticamente activos pueden cargarse usando el mismo procedimiento que se ha descrito anteriormente para el poliuretano reticulado convencional, así como para la mezcla de fármaco y polímero. El tiempo y los perfiles de liberación obtenidos para los polímeros de poliuretano de alto hinchamiento y reticulados, sin embargo, son muy similares.

La memoria descriptiva de patente WO 94/22934 desvela la producción de un copolímero de bloques aleatorio, lineal, a partir de óxido de polietileno (peso molecular promedio en número de 1000 a 12.000), una diamina y un diisocianato. Yu et al. Biomaterials 12 (1991) marzo, N° 2, página 119-120 desvela el uso de hidrogeles de poliuretano formados de polietilenglicol (peso molecular promedio en número de 5830) y un polipropilenglicol de bajo peso molecular (peso molecular 425) y un diisocianato. La memoria descriptiva de patente US 4.202.880 desvela la producción de poliuretanos a partir de polietilenglicol (peso molecular 400-20.000), un glicol alcalino que contiene 2-6 átomos de carbono y un diisocianato. La memoria descriptiva de patente US 4.235.988 es una divulgación similar, aunque el intervalo de PEG preferido es de 600-6.000.

El objeto de la presente invención es proporcionar un elastómero de poliuretano termoplástico hidrófilo, que puede procesarse y mezclarse con un agente activo a una temperatura por debajo de la temperatura de degradación del agente activo usando sistemas de procesamiento de polímero convencionales, por ejemplo mezcladora en estado fundido, extrusora y máquina de moldeo por inyección. Un objetivo adicional de la presente invención es potenciar la viscosidad en estado fundido, para aumentar la elasticidad y disminuir la cristalinidad del polímero para aplicar técnicas de procesamiento en estado fundido convencionales, por ejemplo moldeo por extrusión e inyección, así como diferentes tipos de disolventes para la formación del dispositivo de liberación controlada elástico, cargado con fármaco, de cualquier forma elegida.

La presente invención está basada en el descubrimiento de que los elastómeros de poliuretano termoplásticos que tienen propiedades de procesamiento en estado fundido adecuadas para carga de fármaco y elasticidad a la temperatura corporal, así como características adecuadas de liberación de fármaco, pueden obtenerse haciendo reaccionar un polietilenglicol o polipropilenglicol con un diol u otro compuesto difuncional, y un copolímero de bloques PPG-PEG-PPG o PEG-PPG-PEG y un isocianato difuncional.

PEG significa polietilenglicol; y PPG significa polipropilenglicol.

En particular, la presente invención proporciona un polímero de elastómero de poliuretano termoplástico hidrófilo que puede obtenerse haciendo reaccionar juntos:

- (a) un polietilenglicol o polipropilenglicol;
- (b) un copolímero de bloques PEG-PPG-PEG o PPG-PEG-PPG;
- (c) un compuesto difuncional; y
- (d) un isocianato difuncional.

El elastómero de poliuretano termoplástico producido puede hincharse con agua hasta un grado específico, dependiendo de la proporción de los cuatro componentes (a), (b), (c) y (d), por ejemplo del 1% hasta el 200% (por ejemplo, del 20 al 100%) controlando así mejor la liberación de los agentes farmacéuticamente activos del poliuretano lineal basado en PEG, de alto hinchamiento. El polímero de la invención también es soluble en ciertos disolventes orgánicos, tales como diclorometano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP) y tetrahidrofurano, que permite que el polímero se disuelva y moldee en películas o revestimientos. También permite que agentes activos térmicamente inestables, de escasa solubilidad en agua, pero que son solubles en disolventes orgánicos, puedan cargarse en el polímero.

Debido a la combinación única de componentes de partida, estos elastómeros de poliuretano tienen una composición que puede controlar la liberación de compuestos activos desde unos pocos días hasta unos pocos meses.

Los polioles de poliéter contienen la unión éter de repetición -R-O-R- y tienen dos o más grupos hidroxilo como grupos funcionales terminales. Se fabrican mediante la adición catalizada de epóxidos a un iniciador (polimerización aniónica con apertura de anillo). Los más importantes de los éteres cíclicos, de lejos, son óxido de etileno y óxido de propileno. Estos óxidos reaccionan con compuestos que contienen hidrógeno activo (iniciadores), tales como agua, glicoles, polioles y aminas. Un catalizador puede usarse o no. El hidróxido potásico o hidróxido sódico es el catalizador básico empleado más a menudo. Después de haber alcanzado el grado de polimerización deseado, el catalizador se neutraliza, se retira por filtración y se añaden aditivos tales como antioxidantes.

Es posible una amplia variedad de composiciones de diversas estructuras, longitudes de cadena y pesos moleculares. Seleccionando el óxido u óxidos, el iniciador, y las condiciones de reacción y los catalizadores, es posible polimerizar una serie de polioles de poliéter que varía desde poliglicoles de bajo peso molecular hasta polímeros de alto peso molecular. Puesto que estos polímeros contienen unidades de repetición de óxido de alquileo, a menudo se denominan polialquilenglicoles o poliglicoles. La mayoría de los polioles de poliéter se producen para aplicaciones de poliuretano.

Los polietilenglicoles (PEG) contienen la unidad de repetición (-CH₂CH₂O-), y se preparan convenientemente mediante la adición de óxido de etileno a etilenglicol para producir una estructura de polietilenglicol difuncional HO(CH₂CH₂O)_nH en la que n es un número entero de tamaño variable, dependiendo del peso molecular del

polietilenglicol. Los polietilenglicoles usados en la presente invención son generalmente polietilenglicoles lineales, es decir, dioles que tienen pesos moleculares de 200 a 35.000 g/mol (generalmente de 400 a 2000).

5 Los polipropilenglicoles (PPG) son polímeros de óxido de propileno y, de esta manera, contienen la unidad de repetición (-CH₂(CH₃)CH₂O-). El polipropilenglicol tiene propiedades físicas y químicas únicas debido a la co-
 10 existencia de grupos hidroxilo tanto primarios como secundarios durante la polimerización, y a la multiplicidad de cadenas laterales de metilo en los polímeros. La polimerización convencional de propilenglicol da como resultado un polímero atáctico. Los polímeros isotácticos existen principalmente en el laboratorio. Pueden darse también mezclas de polímeros atácticos e isotácticos. El PPG tiene muchas propiedades en común con el polietilenglicol. Los polipropilenglicoles de todos los pesos moleculares son líquidos viscosos y transparentes, con un bajo punto de
 15 fluidez crítica, y que muestran una relación inversa temperatura-solubilidad, junto con una rápida disminución de la solubilidad en agua a medida que aumenta el peso molecular. Los grupos hidroxilo terminales experimentan las reacciones típicas de alcoholes primarios y secundarios. El grupo hidroxilo secundario de los polipropilenglicoles no es tan reactivo como el grupo hidroxilo primario en polietilenglicoles. El PPG se usa en muchas formulaciones para poliuretanos. Los polipropilenglicoles usados en la presente invención son generalmente lineales, y tienen pesos moleculares de 200 a 4000 g/mol, (generalmente de 400 a 2000).

La invención proporciona también un procedimiento de producción del polímero lineal, que comprende fundir y secar PEG o PPG, y el copolímero de bloques, junto con el compuesto difuncional a una temperatura de 85 °C a 100 °C al vacío; y después añadir el isocianato difuncional.

20 La producción de los copolímeros de bloques (b), basados en óxido de propileno y óxido de etileno, pueden iniciarse con etilenglicol, glicerina, trimetiloletano, trimetilolpropano, pentaeritritol, sorbitol, sacarosa y varios otros compuestos. Pueden producirse también copolímeros de bloques mixtos y alternos. Cuando los grupos hidroxilo secundarios de PPG se protegen terminalmente con óxidos de etileno, se producen copolímeros de bloques de PEG y PPG con grupos hidroxilo primarios terminales. Los grupos hidroxilo primarios son más reactivos con isocianato que los grupos hidroxilo secundarios. Los copolímeros de PEG-PPG-PEG y PPG-PEG-PPG usados en la presente
 25 invención son generalmente lineales, y tienen un peso molecular de 200 a 14.000 g/mol. El copolímero de bloques parece contribuir a la naturaleza elastomérica no cristalina del polímero de la invención.

El compuesto difuncional (c) es reactivo con el isocianato difuncional, y es típicamente una amina o diol difuncional. Se prefieren los dioles en el intervalo C₅ a C₂₀, preferentemente C₈ a C₁₅. Por lo tanto, se ha descubierto que el decanodiol produce resultados particularmente buenos. El diol puede ser un diol saturado o insaturado. Pueden
 30 usarse dioles ramificados, aunque se prefieren dioles de cadena lineal. Los dos grupos hidroxilo están, generalmente, en átomos de carbono terminales. Los dioles preferidos incluyen 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol y 1,16-hexadecanodiol.

El isocianato difuncional (d) es generalmente uno de los diisocianatos convencionales, tales como dicitlohexilmetano-4,4-diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato, diisocianato de 1,6-hexametileno, etc.

35 La proporción de peso equivalente de los componentes (a), (b), (c) y (d) está generalmente en el intervalo de 0,01-1 a 0,01-1 a 1 a 1,02-3, respectivamente. Por supuesto, el especialista, mediante experimentación razonable, puede determinar la mejor proporción de ingredientes para dar las propiedades deseadas. La cantidad de componente (d) es generalmente igual a las cantidades combinadas de (a), (b) y (c), para proporcionar la estequiometría correcta.

40 Los polímeros se producen, generalmente, por fusión y secado de PEG o PPG, y copolímero de bloques PEG-PPG-PEG o PPG-PEG-PPG junto con el compuesto difuncional y un catalizador de poliuretano típico (si se usa), por ejemplo cloruro férrico, DABCO y/u octoato de estaño (II), a una temperatura de 85 °C a 100 °C (por ejemplo, 95 °C) al vacío para retirar el exceso de humedad; antes que el diisocianato, se añade al mismo, por ejemplo, DMDI o HMDI. La polimerización se realiza en un reactor discontinuo o, como alternativa, continuo; o la mezcla de reacción se alimenta en moldes y se hace reaccionar durante un tiempo especificado. Después de la polimerización, el
 45 polímero se enfría, se esferoniza o granula y se almacena en un congelador para análisis y procesamiento adicional.

Las propiedades elastoméricas de los elastómeros de poliuretano termoplásticos de la invención se deben a dos factores: separación de microfases de bloques duros y blandos; y la naturaleza semi-cristalina del polímero, cuya fase amorfa tiene una baja temperatura de transición vítrea. Los bloques duros proceden del compuesto difuncional y el diisocianato. Los bloques blandos son PEG, PPG o copolímero. La elasticidad puede depender de la proporción
 50 de bloques duros a blandos y puede estar representada por mediciones de dureza Shore.

Los polímeros lineales de la presente invención son solubles en ciertos disolventes orgánicos. Esto permite que el polímero se disuelva, y la solución resultante se moldea para formar películas. La solución puede emplearse también para revestimiento de gránulos, comprimidos etc., para modificar las propiedades de liberación del polímero. Como alternativa, la solución puede verterse en un no disolvente para precipitar el polímero/micropartículas activas.
 55 Además, el polímero puede molerse, trocearse, granularse y fundirse usando técnicas convencionales usadas para

el procesamiento de polímeros termoplásticos.

Por lo tanto, la invención proporciona también una composición de liberación controlada que comprende el polímero lineal junto con un agente activo. Puede usarse cualquier tipo de equipo de procesamiento de plásticos, por ejemplo extrusora, máquina de moldeo por inyección, equipo de moldeo por compresión y mezcladora en estado fundido, para mezclar el polímero y el agente activo juntos, y formar o remodelar cualquier tipo de dispositivo cargado con fármaco, por ejemplo un anillo, pesario, parche, varilla, muelle o cono. El agente activo puede ser un agente farmacéuticamente activo para uso humano o animal. Puede ser también cualquier otro agente en el que se requieran propiedades de liberación sostenida (por ejemplo, alquicidas, fertilizantes, etc.). Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas incluyen supositorios, anillos y pesarios para uso vaginal, insertos bucales para administración oral, parches para administración transdérmica etc. Estas formas de dosificación se administran, generalmente, al paciente, se retienen en el sitio hasta que haya ocurrido el suministro de agente activo y el polímero agotado se retira después. El polímero puede usarse también para implantes, que permanecen en el cuerpo; o para el revestimiento de dichos implantes (por ejemplo, endoprótesis vasculares).

El polímero de la presente invención es un polímero termoplástico anfífilo y, por lo tanto, es adecuado para la captación de agentes farmacéuticamente activos hidrófilos e hidrófobos, de bajo y alto peso molecular (hasta y por encima de un peso molecular de 3000, por ejemplo hasta 10.000, hasta 50.000, hasta 100.000 o incluso hasta 200.000). Generalmente, el peso molecular del agente activo está en el intervalo 200 a 20.000. Por lo tanto, puede incorporarse una amplia variedad de sustancias farmacéuticamente activas, solubles en agua, tales como las enumeradas en el documento EP0016652. Adicionalmente, los polímeros lineales de la presente invención pueden cargarse con agentes hidrófilos e hidrófobos farmacéuticamente activos, que son poco solubles en agua, con la condición de que éstos puedan disolverse en un disolvente común con el polímero. La solución resultante puede moldearse entonces en cualquier forma sólida deseada. Además, los polímeros lineales de la presente invención pueden cargarse por extrusión o mezclarse en estado fundido con agentes farmacéuticamente activos, que son térmicamente estables a la temperatura de procesamiento del polímero.

El tiempo de liberación de los presentes polímeros puede superar las 12 horas, 24 horas, 5 días, 10 días, 20 días o incluso 80 días para una liberación sustancialmente completa del agente activo disponible.

Las mezclas y copolímeros de polioli de poliéter usados en la presente invención son modificadores de la reología interna y en estado fundido, suavidad y velocidad de liberación. Estos tipos de polímeros termoplásticos anfífilos de poliuretano de bajo punto de fusión son particularmente adecuados para cargar en estado fundido el agente farmacéuticamente activo y el procesamiento en estado fundido de polímero cargado al dispositivo farmacéutico.

Los agentes farmacéuticamente activos de particular interés incluyen:

Proteínas, por ejemplo, interferón alfa, beta y gamma, insulina, hormona del crecimiento humana, leuprolida; benzodiazepinas, por ejemplo, midazolam; agentes anti-migraña, por ejemplo triptófanos, ergotamina y sus derivados; agentes anti-infecciosos, por ejemplo, azoles, vaginosis bacteriana, candida; y agentes oftálmicos, por ejemplo, latanoprost.

Una lista detallada de agentes activos incluye antagonista del receptor H₂, antimuscarina, análogo de prostaglandina, inhibidor de la bomba de protones, aminosalicilato, corticoesteroide, agente quelante, glucósido cardíaco, inhibidor de fosfodiesterasa, tiazida, diurético, inhibidor de anhidrasa carbónica, antihipertensor, anticanceroso, anti-depresivo, bloqueador del canal de calcio, analgésico, antagonista de opioide; antiplaquetario, anticoagulante, fibrinolítico, estatina, agonista de adrenoceptor, bloqueador beta, antihistamínico, estimulante respiratorio, mucolítico, expectorante, benzodiazepina, barbiturato, ansiolítico, antipsicótico, anti-depresivo tricíclico, antagonista de 5HT₁, opiáceo, agonista de 5HT₁, antiemético, antiépiléptico, dopaminérgico, antibiótico, antifúngico, antihelmíntico, antiviral, antiprotozoario, antidiabético, insulina, tirotoxina, hormona sexual femenina, hormona sexual masculina, antioestrógeno, hipotalámico, hormona pituitaria, antagonista de la hormona pituitaria posterior, antagonista de la hormona antidiurética, bisfosfonato, estimulante del receptor de dopamina, andrógeno, anti-inflamatorio no esteroideo, inmuno-supresores, anestésicos locales, sedante, anti-psoriático, sal de plata, vacuna antibacteriana tópica.

Las realizaciones de la presente invención se describirán ahora mediante los siguientes ejemplos. Los efectos del tipo y las proporciones de PEG o PPG, copolímeros PEG-PPG-PEG o PPG-PEG-PPG, dioles y diisocianatos sobre las propiedades de los polímeros pueden verse en las siguiente Tablas, Ejemplos y Figuras.

La Figura 1 muestra el peso molecular como una función del tiempo de polimerización para ciertos polímeros; y

Las Figuras 2 a 5 muestran los perfiles de liberación de diversos agentes activos

Ejemplo 1. Fabricación del polímero

- Se usaron diversos tipos de polietilenglicoles, polipropilenglicoles, PEG-PPG-PEG, PPG-PEG-PPG, dioles y diisocianatos, en un intervalo de proporciones estequiométricas para demostrar su efecto sobre las propiedades de los polímeros de elastómero de poliuretano lineal, hidrófilos. PEG400, PEG900, PEG 1000 y PEG2000 son polietilenglicoles que tienen un peso molecular de 400, 900, 1000 y 2000 g/mol, respectivamente; PPG1000 y PPG2000 son polipropilenglicoles que tienen un peso molecular de 1000 y 2000 g/mol; PEG-PPG-PEG1100 y PEG-PPG-PEG4400 son copolímeros de bloques que tienen un peso molecular de 1100 y 4400 g/mol; PPG-PEG-PEG2000 es un copolímero de bloques que tiene un peso molecular de 2000 g/mol; DD es 1,10-decanodiol y DDD es 1,12-dodecanodiol; DMDI es dicitlohexilmetano-4,4-diiisocianato y HMDI es diisocianato de 1,6-hexametileno; FeCl_3 es cloruro férrico, DABCO es trietilen diamina y SnOct_2 es octoato estannoso.
- 5
- 10 Los polímeros se produjeron aplicando el procedimiento de polimerización descrito en la publicación WO de patente WO2004029125. El PEG, PPG, PEG-PPG-PEG y/o PPG-PEG-PPG se fundieron y se secaron al vacío a 95 °C junto con el diol y el catalizador (si se usa) en un evaporador rotatorio durante una hora, a una presión por debajo de 1 mbar. En este punto, la mezcla secada se alimentó a un reactor antes de la adición del diisocianato. Los polímeros fabricados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Elastómeros de poliuretano termoplástico hidrófilos fabricados. □

Nombre del polímero	PEG		PPG		PEG-PPG-PEG		PPG-PEG-PPG		DD		DDD		DMDI		HMDI	
	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol	Pm	Prop. mol
Polímero A	-	-	1000	0,054	4400	0,046	-	-	174	1	-	-	262	1,1	-	-
Polímero B	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	174	1	-	-	262	1,1	-	-
Polímero C	400	0,216	-	-	-	-	2000	0,184	174	1	-	-	262	1,4	-	-
Polímero D	900	0,3	1000	0,3	-	-	-	-	-	-	202	0,3	262	0,9	-	-
Polímero E	2000	0,3	2000	0,3	-	-	-	-	-	-	202	0,3	262	0,9	-	-
Polímero F	-	-	1000	0,054	4400	0,046	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1,1
Polímero G	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	174	1	-	-	-	-	168	1,1
Polímero H*1	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	174	1	-	-	-	-	168	1,1
Polímero I	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	-	-	202	1	-	-	168	1,1
Polímero J	400	0,216	-	-	4400	0,184	-	-	174	1	-	-	262	1,4	-	-
Polímero K	400	0,216	-	-	4400	0,184	-	-	-	-	202	1	-	-	168	1,4
Polímero L	400	0,216	-	-	1100	0,184	-	-	174	1	-	-	-	-	168	1,4

(CONT)														
Polímero M*2	1000	0,2	-	-	1100	0,2	-	-	174	1	-	-	168	1,4
Polímero N*3	1000	0,2	-	-	1100	0,2	-	-	174	1	-	-	168	1,4
Polímero O	-	-	2000	0,1	-	-	2000	0,1	174	1	-	-	168	1,2
Polímero P	-	-	2000	0,25	-	-	2000	0,25	174	1	-	-	168	1,2
Polímero Q	-	-	2000	1	-	-	2000	1	174	1	-	-	168	3
Polímero R	2000	0,25	-	-	2000	0,25	-	-	174	1	-	-	168	1,5
*1 Sin catalizador														
*2 DABCO														
*3 DABCO + SnOct														

Ejemplo 2. Reacción de polimerización como una función del tiempo

El efecto del tiempo de polimerización sobre el polímero producido se investigó usando Cromatografía de Exclusión por Tamaños (SEC) de triple detección. La determinación del peso molecular como una función del tiempo de polimerización se realizó para los Polímeros B y C, véase la Figura 1 a continuación. El peso molecular del polímero determinará la reología, el flujo en estado fundido y las propiedades mecánicas del polímero. Por lo tanto, la importancia de determinar los valores del peso molecular es evidente.

Ejemplo 3. Efecto del catalizador sobre las reacciones de polimerización

Las polimerizaciones se realizaron como en el Ejemplo 1, pero el cloruro férrico se reemplazó por DABCO y SnOct₂ para el Polímero N (Tabla 1); mientras que se usó DABCO solo para el Polímero M (Tabla 1). El Polímero H (Tabla 1) se preparó en ausencia de un catalizador.

Ejemplo 4. El uso de diferentes diisocianatos

Las polimerizaciones se realizaron como en el Ejemplo 1 pero el DMDI se reemplazó por HMDI para los polímeros F, G, H, I, K, L, M, N, O, P, Q y R en la Tabla 1.

Ejemplo 5. Solubilidad de los polímeros en diferentes disolventes

Numerosos polímeros de la Tabla 1 se disolvieron en diferentes disolventes para encontrar los disolventes adecuados. Los ensayos de solubilidad se realizaron durante 24 horas a temperatura ambiente (TA). Los resultados de solubilidad para los polímeros seleccionados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Solubilidad del polímero en los disolventes seleccionados.

Nombre del Polímero	DCM	THF	DCM/TEA	THF/TEA
	TA	35 °C	TA	35 °C
Polímero A	-	SÍ	-	-
Polímero B	-	SÍ	-	-
Polímero C	-	SÍ	-	-
Polímero D	-	SÍ	-	-
Polímero P	SÍ	SÍ	SÍ	SÍ

DCM diclorometano
THF tetrahidrofurano
TEA trietil amina

Ejemplo 6. Capacidad de hinchamiento de los polímeros en diferentes disolventes

Las determinaciones de hinchamiento para numerosos polímeros seleccionados se realizaron en agua, etanol, alcohol isopropílico (IPA) y en una mezcla al 50% de IPA/agua, para medir la cantidad de disolvente absorbido por el polímero. Los resultados se calcularon en base al hinchamiento medio de 10 muestras de ensayo, y se muestran en la Tabla 3. La fórmula usada para los cálculos se muestra a continuación:

$$\% \text{ Hinchamiento} = \frac{\text{Peso Hinchdo} - \text{Peso Seco}}{\text{Peso Seco}} \times 100$$

Tabla 3. Porcentaje de hinchamiento de los polímeros seleccionados en diferentes medios de hinchamiento (agua, etanol, IPA y IPA/agua al 50%).

Nombre del Polímero	% Hinchamiento en Agua	% Hinchamiento en Etanol	% Hinchamiento en IPA	% Hinchamiento en IPA/agua al 50%
Polímero A	2,5	133	113	68
Polímero B	2,5	89	73	71
Polímero C	43	N/D	130	206

Ejemplo 7. Ensayo de dureza Shore (medición de la elasticidad)

5 Los polímeros fabricados se ensayaron para dureza Shore usando durómetros A y D. Los durómetros A y D se usan, generalmente, para medir la elasticidad de caucho blando y duro, respectivamente. Estas mediciones las conoce bien el especialista en el campo. Los resultados se presentan como la media de cuatro mediciones y se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4. Valores de dureza Shore determinados para los polímeros fabricados.

Nombre del Polímero	Durómetro A		Durómetro D	
	Dureza Máx.	Fluencia (15 s)	Dureza Máx.	Fluencia (15 s)
Polímero A	97,6	0,4	50,6	7,6
Polímero B	97,5	2,6	56,5	12,5
Polímero C	81,4	2,6	27,4	4,3
Polímero D	N/D	N/D	N/D	N/D
Polímero E	N/D	N/D	N/D	N/D
Polímero F	95,8	0,0	49,0	3,6
Polímero G	97,0	0,3	56,6	2,3
Polímero H*1	97,0	0,0	60,5	4,0
Polímero I	97,0	2,5	53,8	4,8
Polímero J	N/D	N/D	N/D	N/D
Polímero K	88,3	20,0	22,8	10,0
Polímero L	85,3	0,9	39,3	1,5
Polímero M*2	94,8	0,4	45,3	1,5
Polímero N*3	95,4	3,8	40,3	6,3
Polímero O	89,8	1,8	39,8	4,1
Polímero P	88,0	3,8	28,1	1,6
Polímero Q	60,8	3,9	N/D	N/D
Polímero R	87,0	2,0	29,8	1,8

Condiciones Experimentales:

Temperatura 21 °C

Humedad Relativa %HR 39

Ejemplo 8. Películas poliméricas fabricadas por moldeo por compresión

- 5 Un número de polímeros seleccionados de la Tabla 1 se secaron durante una noche al vacío antes del procesamiento. Las temperaturas de la placa superior e inferior de la máquina de moldeo por compresión se ajustaron a la temperatura de procesamiento diana. Se pusieron dos láminas de Teflón entre el molde y las placas calientes. El tiempo de fusión fue de 3-5 minutos, seguido de 30-120 segundos mantenido a presión (170-200 bar).
10 Se usó una cantidad predeterminada de polímero para llenar el molde. Después de enfriar a temperatura ambiente las muestras (dispositivos para pesario con dimensiones 30 mm x 10 mm x 1 mm) se perforaron mecánicamente y se mantuvieron en el congelador para un análisis adicional. Las condiciones de procesamiento de película se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Procesamiento térmico de los polímeros fabricados usando moldeo por compresión.

Polímero	Temperatura (°C)	Presión del Cilindro (Bar)	Tiempo de Fusión (s)	Tiempo de Presión (s)	Espesor del Molde (mm)
Polímero A*	160	200	240	120	1,0
Polímero A*	160	200	210	120	1,0
Polímero A	150	200	120	60	0,25
Polímero C	130	200	180	60	0,4

15 **Ejemplo 9. Carga de fármaco - extrusión**

Se cargaron polímeros seleccionados con dos compuestos activos diferentes: fluconazol y oxibutinina. Se usó una extrusora de laboratorio co-rotatoria, de dos tornillos, de 16 mm, para cargar los polímeros. La Tabla 6 muestra las condiciones de carga del fármaco.

Tabla 6. Condiciones de carga de extrusión usadas para los dispositivos cargados con fluconazol.

Nombre del Polímero	Fármaco	Fármaco (%p)	Velocidad del tornillo (rpm)	Perfil de temperatura de la alimentación al troquel (°C)
Polímero A*	Fluconazol	20	40	55-95-120-120-120
Polímero A*	Fluconazol	50	40	55-95-115-115-115
Polímero A	Fluconazol	20	60	80-110-110-110-110
Polímero A	Fluconazol	50	60	103-113-115-115-115
Polímero A	Oxibutinina	5	60	80-115-115-115-115
Polímero A	Oxibutinina	10	40	90-110-110-110-110
Polímero A	Oxibutinina	15	60	80-110-110-110-110
Polímero B	Oxibutinina	5	50	132-132-132-132-132
Polímero B	Oxibutinina	10	40	133-133-133-133-136
Polímero C	Fluconazol	20	60	95-115-115-115-115
Polímero C	Oxibutinina	5	60	85-100-105-105-105
Polímero C	Oxibutinina	10	50	80-100-105-105-105
Polímero C	Oxibutinina	15	40	80-100-110-110-110

Se cargaron dos lotes diferentes de la misma composición de polímero (Polímero A y A*) con fluconazol en dos cantidades de fármaco diferentes, para probar la reproducibilidad del procedimiento de polimerización. Se descubrió que los resultados de liberación eran reproducibles.

La cantidad del compuesto activo cargado en los polímeros estaba basada en la dosificación terapéutica requerida.

5 **Ejemplo 10. Estudios de liberación de fármaco - Efecto del polímero**

Las propiedades de liberación de fármaco *in vitro* de los polímeros cargados por extrusión se determinaron mediante estudios de disolución. La cantidad de fluconazol y oxibutinina liberada de los polímeros cargados por extrusión se investigó usando un procedimiento de disolución basado en el procedimiento de paletas USP para la liberación a corto plazo y el procedimiento de agitador con incubación en frascos Erlenmeyer para la liberación a largo plazo. La técnica de paletas USP está comprendida por un sistema de disolución UV automatizado, en el que una paleta de disolución Distek (modelo 2100C) (velocidad 50 rpm) está conectada a un espectrofotómetro Unicam UV 500 mediante una bomba peristáltica Icalis. El sistema se hace funcionar usando el programa Dsolve. En el procedimiento de agitador con incubación las muestras se tomaron manualmente y el espectrofotómetro Unicam UV 500 se usó para analizar las muestras.

15 Condiciones experimentales:

Temperatura	37 °C
Medio de disolución	500 ml de agua desgasificada desionizada

En este ejemplo se investigó el efecto de la estructura del polímero sobre la liberación de fluconazol. Los Polímeros A y C se cargaron con fluconazol al 20%p y los Polímeros A, B y C se cargaron con un 5% de oxibutinina, usando técnicas de extrusión. La liberación de fluconazol y oxibutinina variaba dependiendo de la matriz polimérica, véanse las Figura 2a y 2b.

20 **Ejemplo 11. Estudios de liberación de fármaco - Efecto del fármaco**

Cuando se cambió el tipo de fármaco se obtuvieron diferentes perfiles de liberación. Se cargaron fluconazol y oxibutinina en el Polímero A. Los perfiles de disolución normalizados se muestran en la Figura 3. Se usó el mismo procedimiento de disolución que en el Ejemplo 10 para determinar las curvas de liberación.

Ejemplo 12. Estudios de liberación de fármaco - Efecto de la cantidad de fármaco

El efecto de aumentar el contenido de carga se investigó mediante estudios de disolución. Se investigó el efecto de diferentes contenidos de fármaco sobre las propiedades de liberación del Polímero A y se muestra en la Figura 4. La carga de fluconazol se aumentó del 20%p al 50%p. Se usó el mismo procedimiento de disolución que en el Ejemplo 10 para determinar las curvas de liberación.

Ejemplo 13. Estudios de liberación de fármaco - Comparación con polímeros de alto hinchamiento

Los perfiles de liberación de fluconazol obtenidos para el Polímero A y el Polímero C se compararon con los perfiles de liberación obtenidos para un polímero de poliuretano reticulado y uno lineal de alto hinchamiento, véase la Figura 5. El polímero reticulado cargado por difusión (fluconazol reticulado al 17%p) era de la patente EP0016652/EP0016654. Mientras que el polímero de alto hinchamiento lineal era de la patente WO2004029125 y se cargó usando difusión (fluconazol al 17%p de alto %hin) así como técnicas de extrusión (fluconazol al 20%p de alto %hin). Se usó el mismo procedimiento de disolución que en el Ejemplo 10 para determinar las curvas de liberación. Estos nuevos polímeros pueden proporcionar un excelente control sobre la liberación del fármaco, véase la Figura 5.

REIVINDICACIONES

1. Una composición de liberación controlada, que comprende un polímero lineal que puede obtenerse haciendo reaccionar juntos
 - (a) un polietilenglicol o polipropilenglicol;
 - (b) un copolímero de bloques PEG-PPG-PEG o PPG-PEG-PPG;
 - (c) un compuesto difuncional; y
 - (d) un isocianato difuncional, junto con un agente activo.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polietilenglicol es un polietilenglicol lineal que tiene un peso molecular de 400 a 2000.
3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el polipropilenglicol es un polipropilenglicol lineal que tiene un peso molecular de 400 a 2000.
4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el copolímero de bloques tiene un peso molecular de 200 a 14.000.
5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el compuesto difuncional (c) es un diol.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el diol es un diol C_5 a C_{20} .
7. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el diol es un diol C_8 a C_{15} .
8. Una composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el diol es 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol o 1,16-hexadecanodiol.
9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el isocianato difuncional (d) es dicitlohexilmetano-4,4-diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato, o diisocianato de 1,6-hexametileno.
10. Una composición de polímero de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la proporción de peso equivalente de los componentes (a), (b), (c) y (d) está en el intervalo de 0,01-1 a 0,01-1 a 1 a 1,02-3, respectivamente.
11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que se ha procesado en una forma de dosificación sólida.
12. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en forma de un supositorio, anillo o pesario, para uso vaginal, un inserto bucal, o un parche transdérmico.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 11 en forma de un implante.

Figura 1. Análisis del peso molecular como una función del tiempo de polimerización para los polímeros B y C.

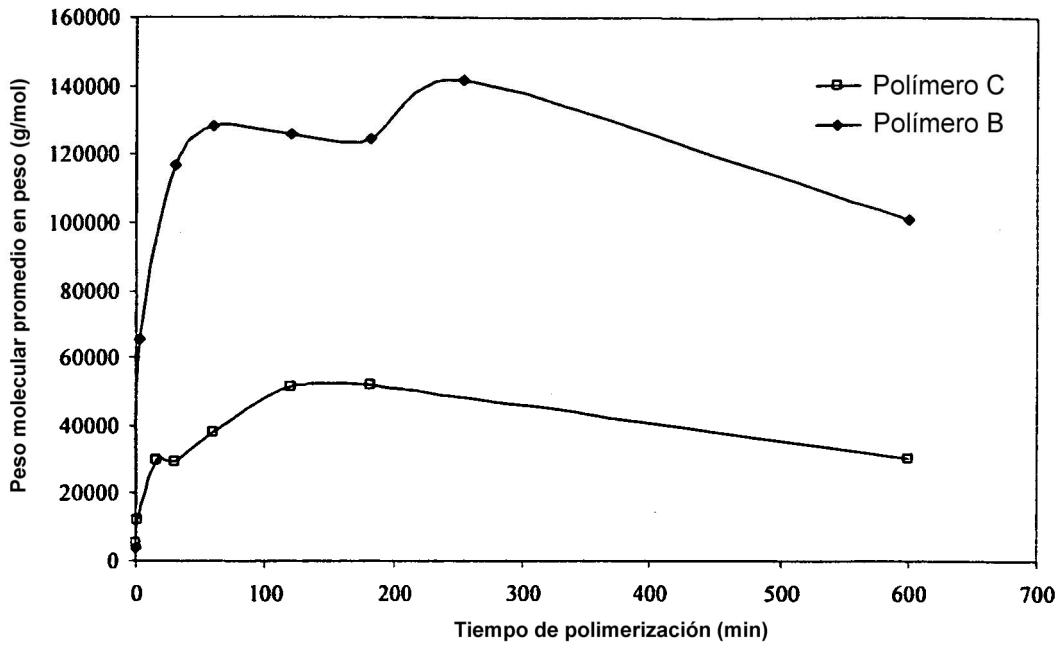


Figura 2a. Liberación de fluconazol de los Polímeros A y C

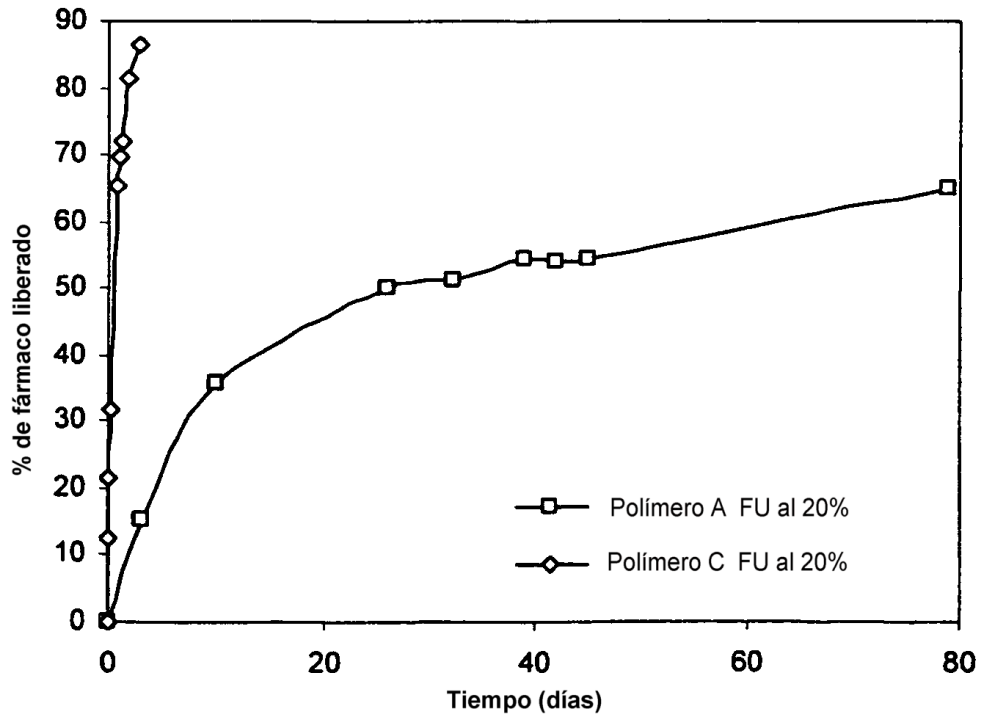


Figura 2b. Liberación de oxibutinina desde los polímeros. Polímeros A, B y C.

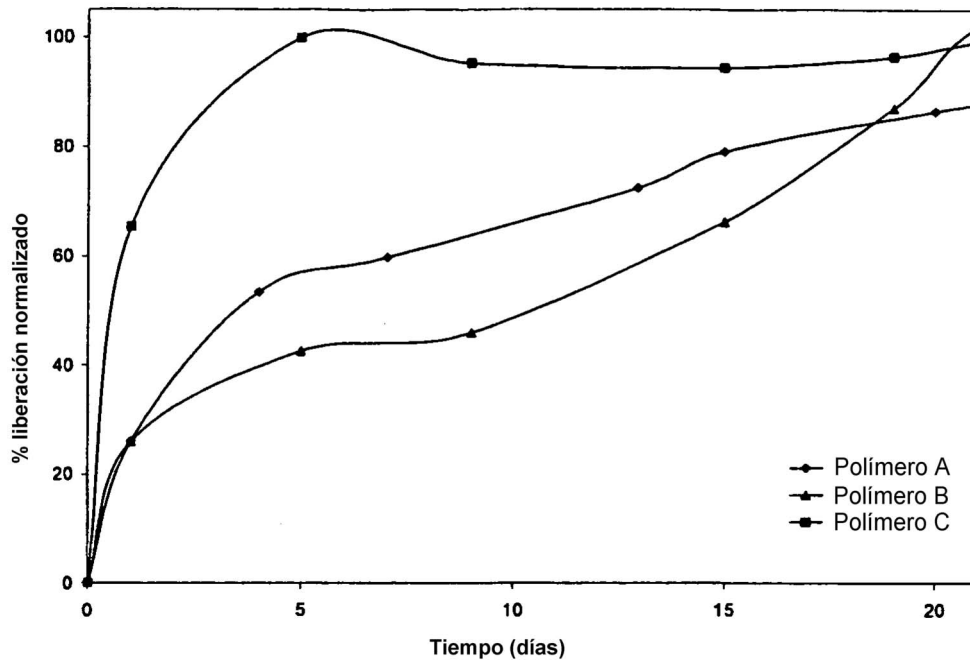


Figura 3. Perfiles de liberación obtenidos para el Polímero A cuando se cargan fluconazol al 20%p y oxibutinina al 15%p.

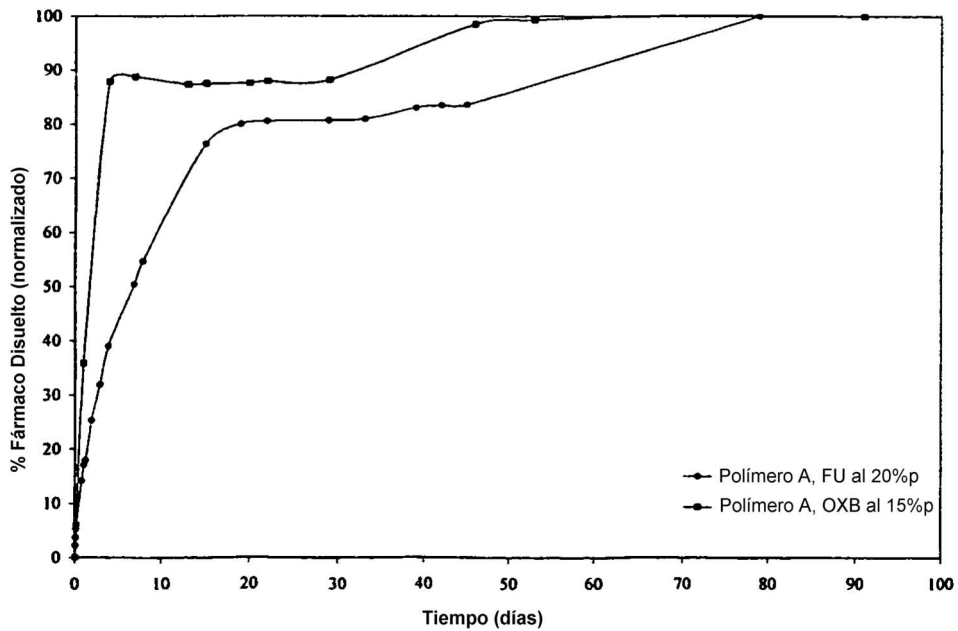


Figura 4. Perfiles de liberación obtenidos para el Polímero A al 20%p y al 50%p de fluconazol.

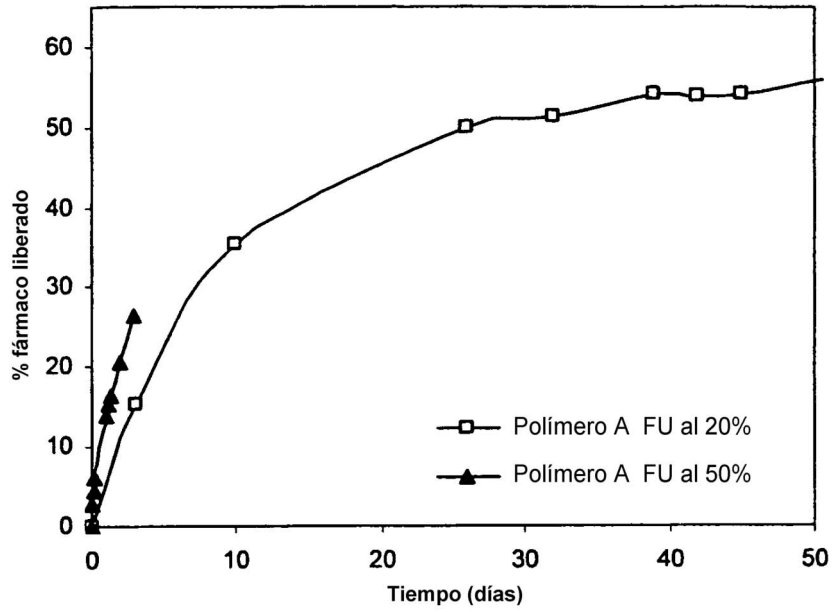


Figura 5. Comparación de los perfiles de liberación de fluconazol desde el polímero reticulado, polímero de alto hinchamiento lineal, Polímero A y Polímero C.

