

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 419**

51 Int. Cl.:

C08G 18/32 (2006.01)

C08G 18/48 (2006.01)

C08G 18/66 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2007 E 07733393 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.01.2016 EP 2035476**

54 Título: **Composiciones de poliuretano hidrófilo**

30 Prioridad:

05.07.2006 GB 0613333

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

22.03.2016

73 Titular/es:

**FERRING BV (100.0%)
Polaris Avenue 144
2132 JX Hoofddorp, NL**

72 Inventor/es:

**TUOMINEN, JUKKA;
ZURUTUZA, AMAIA;
LIVINGSTON, MARK y
HALLIDAY, JANET A.**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 564 419 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

Composiciones de poliuretano hidrófilo

La presente invención se refiere a polímeros de poliuretano lineales hidrófilos, apropiados para la producción de composiciones de liberación controlada para la liberación de agentes farmacéuticamente activos durante un período de tiempo prolongado.

Determinados polímeros de hidrogel de poliuretano reticulados se conocen a partir de la Publicación de Patente Europea EP0016652 y EP0016654. Estas memorias descriptivas de patente describen poliuretanos reticulados formados por medio de reacción de 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 alcano triol. Estos polímeros de poliuretano reticulados resultantes son aptos para hinchamiento en agua para formar un hidrogel, pero son insolubles en agua y se pueden cargar con agentes farmacéuticamente activos solubles en agua. Un polímero de poliuretano particular es el producto de reacción de polietilén glicol (PET) 8000, dicitohexilmetano-4,4-diisocianato (DMDI) y 1,2,6-hexano triol que se ha usado comercialmente para administración vaginal de prostaglandinas.

No obstante, dichos polímeros de poliuretano reticulados poseen un número de desventajas prácticas. Aunque el uso de un agente reticulado de triol resulta eficaz para proporcionar polímeros de características de hinchamiento relativamente reproducibles, el porcentaje de hinchamiento es normalmente de un 200-300 % (es decir, el aumento de peso del polímero hinchado dividido entre el peso del polímero seco). Se introducen agentes farmacéuticamente activos en el polímero con una solución acuosa de agente farmacéuticamente activo, de manera que la solución se absorbe en el polímero, formando un hidrogel. El polímero hinchado se seca después hasta un contenido de agua seleccionado antes de uso. Como consecuencia de ello, el grado de hinchamiento limita el peso molecular del agente farmacéuticamente activo que se puede absorber en la estructura de hidrogel hasta por debajo de aproximadamente 3000 g/mol. Otra desventaja es que únicamente los agentes farmacéuticamente activos solubles en agua se pueden usar para la carga. Y las propiedades de liberación son bastante limitadas ya que no se puede lograr la liberación prolongada; se puede lograr un tiempo máximo de liberación de 24 horas in vivo para fármacos solubles en agua.

Además de estas desventajas, el polímero de poliuretano reticulado convencional es esencialmente un polímero no termoplástico (termoestable), y por tanto es insoluble tanto en agua como en disolventes orgánicos, imposibilitando efectivamente el procesado posterior del polímero para dar lugar a formas sólidas, tales como películas, dispositivos monolíticos, espumas, obleas, materiales compuestos, estructuras de sándwich, partículas, microgránulos, espumas o revestimientos. Además, la naturaleza termoestable del polímero de poliuretano reticulado convencional excluye la posibilidad de mezclar en masa fundida el fármaco y el polímero con el fin de cargar el polímero con un agente activo apropiado sin usar disolventes o agua.

Se conocen determinados polímeros de hidrogel de poliuretano termoplásticos a partir de la Publicación de Patente WO2004029125 (PCT/GB2003/004208). La presente memoria descriptiva describe poliuretanos termoplásticos lineales formados por medio de reacción de un óxido de polietileno de peso molecular mayor de 4000 g/mol con un isocianato polifuncional y un compuesto bifuncional reactivo con el mismo, tal como un alcano diol o diamina. Los polímeros de poliuretano termoplásticos resultantes son aptos para hinchamiento en agua para formar un hidrogel pero son insolubles en agua y se pueden cargar con agentes farmacéuticamente activos solubles en agua. Un polímero de poliuretano particular es el producto de reacción de polietilén glicol 8000, Desmodur (DMDI, es decir, dicitohexilmetano-4,4-diisocianato) y 1,10 decano diol, que se ha comprobado que tiene un % de hinchamiento de 600 hasta 1700 % o incluso por encima. Este tipo de polímero ha mostrado su idoneidad para la difusión de carga y la administración a corto plazo de fármacos relativamente solubles en agua, por ejemplo fosfato de Clindamicina, Oxitocina y Misoprostol.

No obstante, dichos polímeros de poliuretano termoplásticos de elevado hinchamiento también poseen algunas desventajas prácticas. Debido al contenido de peso elevado y la longitud de los bloques de PEG, el polímero únicamente resulta apropiado para la liberación relativamente a corto plazo (es decir, liberación controlada durante 10 min a únicamente unas pocas horas) de agentes activos, especialmente en el caso de fármacos altamente solubles en agua. Además, el bajo contenido hidrófobo, por ejemplo la baja cantidad de compuesto hidrófobo, por ejemplo decano diol (DD) o dodecanodiol (DDD), hace que el polímero resulte inapropiado para fármacos hidrófobos; restringiendo de este modo su uso. Además, este inequilibrio entre las regiones hidrófobas e hidrófilas dificulta la separación de la microfase, reduciendo la resistencia mecánica del polímero en los estados tanto seco como húmedo. Los fármacos hidrófilos e hidrófobos necesitan tener interacciones con ambas fases con el fin de que su liberación esté controlada por la estructura del polímero.

El porcentaje de hinchamiento de los poliuretanos termoplásticos de elevado hinchamiento es normalmente de un 200-1700 % y depende del contenido de PEG y/o la longitud del bloque de PEG. Se pueden cargar agentes farmacéuticamente activos por medio del uso de exactamente el mismo procedimiento que el que se ha descrito anteriormente para poliuretano reticulado convencional, y los tiempos de liberación y los perfiles son muy similares.

La memoria descriptiva de patente WO 94/22934 divulga la producción de un copolímero de bloques aleatorio y lineal a partir de óxido de polietileno (peso molecular medio expresado en número de 1000 a 12.000), una diamina y un diisocianato. Yu et al. Biomaterials 12 (1991) Marzo, n.º 2, página 119-120 divulga el uso de hidrogeles de poliuretano formados por polietilén glicol (peso molecular medio expresado en número de 5830) y un polipropilén glicol de bajo peso molecular (peso molecular de 425) y un diisocianato. La memoria descriptiva de patente US 4.202.880 divulga la producción de poliuretanos a partir de polietilén glicol (peso molecular de 400-20.000), un glicol alcalino que contiene de 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.

Un objetivo de determinadas realizaciones de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica de liberación controlada que comprende un polímero de poliuretano lineal, de bajo hinchamiento e hidrófilo del tipo anteriormente mencionado. Otro objetivo es mejorar la aptitud de procesamiento del polímero para permitir el uso de técnicas de procesamiento en masa fundida convencionales, por ejemplo extrusión, moldeo por compresión y moldeo por inyección, así como también el tipo diferente de disolventes en el procesamiento de polímero y las etapas de carga de fármaco.

La presente invención se basa en la síntesis de poliuretanos lineales de bajo hinchamiento que tienen propiedades apropiadas de procesamiento en masa fundida para la carga de fármaco, así como también buenas características de liberación de fármaco, que se preparan por medio de reacción de un polietilén glicol con un diol u otro compuesto difuncional y un isocianato difuncional.

El polímero lineal apto para hinchamiento en agua se puede obtener haciendo reaccionar juntos:

- 20 - un óxido de polietileno de un peso molecular medio expresado en número menor o igual que 4000;
- un diol alifático; y
- un isocianato difuncional en la relación de acuerdo con la reivindicación 1.

El polímero lineal de bajo hinchamiento producido es apto para hinchamiento en agua hasta un cierto grado, dependiendo de la relación de los tres componentes (a), (b) y (c), por ejemplo de un 1 % hasta un 200 % (por ejemplo de un 20 a un 100 %), obteniéndose de este modo un mejor control con respecto a la liberación de agentes farmacéuticamente activos que a partir del polímero conocido lineal de hinchamiento elevado. Los polímeros de la invención también se pueden hinchar en otros disolventes (en los cuales son solubles) tales como etanol o alcohol isopropílico. El polímero lineal de la presente invención también es soluble en determinados disolventes orgánicos, tales como diclorometano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP) y tetrahidrofurano, que permite que el polímero se disuelva y experimente colado para formar películas o revestimientos. También permite la carga de agentes térmicamente inestables con pobre solubilidad en agua pero que son solubles en disolventes orgánicos, para la carga en el polímero.

Los poli(óxidos de etileno) contienen una unidad de repetición (-CH₂-CH₂O-) y se preparan de manera conveniente por medio de adición por etapas de óxido de etileno a un compuesto que contiene un átomo de hidrógeno reactivo. Se preparan poli(glicoles de etileno) por medio de la adición de óxido de etileno a etilén glicol para producir una estructura de polietilén glicol difuncional HO(CH₂CH₂O)_nH en la que n es un número entero de tamaño variable dependido del peso molecular del óxido de polietileno. Los poli(óxidos de etileno) usados en la presente invención son generalmente poli(glicoles de etileno), es decir, dioles que tienen un peso molecular de 200 a 4000 g/mol.

El diol alifático difuncional es reactivo con el isocianato difuncional, y es normalmente al menos un diol C₆ o C₈. Se prefieren los dioles dentro del intervalo de C₅ a C₂₀, preferentemente de C₈ a C₁₅. De este modo, se ha descubierto que el decano diol produce resultados particularmente buenos. El diol puede ser un diol saturado o insaturado. Los dioles ramificados se pueden usar pero se prefieren los dioles de cadena lineal. Los dos grupos hidroxilo están generalmente en los átomos de carbono terminales. De este modo, los dioles preferidos incluyen 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol y 1,16-hexadecanodiol.

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

La relación de los componentes (a) con respecto a (b) y con respecto a (c) (en términos de pesos equivalentes) está dentro del intervalo de 0,01-0,1 a 1 a 1,01-1,1. Por supuesto, el experto, a través de la experimentación razonable, determinará la mejor relación de ingredientes para proporcionar las propiedades deseadas. La cantidad de componente (c) es generalmente igual a las cantidades combinadas de (a) y (b) para proporcionar la estequiometría correcta.

Preferentemente, la cantidad de unidades de PEG hidrófilas es menor de un 50 % en peso, preferentemente menor de un 40 % en peso, y con frecuencia menor de un 30 % en peso. También, la cantidad de diol hidrófobo preferentemente supera un 20 % en peso, 30 % en peso o 40 % en peso. El diisocianato es generalmente un 20-50 % en peso del polímero.

La invención también proporciona un procedimiento para producir el polímero, que comprende fundir y secar el óxido de polietileno junto con el diol alifático a una temperatura de 85 °C a 100 °C a vacío; y después añadir el isocianato

difuncional.

Los polímeros se producen generalmente por medio de fusión y secado de polietilen glicol junto con el compuesto difuncional junto con un catalizador de poliuretano normal, por ejemplo cloruro férrico, trietilen diamina (DABCO) y/o octoacto de estaño (II), a una temperatura de 85 °C a 100 °C (por ejemplo, 95 °C) a vacío para retirar la humedad en exceso antes de añadir el diisocianato, por ejemplo DMDI o HMDI, al mismo. La mezcla de reacción se vierte después en moldes y se hace reaccionar durante un tiempo especificado. De este modo, el polímero se forma inicialmente como un sólido. No obstante, los polímeros lineales de la presente invención son solubles en determinados disolventes orgánicos tales como los que se proporcionan en la Tabla 2 (aunque no todos los polímeros son solubles en todos los disolventes). Esto permite que el polímero se disuelva y que la solución resultante se pueda colar para dar lugar a películas. La solución también se puede emplear para revestir gránulos, comprimidos, etc, con el fin de modificar sus propiedades de liberación. Alternativamente, la solución se puede verter en una sustancia que no sea disolvente para precipitar las micropartículas activas/polímero. Además, el polímero se puede moler, trocear, someter a formación de microgránulos y fundir usando técnicas convencionales para el procesado de polímeros termoplásticos.

De este modo, la invención también proporciona composiciones de liberación controlada que comprenden el polímero lineal junto con un agente activo. Se puede usar cualquier tipo de equipamiento de procesado de plástico, por ejemplo un extrusor, una máquina de moldeo por inyección, y un mezclador en masa fundida, para mezclar el polímero y el fármaco y conformarlos o remodelarlos para dar lugar a cualquier tipo de formato cargado con fármaco. El agente activo es un agente farmacéuticamente activo para uso animal o humano. Las formas de dosificación sólidas farmacéuticas incluyen supositorios, anillos y óvulos para uso vaginal, insertos bucales para administración oral, parches para administración transdérmica, etc. Estas formas de dosificación generalmente se administran al paciente, quedan retenidas en su sitio hasta que tiene lugar la administración del agente activo y después se retira el polímero.

El polímero también se puede usar para implantes, que permanecen en el cuerpo; o para revestir dichos implantes (por ejemplo, endoprótesis vasculares).

El polímero lineal de la presente invención es un polímero termoplástico anfífilo y, de este modo, es apropiado para la captación de agentes hidrófilos, hidrófobos, farmacéuticamente activos de peso molecular bajo y elevado (hasta y mayor que un peso molecular de 3000, por ejemplo 10.000, 50.000, 100.000 o incluso hasta 200.000). Generalmente, el peso molecular del agente activo está dentro del intervalo de 200 a 20.000. De este modo, se puede incorporar una amplia variedad de sustancias farmacéuticamente activas solubles en agua tales como las listadas en la memoria descriptiva de patente EP0016652. Además, los polímeros lineales de la presente invención se pueden cargar con agentes farmacéuticamente activos, que son poco solubles en agua, con la condición de que se puedan disolver en un disolvente común con el polímero. La solución resultante se puede colar posteriormente para dar lugar a las formas sólidas deseadas. Además, los polímeros lineales de la presente invención se pueden cargar por extrusión o se pueden mezclar en masa fundida con agentes farmacéuticamente activos, que sean térmicamente estables a la temperatura de procesado del polímero.

El tiempo de liberación de los presentes polímeros puede superar 200, 400, 800, 1200 minutos o incluso más - para la liberación sustancialmente completa del agente activo disponible. Los agentes farmacéuticamente activos de particular interés incluyen:

Proteínas por ejemplo interferón alfa, beta y gamma, insulina, hormona de crecimiento humana, leuprolide; Benzodiazepinas por ejemplo midazolam; agentes anti-migraña por ejemplo triptófanos, ergotamina y sus derivados; agentes anti-infección por ejemplo azoles, vaginosis bacteriana, candida; y agentes oftálmicos por ejemplo latanoprost.

Un listado detallado del agente activo incluye antagonista del receptor de H₂, antimuscarina, análogo de prostaglandina, inhibidor de la bomba de protones, aminosalicilato, corticoesteroides, agentes de formación de quelatos, glicósido cardíaco, inhibidor de fosfodiesterasa, tiazida, diurético, inhibidor de anhidrasa carbónica, antihipertensores, anti-cáncer, anti-depresivos, agente de bloqueo de canal de calcio, analgésico, antagonista de opioide, antiagregante plaquetario, anticoagulante, fibrinolítico, estatina, agonista de adrenoreceptor, agente de bloqueo beta, antihistamina, estimulador respiratorio, micolítico, expectorante, benzodiazepina, barbiturato, anxiolítico, antisicótico, antidepresivo tricíclico, antagonista 5HT₁, opiato, 5HT, agonista, antiemético, antiepiléptico, dopaminérgico, antibiótico, antifúngico, antihelmíntico, antivírico, antiprotozoico, antidiabético, insulina, tirotoxina, hormona sexual fememina, hormona sexual masculina, antiestrógeno, hipotalámico, hormona de pituitaria, antagonista de hormona pituitaria posterior, antagonista de hormona antidiurética, bifosfonato, estimulador del receptor de dopamina, andrógeno, anti-inflamatorio no esteroideo, anestésico local inmuno supresor, sedantes, antisoriásico, sal de plata, antibacteriano tóxico, vacuna.

Ahora se describen las realizaciones de la presente invención por medio de los ejemplos siguientes. Los efectos del tipo y relaciones de polietilen glicoles, dioles y diisocianatos sobre las propiedades de los polímeros se pueden observar en las siguientes Tablas, Ejemplos y Figuras.

En las Figuras, la Figura 1 muestra una variación del peso molecular con el tiempo de polimerización para el polímero A; y la Figura 2 es una comparación de los perfiles de liberación para diversos polímeros.

Ejemplo 1. Fabricación del polímero

- 5 Se usaron diversos tipos de polietilen glicoles, dioles y diisocianatos, en un intervalo de relaciones estequiométricas, para demostrar su efecto sobre las propiedades de los polímeros de poliuretano lineales hidrófilos producidos. PEG400, PEG600, PEG1000, PEG1200, PEG2000 y PEG4000 son polietilen glicoles que tienen pesos moleculares de 400, 600, 1000, 1200, 2000 y 4000 g/mol, respectivamente; DD es 1,10-decanodiol y DDD es 1,12-dodecanodiol; DMDI es dicitlohexilmetano-4,4-diisocianato y HMDI es 1,6-hexametilen diisocianato; FECl₃ es cloruro férrico, DABCO es trietilen diamina; SnOct₂ es octoato estannoso.
- 10 Se produjeron los polímeros usando el procedimiento de polimerización de la memoria descriptiva de patente WO2004029125. El PEG se fundió y se secó a vacío a 95 °C con un diol y catalizador en un evaporador rotatorio, antes de la adición de diisocianato. La Tabla 1 muestra los polímeros fabricados que se produjeron.

Tabla 1: Polímeros de poliuretano hidrófilos fabricados

Nombre de Polímero	PEG			DD			DDD			DMDI			HMDI		
	PM	Relación molar	% en peso	PM	Relación molar	% en peso	PM	Relación molar	% en peso	PM	Relación molar	% en peso	PM	Relación molar	% en peso
Polímero A	4000	0,1	46,4	174	1	20,2	-	-	-	262	1,1	33,4	-	-	-
Polímero B	4000	0,1	44,9	-	-	-	202	1	22,7	262	1,1	32,4	-	-	-
Polímero C	4000	0,1	50,8	-	-	-	202	1	25,7	-	-	-	168	1,1	23,5
Polímero D*1	4000	0,1	50,8	-	-	-	202	1	25,7	-	-	-	168	1,1	23,5
Polímero E	4000	0,05	29,5	-	-	-	202	1	29,8	262	1,05	40,6	-	-	-
Polímero F	4000	0,05	34,6	-	-	-	202	1	34,9	-	-	-	168	1,05	30,5
Polímero G	4000	0,01	7,9	-	-	-	202	1	39,9	262	1,01	52,2	-	-	-
Polímero H	2000	0,1	34,1	-	-	-	202	1	34,4	-	-	-	168	1,1	31,5
Polímero I	2000	0,1	34,1	-	-	-	202	1	34,4	-	-	-	168	1,1	31,5
Polímero J	2000	0,05	20,9	-	-	-	202	1	42,2	-	-	-	168	1,05	36,9
Polímero K	1500	0,1	29,5	174	1	34,2	-	-	-	-	-	-	168	1,1	36,3
Polímero L	1500	0,05	17,6	174	1	40,9	-	-	-	-	-	-	168	1,05	41,5
Polímero M	400	0,1	10,0	174	1	43,6	-	-	-	-	-	-	168	1,1	46,3
Polímero N	400	0,1	8,0	174	1	34,7	-	-	-	262	1,1	57,4	-	-	-
Polímero O*2	400	0,1	10,0	174	1	43,6	-	-	-	-	-	-	168	1,1	46,3
Polímero P*3	400	0,1	10,0	1,74	1	43,6	-	-	-	-	-	-	168	1,1	46,3

*1 Sin catalizador

*2 DABCO

*3 DABCO + SnOct

Ejemplo 2: Reacción de polimerización como función del tiempo

Se investigó el efecto del tiempo de polimerización sobre el polímero producido usando Cromatografía de Exclusión por Tamaño de detección triple (SEC). La determinación del peso molecular como función del tiempo de polimerización se llevó a cabo para el Polímero A y se muestra en la Figura 1. El peso molecular del polímero determina la reología, el flujo en masa fundida y las propiedades mecánicas del polímero. Por tanto, la importancia de determinar los valores de peso molecular es evidente.

Ejemplo 3. El efecto del catalizador sobre las reacciones de polimerización

Se llevaron a cabo las polimerizaciones como en el Ejemplo 1 pero se sustituyó cloruro férrico por DABCO y SnOct₂ por el Polímero P (Tabla 1); mientras se usó DABCO solo para el Polímero O (Tabla 1). Se preparó el Polímero D (Tabla 1) en ausencia de catalizador.

Ejemplo 4. El uso de diferentes diisocianatos

Se llevaron a cabo las polimerizaciones como en el Ejemplo 1 pero se sustituyó DMDI por HMDI para los Polímeros C, D, F, H, I, J, K, L, M, O y P de la Tabla 1.

Ejemplo 5. Un procedimiento de polimerizaciones de dos etapas

Se usó un procedimiento de polimerización de dos etapas para la preparación del Polímero H de la Tabla 1. La mezcla PEG-catalizador se secó en un evaporador rotatorio antes de la reacción de polimerización. En primer lugar, se alimentó el diisocianato (HMDI) en el tanque de agitación caliente (95 °C) seguido de la adición de la mezcla de PEG-catalizador fundida que se añadió en 12 minutos usando una mezcla constante (60 rpm). Se permitió que la reacción continuara durante 28 minutos más, momento en el que se alimentó el diol (DDD) en el reactor. Se agitó la mezcla de reacción durante 7 minutos más. En este momento, la mezcla se detuvo y el polímero se curó de forma adicional durante 10 horas a 95 °C antes de dejar enfriar hasta temperatura ambiente.

Ejemplo 6. Solubilidad de polímeros en diferentes disolventes

Se disolvieron un número de polímeros de la Tabla 1 en diferentes disolventes con el fin de encontrar disolventes apropiados. Se llevaron a cabo los ensayos de solubilidad durante 24 horas a temperatura ambiente (TA) o temperaturas elevadas. Los resultados de solubilidad para los polímeros seleccionados se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Solubilidad del polímero en disolventes seleccionado y a diferentes temperaturas

Nombre de Polímero	DCM	HFIP	CHCl ₃	THF	DMAC	DMSO	NMP	NMP	NMP+LiBr
	TA	40 °C	50 °C	37 °C	80 °C	80 °C	85 °C	120 °C	120 °C
Polímero A	SI	N/A	N/A	SI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero B	SI	N/A	N/A	SI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero C	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	SI	N/A	N/A
Polímero D	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	SI	N/A	N/A
Polímero E	SI	N/A	N/A	SI	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero F	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	Gel	SI	SI
Polímero G	NO	N/A	SI	NO	SI	NO	SI	N/A	N/A
Polímero H	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	SI	N/A	N/A
Polímero I	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	SI	N/A	N/A
Polímero J	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	Gel	Gel	SI
Polímero K	NO	SI	NO	NO	NO	NO	NO	SI	SI
Polímero L	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	Gel	SI	SI
Polímero M	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	Gel	SI	SI
Polímero N	SI	N/A	SI	SI	SI	NO	SI	N/A	N/A
Polímero O	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	Gel	SI	SI
Polímero P	NO	Gel	NO	NO	NO	NO	Gel	SI	SI

DCM diclorometano

HFIP hexafluoro isopropanol

CHCl₃ triclorometano

THF tetrahidrofurano

DMAC dimetil acetamida

DMSO dimetil sulfóxido

NMP 1-metil-2-pirrolidona

LiBr bromuro de litio

Ejemplo 7. Capacidad de hinchamiento de polímeros en diferentes disolventes

Las determinaciones de hinchamiento para un número de polímeros seleccionados se llevaron a cabo en agua, etanol, alcohol isopropílico (IPA) y una mezcla al 50 % de IPA/agua con el fin de medir la cantidad de disolvente absorbido por el polímero. Los resultados se calcularon en base al hinchamiento medio de 5-10 muestras de ensayo y se muestran en la Tabla 3. La fórmula usada para los cálculos se muestra a continuación:

5

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

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

Nombre de Polímero	% de Hinchamiento en Agua	% de Hinchamiento en Etanol	% de Hinchamiento en IPA	% de Hinchamiento en IPA/Agua al 50 %
Polímero A	81	190	15	300
Polímero E	41	80	18	115
Polímero J	10	-	-	-
Polímero K	5,6	-	-	-
Polímero P*3	1,5	-	-	-

10 **Ejemplo 8. Ensayo de dureza Shore**

Los polímeros fabricados se sometieron a ensayo en cuanto a la dureza Shore usando durómetros A y D. Estas mediciones se conocen bien por parte del experto en la técnica. Los resultados se presentan como la media de cuatro mediciones y se presentan en la Tabla 4.

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

Nombre de Polímero	Durómetro A		Durómetro D	
	Dureza Máxima	Deformación permanente por fatiga (15 segundos)	Dureza Máxima	Deformación permanente por fatiga (15 segundos)
Polímero A	95,3	0,8	59,3	5,3
Polímero B	98,0	0,0	60,6	4,1
Polímero C	97,5	0,5	53,1	2,1
Polímero D	96,0	0,0	50,5	4,3
Polímero E	98,0	0,0	67,0	6,5
Polímero F	94,5	0,0	53,5	3,3
Polímero G	97,5	0,0	65,8	6,0
Polímero H	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero I	96,5	1,0	53,8	0,8
Polímero J	93,0	1,5	55,8	2,3
Polímero K	99,0	0,0	63,0	3,6
Polímero L	99,0	0,0	66,0	4,8
Polímero M	99,0	0,0	68,4	4,9
Polímero N	99,5	0,0	77,8	4,9
Polímero O	99,0	0,0	70,6	2,9
Polímero P	100,0	0,0	67,8	3,8

Condiciones experimentales:
 Temperatura 21 °C
 Humedad relativa % HR 39

15

Ejemplo 9. Películas poliméricas fabricadas por medio de moldeo por compresión

Un número de polímeros seleccionados y una formulación polimérica cargada de fármaco de la Tabla 1 se secaron durante la noche a vacío antes del procesado. Las temperaturas de placa superior e inferior de la máquina de moldeo por compresión se ajustaron a la temperatura de procesado objetivo. Se colocaron dos láminas de Teflon entre el molde y las placas calientes. El tiempo de fusión fue de 3-5 minutos seguido de un tiempo de retención de 30-120 segundos a presión (170-200 bar). Se usó una cantidad predeterminada de polímero para llenar el molde. Tras el enfriamiento hasta temperatura ambiente las muestras (dispositivos de óvulo vaginal con dimensiones de 30 mm x 10 mm x 1 mm) se empujaron mecánicamente hacia afuera y se mantuvieron en el congelador para análisis posterior. Las condiciones de procesado se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Procesado térmico de polímeros fabricados usando moldeo por compresión.

Polímero	Fluconazol (% en peso)	Temperatura (°C)	Presión de Cilindro (Bar)	Tiempo de Fusión (s)	Tiempo de Presión (s)	Espesor de Molde (mm)
Polímero A	-	150	200	180	60	0,4
Polímero B	-	160	170	180	30	1,0
Polímero B	-	160	200	240	120	1,0
Polímero C	-	190	200	180	20	0,4
Polímero C	-	200	200	180	60	0,4
Polímero D	-	180	200	300	60	0,4
Polímero D	-	200	200	180	50	0,4
Polímero E	-	165	200	270	60	0,4
Polímero E	20	160	200	270	60	1,0
Polímero E	-	170	200	210	60	0,4
Polímero H	-	160	170	180	30	1,0
Polímero P	-	200	200	180	50	0,4

Ejemplo 10. Carga de fármaco - extrusión

Los polímeros seleccionados se cargaron con el fluconazol de fármaco modelo. Se usó un extrusor de laboratorio de husillo gemelar en co-rotación de 16 mm para la carga de los polímeros. La Tabla 6 muestra las condiciones de carga de fármaco.

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

Polímero	Fármaco	Fármaco (% en peso)	Velocidad de husillo (rpm)	Perfil de temperatura desde la alimentación hasta la boquilla (°C)
Polímero A	Fluconazol	20	30	96-150-150-150-155
Polímero E	Fluconazol	20	30	95-135-135-135-135

Ejemplo 11. Estudios de liberación de fármaco

La cantidad de fluconazol liberado a partir de los polímeros cargados por extrusión se investigó por medio de un procedimiento de solución basado en el procedimiento de paletas USP. Esta técnica está formada por un sistema de solución UV automatizado en el que se conecta una paleta de solución Distek (modelo 2100C) (velocidad de 50 rpm) a un espectrofotómetro Unicam UV 500 por medio de una bomba peristáltica Icalis. El sistema se opera usando un soporte lógico Dsolve.

Condiciones experimentales:

Temperatura 37 °C

Medio de solución 500 ml de agua desgasificada y desionizada

- 5 Los perfiles de liberación de fármaco in vitro de los polímeros cargados por extrusión se compararon con los polímeros lineales de hinchamiento elevado y los reticulados cargados por difusión, véase Figura 2. Los polímeros A y E cargados por extrusión se representaron con otro polímero lineal de hinchamiento elevado cargado por extrusión de la patente WO2004029125 (fluconazol al 20 % en peso de % **SW** elevado). El polímero reticulado cargado por difusión de la patente EP0016652/EP0016654 (fluconazol al 17 % en peso reticulado) también se muestra en el gráfico siguiente con otro polímero lineal de hinchamiento elevado cargado por difusión de la patente
- 10 WO2004029125 (fluconazol al 17 % en peso de % de SW elevado).

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación controlada en forma de dosificación sólida que comprende
 - (i) un polímero lineal apto para hinchamiento en agua que se puede obtener haciendo reaccionar juntos
 - (a) un óxido de polietileno de peso molecular medio menor o igual a 4000;
 - (b) un diol C₅ a C₂₀ alifático; y
 - (c) un isocianato difuncional, en el que la relación de los componentes (a) con respecto a (b) con respecto a (c) está dentro del intervalo 0,01-0,1 a 1 a 1,01-1,1 en términos de pesos equivalentes; junto con
 - (ii) un agente farmacéuticamente activo.
2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el óxido de polietileno es un diol de peso molecular de 200 a 4000 g/mol.
3. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el diol alifático es un diol C₅ a C₁₅.
4. Una composición de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el diol alifático es un diol C₈ a C₁₅.
5. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el diol alifático es 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol o 1,16-hexadecanodiol.
6. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el isocianato difuncional es dicitohexilmetan-4,4-diisocianato, difenilmetan-4,4-diisocianato o 1,6-hexametilen diisocianato.
7. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de unidades de PEG hidrófilo es menor de un 50 % en peso del polímero.
8. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de diol hidrófobo supera un 20 % en peso del polímero.
9. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de diisocianato es de un 20-50 % en peso del polímero.
10. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior en la que la forma de dosificación es un supositorio, pesario o anillo vaginal, inserto bucal o parche transdérmico.
11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicación 1 a 10, en la que la forma de dosificación es un implante.
12. Una composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en la que el agente activo es un agente farmacéuticamente activo de peso molecular de hasta 200.000.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que el agente activo es un agente farmacéuticamente activo de peso molecular dentro del intervalo de 200 a 20.000.
14. Un procedimiento de producción de una composición farmacéutica de liberación controlada de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, que comprende fundir y secar el óxido de polietileno junto con el diol alifático a una temperatura de 85 °C a 100 °C al vacío; y después añadir el isocianato difuncional para proporcionar el polímero lineal apto para hinchamiento en agua, e incorporar el agente farmacéuticamente activo al polímero lineal apto para hinchamiento en agua.

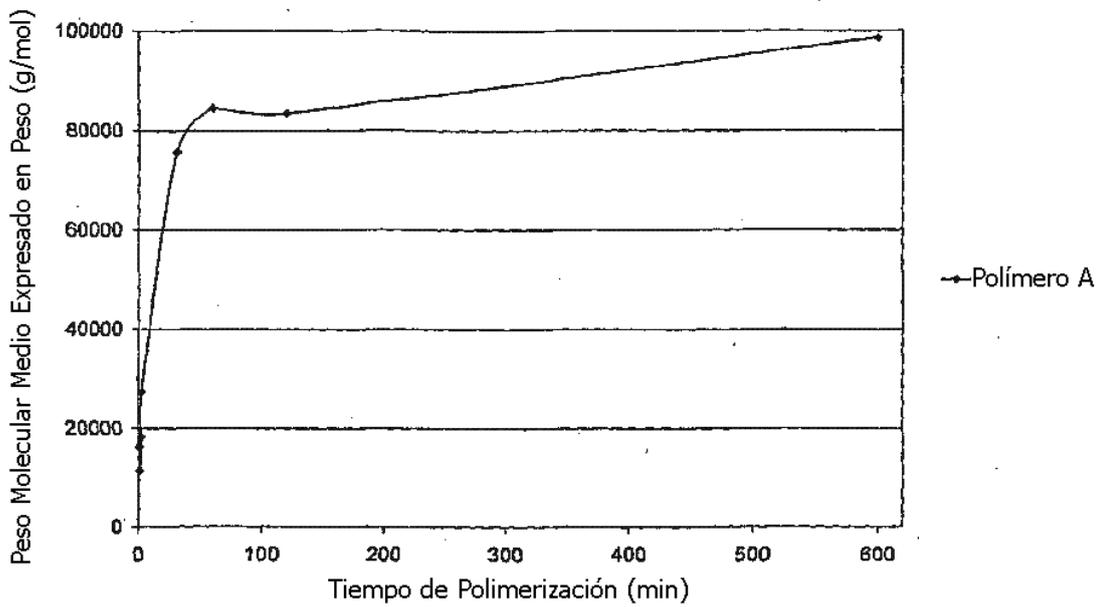


Figura 1. Análisis de peso molecular en función del tiempo de polimerización para el Polímero A

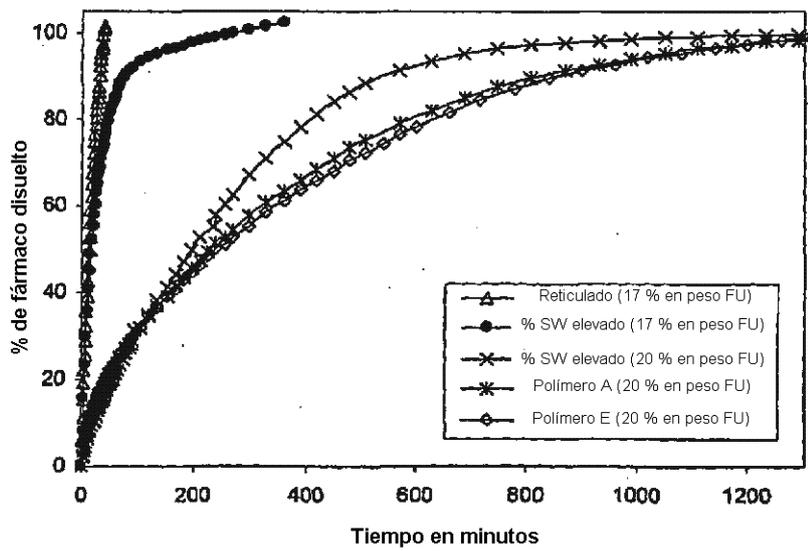


Figura 2. Comparación de los perfiles de liberación de fluconazol a partir del polímero reticulado, polímeros lineales de hinchamiento elevado, polímero A y polímero E