



PATENTE DE INVENCION
4-9472/SU/613/4.

Int. Cl. C08F/0083, A61K, A61F

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN GEL HIDROFILO
HIDROINSOLUBLE.

33302

Solicitante: CIBA-GEIGY A.G., entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

La presente invención se refiere a polímeros hi-
drófilos reticulados que son adecuados para su empleo como
excipientes para medicamentos y otras sustancias activas;
además como membranas hidrófilas para procesos de separa-
ción, como vendajes para heridas, como implantados corpo-

5



rales, por ejemplo, venas artificiales; como capas de cobertura para vidrio, metal, madera o cerámica y, en especial, para su empleo en aquellos casos donde se exijan, simultáneamente, resistencia y alta permeabilidad al agua del objeto polímero.

5 Ya conoce la obtención de polímeros ligeramente reticulados, insolubles en agua pero hidrófilos, como materiales excipientes para sustancias biológicamente activas, como mínimo débilmente hidrosolubles, por copolimerización de una proporción preponderante de monómeros mono-olefínicos hidrófilos y una pequeña proporción, entre 0,01 y 15 %, referido al monómero monocolefínico mencionado, de agentes de reticulación de bajo peso molecular. Como monómeros mono-olefínicos se emplean, especialmente, los monoésteres de ácido acrílico o metacrílico con alcoholes polifuncionales, tales como, por ejemplo, etilenglicol-mono-metacrilato y, como agentes de reticulación, especialmente, los diésteres de los ácidos mencionados con los alcoholes indicados, tales como, por ejemplo, etilenglicol-bis-metacrilato y la copolimerización se efectúa en presencia de agua, véase patente US Nº 3 220 960, o en un sistema anhidro, véase patente US Nº 3 520 949. Tanto los compuestos de bajo peso molecular, como también macromoleculares, hidrosolubles; tales como, por ejemplo, el monometacrilato de óxido polietilénico, se han empleado junto con una pequeña cantidad del correspondiente bis-metacrilato, según la patente US Nº 3.220.960, como monómeros y agentes de reticulación. Los copolímeros hidroinsolubles, pero hidrófilos, y sus procedimientos de obtención se han modificado en distintas formas y se han adaptado a las necesidades especiales, por ejemplo, para la obtención de lentes de contacto blandas (patente US 3.200.960 y Reissue Nº 27.401) y la copolimerización en pre-

10

15

20

25

30



sencia de resina de poliamida lineal para mejorar o modificar las propiedades mecánicas de los objetos moldeados de los polímeros así obtenidos (patente US Nº 3.520.949). Sin embargo, en todas las formas de ejecución se emplearon agentes de reticulación poliolefinicos de bajo peso molecular, especialmente etilenglicol-bis-metacrilato y esto en unas cantidades muy pequeñas, hasta moderadas, que nunca sobrepasaban el 20 % de la proporción de monómeros mono-olefinicos. Si bien, los copolímeros del tipo arriba descrito se podían adaptar a las distintas exigencias de uso, no era posible adaptar las propiedades mecánicas, ni en el estado sin esponjar, es decir, en estado anhidro, ni en el estado esponjado, es decir, en estado en equilibrio con agua, satisfactoriamente para todos los fines de aplicación.

Es sabido que los polímeros hidrófilos, cuyos componentes principales se componen de monoésteres de ácido acrílico y ácido metacrílico y un alcohol bifuncional, poseen temperaturas de transformación de cristal o puntos de plastificación entre 55°C y 80°C. Por esta razón, los objetos que corresponden al actual estado de la técnica, son, a temperaturas inferiores a 55°C en estado seco, frágiles y similares al vidrio. Después de alcanzar el estado de equilibrio en agua se vuelven, los objetos mencionados según el actual estado de la técnica, blandos y deformables, pero también débiles con respecto a la resistencia a la flexión; además, tienen una resistencia al rasgado y cizallamiento muy reducida, lo que los hace muy sensibles contra el pandeo y otras solicitudes. Para evitar estas indeseadas propiedades desventajosas de los objetos obtenidos según el actual estado de la técnica, se refuerzan éstos mediante insertos de material polímero más fuer



te o la mezcla prepolimerizada se rellena con un material in-
soluble tal como gel de sílice. Si bién, estos medios refuer-
zan hasta cierto grado la tenacidad (fuerzas cohesivas) (por-
que el hidrogel actúa como pegamento), los artículos obtenidos
5 son, en estado seco, propensos a una fracción como vidrio y
a rotura por cizallamiento, en estado esponjado, en las partes
estrechadas (entre huecos) de estos objetos. Aquí, actúa tam-
bién desventajosamente la adición de material de carga al pre
polímero, ya que se varían las propiedades de difusión y la
10 permeabilidad al agua de los artículos.

El objeto de la presente invención es la obtención
de copolímeros hidrófilos reticulados con alta flexibilidad
y elasticidad tanto en estado, principalmente anhidro, como
también en estado esponjado, es decir, en equilibrio con agua
15 o líquidos acuosos, tales como líquidos corporales. Estos co-
polímeros son adecuados para su empleo, como membranas hidrófi-
las para procedimientos de separación, como vendajes para he-
ridas, implantados corporales, por ejemplo, venas artificio-
les, además como capas de cobertura sobre vidrio, metal, ma-
20 dera o cerámica y como materiales soporte para compuestos bio-
lógicamente activos, por ejemplo, medicamentos, herbicidas,
insecticidas, fungicidas, bactericidas y aromatizantes.

Otro objeto de la invención es la obtención de co-
polímeros hidrófilos reticulados con alta resistencia a la
25 tracción, en estado esponjado, para los fines de aplicación
arriba definidos.

Un objeto ulterior de la invención es la obtención
de copolímeros hidrófilos reticulados con las propiedades me-
joradas arriba mencionadas con un contenido eficaz, variable
30 en material biológicamente activo, especialmente sustancias



de efecto terapéutico.

Se ha descubierto ahora que los copolímeros hidrófi-
los hidrofinsolubles que se componen principalmente de un polí-
mero hidrófilo de monómeros mono-olefínicos, que están reticu-
5 lados con una parte principal de un macrómero diolefínico no
hidrófilo, y que pueden contener una sustancia biológicamente
eficaz, poseen las propiedades deseadas mencionadas así como
otras. En los nuevos copolímeros es la proporción en macróme-
ros diolefínicos, en posición final, mayor que aquella en los
10 agentes de reticulación en los copolímeros hidrófilos conoci-
dos y es una parte principal del sistema con aproximadamente
10 a, aproximadamente, 70 % del polímero hidrófilo o con pre-
ferencia, aproximadamente un 15 a 50 % del mismo. El menciona-
do macrómero en posición final, diolefínico, no hidrófilo,
15 tiene un peso molecular entre aproximadamente 400 y, aproxi-
madamente, 8000 ó preferentemente entre unos 600 y 5000.

En especial, comprende la presente invención un hi-
drogel polímero insoluble que es adecuado como excipiente pa-
ra medicamentos que se administran por vía peroral ó bucal
20 (a través de la boca) o en forma de implantados subcutáneos
o intramusculares. Los hidrogeles de la presente invención se
pueden conformar también a implantados corporales, tales como
venas artificiales, dispositivos para la introducción en la
uretra, vagina o salida del intestino, o se pueden emplear
25 en forma de vendajes para la cesión controlada de medicamen-
tos a través de la piel. Otras formas de aplicación de los
nuevos geles esponjables en agua son membranas para la osmó-
sis invertida o membranas semipermeables; membranas hidrófi-
las para procesos de separación, vendajes para el tratamiento
30 de heridas; capas de cobertura sobre vidrio, metal, madera o



cerámica y, en general, aplicaciones donde se exijan simultáneamente tanto hidrofília como tenacidad.

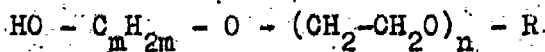
Los nuevos hidrogeles según la presente invención, se obtienen en presencia o bajo ausencia de disolventes por copolimerización de radicales libres, de un monómero hidrosoluble (As) que sea adecuado para la formación de un polímero hidrosoluble o esponjable en agua, es decir, un polímero hidrófilo (Ap), con un macrómero diolefínico no hidrófilo (B), por ejemplo, un compuesto de divinilo con cadena de policondensado lineal larga, tal como, por ejemplo, politetrametilen éter, con un grupo vinilo polimerizable en posición final en ambos lados. De esta manera se forma una reticulación macromolecular tridimensional que está compuesta de dos tipos de segmentos aportando cada segmento sus propiedades físicas determinadas a la totalidad del sistema. El segmento A le da la solubilidad en agua; el segmento B, hidrófobo, forma las reticulaciones flexibles. Mediante modificación de las proporciones cuantitativas correspondientes de cada compuesto se pueden variar las propiedades mecánicas y de difusión en un amplio margen. Por ejemplo, se puede obtener un polímero con excelente tenacidad, resistencia y dilatabilidad que, sin embargo, puede recoger aproximadamente su propio peso en agua; este polímero se obtiene al emplear proporciones cuantitativas adecuadas entre A y B. Esta posibilidad no está dada en los hidrogeles conocidos, ya que sus reticulaciones son cortas y no elásticas, y estos hidrogeles, en estado seco, son duros y frágiles.

En los polímeros de la presente invención es nueva la incorporación de la macromolécula B bifuncional en proporción cuantitativa preponderante en el sistema. De esta manera



el macrómero bifuncional no sólo sirve como reticulador estructural, sino también como facilitador de propiedades físicas particulares al gel.

5. El polímero hidrófilo Ap es, preferentemente, un polímero de uno o varios monómeros mono-olefínicos hidrosolubles, As, pero también puede ser un copolímero de un monómero mono-olefínico hidrosoluble y ser, como máximo, un 70 %, preferentemente, como máximo, un 50 % de la cantidad total de monómero, de un monómero Ai mono-olefínico insoluble en agua.
10. Los monómeros hidrosolubles son, preferentemente, ácido acrílico y/o metacrílico (ácido 2-metilacrílico) o derivados hidrosolubles de los mismos, tales como, por ejemplo, sus ésteres de hidroxialquilo, por ejemplo, ésteres de 2-hidroxietilo, 3-hidroxipropilo, 2-hidroxipropilo ó 2,3-dihidroxipropilo;
15. además, también ésteres de hidroxialquilo etoxilados o polietoxilados, tales como los ésteres de alcoholes de fórmula



donde R significa hidrógeno o metilo, m representa 2 a 5 y n representa 1 a 20, o los ésteres de alcoholes análogos, donde
20. una parte de la unidad óxido etilénico está sustituida por unidades óxido propilénico. Esteres adecuados son, además, los acrilatos y metacrilatos de dialquilaminoalquilo, tales como los ésteres de 2-(dimetilamino)-etilo, 2-(dietilamino)-etilo y 3-(dimetilamino)-2-hidroxipropilo. Otra clase de derivados adecuados de tales ácidos son sus amidas hidrosolubles,
25. tales como las amidas insustituídas y las amidas sustituídas por grupos hidroxialquilo inferior, oxalquilo inferior o diaminoalquilo inferior, tales como N-(hidroximetil)-acrilamidas y -metacrilamidas, N-(3-hidroxipropil)-acrilamida, N-(2-



hidroxietyl)-metacrilamida, N-(1,1-dimetil-3-oxabutyl)-acrilamida y N-[1,1-dimetil-2-(hidroximetil)-3-oxabutyl]-acrilamida; derivados de hidrazina hidrosolubles, tales como, por ejemplo, trialkilamino-metacrilimidias, por ejemplo, trimetilamino-metacrilimidias y dimetil-(2-hidroxiopropil)-amino-metacrilimida y los derivados correspondientes del ácido acrílico; los ácidos sulfónicos mono-olefínicos y sus sales, tales como etilensulfonato sódico, estirensulfonato sódico y ácido 2-acrilamido-2-metilpropan sulfónico; N-[2-(dimetilamino)-etil]-acrilamida y -metacrilamida; N-[3-(dimetilamino)-2-hidroxiopropil]-metacrilamida o derivados mono-olefínicos de monómeros heterocíclicos nitrogenosos, tales como, por ejemplo, N-vinil-pirrol, N-vinil-succinimida, 1-vinil-2-pirrolidona, 1-vinil-imidazol, 1-vinil-indol, 2-vinil-imidazol, 4(5)-vinil-imidazol, 2-vinil-1-metil-imidazol, 5-vinil-pirazolina, 3-metil-5-isopropenilpirazol, 5-metilen-hidantoína, 3-vinil-2-oxazolidon, 3-metacrilil-2-oxazolidona, 3-metacrilil-5-metil-2-oxazolidona, 3-vinil-5-metil-2-oxazolidona, 2- y 4-vinil-piridina, 5-vinil-2-metil-piridina, 2-vinil-piridin-1-óxido, 3-isopropenil-piridina, 2- y 4-vinil-piperidina, 2- y 4-vinil-quinolina, 2,4-dimetil-6-vinil-s-triazina, 4-acrilil-morfolina.

Estos monómeros se pueden emplear solos o en combinación entre sí o con otros monómeros de vinilo adecuados, que también pueden ser hidrófobos. La proporción de estos monómeros hidrófobos no deberá sobrepasar un 60 % de la composición total, preferentemente un 40 %.

Monómeros hidrófobos adecuados son, por ejemplo, los monómeros olefínicos hidrosolubles, tales como alquilacrilatos o -metacrilatos, donde el alquilo tiene 1 a 16 átomos de carbono, por ejemplo, metil- y etil-metacrilato o -acri-



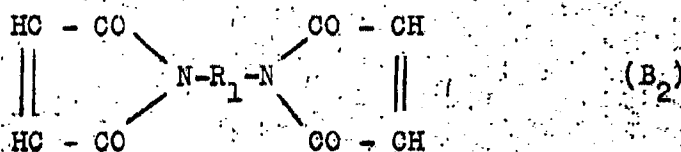
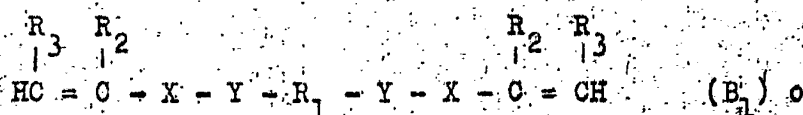
lato; los ésteres de vinilo derivados de ácidos alcano-carbo-
xilicos con 1-5 átomos de carbono, por ejemplo, acetato de vi-
nilo, acrilonitrilo, estireno y vinilalquiléter, donde el
grupo alquilo de la cadena éter tiene 1 a 5 átomos de carbo-
no, por ejemplo, (metil-, etil-, propil-, butil- o amil-)-vi-
niléter.

Monómeros hidrosolubles, que para la polimerización
necesitan un comonómero, son los maleatos, fumaratos y vinil-
éteres; se pueden emplear, por ejemplo, las siguientes combi-
naciones de monómeros: di-(hidroxialquil)maleatos, tales como
por ejemplo, di-(2-hidroxietil)maleato e hidroxialquil-malea-
tos etoxilados, hidroxialquilmonomaleatos, tales como, por
ejemplo, 2-hidroxietil-monomaleato e hidroxialquil-monomalea-
tos hidroxilados con éteres de vinilo, ésteres de vinilo, es-
tireno o, en general, los monómeros que copolimericen fácil-
mente con maleatos o fumaratos; hidroxialquil-vinil-éteres,
tales como, por ejemplo, 2-hidroxietil-vinil-éter, 4-hidrox-
butil-vinil-éter con maleatos, fumaratos o, en general, todos
los monómeros que copolimericen fácilmente con los viniléter-
res.

Especialmente valiosos, como monómeros hidrosolubles,
son los hidroxialquil-acrilatos y -metacrilatos, tales como,
por ejemplo, 2-hidroxietil-acrilato, 2-hidroxietil-metacri-
lato, 2-hidroxipropil-acrilato, 2-hidroxipropil-metacrilato,
2,3-dihidroxipropil-metacrilato, N-vinil-pirrolidona, ácido
acrílico, ácido metacrílico y una terc.amino-metacrilimida,
por ejemplo, trimetilamino-metacrilimida, tal y como se des-
cribe en la patente US 3.627.802.

Los monómeros más preferentes son 2-hidroxietil-me-
tacrilato y N-vinil-pirrolidona.

En los macrómeros B diolefinicos no hidrófilos es la parte olefínica preferentemente un resto acilo de un ácido monocarboxílico o dicarboxílico inferior, α , β -mono-insaturado, alifático, ó un resto viniloxi. Estos restos están enlazados entre sí por una cadena macromolecular, no hidrófila, con repetidos grupos éster, amida o uretano, especialmente, sin embargo, grupos éter. El peso molecular de la cadena puede variar desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 8000, preferentemente, sin embargo, entre 600 y 5000 y, muy especialmente, entre 1500 y 3000. Por lo tanto, el componente B corresponde a las fórmulas



donde R_1 significa una cadena de policondensado con un peso molecular de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 8000, que contiene restos hidrocarburo, restos éter, éster, amida, uretano o úrea ligados, R_2 es hidrógeno, metilo o $-CH_2-COOR_4$, donde R_4 significa hidrógeno o un grupo alquilo con hasta 10 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno o $COOR_4$ bajo la condición de que, como mínimo, uno de los restos R_2 y R_3 sea hidrógeno, X significa oxo, $-COO-$ o $-CONR_5$, donde R_5 significa hidrógeno o alquilo con hasta 5 átomos de carbono e Y significa un enlace directo o el resto $-R_6-Z_1-CO-NH-R_7-NH-CO-Z_2-$, donde R_6 está enlazado con X y significa un resto alquileo ramificado o de cadena recta con hasta 7 átomos de carbono,



Z_1 y Z_2 significan oxo o $-N R_5$, y R_7 es el resto divalente de un diisocianato alifático o aromático bajo la condición de que, cuando X significa oxo, Y no es ningún enlace directo y R_2 y R_3 significan hidrógeno.

En los compuestos de fórmula B_1 y B_2 significa R_1 , especialmente, una cadena de óxido polipropilénico o una cadena de óxido politetrametilénico, pero también puede significar una cadena derivada de ácidos dicarboxílicos, dioles, diaminas o diisocianatos que se obtienen por procedimientos de policondensación conocidos. Los restos en posición final de los compuestos de fórmula B_1 corresponden a las definiciones de R_2 y R_3 y cuando significa $X-COO-$ o $-CONR_5$, se deriva el resto acílico del ácido acrílico o metacrílico o del resto monocíclico del ácido maléico, fumárico o itacónico o de ésteres de monoalquilo de estos ácidos con alcoholes de cadena recta o ramificada con 1 a 10 átomos de carbono, tal como metanol, etanol, butanol, alcohol diisobutílico o decanol, o, cuando X significa oxígeno, con el resto viniloxi de vinilésteres. Los compuestos de fórmula B_1 , donde Y es un enlace directo, son diésteres de dioles macromoleculares, donde dos grupos hidroxilo, en la cadena de policondensado R_1 , están enlazados en posiciones enfrentadas en posición final o casi en posición final, con ácidos α, β -insaturados. Tales diésteres se pueden obtener de los mencionados dioles macromoleculares por conocidos procedimientos de acilación empleando derivados funcionales reactivos de ácidos adecuados, por ejemplo, cloruro de ácido acrílico o ácido metacrílico, o de monoalquilésteres de ácido maléico, fumárico o itacónico. Los compuestos de fórmula B_1 con el grupo amida X son diamidas, obtenidas de diaminas macromoleculares por conocidos procedimientos de aci



lación, por ejemplo, empleando los cloruros o anhídridos de ácido arriba mencionados. Las diaminas macromoleculares se obtienen, por ejemplo, de los correspondientes dioles macromoleculares con la cantidad dos veces molar de alquilénimina, por ejemplo, propilénimina.

Los ácidos bis-maleinamídicos macromoleculares se obtienen, según la reacción arriba descrita, empleando anhídrido de ácido maléico como agente de acilación para diaminas macromoleculares bajo calentamiento o reacción con agentes deshidratantes para la obtención de compuestos bis-maleimido macromoleculares de fórmula B_2 . En estos compuestos puede ser R_1 , por ejemplo, una de las cadenas de policondensado macromoleculares que se mencionan como componentes de los compuestos según la fórmula B_1 .

Según la definición de la fórmula B_1 , Y puede significar además un resto divalente $-R_6-Z_1-CONH-R_7-NH-CO-Z_1$. Aquí significa R_6 , por ejemplo, metileno, propileno, trimetileno, tetrametileno, pentametileno, neopentileno (2,2-dimetiltrimetileno), 2-hidroxitrimetileno, 1,1-dimetil-2-(1-oxo-etil)-trimetileno ó 1-(dimetilenaminometil)-etileno y, especialmente, etileno. El resto divalente R_7 se deriva de un diisocianato orgánico y es un resto alifático, tal como alquileno, por ejemplo, etileno, tetrametileno, hexametileno, 2,2,4-trimetilhexametileno, 2,4,4-trimetilhexametileno, fumaroldietileno ó 1-carboxipentametileno; un resto cicloalifático, por ejemplo, 1,4-ciclohexileno ó 2-metil-1,4-ciclohexileno; un resto aromático, tal como m-fenileno, p-fenileno, 2-metil-m-fenileno, 1,2-, 1,3-, 1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,3- y 2,7-naftileno, 4-cloro-1,2- y 4-cloro-1,8-naftileno, 1-metil-2,4-, 1-metil-2,7-, 4-metil-1,2-, 6-metil-1,3- y 7-metil-1,3-nafti-



5. leno, 1,8-dinitro-2,7-naftileno, 4,4'-difenileno, 3,3'-dicloro-4,4'-difenileno, 3,3'-dimetoxi-4,4'-difenileno, 2,2'-dimetil- y 3,3'-dimetil-4,4'-difenileno, 2,2'-dicloro-5,5'-dimetoxi-4,4'-difenileno, metilen-di-p-fenileno, metilen-bis-(3-clorofenileno), etilendi-p-fenileno o hidroxidi-fenileno.

Cuando en la parte de la fórmula B_1 el símbolo Y no es un enlace directo, entonces R_6 deberá estar siempre enlazado con X.

10. Por esta razón, los compuestos de B_1 , donde Y significa el mencionado resto divalente, son bis-viniléteres, cuando X significa oxígeno, o bis-acrilato, bis-metacrilatos, bis-maleatos, bis-fumaratos y bis-itaconatos, cuando X significa $-COO-$ o $-CONR_5$.

15. Los divinilmacrómeros B preferentes se componen de glicoles de óxido politetrametilénico con un peso molecular de aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 4000, saturados en posición final con 2,4-tolueno-diisocianato y reaccionados con 2 moles de un 2-hidroxialquilaacrilato o -metacrilato. Especialmente valioso es el macrómero de glicol de óxido politetrametilénico del peso molecular desde aproximadamente 1500
20. hasta aproximadamente 3000, saturado en posición final con 2,4-toluenodiisocianato y reaccionado con aproximadamente 2 moles de 2-hidroxietilmetacrilato.

25. Los nuevos copolímeros hidrófilos según la presente invención se obtienen por copolimerización de radical libre, bien en solución o en masa, de monómeros mono-olefínicos A_2 hidrosolubles o de una mezcla de, como mínimo, un 30 % de monómeros hidrosolubles A_1 con un 10 a 70 % de macrómeros de las fórmulas B_1 o B_2 , referido al peso total del hidrogel.
30. La polimerización se efectúa ventajosamente con un cataliza-

5 dor formador de radicales libres a temperatura en la zona de
aproximadamente 40°C hasta, aproximadamente, 150°C, preferen-
temente entre aproximadamente 50°C y, aproximadamente, 100°C.
La presencia de una sustancia terapéutica o, por lo demás,
biológicamente activa durante la polimerización puede exigir,
con respecto a la estabilidad al calor de la sustancia, una
limitación de la temperatura de polimerización.

10 Un procedimiento preferente para la obtención, en
laboratorio, del objeto de hidrogel comprende la disolución del
medicamento en la solución monómera de macrómero, antes de la
polimerización, seleccionándose la concentración de medica-
mento deseada con la proporción macrómero-monómero, de manera
que el hidrogel reciba las propiedades mecánicas y de absor-
ción de agua deseadas, mezclado conjunto con aproximadamente
15 0,02 % hasta aproximadamente 1 % (% en peso) de un cataliza-
dor formador de radicales libres adecuado y polimerización
de la mezcla a, por ejemplo, 80°C durante aproximadamente 2
horas en un molde cerrado, de manera que el hidrogel se obten-
ga como lámina plana que contenga el medicamento en solución
20 casi sólida. Esta lámina se expone entonces durante unas 12
horas en un alto vacío a una temperatura de unos 100°C, para
eliminar los restos de monómero y productos de descomposición
del catalizador.

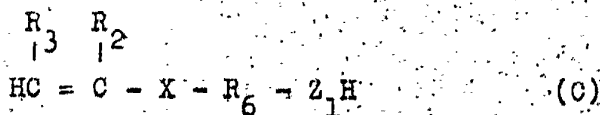
25 Un procedimiento de laboratorio preferente para la
obtención del hidrogel en forma de cilindro, consiste en lle-
nar un tubo de polietileno flexible con la mezcla preferente
de macrómero, monómero, medicamento y catalizador y dejar
reaccionar la mezcla durante aproximadamente 2 horas a 80°C.
El artículo de hidrogel así fabricado se libera del tubo me-
30 diante corte longitudinal y extracción del mismo.



Otro procedimiento preferente para la obtención del hidrogel en forma de esferas o perlas pequeñas, consiste en agitar la mezcla preferente de macrómero, monómero, medicamento y catalizador a unos 90°C en un medio viscoso, que no actúe como disolvente para uno de los componentes de la mezcla de hidrogel, y esto a alta velocidad. Como ejemplos para medios adecuados para la polimerización a perlas sean mencionados los aceites de silicona, los aceites polifluorados y similares, por ejemplo, los destilados de aceite mineral y las soluciones salinas acuosas saturadas.

Otro procedimiento preferente para la obtención del hidrogel en forma de un objeto espumado, consiste en agregar un agente generador de gas (agente propulsor), tal como bicarbonato sódico, a la mezcla preferente y polimerizar a aproximadamente 80°C en un molde durante aproximadamente una hora. La espuma obtenida, con células cerradas, es especialmente adecuada para la rápida absorción de agua y liberación de medicamentos.

Los compuestos de fórmula B_1 , donde Y significa $-R_6-Z_1-CONHR_7-NH-CO-Z_2$ se obtienen en una reacción de dos etapas haciendo reaccionar primeramente dioles macromoleculares o diaminas, es decir, compuestos que contienen, enlazados, dos grupos hidroxilo o amino en posición uno en frente del otro, en posición final o casi en posición final en la cadena de policondensado R_1 , como mínimo con el doble de su cantidad de un diisocianato alifático, cicloalifático o aromático, donde el diisocianato se compone del resto R_7 , con el que están enlazados dos grupos isocianato, y, en la segunda etapa de reacción los diisocianatos macromoleculares obtenidos se hacen reaccionar con un compuesto de fórmula



donde R_2 , R_3 , X , R_6 y Z_1 tienen los significados arriba indicados (para B_1).

5 Cuando X significa oxígeno, (C) es un viniléter con hidrógeno activo, por ejemplo, un hidroxialquilviniléter o un aminoalquilviniléter; cuando X significa $-COO-$ o $CONR_5$, entonces (C) es un acrilato, metacrilato, maleato, fumarato, itaconato o la correspondiente amida con hidrógeno activo en el grupo alquilo. El diol macromolecular o la diamina se emplean, preferentemente, en ligero exceso, es decir, que la
 10 proporción cuantitativa entre grupos isocianato y grupos hidroxilo o amino en la primera etapa de reacción de la síntesis macromolecular debiera ascender, como mínimo, a 1:1, preferentemente, sin embargo, a 1:1,05 o menos. Cuando el compuesto
 15 C, empleado en la segunda etapa de reacción de la síntesis macrómera, es idéntico al monómero hidrófilo A_2 , se puede emplear un gran exceso de este compuesto, de manera que la solución obtenida del macrómero B_1 , disuelta o dispersada en el monómero A, se pueda emplear directamente para la obtención
 20 del producto final, el copolímero hidrófilo.

La obtención del macrómero B se realiza ventajosamente a temperaturas en la zona entre aproximadamente temperatura ambiente y, aproximadamente, $80^\circ C$. La temperatura empleada no se encuentra preferentemente por encima de $40^\circ C$ y
 25 su zona preferente es entre $30-45^\circ C$. La transformación del grupo isociano se sigue mediante espectroscopia infrarrojo o titración.

Otro procedimiento para la obtención del macrómero



consiste en la reacción de un prepolímero con grupos hidroxilo en posición final, por ejemplo, óxido polibutilénico u óxido polipropilénico, con cloruro acrílico, cloruro metacrílico o anhídrido de ácido maléico, formándose un macrómero sin miembros intermedios uretano, tal como, por ejemplo, un macrómero de fórmula B_2 o B_1 , donde Y significa un enlace directo.

La copolimerización de radical libre se inicia mediante un catalizador que pueda producir restos peroxi o alquilo libres en concentración suficientemente alta, para provocar la polimerización del monómero de vinilo empleado a la temperatura de síntesis.

Ejemplos de catalizadores adecuados son dicarbonatos de peróxido diisopropílico, peroxoato terc.butilico, peróxido benzoílico, peróxido decanoílico, peróxido lauroílico, peróxido de ácido succínico, peróxido de metil-etil-cetona, peroxiacetato terc.butilico y azoisobutironitrilo. Cuando la polimerización se realiza en agua se pueden emplear compuestos peroxi hidrosolubles, tales como persulfato sódico, potásico o amónico, así como sistemas Redox generadores de radicales libres, tales como combinaciones de persulfato-bisulfito. El catalizador se emplea ventajosamente en una cantidad de aproximadamente 0,02-1 % en peso de la mezcla de reacción. También se pueden emplear otros sistemas generadores de radicales libres, tales como rayos Gamma, haces de rayos electrónicos e irradiación ultravioleta.

La reacción se efectúa ventajosamente en atmósfera inerte o libre de oxígeno siempre que se trabaje con moldes abiertos. Es sabido que el oxígeno inhibe la polimerización y alarga los tiempos de polimerización hasta la terminación



de la reacción. Cuando se trabaja con moldes cerrados, para conformar el objeto de hidrogel, se deberán componer los moldes de colada de material inerte con reducida permeabilidad al oxígeno y buen desmoldeamiento. Ejemplos de material de molde adecuado son Teflon[®], caucho de silicona, polietileno y Mylar[®]. Se pueden emplear moldes de vidrio y de metal, siempre que se utilice un agente desmoldeador adecuado.

La incorporación del medicamento en el objeto de hidrogel se puede lograr, bien disolviendo o dispersando en la solución de macrómero, de la solución de monómero o de la mezcla de ambos, antes de la adición del catalizador de radical libre, o por difusión del medicamento en el objeto obtenido después de la polimerización. Cuando el medicamento no es atacado por los radicales libres es ventajoso disolver o dispersar el mismo antes de la polimerización en la solución de macrómero, solución de monómero o en la mezcla de ambos. Cuando el medicamento es atacado por los radicales libres se deberá incorporar, después de la polimerización, al objeto terminado por difusión a partir de una solución.

El sistema hidrogel, que se compone principalmente del segmento B macrómero hidrófobo y del segmento Ap hidrófilo, puede ser de composición totalmente distinta y, por lo tanto, se pueden compensar entre sí el grado de la hidrofilia y de la resistencia mecánica, de manera que estén dadas múltiples posibilidades de aplicación, tales como sistemas de administración para medicamentos, insecticidas, herbicidas, etc., membranas semipermeables para la osmósis inversa, implantados de cuerpo y vendajes de heridas.

Los hidrogeles con tenacidad similar al cuero en estado seco y gran alargamiento en estado húmedo, se pueden



preparar en dependencia de las condiciones de reacción de los componentes arriba mencionados con reducida o alta capacidad de absorción de agua.

5 Para aplicaciones tales como implantados corporales, vendajes para heridas y membranas semipermeables son especial-
mente ventajosas las membranas hidrófilas que reúnen una re-
sistencia a la humedad relativamente alta con contenidos de
10 agua de equilibrio de 5-50 %. Por ejemplo, los implantados subcutáneos e intramusculares deberán estar capacitados para una cesión regulada del medicamento, por una parte, en cierto volúmen para la absorción de agua (15-25 % en peso), por otra parte, sin embargo, en estado seco y esponjado, ser lo suficientemente sólidos para soportar el proceso de introducción y de extracción.

15 Adicionalmente a su actitud como excipientes medicinales, los hidrogeles de la presente invención también se pueden emplear como soportes para antisépticos, sazonzantes, colorantes, nutrientes, insecticidas, herbicidas, etc. Los hi-
20 drogeles de la presente invención se pueden esponjar especialmente en un disolvente adecuado que contenga la sustancia activa a transferir; el disolvente se evapora y deja la sustancia activa en las partículas de hidrogel. Al ponerse en contacto con un ambiente húmedo se cede la sustancia activa en forma igualada.

25 Los hidrogeles de la presente invención son, debido a su amplio margen de propiedades de absorción de agua, resistencia y elasticidad, especialmente adecuados para su empleo como implantados intramusculares y subcutáneos en seres de
30 sangre caliente. Por las mismas razones, se pueden emplear los hidrogeles de la presente invención como material sustitui-



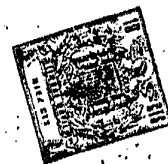
tivo para vasos sanguíneos o uniones extracorporales sin que sea necesaria una matriz soporte, tal y como es el caso en los materiales de hidrogel relativamente débiles.

5 Los hidrogeles de la presente invención son asimismo adecuados para su empleo como capas de cobertura hidrófilas no trombogénicas, ya que se adhieren fuertemente al vidrio, metal y plástico. Debido a su alta resistencia y elasticidad dan capas de cobertura fuertes con alta resistencia al desgas-
10 te y, por lo tanto, son adecuados para recubrir cascos de botes para evitar el crecimiento de moluscos; o para producir capas de cobertura sobre lentes y vidrios que eviten el empañamiento de los mismos en ambiente húmedo.

15 Otra propiedad excelente de los hidrogeles de la presente invención es su ductibilidad en estado seco, en el que, ya en su aplicación, asumen la forma deseada.

En estado esponjado se aprecia una ulterior ventaja de los hidrogeles de la presente invención, debido a que no se vuelven grumosos, sino que mantienen su resistencia y elasticidad también cuando se encuentran en ambiente acuoso
20 en estado en equilibrio (con el agua). Estas ventajas son especialmente valiosas al emplear membranas bajo presión, tal como en aparatos para la ósmosis inversa, para lo cual son adecuados los hidrogeles de la presente invención.

25 Los hidrogeles de la presente invención que contienen medicamentos son también especialmente adecuados para el tratamiento de heridas abiertas y quemaduras, debido a su ductibilidad y capacidad de adaptación unido a la posibilidad de aplicar medicamentos directamente sobre los lugares afectados. En esta forma de aplicación es una ventaja especial del hidrogel su adaptabilidad en estado seco. No es necesario esponjar
30



5 el hidrogel antes de su aplicación para hacerle suficientemen-
te suave y flexible para poder recubrir grandes superficies
dañadas (partes de heridas); por esta razón, se puede almace-
nar el hidrogel que contiene el medicamento en forma seca en
lugar de esponjada, lo que aumenta la estabilidad al almace-
namiento del medicamento en el contenido.

10 Al material soporte copolímero de la presente in-
vención se le puede incorporar, como sustancia activa, cual-
quier medicamento para el tratamiento corporal, tanto local
como sistemático. La expresión "medicamento" se emplea aquí
en el más amplio sentido y comprende toda sustancia o mezcla
de sustancias con efecto farmacológico o biológico. Para la
aplicación terapéutica según la presente invención son adecua-
dos, sin limitación alguna, todos los medicamentos menciona-
dos en la patente US N° 3.732.865 (columnas 10 y 11).

15 Otros medicamentos distintos a los arriba menciona-
dos, con efectos iguales o diferentes, se pueden emplear en
los excipientes de la presente invención. Se pueden adminis-
trar mezclas adecuadas de medicamentos al igual que sustan-
cias individuales.

20 Los medicamentos se pueden administrar en las más
distintas formas de aplicación, tal como, por ejemplo, como
sustancia activa pura, como componente de complejos molecula-
res o de sales farmacológicamente aceptables, no irritantes,
25 por ejemplo, el hidrocloreuro, hidrobromuro, sulfato, fosfato,
nitrato, borato, acetato, maleato, tartrato, salicilato, etc.
Para medicamentos de reacción ácida se pueden emplear sales
metálicas, aminas o cationes orgánicos (por ejemplo, sales
amónicas cuaternarias). Además, se pueden emplear derivados
30 sencillos de los medicamentos (tales como éteres, ésteres,



amidas, etc.) que, en caso dado, presenten propiedades retardadoras y liberación deseada y que sean fácilmente hidrolizables por los efectos del pH del cuerpo, enzimas, etc.

5 La cantidad de medicamento a incorporar en el soporte depende, en gran escala, del compuesto en especial, del efecto terapéutico deseado y del período que se necesita para liberar el medicamento. No existe ningún límite superior crítico para la cantidad de medicamento a introducir en el excipiente, ya que la multitud de los soportes y sus distintos
10 tamaños y formas permiten constituir toda una gama de formas de administración y dosificación para las más distintas enfermedades. El límite inferior depende asimismo de la eficacia del medicamento y de la medida de su liberación del excipiente. Por lo tanto, no está dado el definir un margen para la
15 cantidad de medicamento terapéuticamente eficaz que se libera por el soporte o excipiente.

Medicamentos preferentes que se han de emplear según la presente invención son aquéllos destinados para un tratamiento de larga duración, con lo que se evita una dosificación
20 diaria múltiple, por ejemplo, anabólicos, por ejemplo, metandrostenolona, analgéticos, por ejemplo, ácido acetilsalicílico, fenilbutazona o metadona, andrógenos, por ejemplo, metiltestosterona, antibióticos, por ejemplo, rifampina, anti
25 depresivos, por ejemplo, imipramina o maprotilina, antidiabéticos, por ejemplo, fenoformina, anticonvulsivos, por ejemplo, carbamazepina, antihistamínicos, por ejemplo, tripelenamina, antihipertensivos, por ejemplo, hidralazina, agentes de eficacia antimicrobial, por ejemplo, trimetoprima, agentes de
30 eficacia antiparasitaria, por ejemplo, nifurtimox, agentes de eficacia antiparkinson, por ejemplo, levodopa, antiflogiati-



5 cos, por ejemplo, naproxena, antitusivos, por ejemplo, benzo-
natato, reguladores del apetito, por ejemplo, mazindol, bron-
codilatadores, por ejemplo, fenoterol, dilatadores de la coro-
naria, por ejemplo, fenalcomina, corticoides, por ejemplo,
10 dexametasona, citoestáticos, por ejemplo, floxuridina, diuré-
ticos, por ejemplo, hidrocloreotiazida, hipnóticos, por ejem-
plo, glutetimida/ neurolépticos, por ejemplo, reserpina o
tioridacina, psico-analépticos, por ejemplo, metilfenidato,
tranquilizantes, por ejemplo, diazepam, uricosurica, por ejem-
15 plo, sulfonpirazona, vasodilatadores, por ejemplo, isoprotere-
nol.

15 Además de medicamentos, los copolímeros de la presen-
te invención pueden contener también aromatizantes o sazonañ-
tes, tales como aceite de naranja, citral, café, té, aceite
de limones, aroma de limones sintético, aroma de fresas, vai-
nilla, diacetil, anís, olor de lilas, olor de pino, aceite de
menta, aceite o esencia de orquídeas, anetol, etilpropionato,
etilacetato, acetaldehído, mentol y mentas, así como pestici-
das, incluyendo bactericidas, fungicidas, insecticidas y ne-
20 matocidas.

Otros ejemplos de los aditivos biológicamente efica-
ces mencionados se indican en la patente US Nº 3.660.563
(columnas 3 a 7).

25 Los nuevos hidrogeles, especialmente los que contie-
nen poliuretanos como componente macrómero forman, debido a
sus superiores propiedades físicas, en estado seco y húmedo,
un cruce entre el hidrogel clásico y poliuretano y son espe-
cialmente valiosos como materiales sintéticos biomédicos sin
propiedades trombógenas. Por lo tanto, son especialmente ade-
30 cuados como piel sintética para el tratamiento de quemaduras,



para la construcción de órganos sintéticos o como capas de cobertura para los mismos. Asimismo, se pueden emplear como material de sutura quirúrgico.

5 La composición de los hidrogeles puede variar desde un 30 a 90 % de monómero (A) y 10 a 70 % de macrómero (B), con un grado de esponjamiento correspondiente de aproximadamente un 10 a 250 %. Las composiciones preferentes contienen aproximadamente 15-50 % de macrómero (B) y, aproximadamente, 50-85 % de monómero (A) y su grado de esponjamiento oscila
10 entre 15 y 120 %.

Una vez preparado el gel se corta una pieza de 3 g de peso, se pesa y se mantiene en una botella a temperatura ambiente con unos 50 cc de agua. Después de 96 horas se retira la muestra esponjada, se libera con papel filtrante del
15 agua superficial en exceso y se vuelve a pesar para determinar el grado de esponjamiento (DS). De la restante lámina de hidrogel se estampan 6 tiras de prueba, de las cuales se dejan esponjar 3 en agua hasta alcanzar el contenido de agua de equilibrio. La resistencia a la tracción y el alargamiento de las
20 muestras secas y de las muestras húmedas se determinan en una máquina de ensayos Instron, según el procedimiento de ensayos ASME D-638, empleando una tira de ensayo del tipo IV.

La velocidad de liberación de un medicamento contenido en el hidrogel se determina mediante medición continua
25 de la absorción ultravioleta característica de una cantidad de agua agitada que contiene un disco de hidrogel de 16 mm de diámetro y 0,8-1,0 mm de espesor.



$$\text{Grado de espon} \quad \text{Peso de la muestra} \quad \text{Peso de la muestra} \\ \text{jamiento DS} \quad \text{húmeda} \quad + \quad \text{seca} \\ = \frac{\quad}{\text{Peso de la muestra seca}} \times 100$$

En los ejemplos siguientes significa la expresión "óxido politetrametilénico reaccionado en posición final con isocianato" (óxido politetrametilénico saturado en posición final con isocianato) una cadena de óxido politetrametilénico, que en ambos extremos se reaccionó con 2,4-tolueno-diisocianato. Estos compuestos se pueden obtener fácilmente y se obtienen, asimismo, en el mercado de Dupont de Nemours Chemical Comp., Wilmington, Del., bajo el nombre comercial "ADIPRENE".

Los primeros siete ejemplos indican la influencia de las cantidades alternantes de agente de reticulación macromero hidrófobo sobre las propiedades físicas de los geles de metacrilato de polihidroxietilo, así como su obtención.

A: 2-hidroximetilmetacrilato (HEMA)

B: Óxido politetrametilénico reaccionado en posición final con isocianato + HEMA.

Ejemplo 1

20 g de un óxido politetrametilénico reaccionado en posición final con isocianato, del peso molecular 1500 (ADIPRENE 167) se disuelven en 18 g de metacrilato 2-hidroxietílico y se hace reaccionar durante 72 horas a temperatura ambiente. Después de 72 horas se confirma la desaparición de la totalidad del isocianato por la determinación de la falta de la banda infrarrojo característica del isocianato en 2270 cm^{-1} en el espectro infrarrojo. Esta mezcla se inyecta entonces, después de agregar 0,08 g de diisopropilpercarbonato en un



molde de colada para láminas de 1 mm de espesor y se mantiene durante 2 horas en un horno giratorio a 60°C. La lámina sólida, transparente, obtenida se coloca durante 2 días en agua y después se seca en vacío a 80°C. Se miden el contenido en agua de equilibrio, la resistencia a la tracción y el alargamiento en estado seco y húmedo.

5

Ejemplo 2

Se repite el procedimiento según el ejemplo 1 con la excepción de que se emplean 2,0 g de óxido politetrametilénico reaccionado en posición final con isocianato del peso molecular 3000 (ADIPRENE L-42). Se obtiene una lámina tenaz, transparente, que se comprueba después de reblandecer durante 2 días en agua y ulterior secado en vacío a 80°C, como descrito en el ejemplo 1.

10

Ejemplo 3

El procedimiento según el ejemplo 1 se realiza con 5,0 g de ADIPRENE 167 (peso molecular 1500) y 15,0 g de 2-hidroxietilmetacrilato. El producto obtenido es una lámina tenaz, transparente, que se trata como descrito en el ejemplo 1.

15

20

Ejemplo 4

Se repite el procedimiento según el ejemplo 1, pero la composición de la mezcla de reacción se modifica a: 10,0 g de ADIPRENE 167 (peso molecular 1500) y 10,0 g de 2-hidroxietilmetacrilato. Se obtiene una lámina tenaz, transparente, y se trata como descrito en el ejemplo 1.

25



Ejemplo 5

Se repite el procedimiento según el ejemplo 2 variando la composición de la mezcla de reacción, haciéndose reaccionar 5,0 g de ADIPRENE L-42 (peso molecular 3000) y 15,0 g de 2-hidroxietilmetacrilato. Se obtiene una lámina tenaz, transparente y se trata como en el ejemplo 1.

Ejemplo 6

Se repite el procedimiento según el ejemplo 2 con la mezcla de 10,0 g de ADIPRENE L-42 (peso molecular 3000) y 10,0 g de 2-hidroxietilmetacrilato. Se obtiene una lámina tenaz, transparente, que se trata y comprueba como en el ejemplo 1.

Ejemplo 7

Como control se prepara un gel usual de poli(2-hidroxietil)metacrilato, partiendo de 1,2 % de etilenglicoldimetacrilato como agente de reticulación; por lo demás, se emplea el mismo procedimiento como para los geles anteriormente descritos. Se obtiene una lámina dura, frágil, transparente, que se trata y comprueba inmediatamente como arriba descrito. La tabla 1 indica un grado de esponjamiento disminuyente según aumenta la cantidad del macrómero B hidrófobo. La resistencia a la tracción en estado seco de los productos según los ejemplos 1-6, es superior al del poli-HEMA usual según el ejemplo 7. La resistencia a la tracción en estado húmedo y el alargamiento en estado seco y húmedo aumentan según se incrementa la cantidad de B.



Tabla 1

Ejemplo	Macrómero	(B)%		Monómero (A _s)	DS	Resistencia a la tracción	
		* ADIPRENE	HEMA			seco	húmedo
1	L-167:	11.6	88.4	52	4560/41	185/99	
2	L-42:	10.8	89.2	42	5343/39	150/108	
3	L-167:	29	71	22	4760/89	409/113	
4	L-167:	58	42	12	4123/144	1055/150	
5	L-42:	27	73	30	4453/120	258/95	
6	L-42:	54	46	20	3167/246	557/214	
7	---		98.5	45	2320/15	69/83	

* ADIPRENE L-167: MW = 1500

" L-42 : MW = 3000

5 Los ejemplos siguientes indican la utilidad de N-vinilpirrolidona como monómero (A) hidrófilo, así como el empleo de comonómeros hidrófobos para adaptar el contenido de agua de equilibrio.

Ejemplos 8 - 12

10 30 g de un óxido politetrametilénico, saturado en posición final con isocianato, del peso molecular 3000 (ADIPRENE L-42) se disuelven en 40 g de N-vinilpirrolidona y 10 g de 2-hidroxietilmetacrilato; después de 72 horas ha desaparecido todo el isocianato libre. La solución se divide seguidamente en 4 partes iguales y se agregan 5 g de los monómeros
15 siguientes:



Ejemplo 8: N-vinilpirrolidona (NVP)

Ejemplo 9: Acrilato de etilo (EA)

Ejemplo 10: Maleato de dimetilo (DMM)

Ejemplo 11: Acetato de vinilo (VA)

5 Ejemplo 12: Acrilato de etilo (EA)

A todas las cinco mezclas se les agregan, en cada caso, 0,1 g de peroxoato terc.butilico y las soluciones se vierten en un molde de colada para láminas de 1 mm de espesor. Se hace reaccionar a 80°C durante 2 horas, se desmoldea y se mantiene a 100°C durante 15 horas en un vacío de 0,25 mm. Las láminas así preparadas son claras y tenaces y su grado de esponjamiento se determinó como sigue (véase tabla II)

10

Tabla II

Ejemplo	Macrómero (B) % ADIPRENE L-42 + HEMA	Monómero sistema (A)		DS
		% + % (A) NVP + HEMA	% (A) Comonómero	
8	32.4	60 + 7.6	-	101
9	32.4	40 + 7.6	EA: 20	75
10	32.4	40 + 7.6	DMM: 20	78
11	32.4	40 + 7.6	VA: 20	91
12	22.6	29 + 5.4	EA: 43	42

En los dos ejemplos a continuación el macrómero (B) es bis-viniléter (ejemplo 12) y un bis-maleato (ejemplo 14).

15

Ejemplo 13

Según el procedimiento descrito en los ejemplos 8-12, se hacen reaccionar 30 g de óxido politetrametilénico



5 saturado en posición final con isocianato (peso molecular: 3000) y 10 g de 4-hidroxibutilviniléter (HBVE) en 30 g de N-vinilpirrolidona hasta que haya desaparecido todo el isocianato libre. A la mezcla se le agregan entonces 30 g de acrilato de etilo así como 0,4 g de peroctoato de terc.butilo. La mezcla se vierte en moldes de colada de láminas y después de 2 horas a 80°C se desmoldean las láminas reticuladas y se mantienen durante 16 horas en un horno de vacío (0,25 mm Hg) a 100°C. El objeto es una lámina tenaz, clara, cuyo grado de esponjamiento fué determinado (véase tabla III).

Ejemplo 14

15 Según el procedimiento descrito en los ejemplos 8-11, se hacen reaccionar 40 g de óxido politetrametilénico, saturado en posición final, con isocianato (peso molecular: 3000) y 10 g de 3-hidroxipropil-butil-maleato (HPBM) en 50 g de N-vinilpirrolidona hasta haberse eliminado todo el isocianato libre. A la mezcla se le agregan entonces 0,4 g de peroctoato terc.butílico. La mezcla se introduce en moldes de colada de láminas y se expone durante 2 horas a una temperatura de 80°C. La lámina reticulada se retira del molde, y se mantiene durante 16 horas (0,25 mm Hg) a 100°C. El objeto es una hoja clara, tenaz, cuyo grado de esponjamiento fué determinado (véase tabla III).

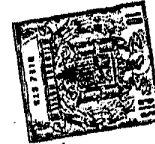


Tabla III

Ejemplo	Macrómero (B) %		Monómero Sistema (A)		DS
	ADIPRENE + L-42	Monómero en posición final	% A _S	% A _J	
13	32.4	HBVE	30 + 7.6	- 30	72
14	43.1	HPBM	50 + ---	6.9 -	89

En los ejemplos siguientes contiene, el agente de reticulación macrómero, poliéster lineal y cadenas de óxido polipropilénico.

5 Ejemplos 15 - 17

Un poliéster saturado en posición final con isocianato (Mutarthane E-410, Mobay Chemical Corp.) del peso molecular 425 se mezcla con 2-hidroxietilmetacrilato (HEMA) en las siguientes proporciones cuantitativas:

- 10 Ejemplo 15: 15 g de poliéster-diisocianato + 85 g de HEMA
 Ejemplo 16: 25 g de poliéster-diisocianato + 75 g de HEMA
 Ejemplo 17: 40 g de poliéster-diisocianato + 60 g de HEMA

15 Las mezclas se dejan reposar durante 72 horas a temperatura ambiente; después de este período de tiempo ha reaccionado todo el isocianato. A cada uno de los preparados se le agregan 0,4 g de peroctoato de terc.butilo y el mismo se vierte en moldes de colada de láminas de 1 mm de espesor. Los objetos se calientan durante dos horas a 80°C, se retiran de los moldes y se exponen durante 16 horas en un horno de vacío (0,25 mm Hg) a una temperatura de 100°C. Las láminas transparentes son tenaces y flexibles; su grado de esponjamiento se

20



aprecia en la tabla IV.

Tabla IV

Ejemplo	% Macrómero (B) Poliéster (E-410) + HEMA	Monómero (A) % HEMA	DS
15	23.4	76.6	30
16	39	61	21
17	62	38	21

Ejemplos 18 - 19

Un macrómero (B) del tipo bis-maleimida, obtenido por reacción de 2 moles de anhídrido de ácido maléico con 1 mol de óxido polipropilénico, saturado en posición final con grupos amino primarios, del peso molecular de unos 2200 (bis-maleimida de óxido polipropilénico) se disuelve en metacrilato 2-hidroxietílico en dos proporciones cuantitativas:

Ejemplo 18: 20 % de bis-maleimida de óxido polipropilénico (80 % HEMA)

Ejemplo 19: 35 % de bis-maleimida de óxido polipropilénico (65 % HEMA).

Se agregan 0,1 % de peroxoato terc.butílico y las soluciones se hacen reaccionar en moldes de colada de láminas a 80°C durante 2 horas; las láminas se retiran y se mantienen en un horno de vacío (0,25 mm Hg) durante 16 horas a 100°C; están entonces tenaces y flexibles; su grado de esponjamiento se fija en la tabla V.



Tabla V

<u>Ejemplo</u>	<u>Macrómero (B)</u> %	<u>Monómero (A)</u> %	<u>DS</u>
	bis-maleimida de óxido polipro	HEMA	
18	20	80	44
19	35	65	33

Ejemplo 20

53,0 g de bis-maleimida de óxido polipropilénico según los ejemplos 18 y 19, se disuelven en 47,0 g de N-vinil pirrolidona; después de agregar 0,4 g de peroctoato de tero.butilo se vierte la mezcla en moldes y se hace reaccionar como descrito en el ejemplo 18. Se obtiene un gel tenaz, ligeramente teñido de marrón, que absorbe un 46,0 % de su peso en agua (DS=46,0).

Ejemplo 21

59,8 g de bis-maleimida de óxido polipropilénico según los ejemplos 18 y 19, se disuelven en 27,1 g de N-vinil pirrolidona y 13,0 g de acrilato de etilo; después de agregar 0,4 g de peroctoato de tero.butilo se llena la mezcla en moldes y se hace reaccionar como descrito en el ejemplo 18. El gel forma una lámina tenaz, muy ligeramente amarillenta que absorbe un 26,5 % de su peso en agua (DS=26,5).

Ejemplo 22

Se repite el ejemplo 21, pero con cantidades de



3,10 g de N-vinilpirrolidona y 26,4 g de acrilato de etilo. El producto obtenido es un gel tenaz, incoloro, que absorbe un 23,0 % de su peso en agua (DS=23,0).

Ejemplo 23

5 Se repite el ejemplo 21, pero con cantidades de 27,1 g de N-vinilpirrolidona y 43,5 g de acrilato de etilo. El gel obtenido es tenaz e incoloro; absorbe un 15,8 % de su peso en agua (DS=15,8).

Ejemplos 24 - 26

10 Se repite el procedimiento según el ejemplo 2, con la excepción de que el óxido politetrametilénico saturado en posición final con isocianato del peso molecular 3000 (ADIPRENE L-42) se emplea en concentraciones de un 15 % para el ejemplo 24, un 25 % para el ejemplo 25 y un 33 % para el ejemplo 26 y un 2,0 % en peso de piribenzamina HCl ^(R), un medicamento con efecto antihistamínico, se disuelve en cada muestra directamente antes de la polimerización.

15

Ejemplo 27

20 Se repite el procedimiento según el ejemplo 7, con la excepción de que directamente antes de la polimerización se disuelve, en la mezcla de monómeros, un 4 % en peso de piribenzamin.HCl.

25 Muestras de láminas de igual espesor, obtenidas según los ejemplos 24 - 27, se extraen a 37^oC durante 16 horas con una solución de HCl/NaCl (pH 2,15). La cantidad de medicamento extraída de cada lámina se determina durante el procedimiento en la solución a 314 nm con el espectrómetro de ultra-



violeta Beckman Acta C III en distintos momentos, midiéndose la amplitud de la punta de absorción característica para la piribenzamina.

5 El tiempo necesario para la extracción de un 50 %
de la piribenzamina asciende a 2 horas, o bien 4 horas, o
bien 6 1/2 horas para las muestras preparadas según los ejem-
plos 24, ó bien 25, o bien 26. Esto representa la capacidad
de adaptación de la velocidad de difusión en los productos
preparados según la presente invención. Como comparación dió
10 una muestra de material del mismo espesor, según el ejemplo
27, una liberación del medicamento del 50 % en menos de una
hora.

Ejemplos 28-29

15 Se repite el procedimiento según el ejemplo 1, con
la excepción de que el óxido politetrametilénico saturado en
posición final con isocianato tiene un peso molecular de 600
(ADIPRENE L-315) y se emplea en concentraciones de un 20 % en
peso para el ejemplo 28, o bien un 40 % en peso para el ejem-
plo 29, disolviéndose un 3,7 % de dexametasona, una estereo-
20 idehormona sintética, en cada preparado directamente antes
de la polimerización.

Ejemplo 30

25 Se repite el procedimiento según el ejemplo 7, con
la excepción de que se disuelve un 3,7 % de dexametasona en
la mezcla de monómeros directamente antes de la polimerización.

Muestras de láminas de espesor aproximadamente igual,
obtenidas según el ejemplo 28 - 30, se extraen en agua a 25°C
durante 240 horas. La cantidad de medicamento extraída de ca-



da lámina se mide durante el procedimiento en distintos tiempos con un espectrofotómetro de ultravioleta según Beckman Acta C III mediante determinación de la amplitud de la punta de absorción característica de la dexametasona en la solución a 242 nm.

Se descubrió que más del 95 % del esteroide disuelto originalmente en una muestra de material según el ejemplo 30, se extrajeron en el transcurso de 140 horas, mientras que durante el mismo tiempo sólo se extrajo un 33 % del medicamento encerrado en la muestra según el ejemplo 28 y sólo un 12 % del esteroide de la muestra según el ejemplo 29, lo que refleja la valiosa utilidad de la cesión durante largo tiempo por el material insoluble en agua, obtenido según la presente invención.

Ejemplo 31

A 150 g de N-vinilpirrolidona se agregan 200 g de óxido politetrametilénico saturado en posición final con isocianato (Mw 3000) y 50 g de metacrilato de 2-hidroxietilo. La solución se agita a 25°C en atmósfera inerte durante una semana. Transcurrido este tiempo se confirma la terminación de la reacción entre diisocianato y HEMA por determinación de la desaparición de la banda NCO en el espectro infrarrojo del producto final. Este se guarda y sirve como producto de partida para el procedimiento de fabricación según los ejemplos 32-44.

Ejemplo 32

20,0 g del producto de partida, según el ejemplo 1, se mezclan con (suficiente) catalizador de peroxoato de terc-butilo (para llevar la concentración final de catalizador a



5 0,4 % en peso). La mezcla se introduce en un molde cerrado para la obtención de una lámina de 1 mm de espesor. El molde se introduce en un horno de aire caliente para completar, a 80°C, la polimerización durante 2 horas. La lámina de polímero se retira del molde y se expone durante 18 horas, a una temperatura de 80°C, a un vacío de 0,1 mm. El producto es una lámina clara, tenaz, cuyo grado de esponjamiento se determina.

Ejemplo 33

10 Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan 1,0 g de HEMA y 4 g de N-vinilpirrolidona.

Ejemplo 34

15 Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan 2,0 g de HEMA y 3,0 g de N-vinilpirrolidona.

Ejemplo 35

20 Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se le agregan al producto de partida 4,0 g de HEMA y 1,0 g de N-VP (según el ejemplo 32).

Ejemplo 36

25 Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido se agregan 5,0 g de HEMA.

Ejemplo 37

Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la

excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan 3,0 g de N-VP y 27,0 g de HEMA.

Ejemplo 38

5 Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan 24,0 g de HEMA y 6,0 g de N-VP.

Ejemplo 39

10 Se repite el procedimiento según el ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan, en cada caso, 15,0 g de HEMA y de N-VP.

Ejemplo 40

Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se mezcla con 5,0 g de N-VP y 25,0 g de HEMA.

15 Ejemplo 41

Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan 3,53 g de acrilato de etilo.

Ejemplo 42

20 Se repite el procedimiento según el ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición del peróxido, se agregan 6,67 g de acrilato de etilo.

Ejemplo 43

Se repite el procedimiento según el ejemplo 32, con



la excepción de que, antes de la adición de peróxido, se mezcla con 10,8 g de acrilato de etilo.

Ejemplo 44

5 Se repite el procedimiento del ejemplo 32, con la excepción de que, antes de la adición de peróxido, se agregan 20,0 g de acrilato de etilo.

La composición y el grado de esponjamiento de los geles según los ejemplos 32 - 44 se han resumido en la tabla VI.

Tabla VI

Ejemplo	Macrómero (B) % ADIPRENE L-42 + HEMA	Monómero (A) %		Grado de esponjamiento
		A _S NVP +	A ₁ HEMA EA	
7	-	-	98,5	52
32	54	37,5	8,5	26
33	43,2	46	11,8	71
34	43,2	42	14,8	60
35	43,2	34	22,8	50
36	43,2	30	26,8	41
37	21,6	69	9,4	173
38	21,6	63	15,4	153
39	21,6	45	33,4	93
40	21,6	25	53,4	55
41	39,1	31,9	7,2	82
42	34,5	28,1	6,4	71
43	22,4	24,4	5,5	56
44	23	18,8	4,2	28



Ejemplo 45

El producto polímero según el ejemplo 5 se corta en discos de 2,5 mm de diámetro y 1,0 mm de espesor. 5,8 g de estos discos se suspenden durante 48 horas a temperatura ambiente, bajo agitación, en una solución de un 30 % en peso de piribenzamina HCl en agua. El peso final de los discos esponjados es de 9,6 g. Se lavan con agua destilada y secan en vacío (0,1 mm Hg) a 60°C hasta obtener peso constante, que asciende a 6,85 g, lo que corresponde a un contenido en piribenzamina HCl de 15,3 % en el polímero.

La muestra cede en un jugo gástrico artificial a 37°C, en el plazo de 2 horas, un 50 % de su contenido de medicamento y un 85 % en 9 horas.

Ejemplo 46

A. Obtención de la sustancia básica macrómera:

2000 partes (1 mol) de óxido politetrametilénico, del peso molecular 2000 (Polymeg 2000), se funden; se vierten en un matraz de tres cuellos de 5 l de capacidad y se calienta durante una hora bajo vacío a 80°C para retirar la humedad aún existente. El vacío se elimina mediante introducción de gas de nitrógeno seco y el contenido del matraz se enfría a 40°C. Se agregan 444,6 partes (2 moles) de diisocianato de isoforona y 1 g de trietilamina, aumentándose la temperatura a 80°C. Después de haber bajado el contenido de isocianato después de 5 horas a aproximadamente un 3,5 % (la determinación se efectuó por titración), se enfría la mezcla de reacción a 40°C y, a continuación, se mezcla con 1630 partes de HEMA (metacrilato de 2-hidroxietilo) y 0,24 g de dilaurato de estaño dibutílico (DBTL). La mezcla de reacción se deja enfriar, bajo agitación, en una atmósfera de nitrógeno hasta



desaparecer totalmente el isocianato residual (IR) a temperatura ambiente.

B. Obtención de polímero hidrófilo reticulado:

5 El compuesto de partida macrómero obtenido según A) se emplea para obtener mezclas de monómero-macrómero de la siguiente composición mediante adición de bien más HEMA o NVP:

Ejemplo 46	Composición		
	Macrómero (%)	HEMA (%)	NVP (%)
a	68	32	-
b	45	55	-
c	34	66	-
d	11	89	-
e	22	53	25
f	22	33	45
g	22	15	63

10 A cada una de las mezclas de monómero-macrómero obtenidas, se agregan 0,2 partes de peroxoato de terc.butilo, se disuelve y las soluciones obtenidas se inyectan en moldes (30 cm x 30 cm) de vidrio que están revestidos de láminas de poliéster Mylar[®], empleando bandas de silicona de 1,6 mm de ancho como separadores. La polimerización se realiza en un
15 horno de aire caliente calentando durante 3 horas a 80°C y durante una hora a 100°C. Se sacan los moldes de colada, se enfría a temperatura ambiente y las láminas de hidrogel obtenidas se caracterizan a continuación.

20 El grado de esponjamiento, resistencia a la tracción (en húmedo y seco) y el alargamiento (en húmedo y seco) del hidrogel obtenido según a) - g), se indica en la tabla a



continuación:

Ejemplo 46	Grado de espon- jamiento %	Resistencia a la tracción		Alargamiento en %	
		húmedo	seco	seco	húmedo
a	10	2720	1140	170	210
b	20	3460	490	130	160
c	27	4290	340	110	145
d	47	5910	120	50	120
e	61	5950	110	58	73
f	96	6620	85	67	60
g	138	7100	24	40	20

Ejemplo 47

5 125,0 g (0,13 moles) de polioxipropileno, MW 995,
 se vierten en un matraz de tres cuellos de 500 cc de capaci-
 dad y se seca durante una hora a 80°C/2 mm Hg. El vacío se eli-
 mina mediante introducción de gas de nitrógeno seco y el con-
 tenido del matraz se enfría a 40°C. Se agregan 55,9 g (0,25
 moles) de diisocianato de isoforona y 127 mg de trietilamina,
 10 con lo que la temperatura se aumenta a 80°C. Después de una
 duración de la reacción de 18 horas asciende el contenido en
 isocianato a un 5,8 % (valor teórico = 5,84 % de isocianato).
 La mezcla de reacción se enfría a 40°C. 172,8 g (1,3 moles)
 de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) se agregan a 115,2 g
 15 de la mezcla de reacción arriba obtenida y se mezcla con 9,6
 mg de dilaurato de estaño dibutilico (dibutilbis-(lauroiloxi)-
 estaño). La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura
 de 40°C hasta desaparecer totalmente el isocianato residual.



Ejemplo 48

150,0 g (0,074 moles) de polioxipropileno, MW 2015, se vierten en un matraz de tres cuellos de 500 cc de capacidad y, a 80°C/2 mm Hg, se seca durante una hora. El vacío se
5 elimina por introducción de gas de nitrógeno seco y el contenido del matraz se enfría a 40°C. Se agregan 33,1 g (0,15 moles) de diisocianato de isoforona y 83 mg de 1,4-diazabicyclo
[2,2,2]octano (Dabco, 1 mol %) aumentándose la temperatura de reacción a 80°C. Después de una duración de la reacción de 16
10 horas asciende el contenido en isocianato a un 3,44 % (valor teórico = 3,42 % de isocianato). La mezcla de reacción se enfría a 40°C. 179,3 g (1,4 moles) de metacrilato de 2-hidroxietil
lo (HEMA) se agregan a 119,5 g de la mezcla de reacción arriba obtenida y se mezcla con 190 mg de dilaurato de estaño di-
15 butílico. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 40°C hasta desaparecer totalmente el isocianato residual.

Ejemplo 49

143,9 g (0,50 moles) de polioxipropileno, MW 2878, se vierten en un matraz de tres cuellos de 500 cc de capacidad y se seca a 80°C/2 mm Hg durante una hora. El vacío se
20 elimina mediante introducción de gas de nitrógeno seco y el contenido del matraz se enfría a 40°C. Se agregan 22,2 g (0,10 moles) de diisocianato de isoforona y 56 mg de 1,4-diaza
25 bicyclo[2,2,2]octano (Dabco, 1 mol %) aumentándose la temperatura de reacción a 80°C. Después de una duración de la reacción de 12 horas asciende el contenido en isocianato a un
2,44 % (valor teórico = 2,53 % de isocianato). La mezcla de reacción se enfría a 40°C. A 205,3 g de la mezcla de reacción
30 arriba obtenida se agregan 308,0 g (2,37 moles) de metacri-



to de 2-hidroxietilo (HEMA) y se mezcla con 17 mg de dilaurato de estaño dibutílico (dibutilbis-(lauroiloxi)-estaño). La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 40°C hasta desaparecer totalmente el isocianato residual.

5 Ejemplo 50

145,9 g (0,074 moles) de un poliésterdiol fundido, MW 1965, se introducen en un matraz de tres cuellos de 500 cc de capacidad y se seca a 80°C/2 mm Hg durante una hora. El vacío se elimina mediante introducción de gas de nitrógeno seco y el contenido se enfría a 40°C. Se agregan 33,0 g (0,15 moles) de diisocianato de isoforona y 83 mg de 1,4-diazabícclo [2,2,2]octano (Dabco) y la temperatura se aumenta a 80°C.

Después de una reacción durante 7 horas asciende el contenido de isocianato a un 3,48 % (valor teórico = 3,49 % de isocianato). La mezcla de reacción se enfría a 40°C. 222,0 g (1,7 moles) de metacrilato de 2-hidroxietilo (HEMA) se agregan a 148,0 g de la mezcla de reacción arriba obtenida y se mezcla con 12 mg de dilaurato de estaño dibutílico. La mezcla de reacción se mantiene a una temperatura de 40°C hasta desaparecer totalmente el isocianato residual.

20 Ejemplo 51

A 50,0 g de las mezclas de reacción (compuestos) obtenidos en los ejemplos 47-50 se agregan 0,1 g de peroctoato de terc.butilo y se disuelve bajo agitación. La mezcla así formada se desgasifica a temperatura ambiente en un vacío de un 1 mm Hg hasta que no se observen más burbujas ascendentes y, entonces, se vierte en un molde de vidrio, que está revestido con lámina de poliéster Mylar y que se ha hermetizado con una banda de silicona de 1 mm de ancho. Los moldes se calientan en un horno de aire caliente durante 3 horas a 80°C y,



después, aún durante una hora a 100°C. Las láminas obtenidas se extraen de los moldes enfriados y se cortan en muestras para los análisis y comprobación física.

5 El grado de esponjamiento (DS) y la resistencia a la tracción para los hidrogeles obtenidos según los ejemplos 47-50, se indican en la tabla a continuación:

Ejemplo	Grado de esponjamiento %	Resistencia a la tracción		Alargamiento en %	
		seco	húmedo	seco	húmedo
47	20	3980	433	89	111
48	22	3750	280	112	180
49	29	3600	250	113	126
50	19	4600	656	131	191

Ejemplo 52

10 La mezcla de reacción obtenida según el ejemplo 46 d) se polimeriza a láminas de un espesor de 0,5-1,5 mm. Las láminas se lavan en agua corriente a una temperatura de 40°C durante 3 días. De estas láminas se cortan, en estado húmedo, tabletas de distintos diámetros. Después de secar a 80°C en vacío se obtienen tabletas de 1,2-4,0 mm de diámetro.

15 Ejemplo 53

20 La mezcla de reacción obtenida según el ejemplo 46 c) se polimeriza en forma análoga al ejemplo 52 y la lámina obtenida se moltura en una máquina desmenuzadora a partículas de múltiples superficies de distintos diámetros promedios. Estas partículas se lavan, entonces, en agua corriente durante 3 días a 40°C, se secan y las partículas se clasifican a base



de los distintos tamaños de partícula con ayuda de un juego de tamices standard con aberturas entre 0,18 y 2,4 mm. Todas las partículas que tienen un diámetro inferior a 0,18 mm se desechan.

5 Ejemplo 54

De las tabletas obtenidas según el ejemplo 52 se selecciona una y se deja esponjar en una solución acuosa al 40 % de hidrocloreuro de tripelenamina (2-(bencil(2-dimetilamino-
10 etil)-amino)-piridina) durante un período de 48 horas. Después, se enjuaga la tableta en agua y se seca hasta obtener un peso constante. El aumento en peso de la tableta indica que se han recogido 30,7 % de hidrocloreuro de tripelenamina como último componente. El espesor de este ejemplar aumentó a 1,9 mm. La tableta, que contiene 37,2 mg. de hidrocloreuro de
15 tripelenamina, se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de medicamento liberada se mide espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación se efectúa en un 25 % del contenido total del medicamento en el plazo de
20 media hora, un 50 % después de 2,2 horas, un 75 % después de 5,5 horas y un 90 % después de 10,5 horas.

Ejemplo 55

Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un diámetro medio de 1,4 mm, se dejan esponjar en una solución acuosa al 40 % de hidrocloreuro de tripelenamina durante un
25 período de 48 horas. Después se enjuaga la tableta en agua y se seca hasta lograr un peso constante. El aumento en peso de las partículas indica que como último componente se ha recogido un 17,5 % de hidrocloreuro de tripelenamina. La cantidad de



5 las partículas, que corresponde a 30 mg del componente activo se pesa en cápsulas que se disuelven rápidamente y se agregan a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de medicamento liberada se mide espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación se efectúa en un 25 % del contenido de medicamento total después de 0,17 horas, 50 % después de 0,81 horas, 75 % después de 2,9 horas y 90 % después de 7,8 horas.

10 Ejemplo 56

15 Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un diámetro medio de 1,7 mm, se dejan esponjar en una solución al 22 % de hidrocloreto de fenofenmina durante un período de 48 horas. Como sistema disolvente se emplea una mezcla de etanol-agua (3:1). Después de secar se aprecia por el aumento en peso que la recepción de medicamento asciende en total a un 18 % de hidrocloreto de fenofenmina. La cantidad de las partículas, que corresponde a 50 mg del componente activo, se introduce en una cápsula de rápida disolución y se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad del medicamento liberada se mide espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % del contenido de medicamento total después de 0,75 horas, 50 % después de 2,25 horas, 75 % después de 5 horas y 90 % después de 9 horas.

25 Ejemplo 57

30 Se selecciona una tableta de las tabletas obtenidas según el ejemplo 52 y se deja esponjar durante 72 horas en una solución acuosa al 30 % de hidrocloreto de imipramina. Después de secar se aprecia que la tableta ha alcanzado un es



pesor de 0,75 mm y el aumento en peso indica que se ha desarrollado una recepción de medicamento total de un 33,6 % de hidrocóloruro de imipramina. La tableta, que contiene 50 mg de hidrocóloruro de imipramina, se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial de una temperatura de 37°C. La cantidad del medicamento liberada se determina espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % del contenido de medicamento total después de una hora, 50 % después de 2,5 horas, 75 % después de 5 horas y 90 % después de 8,75 horas.

Ejemplo 58

Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un diámetro medio de 0,425 mm, se dejan esponjar en una solución al 50 % de sulfipirazona en cloroformo durante un período de 48 horas. Estas partículas se lavan con agua corriente y se secan hasta obtener un peso constante. El aumento en peso de las partículas de polímero indica que como último componente se recibieron 10,3 % de sulfipirazona. La cantidad de las partículas, que corresponde a 11,7 mg del componente activo, se introduce en una cápsula de rápida disolución y se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de sulfipirazona liberada se determina espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % del contenido total del medicamento después de 0,21 horas, 50 % después de 1,20 horas, 75 % después de 4,94 horas y de 90 % después de 10,20 horas.

Ejemplo 59

Se selecciona una tableta de las tabletas obtenidas según el ejemplo 52 y se deja esponjar en una solución acuosa



5 al 21 % de hidralazina. La solución de hidralazina se prepara
disolviendo 10 g de hidrocioruro de hidralazina en lejía sódica
ca. 2-n hasta disolver totalmente alcanzándose un pH de 8. La
absorción de la tableta se continúa durante 72 horas. Después
10 del secado indica el aumento en peso que como último componen
te se han recibido 10,7 % de hidralazina. La tableta, que
contiene 11 mg de hidralazina, se introduce en una cantidad
de un litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de
37^oC. La cantidad de hidralazina liberada se determina espec-
tralfotométricamente como función del tiempo. El desarrollo
de la liberación es de un 25 % del contenido total del medica-
mento después de 0,53 horas, 50 % después de 3,33 horas, 75 %
después de 7,87 horas y de 90 % después de 13,3 horas.

Ejemplo 60

15 Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un
diámetro medio de 1,4 mm, se dejan esponjar en una solución
acuosa al 21 % de hidralazina. La solución de hidralazina se
obtiene como descrito en el ejemplo 59. La absorción de la ta-
bleta se continúa durante 72. Después de secar indica el aumen-
20 to en peso que como último componente se han recogido 4,2 %
de hidralazina. Se introduce entonces la cantidad de partícu-
las, que corresponde a 20 mg de la sustancia activa, en una
cápsula de rápida disolución y se introduce en una cantidad
de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de
25 37^oC. La cantidad de hidralazina liberada se determina espec-
tralfotométricamente como función del tiempo. El desarrollo
de la liberación es de un 25 % del contenido total del medi-
camento después de 0,2 horas, 50 % después de 0,86 horas,
75 % después de 2,50 horas y 90 % después de 4,94 horas.



Ejemplo 61

5 Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un diámetro medio de 0,7 mm, se dejan esponjar en una solución al 22 % de hidrocioruro de maprotilina. La solución se prepara disolviendo 10 g de hidrocioruro de maprotilina en 45 g de una mezcla de metanol/cloroformo (33:67). La absorción se continúa durante 48 horas. Después de enjuagar en agua y secar durante la noche, indica el aumento en peso que como último componente se han recogido un 12,8 % de hidrocioruro de maprotilina. Se introduce entonces la cantidad de partículas, que corresponde a 90 mg de la sustancia activa, en una cápsula de rápida disolución y se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de hidrocioruro de maprotilina liberada se determina espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % de la dosis total en 0,67 horas, 50 % en 3,67 horas, 75 % en 13,4 horas y 90 % en 23,4 horas.

Ejemplo 62

20 Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un diámetro medio de 1,7 mm, se dejan esponjar durante 48 horas en una solución al 26 % de hidrocioruro de metilfenidato. Como sistema disolvente se emplea una mezcla de metanol/agua (27:73). Después de enjuagar en agua y secar durante la noche indica el aumento de peso que como último compuesto se han recogido 26,7 % de hidrocioruro de metilfenidato. Se introduce entonces la cantidad de partículas, que corresponde a 270 mg de sustancia activa, en una cápsula de rápida disolución y se agrega a una cantidad de 0,5 l de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de hidrocioruro de metilfenidato liberada se determina espectrofotométricamente



como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % de la dosis total en 0,67 horas, 50 % en 3,0 horas, 75 % en 7,8 horas y 90 % en 14,2 horas.

Ejemplo 63

5 15 g de la mezcla de monómero-macrómero descrita en el ejemplo 46 c, se mezclan como indicado a continuación más abajo con los compuestos mencionados. A esta mezcla se agregan 0,08 g de peroctoato de terc.butilo y la solución o dispersión obtenida se desgasifica y se inyecta en moldes de vidrio (30 x 30 cm) revestidos de lámina de poliéster Mylar, que tienen 1,4 mm de espesor y están hermetizados con banda de silicona. La polimerización se efectúa en un horno de aire caliente calentando durante 3 horas a 80°C y durante una hora a 100°C. Después de enfriar se extraen las láminas de muestra
10
15 y se emplean para mediciones de difusión.

Sustancias activas

Ejemplo	Clave	Cantidad en g	Aspecto del producto
63			
a	A	15	capa transparente, amarilla, flexible
b	B	15	capa transparente, blanca, flexible
c	C	15	lámina turbia, amarilla, dura
d	D	15	capa transparente, color marfil, flexible
e	E	10	lámina transparente, blanca, dura
f	F	3,8	lámina turbia, casi blanca, dura
g	G	3,8	lámina semitransparente, amarilla, dura
h	H	5,0	lámina turbia, blanca, dura
i	I	15	capa transparente, amarilla, dura



Explicación de la clave:

- A etil-4,4'-diclorobencilato (Miticida, Acaricida)
- B O- $\sqrt{5}$ -cloro-1-(1-metiletil)-1H-1,2,4-triazol-3-il/O,O-dietil-fósforotioato (Insecticida)
- 5 C 2,6-dimetil-N- β -metoxietil-cloroacetanilida (Herbicida)
- D N'-(4-cloro-o-tolil)-N,N-dimetilformamida (Insecticida)
- E O,O-dimetil-fosforoditioato S-éster con 4-(mercaptometil)-2-metoxi- Δ^2 -1,3,4-tiadiazolin-5-ona (Insecticida)
- 10 F 2- $\sqrt{4}$ -cloro-6-(ciclopropilamino)-1,3,5-triazin-2-il-amino/2-metilpropanitrilo (Herbicida)
- G S- $\sqrt{6}$ -cloro-2-oxoxazolo(4,5-b)piridin-3(2H)-il/etil)O,O-dimetil-fosforotioato (Insecticida)
- H 2-(terc. butilamino)-4-(etilamino)-6-(metiltio)-s-triazina (Herbicida)
- 15 I O,O-dietil-O-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil)fosforotioato (Insecticida, Nematocida).

Ejemplo 64

15 g de la mezcla de monómero-macrómero, descrita en el ejemplo 46 f, se mezclan con los compuestos indicados más abajo. A esta mezcla se agregan 0,08 g de peroxoato terc. butílico y la solución obtenida se desgasifica y se inyecta en moldes de vidrio (30 x 30 cm) revestidos de lámina de poliéster Mylar, que tienen 1,4 mm de espesor y están hermetizados con banda de silicona. La polimerización se efectúa en un horno de aire caliente calentando durante 3 horas a 80°C y durante una hora a 100°C. Después de enfriar los moldes se extraen las muestras y se emplean para mediciones de difusión.



Sustancia activa			
Ejemplo	Clavé	Cantidad en g	Aspecto del producto
64			
a	K	10	láminas turbias, blancas, duras
b	L	1,7	láminas transparentes, amarillas, dilatables
c	M	3,8	láminas blancas, turbias, duras

Explicación de la clave:

K dihidrato de tetraacetato etilendiamínico de cinc disódico (preparado de cinc)

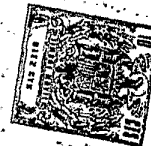
5 L 3-metil-5-metilsulfonil-1,2,4-tiadiazol (Fungicida)

M 2-cloro-4,6-bis(etilamino)-s-triazina (Herbicida).

Ejemplo 65

10 9,89 g del polímero hidrófilo, obtenido como descrito en el ejemplo 46 b, se sumergen en 20 g de N-(ciclopropilmetil)- α,α,α -trifluor-2,6-dinitro-N-propil-p-toluidina (un herbicida) durante 5 días. Después se retira el polímero, se lava con metanol, se seca al aire y se pesa. El polímero seco pesa 11,22 g, lo que corresponde en su composición a un polímero que contiene un 11,8 % de sustancia activa.

15 En forma análoga se sumerge el polímero descrito en el ejemplo 46 e en una solución al 5 % de di- \sqrt{o} -hidroxifenilacetato/etilendiamínico de hierro sódico (un preparado férrico) en metanol. El polímero seco contiene un 15 % de sustancia activa.



Ejemplo 66

Las mediciones de difusión se efectúan a una temperatura de 25°C en un agua tamponada con citrato sódico secundario (pH = 5) sumergiendo una muestra del sistema de cesión, como indicado en la tabla, en 1 litro de la solución tampón agitada. Cantidades medidas se extraen periódicamente y se determina espectrofotométricamente la proporción de la sustancia activa total que se ha liberado del polímero.

Ejemplo 63	Número de horas necesarias para la liberación de un			
	25 %	50 %	75 %	90 %
a	60			
b	3,0	7,5	18,0	30,0
e	4,2	16,5	50,0	170,0
h	9,0	35,0	120,0	300
i	12,0	48,0	72	72

Ejemplo 67

El componente obtenido según el ejemplo 63 d) se desmenuza a tamaños de partícula de 0,18 a 0,25 mm y se llena en un cilindro a través del cual se pasa aire en una cantidad de 20 l por minuto y a una temperatura de 40°C. La disminución del peso se determina gravimétricamente y de ello la proporción de la sustancia activa evaporada. El desarrollo de la liberación es de un 25 % después de 48 horas, 50 % después de 300 horas, 75 % después de 1050 horas y 90 % después de 2000 horas.

Ejemplo 68

Aromatizantes de compuestos conocidos se incluyen



en polímeros de hidrogel, obtenidos según el procedimiento 46 c), efectuando la polimerización en presencia de las siguientes mezclas.

Fórmulas	Aromatizantes					
	Lila	Rosa	Muguete	Jazmín	Violeta	Clavel
Alcohol feniletílico	30	35	15	5	20	25
Hidroxicitronelal	30	--	45	6	5	5
Geraniol	2	48	20	2	4	5
Adehído amilcinamónico	4	2	5	45	1	1
Acetato de bencilo	5	4	5	40	10	3
Ionon	3	4	5	--	60	4
Eugenol	1	2	--	--	--	55
Terpineol	25	5	5	2	--	2

5

Todos los aromatizantes dieron láminas de polímero claras, transparentes (translúcidas), que ceden los aromatizantes durante un largo período de tiempo.

Ejemplo 69

10

Se repite el modo de trabajo como descrito en el ejemplo 47 pero, en lugar de metacrilato de hidroxietilo, se emplea una cantidad equivalente de metacrilato de 3-hidroxipropilo para la obtención de la mezcla de macrómero-monómero. La polimerización se efectúa como descrito en el ejemplo 51. La lámina obtenida es resistente a la rotura, flexible y transparente y absorbe un 15 % de agua (grado de esponjamiento = 15).

15



Ejemplo 70

Las partículas, que según el ejemplo 53 tienen un diámetro medio de 0,6 mm, se dejan esponjar en una solución al 20 % de hidrocioruro de clomipramina. La solución se prepara disolviendo 10 g de hidrocioruro de clomipramina en 40,0 cc de agua. La absorción se continúa durante 72 horas. Después de enjuagar con agua y secar indica el aumento en peso que como último compuesto se recogieron 10,6 % de hidrocioruro de clomipramina. Se introduce entonces la cantidad de partículas, que corresponde a 45 mg de sustancia activa, en una cápsula de rápida disolución y se introduce en una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial. La cantidad de clomipramina liberada se determina espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % de la dosis total en 0,5 horas, 50 % en 2,2 horas, 75 % en 5,9 horas y 90 % en 11,0 horas.

Ejemplo 71

Se repite el modo de trabajo como descrito en el ejemplo 46 f) con excepción de que el espesor de capa de la lámina obtenida es de 1,15 mm. La lámina se enjuaga en agua corriente durante 3 días y después de secar se recortan tabletas con un diámetro de 1,27 mm.

Ejemplo 72

Se selecciona una tableta obtenida según el ejemplo 71 y se deja esponjar en una solución acuosa al 20 % de hidrocioruro de imipramina durante 48 horas. Después de secar se aprecia que la tableta ha alcanzado ahora un espesor de 1,44 mm. El aumento en peso indica que la recepción total de sustancia activa es de un 22,6 % de hidrocioruro de imipramina.



5 La tableta, que contiene 46,3 mg de hidrocioruro de imipramina, se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de hidrocioruro de imipramina liberada se determina espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es de un 25 % de la dosis total en 1,8 horas, 50 % en 3,72 horas, 75 % en 9,40 horas y 90 % en 17,3 horas.

Ejemplo 73

10 Se selecciona una tableta preparada según el ejemplo 71 y se deja esponjar en una solución acuosa al 20 % de hidrocioruro de clomipramina durante 48 horas. Después de secar se aprecia que la tableta tiene ahora un espesor de 1,38 mm. El aumento en peso indica que la recepción total en sustancia activa es de un 19,5 % de hidrocioruro de clomipramina.
15 La tableta, que contiene 37,3 mg de sustancia activa, se agrega a una cantidad de 1 litro de jugo gástrico artificial a una temperatura de 37°C. La cantidad de hidrocioruro de clomipramina liberada se determina espectrofotométricamente como función del tiempo. El desarrollo de la liberación es
20 de un 25 % de la dosis total en 1,33 horas, 50 % en 4,03 horas, 75 % en 10,2 horas y 90 % en 18,7 horas.

N O T A .-

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en
30 EE.UU de A, bajo el número 483.743, de fecha de 27 de junio de 1.974, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que con-



ceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN GEL HIDROFILO HIDROINSOLUBLE; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la obtención de un gel hidrófilo hidrosoluble, caracterizado porque

A) aproximadamente un 30 % hasta aproximadamente un 90 % de a) un polímero hidrófilo de monómeros mono-olefínicos hidrosolubles, iguales o diferentes, o

b) un copolímero del mencionado monómero hidrosoluble con un 1 % a 70 % de monómeros mono-olefínicos, hidrosolubles, iguales o diferentes, se copolimeriza con

B) aproximadamente un 10 % hasta aproximadamente un 70 % de un macrómero hidrófobo diolefínico en posición final con un peso molecular de, aproximadamente, 400 hasta aproximadamente 3000.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la copolimerización de un monómero A) hidrosoluble con un macrómero B) hidrófobo se efectúa en presencia o bajo ausencia de disolventes.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la copolimerización de un monómero A) hidrosoluble con un macrómero B) hidrófobo se efectúa en presencia de un catalizador o sistema formador de radicales libres a una temperatura en la zona de unos 40°C a 150°C.

4.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque la copolimerización de un monómero A) hidrosoluble con un macrómero B) hidrófobo se efectúa en presencia de aproximadamente un 0,02 % a 1,0 % (en peso) de un



catalizador adecuado, formador de radicales libres, a una temperatura de 50-100°C.

5.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-4, caracterizado porque como catalizadores formadores de radicales libres se emplean catalizadores cededores de restos peroxi o alquilo.

10 6.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque como catalizadores formadores de radicales libres se emplean diisopropil-perdicarbonato, terc.butilperoxoato, peróxido benzóilico, peróxido decanoílico, peróxido lauroílico, peróxido de ácido succínico, peróxido metil-etilcetónico, acetato de peróxido terc.butílico o azoisobutiro nitrilo.

15 7.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-5, caracterizado porque para la copolimerización, como catalizadores formadores de radicales libres, se emplean compuestos peroxi hidrosolubles.

20 8.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-5 y 7, caracterizado porque como compuestos peroxi hidrosolubles se emplean sodio, potasio o persulfato amónico.

9.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-3, caracterizado porque como sistemas cededores de radicales libres se emplean rayos gamma, haces de rayos electrónicos o irradiación ultravioleta.

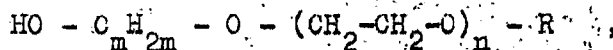
25 10.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-9, caracterizado porque como monómero A) hidrosoluble se emplea
a) ácido acrílico o ácido metacrílico, o bien ésteres hidrosolubles, amidas o imidas del mismo,
b) sales mono-olefínicas del mismo o
30 c) polímeros de un monómero mono-olefínico, monocíclico-azaci



clico.

11.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque como monómero hidrosoluble se emplea ácido acrílico o ácido metacrílico, éster hidroxialquílico o éster dialquilaminoalquílico del mismo con 2-4 átomos de carbono en el resto alquilo.

12.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-10, caracterizado porque como monómero hidrosoluble se emplea éster del ácido acrílico o ácido metacrílico, que se deriva de un alcohol de fórmula



donde R significa hidrógeno o metilo, m representa un número entero de 2-5 y n un número de 1-20.

13.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-12, caracterizado porque como monómeros hidrosolubles se emplean amidas o imidas del ácido acrílico o metacrílico, donde el N-sustituyente significa hidroxialquilo, oxaalquilo o dialquilaminoalquilo con 2-4 átomos de carbono en el resto alquilo.

14.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-13, caracterizado porque como monómeros hidrosolubles se emplean ácido acrílico, ácido metacrílico, 2-hidroxietil-6-2-6-3-hidroxipropilacrilato o -metacrilato, N-vinilpirrolidona o terc.amino-metacrilamida.

15.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-14, caracterizado porque como monómeros hidrosolubles se emplea 2-hidroxietilmetacrilato.

16.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-14,



molecular de aproximadamente 200 hasta aproximadamente 8000, que contienen restos hidrocarburo enlazados a través de éter, éster, amidas, uretanos o úrea, R_2 significa hidrógeno, metilo o $-CH_2-COOR_4$, donde R_4 significa hidrógeno o alquilo con hasta 10 átomos de carbono, R_3 significa hidrógeno o $COOR_4$, bajo la condición de que, como mínimo, uno de los restos R_2 y R_3 signifique hidrógeno, X significa oxo, $-COO-$ o $-CONR_5$, donde R_5 significa hidrógeno o alquilo con hasta 5 átomos de carbono e Y es un enlace directo o el resto $-R_6-Z_1-CO-NH-R_7-NH-CO-Z_2-$, donde R_6 está enlazado con X y significa restos alquilo ramificados o lineales con hasta 7 átomos de carbono, Z_1 y Z_2 significan oxo o NR_5 y R_7 es el resto divalente de un diisocianato alifático o aromático, bajo la condición de que, en caso de que X sea oxo, Y ha de ser distinto al enlace directo y R_2 y R_3 significan hidrógeno.

22.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-9 y 21, caracterizado porque como macrómeros hidrófobos se emplean compuestos donde R_1 significa una cadena de óxido polipropilénico u óxido politetrametilénico con un peso molecular de aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 4000.

23.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-9 y 21, caracterizado porque como macrómeros hidrófobos se emplean compuestos donde R_1 significa una cadena obtenida por co-condensación de un ácido dicarboxílico alifático o carboxílico, aromático, o de un diisocianato con un diol alifático o diamina.

24.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-9, 21-23, caracterizado porque como macrómero se emplea un glicol de óxido politetrametilénico con un peso molecular de aproximadamente 1000 hasta aproximadamente 4000, saturado en la posición final con tolueno-diisocianato y con 2 moles de



un hidroxialquilacrilato o -metacrilato con 2-4 átomos de carbono en el resto alquilo.

5

25.- Procedimiento según las reivindicaciones 1-9, 21-24, caracterizado porque como macrómero se emplea un glicol de óxido politetrametilénico con un peso molecular de aproximadamente 1500 hasta aproximadamente 3000, saturado en la posición final con 2,4-toluenodisocianato y reaccionado con aproximadamente 2 moles de metacrilato de 2-hidroxietilo.

10

26.- Procedimiento para la obtención de un gel hidrófilo hidróinsoluble, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 63 hojas escritas a máquina por una sola cara.

25 JUN. 1975

Madrid,

CIBA-GEIGY A.G.

J. GOMEZ ACEBO Y MODEY
p. p. Firmado: L. Gola-Fernández