

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria a junta.

18 ES

11

21

22

NUMERO	478.446
FECHA DE PRESENTACION	8 MAR. 1979

10 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES: 31 NUMERO 27109/78 51239/78 105306/78 106097/78			32 FECHA 9 Marzo 1978 28 Abril 1978 29 Agosto 1978 30 Agosto 1978			33 PAIS Japon " " " " " "		
47 FECHA DE PUBLICIDAD		51 CLASIFICACION INTERNACIONAL C08F 2/44 // A61K 9/52			62 PATENTE QUE ES DIVISIONARIA - - -			
64 TITULO DE LA INVENCION "Procedimiento de preparar composiciones poliméricas"								
71 SOLICITANTE (S) JAPAN ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE, NIPPON KAYAKU CO., LTD. y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.								
DOMICILIO DEL SOLICITANTE 1-13, Shinbashi 1-chome, Minato-ku; 2-1 Marumouchi 1-chome, Chiyoda-ku y 2-9 Kanda Tsukasa-cho, Chiyoda-ku, respectivamente, Tokyo, Japon								
72 INVENTOR (ES) Isao Kaetsu, Minoru Kumakura y Masaru Yoshida								
73 TITULAR (ES)								
74 REPRESENTANTE M. Curell Sufiol								

N-1-10-9  
EX-JA-II

P A T E N T E   D E   I N V E N C I O N

por VEINTE años

- solicitada en España a favor de JAPAN ATOMIC ENERGY RESEARCH INSTITUTE, NIPPON KAYAKU CO., LTD. y OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD., todas de nacionalidad japonesa, domiciliadas en
5. 1-13, Shinbashi 1-chome, Minato-ku; 2-1 Marunouchi 1-chome, Chiyoda-ku y 2-9, Kanda Tsukasa-cho, Chiyoda-ku, respectivamente, Tokyo, Japón, por "Procedimiento de preparar composiciones poliméricas", con prioridad de las solicitudes japonesas 27109/78, 51239/78, 105306/78 y 106097/78 de fechas 9
10. Marzo 1978, 28 Abril 1978, 29 Agosto 1978 y 30 Agosto 1978, respectivamente. - - - - -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Antecedentes de la invención

15. La presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición polimérica que contiene una sustancia fisiológicamente activa. Más particularmente, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición polimérica que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que tiene la propiedad o realiza la función de liberar la sustancia activa a una velocidad o régimen controlados. - - - - -
- 20.

Según un aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición polimérica que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que tiene la propiedad o realiza la función de eluir la sustancia activa a una velocidad o régimen controlados por el pH.

5.

Según otro aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para preparar una composición polimérica que comprende una matriz polimérica esférica de un tamaño de 50 a 5.000  $\mu$ , que contiene una sustancia fisiológicamente activa y que realiza la función de liberar la sustancia activa a una velocidad o régimen controlados. - - - - -

10.

En varios campos, incluyendo la ciencia médica, la agricultura y la ingeniería, se han utilizado ampliamente varios compuestos que tienen actividades fisiológicas y estos compuestos han prestado sus servicios indispensables en la industria y en la biología respecto a funciones diversas. Se conocen y siguen desarrollándose muchas sustancias fisiológicamente activas sin distinción entre sustancias inorgánicas y sustancias orgánicas o compuestos de bajo peso molecular y compuestos de alto peso molecular. Sin embargo, en la utilización de estas sustancias activas, se han hallado algunos defectos e inconvenientes comunes. Uno de ellos es el hecho de que, en general, estas sustancias fisiológicamente activas son sólo eficaces dentro de cierta gama de concentración en el ambiente en que actúan pero no son solamente ineficaces a una concentración inferior a la adecuada sino que

15.

20.

25.

- además, frecuentemente, provocan reacciones o efectos secundarios perjudiciales cuando se hallan a una concentración superior. Sin embargo, por otra parte, a fin de que tales sustancias orgánicas actúen continuamente dentro de la gama apropiada de concentración, debe substituirse continuamente la cantidad gastada, a una velocidad y régimen apropiado, debido a que se consumen o gastan simultáneamente con el cumplimiento de su función. Aunque existe un método de suministrar o renovar continuamente la sustancia deseada a un régimen apropiado por medio de un aparato o máquina, el método más conveniente que puede realizarse en cualquier ambiente y en cualquier lugar es un método en el que una cantidad suficiente de la sustancia deseada se dispone previamente en cierto vehículo de soporte, de modo que la sustancia sea liberada de forma natural del vehículo al régimen deseado según la estructura y la función del vehículo. En segundo lugar, muchas de las sustancias fisiológicamente activas pueden sufrir fácilmente un cambio, tal como deterioro y descomposición, provocado por varios factores en un ambiente en el que se mantengan o actúen, antes de que cumplan su función. Por ello, es necesario mantener estas sustancias activas en un estado estable protegido hasta que realizan su función deseada y, en este sentido, es deseable utilizar eficazmente la sustancia activa estabilizándola por mantenimiento en un vehículo apropiado de soporte. - - - - -
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

Principalmente por las razones descritas anteriormente, tal método de contener o absorber varias sustancias

fisiológicamente activas en o sobre un vehículo de soporte apropiado para el uso ha sido estudiado recientemente de forma profunda. Un polímero de alto peso molecular es uno de los materiales más deseables como vehículo de soporte de este tipo. La razón de ello es que el polímero de alto peso molecular es un compuesto de alto peso molecular que puede aprisionar fácilmente la deseada substancia fisiológicamente activa y mantenerla dentro de la estructura molecular del compuesto, que el régimen de liberación de la substancia deseada puede controlarse fácilmente por medio del ajuste de la estructura y de la forma del polímero mediante la técnica química de los polímeros y que, en muchos casos, el polímero de alto peso molecular es fisiológicamente neutro como vehículo, de modo que no tiene efectos fisiológicos en el ambiente.

15. Por ello, el problema es ahora el de cómo incluir o soportar la substancia deseada en un vehículo polimérico de alto peso molecular, en un estado tal que la substancia pueda ser liberada fácilmente a la velocidad o régimen deseado, como se ha descrito anteriormente, sin perjudicar las propiedades originales. - - - - -

25. Hasta ahora, los materiales poliméricos de alto peso molecular utilizados como aditivo farmacéutico son en general un polímero tal como, por ejemplo, alcohol polivinílico, pirrolidona polivinílica, acetato de polivinilo, metilcelulosa, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico-metacrilato de metilo, copolímero de metacrilato-ácido metacrílico

y copolímero de estireno-ácido maleico. En el caso de mezclar estos polímeros y medicinas para formar una tableta, etc., se requiere una gran cantidad de disolvente orgánico para di solver el polímero. Tal disolvente orgánico incluye clorofor mo-etanol, metanol-acetato de etilo, ciclohexano, acetona,

5. etanol, agua, etc. Sin embargo, los disolventes orgánicos dis tintos del etanol y del agua permanecerán como trazas dentro de la matriz incluso si se realiza el tratamiento de desgasado de forma aparentemente suficiente. En el caso de la admi-  
10. nistración continua de medicinas durante un largo período, el efecto secundario debido a la acumulación de los mismos constituye un problema. Alternativamente, en el caso de pre- parar composiciones que liberen gradualmente un ingrediente eficaz contenido en ellas (denominadas a continuación "agen-  
15. te de liberación controlada") en forma de tableta, película, partícula, polvo, etc., por coexistir un monómero polimerizable, un catalizador de la polimerización del monómero y la medicina, se señalan los siguientes defectos: - - - - -

- (1) La temperatura de reacción debe elevarse hasta aproximada mente 80°C para la polimerización del monómero y, por con-  
20. siguiente, el estado de distribución de la medicina en el in terior de la matriz resulta no uniforme y la medicina se de- teriora con la alta temperatura; - - - - -

- (2) El catalizador que queda en el interior de la matriz no  
25. puede eliminarse totalmente; y - - - - -

(3) El coste resulta elevado debido a que se tardan algunos días en acabar la reacción. - - - - -

- Por ejemplo, en uno de los casos, se tardan 3 días en preparar un agente de liberación controlada por polimerización de metacrilato de 2-hidroxi-etilo y de dimetacrilato de etilenglicol que contiene noretandroleno en presencia de peroctanato de t-butilo como catalizador bajo una atmósfera de nitrógeno a 80°C (US NS 766.840). En otro ejemplo, se prepara un agente de liberación controlada por polimerización de un monómero polimerizable en presencia de un catalizador, impregnación del polímero obtenido con una disolución que contiene una medicina, para hacerla permear hacia el interior de la matriz del polímero, y secado. Sin embargo, en el agente así obtenido no es eliminado el catalizador de la matriz y es difícil disponer una gran cantidad de medicina por volumen unitario de matriz debido a la naturaleza hidrófila de la matriz. Además, en otro caso, se prepara un agente de liberación controlada por polimerización de una mezcla de ab-O-Sil EH5 (RTM) y de metacrilato de 2-hidroxi-etilo, N-vinil-2-pirrolidona, metacrilato de metilo, divinilbenceno y peroctanato de t-butilo bajo una atmósfera de nitrógeno a 54°C durante 12 horas y sumersión de la matriz polimérica obtenida en una disolución acuosa de NaCl que contiene bromuro de metantelina para impregnar con el bromuro de metantelina el interior de la matriz (US NS 395.668, 395.492, 395.691, 395.695). Sin embargo, este proceso comprende dos etapas de polimerización e impregnación con la medicina y por lo tanto
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.

es caro. - - - - -

Como resultado del estudio de estos puntos, los in  
ventores de la presente han llegado a las siguientes conclu-  
siones: - - - - -

5. (1) Dado que muchas sustancias fisiológicamente activas re  
ciben una actividad fisiológica debido a su peculiar estruc-  
tura molecular, no es deseable exponerlas a un estado tal que  
queden en contacto con otros productos químicos a temperatu-  
ras relativamente elevadas. Respecto a ello se considera que  
10. es ventajoso disponerlas dentro de un vehículo polimérico de  
alto peso molecular a una temperatura lo más baja posible; -
- (2) A fin de ajustar la estructura del vehículo de modo que  
la sustancia deseada quede contenida en el vehículo de for-  
ma suficientemente uniforme y sea liberada del mismo a un ré  
15. gimen apropiado, el método de mezclar un vehículo polimérico  
de alto peso molecular en estado monomérico antes de la poli  
merización con la sustancia deseada y de polimerizar la mez  
cla para que contenga la sustancia deseada en el vehículo  
es excelente; y - - - - -
20. (3) Es necesario impartir al polímero una estructura inter-  
na porosa o una estructura tal que tenga una gran área super  
ficial de modo que la sustancia deseada pueda ser liberada  
de forma apropiada y es ventajoso prever una estructura y  
una forma del polímero a partir del monómero. - - - - -

La presente invención se ha logrado sobre la base del principio y de los hechos descritos anteriormente. - - -

Sumario de la invención

Según la presente invención, se mezclan o ponen en

5. contacto un monómero polimerizable y una sustancia fisiológicamente activa de la siguiente manera: - - - - -

(1) Se mezclan para preparar una disolución o suspensión mo  
nómeros polimerizables y una sustancia fisiológicamente ac-  
10. tiva y/o un compuesto no polimerizable (es decir un compues-  
to cristalizable) que es insoluble o soluble en el monómero  
y que se congela a baja temperatura para cristalizar o que  
es cristalino a temperatura ambiente; - - - - -

(2) Se mezclan un monómero polimerizable y una sustancia  
15. fisiológicamente activa y la mezcla se añade a un medio insol  
uble en el monómero polimerizable con o sin adición de un  
medio apropiado para preparar una microesfera que comprende  
el monómero polimerizable y la sustancia fisiológicamente  
activa y que entonces se separa del medio; y - - - - -

(3) Un monómero polimerizable se cuela para formar una pelí-  
20. cula y una sustancia fisiológicamente activa o un monómero  
polimerizable que la contiene y un medio insoluble se hacen  
circular sobre su superficie para preparar una película mono-  
mérica que tiene una sustancia fisiológicamente activa dis-  
persada sobre la superficie. - - - - -

- Subsiguientemente, la mezcla de monómero y de substancia fisiológicamente activa preparada por cualquiera de estos métodos o la mezcla que contiene un medio cristaliza-  
ble se expone a la luz o a una radiación ionizante mientras  
5. se enfría a bajas temperaturas o se mantiene a temperatura ambiente sin calentamiento para polimerizar el monómero poli-  
merizable en la mezcla a fin de preparar una composición poli-  
mérica que contiene la sustancia fisiológicamente activa en el interior o sobre la superficie del polímero y que tie-  
10. ne la función de liberar la sustancia activa a una veloci-  
dad o régimen controlados. - - - - -

- En una modificación de la presente invención, uno o más monómeros polimerizables y una sustancia fisiológica-  
mente activa se mezclan en presencia o ausencia de una subs-  
15. tancia cristalizable y se les añade un adsorbente y, des-  
pués de recibir una forma apropiada, la mezcla se irradia con una luz o radiación ionizante a una temperatura inferior a la temperatura ambiente para polimerizar el monómero a fin de preparar un agente de liberación controlada que contiene  
20. la sustancia fisiológicamente activa y que la libera a un régimen apropiado. El procedimiento modificado está caracte-  
rizado porque la propiedad de liberación controlada de la sustancia fisiológicamente activa está controlada de forma continua durante un período más largo por medio del uso de  
25. un adsorbente, además del monómero polimerizable, de la subs-  
tancia fisiológicamente activa y de la sustancia cristaliza

ble. - - - - -

- En otra modificación, una substancia fisiológicamente activa se dispersa o se disuelve en una disolución mixta obtenida disolviendo un polímero o un copolímero soluble en jugo gástrico o intestinal en un monómero polimerizable a bajas temperaturas y mezclándolos uniformemente y, después de preparar varias formas de composiciones, se irradió la dispersión o disolución resultante con luz o con una radiación ionizante a una temperatura inferior a 0°C para polimerizar el monómero a fin de preparar una composición polimérica cuyo régimen de elución de la substancia fisiológicamente activa contenida está controlado por el pH. - - - - -
- 5.
- 10.

- Además, en otra modificación, una mezcla de uno o más monómeros polimerizables a una temperatura inferior a 0°C que contiene una substancia de alto peso molecular y substancias fisiológicamente activas se gotea o inyecta en un medio a bajas temperaturas para preparar una forma de estructura esférica y después se irradió con luz o con una radiación ionizante para polimerizar los monómeros a fin de preparar una composición polimérica que tenga la función de liberar la substancia fisiológicamente activa a un régimen controlado. - - - - -
- 15.
- 20.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Los monómeros polimerizables adecuados para el uso

- en la presente invención incluyen todos los distintos compuestos vinílicos, preferentemente dimetacrilato de etileno, dimetacrilato de dietilenglicol, diacrilato de dietilenglicol, dimetacrilato de trietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de tetraetilenglicol, diacrilato de tetraetilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol, diacrilato de polietilenglicol, metacrilato de dietilaminacetilo, metacrilato de glicidilo, epoxiacrilato, acrilato de glicidilo, metacrilato de 2-hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxibutilo, acrilato de hidroxibutilo, metacrilato de hidroxihexilo, acrilato de hidroxihexilo, dimetacrilato de butanodiol, diacrilato de butanodiol, dimetacrilato de propanodiol, diacrilato de propanodiol, dimetacrilato de propanodiol, diacrilato de pentanodiol, dimetacrilato de hexanodiol, diacrilato de hexanodiol, dimetacrilato de neopentilglicol, diacrilato de neopentilglicol, triacrilato de trimetilolpropano, trimetacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetiloetano, trimetacrilato de trimetiloletano, diacrilato de polipropilenglicol, dimetacrilato de polipropilenglicol, monometacrilato de glicerol, poliéster insaturado, etc. Estos compuestos son un monómero que tiene la propiedad de polimerizar rápidamente con luz o con una radiación ionizante a bajas temperaturas, que no cristaliza a bajas temperaturas sino que forma fácilmente un estado de superrefrigeración estable o estado vítreo y que tiene una propiedad preferente como medio o vehículo para el soporte de

la deseada substancia fisiológicamente activa en una estructura apropiada. - - - - -

Sin embargo, en la presente invención, además de los monómeros descritos anteriormente, también pueden emplearse los siguientes monómeros polimerizables que son capaces de formar un polímero solos o en coexistencia con el monómero anteriormente descrito, por irradiación: - - - - -

5. ácido acrílico, ácido metacrílico, N-vinil-2-pirrolidona, acrilamida, metacrilamida, acetato de vinilo, propionato de vinilo, estireno, viniltolueno, divinilbenceno, metacrilato de metilo, metacrilato de etilo, metacrilato de propilo, metacrilato de butilo, metacrilato de pentilo, metacrilato de hexilo, metacrilato de octilo, metacrilato de laurilo, metacrilato de bencilo, metacrilato de ciclohexilo, metacrilato de estearilo, acrilato de metilo, acrilato de butilo, acrilato de etilo, anhídrido de ácido maleico, etc. - -
- 10.
- 15.

- Los ingredientes cristalizables contenidos en el polímero en coexistencia con el monómero polimerizable según la presente invención incluyen agua, dioxano, etilenglicol, polietilenglicol, ciclohexano, benceno, ácido acético, ácido propiónico, ácido butírico, urea, ácido crotonico, ácido maleico, ácido málico, ácido succínico, ácido sórbico, ácido itacónico, n-decano, n-menano, n-hexano, n-heptano, parafina, ácido esteárico, ácido palonítico, alcohol laurílico, alcohol octílico, ácido caprílico, ácido caproico, ácido capri
- 20.
- 25.

co, alcohol estearílico, alcohol palmitílico, estearato de butilo, estearato de metilo, acetato de metilo, acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de propilo, propionamida, etc. - - - - -

5. Las sustancias fisiológicamente activas que pueden utilizarse en la presente invención incluyen acetilcolina, noradrenalina, serotonina, calicreína, gastrina, secretina, adrenalina, insulina, glucagón, ACTH, hormona del crecimiento, hormona genadotrópica, oxitocina, vasopresina, tiroxina, hormona testicular (testoesterona), hormona ovárica (estradiol), hormona del cuerpo lúteo, hormona lútea (progesterona), hormona adrenocortical, prostaglandina, varios agentes antihistamínicos, antihipertensores, vasodilatadores, vasoprotectores, estomáticos y digestivos, antidiarreicos y absorbedores intestinales, contraceptivos, antisépticos y desinfectantes de la piel, agentes de dermatozoonosis, antiflogísticos, ácido acetilsalicílico, ibuprofén, fenacetina, ácido mefenámico, maproxén, tiaramida, indometacina, vitaminas, varias enzimas, agentes antitumoricos (bleomicina, sarcomicina, actinomicina D, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, tiofosforamida de trietileno, mercaptopurina, metotrexato, 5-fluouracilo, mitomicina C, carcinofilina, cromomicina A<sub>3</sub>, 1- $\beta$ (2-tetrahidrofuril)-5-fluouracilo, etc.), radiofármacos, antibióticos (estreptomycinas, cloranfenicoles, tetraciclinas, eritromycinas, tricomicinas, bacitracinas, colistinas, polimixios, gramacidinas, penicilinas, griseofulvinas, etc.),

- sulfanilamida y sus derivados, drogas antituberculosis (preparaciones TB), antisifilíticos, antilepra, varias preparaciones biológicas (vacunas, antisueros, toxinas y antitoxinas, etc.), amebicidas, antihelmínticos, atarácicos, preparaciones oftalmológicas (agentes anticatarata, agentes anti-glaucoma, etc.), varias drogas para peces, drogas para la agricultura, interferona, auxín, giberellina, citoquinina, ácido absíntico, otras fitohormonas, feromonas sexuales, feromonas de agregación, feromonas de alarma, feromonas de seguimiento, feromonas de muda, otras feromonas, varias sustancias insecticidas naturales (piretroides, rotinoides, nicotinoides, etc.), atrayentes, repelentes, etc. - - - - -
- 5.
- 10.

Según la presente invención (1) tres componentes, sustancia fisiológicamente activa, monómero polimerizable y sustancia cristalizable, como se ha descrito anteriormente, se mezclan para preparar una disolución o suspensión; (2) una mezcla de sustancia fisiológicamente activa y monómero polimerizable o la mezcla a la que se añade una sustancia de alto peso molecular soluble en el monómero se gotea en un medio insoluble en el monómero para preparar una microesfera; o (3) una sustancia fisiológicamente activa o su disolución o suspensión se añade a la superficie de una película colada a partir de monómero polimerizable para preparar una película de mezcla líquida y entonces la disolución o suspensión, la microesfera o la película así obtenidas se irradia con luz o con una radiación ionizante a temperatura ambiente.

15.

20.

25.

- o a temperatura inferior para polimerizar el monómero a fin de preparar una composición polimérica que contiene la sustancia fisiológicamente activa en el interior o sobre la superficie del polímero y que tiene la propiedad de liberar gradualmente la sustancia activa a un régimen controlado. -
- 5.

- Según la presente invención, la luz incluye rayos visibles y ultravioletas procedentes de lámparas de arco de mercurio de baja y de alta presión, luz procedente de una factoría fotónica, luz natural de intensidad condensada y controlada y luces procedentes de lámparas de xenón, lámparas de infrarrojos, etc. La radiación ionizante incluye radiaciones procedentes de aceleradores de electrones, isótopos, etc., por ejemplo rayos alfa, rayos beta, haces de electrones, rayos gamma, rayos X, etc. La temperatura en el momento de la irradiación con estas luces o de la radiación se elige apropiadamente dentro de la gama de la temperatura ambiente, es decir unos 30°C, hasta -200°C, preferentemente de 0°C a -100°C y, más preferentemente, de -20°C a -80°C. La razón de ello es que incluso la sustancia fisiológicamente activa que es inestable al calor y a los productos químicos orgánicos y que es fácilmente desprovista de su actividad es relativamente estable en el campo de la baja temperatura sin que tenga lugar ningún cambio químico y se manipula fácilmente y que a bajas temperaturas el componente cristalizable de la mezcla se cristaliza y polimeriza para formar porosidades que aumentan el área superficial para la elución de subs
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

tancia fisiológicamente activa y por ello puede controlarse fácilmente el régimen de liberación de la substancia deseada mediante el ajuste del componente cristalizable. Otra ventaja de la baja temperatura es que la mayor parte de los monómeros utilizados en la presente invención pasan al estado su

5. perrefrigerante a bajas temperaturas de modo que su viscosidad aumenta notoriamente y por ello se hace más segura la retención de la substancia fisiológicamente activa de modo que la substancia activa queda eficazmente contenida en el polímero sin derramarse ni perderse. De manera general, el método de utilizar luz o una radiación ionizante es eficaz para la reacción de polimerización a dicho campo de bajas temperaturas pero con otros medios es difícil realizar eficazmente una polimerización, de modo que la substancia deseada quede

10. contenida en el polímero. En general, cuando un polímero se añade directamente a la substancia fisiológicamente activa y se mezcla con la misma, es necesario calentar el polímero a elevadas temperaturas para reblandecerlo; sin embargo, tal calentamiento a elevadas temperaturas es inadecuado puesto que la substancia fisiológicamente activa queda en peligro de deterioro y de descomposición. Además, existe el método que consiste en disolver un polímero en un disolvente y entonces, después de disolver o de dispersar una substancia fisiológicamente activa en la disolución polimérica resultante, eliminar el disolvente por vaporización y similares; sin

15. embargo, el uso y la eliminación de una gran cantidad de disolvente es de realización complicada y requiere muchas ho-

20.

25.

- ras y existe el peligro de contaminación del ambiente y, por lo tanto, este método no es de los preferidos. Además, a fin de contener la substancia deseada en un vehículo por medio de la estructura de reticulación del polímero y de controlar el régimen de liberación por cambio de la capacidad de difusión en el vehículo, es frecuentemente necesario utilizar un polímero tal que tenga una estructura de reticulación y que se disuelva fácilmente en un disolvente, como material del vehículo. Desde estos puntos de vista el procedimiento de la
5. presente invención se considera ventajoso puesto que la substancia deseada queda contenida por la polimerización del monómero. Entonces, en el caso de mezclar la substancia deseada y un polímero, directamente por amasado o disolución mutua, resulta imposible un método tal como el crecimiento del
10. componente cristalizante hasta un tamaño apropiado de cristal para ajustar la estructura porosa y por ello quedan notoriamente limitadas las posibilidades de la técnica de ajustar la estructura del polímero para que sea adecuada a la liberación de la substancia deseada. - - - - -
- 15.
20. Según la presente invención, en una realización, se mezclan uno o más monómeros polimerizables y substancia fisiológicamente activa en presencia o ausencia de una substancia cristalizante y se les añade un adsorbente y, después de darle una forma apropiada, la mezcla se irradia con luz o
25. con una radiación ionizante para polimerizar el monómero a fin de preparar una composición polimérica que contenga la substancia fisiológicamente activa y que tenga la función de

- liberarla a un régimen controlado. En este caso, el adsorbente añadido incluye gelatina, agar, colágeno, carbón activo, gel de sílice, caolín, resinas de intercambio iónico, fibra sintética, plástico espumado, etc. Se considera que un adsorbente tal como gelatina, agar, colágeno, etc., controla la elución de la sustancia fisiológicamente activa por medio de su acción de hinchado mientras que se considera que el carbón activo, el gel de sílice, el caolín, las resinas de intercambio iónico, etc., controlan el régimen de elución
5. mientras adsorben parcialmente la disolución de sustancia fisiológicamente activa disuelta cuando el medio de elución se permea en la composición. Mediante tales acciones, puede controlarse la capacidad de liberación controlada durante un período más largo (en de 5 a 10 veces o más) que en el caso de que no existiera el adsorbente. En la preparación de la composición polimérica, en este caso, pueden utilizarse, para 1-10 partes en peso de monómero polimerizable, 1-10 partes en peso de sustancia fisiológicamente activa, 1-5 partes en peso de sustancia cristalizable y 1-30 partes en peso de adsorbente. Sin embargo, estas relaciones de composición varían con el peso molecular del monómero polimerizable; pero la sustancia cristalizable debe disolverse completamente en el monómero polimerizable. - - - - -
- 10.
- 15.
- 20.

- En otra realización, se dispersa o disuelve una sustancia fisiológicamente activa en una disolución mixta obtenida disolviendo un polímero o un copolímero solubles en jugo gástrico o intestinal en un monómero polimerizable a ba
- 25.

- jas temperaturas y mezclando uniformemente y, después de preparar varias formas de composiciones, la dispersión o disolución resultante se irradiaba con luz o con una radiación ionizante a baja temperatura, inferior a 0°C, para polimerizar
5. el monómero a fin de preparar una composición polimérica cuyo régimen de elución de substancia fisiológicamente activa contenida está controlado por el pH. El régimen de elución de la substancia fisiológicamente activa en las composiciones preparadas utilizando un polímero o copolímero solubles
10. en medio ácido según la presente invención es notable en jugo gástrico (pH 1 a 4) pero es limitado en jugo intestinal (pH 5 a 8) mientras que en el caso de que el componente polímero o copolímero utilizado sea soluble en jugo intestinal la elución es limitada en jugo gástrico pero notable en jugo
15. intestinal. El polímero obtenido por polimerización del componente monomérico es de un tipo de no desintegración que no se disuelve en jugo gástrico ni en jugo intestinal. Por ello, cuando el componente polímero o copolímero se eluye de las composiciones preparadas según la presente invención hacia
20. el jugo gástrico o hacia el jugo intestinal, se forma una estructura porosa en la zona eluida y la substancia fisiológicamente activa es liberada adecuadamente de la misma. La cantidad de componente polímero o copolímero utilizada en la preparación de la composición polimérica según la presente
25. invención es preferentemente de 5 a 60% en base al peso del componente monómero. En el caso de valores superiores al 60%, el componente polímero no se disuelve en el componente monó

mero y en el caso de 40 a 60% todo el componente polímero no se disuelve completamente en el componente monómero. En el caso de valores inferiores a 5%, no puede alcanzarse el objetivo de la presente invención. Por ello, la cantidad más preferible de componente polímero es de 5 a 40% en base al peso del componente monómero. Sin embargo, estas relaciones de composición varían con el peso molecular del componente polímero. La substancia fisiológicamente activa se utiliza en una cantidad de 0,1 a 10 partes en peso por 10 partes, en peso, de disolución mixta uniforme clara del componente polímero y del componente monómero. - - - - -

En las composiciones preparadas según este procedimiento, en el caso de que la substancia fisiológicamente activa sea absorbida en el estómago, la absorción radical y la inflamación del estómago causada por el contacto de una gran cantidad de substancia fisiológicamente activa con la pared del estómago pueden suprimirse y puede controlarse el régimen de absorción. En el caso de utilizar una substancia fisiológicamente activa que es principalmente absorbida en una porción intestinal, la absorción en el estómago no tiene sentido y resulta ser una causa de inflamación. Así, la substancia fisiológicamente activa puede controlarse por retardado de la elución mediante el pH del jugo gástrico en tanto sea posible y por aumento de la disolución y elución en una porción intestinal durante un largo período de modo que puede disminuirse el número de veces de administración. - - - - -

- Como componente polímero utilizado en este procedimiento se cita a título de ejemplo el "EUDRAGIT<sup>®</sup> E" que es soluble en una disolución acuosa de pH 1 a 4 y el "EUDRAGIT<sup>®</sup> L" y el "EUDRAGIT<sup>®</sup> S" (preparados por Röhm Pharma GMBH, Alemania Occidental), y el "MPM-05" y el "MPM-06" (preparados por Tanabe Pharmaceutical Co., Japón) que se dan como ejemplo de componentes solubles en una disolución acuosa de pH 5 a 8. Sin embargo, además, puede utilizarse cualquier otro polímero o copolímero cuya solubilidad varíe con el pH de una disolución acuosa. Incidentalmente, el "EUDRAGIT E" es un tipo catiónico de polímero sintetizado a partir de metacrilato de dimetilaminoetilo y cualquier otro éster neutro de ácido metacrílico, el "EUDRAGIT L" y el "EUDRAGIT S" son un tipo aniónico de polímero sintetizado a partir de ácido metacrílico y éster de ácido metacrílico, el "MPM-05" es copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico y el "MPM-06" es copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico-metacrilato de metilo. Estos componentes poliméricos deben ser totalmente solubles en el componente monomérico polimerizable. - - -
- Además, como resultado de otras investigaciones, se ha demostrado que las sustancias fisiológicamente activas, incluyendo medicinas, son escasamente descompuestas por tratamiento a una baja temperatura, inferior a 0°C, y que su efecto medicinal no desciende en absoluto, aunque estas sustancias se hayan considerado hasta ahora fácilmente descomponibles por la irradiación de radiaciones. Los inventores de

- la presente han preparado, en ensayos, una matriz polimérica que tiene una propiedad de liberación controlada por polimerización de un monómero polimerizable que es vitrificable a bajas temperaturas en presencia de substancia fisiológicamente activa, a una temperatura inferior a 0°C, y han hallado
5. que la irradiación de las radiaciones es el único medio para polimerizar tal monómero vitrificable a bajas temperaturas, inferiores a 0°C, que la fuente de rayos gamma ( $^{60}\text{Co}$ ) es preferible como fuente de radiación aunque pueden utilizarse rayos alfa, rayos beta, haces de electrones, haces de neutrones, etc., y además que es difícil, incluso a temperaturas más bajas, como de -78°C, formar un polímero esférico con solamente el monómero vitrificable a baja temperatura. En la presente, la expresión "monómero vitrificable a baja temperatura" (abreviada aquí como "monómero vitrificable") designa
10. un monómero que no se cristaliza a una temperatura inferior a 0°C sino que pasa a un estado de superrefrigeración y que tiene el régimen máximo de polimerización inicial dentro del campo de temperaturas de polimerización inferior a 0°C hasta
15. una temperatura mayor que la temperatura de transición al estado vítreo en 50°C e incluye metacrilato de hidroxietilo, acrilato de hidroxietilo, metacrilato de hidroxipropilo, acrilato de hidroxipropilo, metacrilato de hidroxibutilo, acrilato de hidroxibutilo, dimetacrilato de glicol, dimetacrilato de trietilenglicol, dimetacrilato de polietilenglicol 200, dimetacrilato de polietilenglicol 400, dimetacrilato de polietilenglicol 600, diacrilato de dietilenglicol, di
- 20.
- 25.

metacrilato de dietilenglicol, diacrilato de trietilenglicol, diacrilato de polietilenglicol 200, diacrilato de polietilenglicol 400, diacrilato de polietilenglicol 600, trimetacrilato de trimetilolpropano, trimetacrilato de trimetiloetano, triacrilato de trimetilolpropano, triacrilato de trimetiloetano, metacrilato de glicidilo, etc. El efecto de vitrificación se manifiesta a 0°C y es notable a una temperatura inferior a -20°C pero por debajo de -100°C la velocidad de polimerización baja notablemente. - - - - -

10. Dado que estos monómeros vitrificables son un líquido superrefrigerado (altamente viscoso) a una temperatura más alta que la temperatura de transición al estado vítreo (Tg) vuelven al líquido superrefrigerado inicial con el paso del tiempo, aunque hayan tomado la forma de una esfera. A una temperatura inferior a la Tg el monómero esférico es casi imposible de polimerizar aunque puede mantener su forma esférica y por ello no puede prepararse polímero esférico a partir del monómero. Entonces, los inventores de la presente y como resultado de otras investigaciones han hallado que
15. cuando un líquido preparado por la coexistencia de un polímero de metacrilato de alquilo (denominado a continuación polímero AMA) cristalizable a una temperatura inferior a 0°C en un monómero vitrificable y mezclándolos uniformemente, se añade gota a gota a un disolvente refrigerado a bajas temperaturas, tales como -78°C, puede obtenerse una partícula esférica estable de monómero vitrificable, cuya superficie es-
- 20.
- 25.

- tá recubierta con polímero AMA y, sobre la base de este hecho, han puesto a punto un proceso para preparar una composición polimérica que tiene una función de liberación de una sustancia fisiológicamente activa a un régimen controlado y
5. que comprende gotear o inyectar una mezcla de uno o más monómeros vitrificables que contiene 5 a 50%, en peso, de sustancia natural o sintética de alto peso molecular y sustancia fisiológicamente activa en un medio a bajas temperaturas para formar una estructura esférica de un tamaño de 10 a
10. 5.000  $\mu$  y entonces irradiarla con luz o una radiación ionizante a una temperatura inferior a la temperatura ambiente para polimerizar el monómero vitrificable, y un procedimiento para preparar una composición polimérica que comprende una
15. matriz esférica de un tamaño de 50 a 5.000  $\mu$  que tiene una función de liberación de una sustancia fisiológicamente activa a un régimen controlado, que comprende dispersar 0,001 a 10 partes, en peso, de sustancia fisiológicamente activa por 10 partes, en peso, de monómero vitrificable que contiene de 5 a 35% en peso de polímero AMA para dispersar uniformemente la sustancia activa en el monómero, gotear o inyectar
20. la dispersión resultante en un medio refrigerado a  $-40/-100^{\circ}\text{C}$  a través de una tobera de 0,1 a 4 mm y entonces irradiarla con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  o  $^{127}\text{Cs}$  o rayos beta procedentes de  $^{90}\text{Sr}$  o un haz de electrones procedente de un acelerador para polimerizar el monómero vitrificable y después
25. eliminar el disolvente y secar. - - - - -

En la presente invención, las partículas esféricas

no se adhieren la una a la otra después de la polimerización dado que están completamente recubiertas con polímero AMA.

El goteo en un refrigerante puede realizarse a presión atmosférica o bajo presión y puede también ir acompañado por agitación. Además del método de goteo puede emplearse cualquier método, incluyendo el método de inyección, que sea capaz de hacer que una gota sea esférica. - - - - -

5.

10.

15.

20.

Las sustancias naturales o sintéticas de alto peso molecular utilizadas en este procedimiento incluyen poliestireno, resina de acetato de vinilo, metacrilato de polimetilo, polivinilpirrolidona, copolímero de estireno-metacrilato de metilo, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de 2-metil-5-vinilpiridina-acrilato de metilo-ácido metacrílico, copolímero de acrilato de metilo-ácido metacrílico-metacrilato de metilo, alcohol polivinílico, ftalato de celulosa ácido acético, acetato de celulosa, copolímero de metacrilato de dimetilaminoetilo-metacrilato de metilo, copolímero de estireno-ácido maleico, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, etc. -

25.

El refrigerante utilizado en este procedimiento incluye alcoholes, alquilcellosolves, p-dioxano, etc. y no está particularmente limitado si es líquido en el momento de preparar la esfera y en el momento de la polimerización; sin embargo, considerando la posibilidad de que pueda permanecer en la matriz polimérica, el alcohol etílico es particularmen

te preferible para los animales, especialmente para el hombre. - - - - -

La presente invención se ilustrará con mayor detalle mediante los siguientes ejemplos. - - - - -

5. Ejemplos 1 a 6

Se mezclaron 600 mg de cloruro de potasio, monómero polimerizable que consistía en metacrilato de 2-hidroxi-  
10. etilo (indicado como "HEMA" en la Tabla 1) y dimetacrilato de dietilenglicol (indicado como "DGDA" en la Tabla 1) en cualquier composición y polietilenglicol 600, en una ampolla de vidrio de diámetro interior de 14 mm y refrigerada con hielo seco-metanol a una temperatura de  $-78^{\circ}\text{C}$  y después se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $5 \times 10^5 \text{R/h}$  a la misma temperatura durante 2 horas para ob-  
15. tener un complejo en tableta. La elución del cloruro potásico a partir del compuesto obtenido se realizó en agua destilada a pH 6,1 con una agitación de 100 r.p.m. de la manera descrita en la U.S.P. XIX. La capacidad de elución del cloruro potásico, la composición del monómero polimerizable y la  
20. cantidad de polietilenglicol 600 añadido se indican en la Tabla 1. - - - - -



Tabla 1

Ejemplo	Composición		Cantidad eluida de cloruro potásico (%)	
	Composición del monómero polimerizable (%) y cantidad añadida	Cantidad de polietilenglicol 600 añadido	3 horas después del inicio del ensayo	6 horas después del inicio del ensayo
1	100% HEMA; 0,5 ml	---	45	65
2	100% DGDA; 0,5 ml	---	8	15
3	100% DGDA; 0,15 ml	0,35 ml	30	50
4	100% HEMA; 0,40 ml	0,10 ml	62	89
5	70% HEMA - 30% DGDA; 0,5 ml	---	27	46
6	70% HEMA - 30% DGDA; 0,25 ml	0,25 ml	42	60

Ejemplo 7

Se dispersaron uniformemente 3 g de cloruro de bleomicina en un mucílago precopolimérico obtenido por irradiación previa de un monómero polimerizable que contenía 95 partes en peso de metacrilato de dietilaminoetilo y 0,5 partes en peso de trimetacrilato de trimetilolpropano, con rayos gamma a partir de  $^{60}\text{Co}$  a un régimen de dosis de  $1 \times 10^6 \text{R/h}$  durante 1 hora. El prepolímero recibió la forma de película de 50 a 400  $\mu\text{m}$  de espesor utilizando un aparato

5. de colado constituido por una placa de vidrio y se irradió después con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $5 \times 10^5 \text{R/h}$  a  $-60^\circ\text{C}$  durante 1 hora para obtener una película que contenía cloruro de bleomicina que tenía una gran flexibilidad. - - - - -

10. La elución del cloruro de bleomicina a partir de la película obtenida se realizó en agua destilada de pH 6,1 a una agitación de 100 r.p.m. de la manera descrita en U.S.P. XIX. La cantidad del cloruro de bleomicina eluida era casi constante con el tiempo y después de 168 horas se eluyó el 93% de la concentración inicial. - - - - -

Ejemplo 8

15. Se mezclaron una disolución acuosa de 5 mg de mitomicina C disueltos en 0,10 ml de agua destilada y 40 ml de dimetacrilato de polietilenglicol 600 que contenía 5% de dimetacrilato de trimetilenglicol. Esta disolución se goteó en un refrigerante de tolueno enfriado a  $-78^\circ\text{C}$  por medio de una tobera para preparar partículas de un diámetro de aproximadamente 2 mm que entonces se irradiaron con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $1 \times 10^6 \text{R/h}$  a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora para obtener una matriz polimérica esférica.
- 20.

La elución de mitomicina C a partir de las matrices obtenidas se realizó en agua destilada a pH 6,1 y con

una agitación de 100 r.p.m. de la manera descrita en U.S.P. XIX. La cantidad de mitomicina C eluida fue de 2% en 3 horas y de 57% en 6 horas después del inicio del ensayo y alcanzó el 94% en 12 horas. - - - - -

5. Ejemplo 9

Se dispersaron uniformemente 500 mg de betametasona y 0,8 ml de trimetacrilato de trimetilolpropano en una ampolla de un diámetro de 8 mm y, después de enfriar a  $-50^{\circ}\text{C}$ , se irradiaron con rayos gamma a partir de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $2 \times 10^5 \text{R/h}$  durante 3 horas para preparar una matriz polimérica que contenía betametasona. La matriz polimérica se trituró a un tamaño inferior a  $50 \mu\text{m}$  por medio de una trituradora y la elución de la betametasona se realizó en agua destilada a un pH de 6,1 y con una agitación de 100 r.p.m. de la manera descrita en U.S.P. XIX. La cantidad de betametasona eluida fue constante con el tiempo y alcanzó el 92% en 48 horas después del inicio del ensayo. - - - - -

Ejemplo 10

Se dispersaron uniformemente 1.200 mg de contraceptivo, noretandrolona, y 1 ml de trimetacrilato de trimetilolpropano que contenía 30% de tetraacrilato de tetrametilolmetano, en una ampolla de vidrio de un diámetro interior de 6 mm y, después de enfriar a  $-78^{\circ}\text{C}$ , se irradiaron con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  a un régimen de dosis de

5 x 10<sup>5</sup>R/h durante 2 horas. - - - - -

5. El régimen de elución de la noretandrolona a partir de la matriz polimérica barriforme se determinó en agua purificada a pH 7,0 y con una agitación de 50 r.p.m. de la manera descrita en U.S.P. XIX. La cantidad de noretandrolona eluida fue constante con el tiempo y alcanzó el 89% a los 400 días después del inicio del ensayo. - - - - -

Ejemplo 11

10. Se dispersaron uniformemente 600 mg de ibuprofen y 3 ml de dimetacrilato de etilenglicol en una ampolla de vidrio de un diámetro interior de 8 mm y, después de desaireación (10<sup>-4</sup> a 10<sup>-3</sup> mmHg) durante varias veces, se enfrió a -78°C y se irradió con rayos gamma procedentes de <sup>60</sup>Co con un régimen de dosis de 5 x 10<sup>5</sup>R/h durante 3 horas para preparar una matriz polimérica que contenía ibuprofen. La matriz polimérica se trituró a un tamaño inferior a 500 μm por medio de una trituradora y la elución del ibuprofen se realizó en el segundo líquido (pH 7,5) descrito en J.P. IX con una agitación de 100 r.p.m. de la misma manera que se describe en U.S.P. XIX. La cantidad de ibuprofen eluida fue constante con el tiempo y alcanzó el 81% 12 horas después del inicio del ensayo. - - - - -

Ejemplo 12

Se añadieron 5 partes en peso de cloruro de bleomi

cina a 10 partes en peso de dimetacrilato de dietilenglicol que contenía 15% en peso de metacrilato de polimetilo y la disolución monomérica resultante que contenía cloruro de bleomicina se añadió gota a gota a través de una tobera de un diámetro interior de 0,5 mm en etanol enfriado a -78°C por medio de hielo seco-etanol de modo tal que el cloruro de bleomicina se dispersara uniformemente en el líquido monomérico por agitación. Después de ello se irradiaron rayos gamma procedentes de <sup>60</sup>Co con un régimen de dosis de 2 x 10<sup>5</sup>R/h a -78°C durante 3 horas. Después de la irradiación, se eliminó el etanol y se secó para obtener una matriz polimérica esférica dura de un diámetro medio de 1 mm. No se detectó monómero no reaccionado mediante cromatografía de gases. - - - - -

15. Cuando la matriz esférica se colocó en 1.000 ml de agua destilada a 37°C y se agitó a 100 r.p.m. para eluir el cloruro de bleomicina se observó que el régimen de elución era constante durante un mes. La cantidad total de bleomicina eluida alcanzó el 90% de la carga inicial. - - - - -

20. Ejemplo 13

Se añadieron 3 partes en peso de ciclofosfamida a 10 partes en peso de metacrilato de 2-hidroxi-etilo que contenía 10% en peso de metacrilato de polimetilo y la dispersión resultante se goteó en etanol enfriado a -78°C a través de una tobera de 2 mm de diámetro interno, en un estado tal que

25.

- la ciclofosfamida se dispersó uniformemente en el líquido monomérico por agitación para preparar un monómero esférico. Después de ello la mezcla en etanol que contenía las partículas monoméricas esféricas se irradió con rayos gamma a partir de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $8 \times 10^5 \text{R/h}$  a  $-78^\circ\text{C}$  durante 1 hora. Después de irradiación se eliminó el etanol y se secó para obtener una matriz polimérica esférica algo dura de un tamaño medio de 3,5 mm. No se detectó monómero no reaccionado por cromatografía de gases. La matriz polimérica esférica que contenía ciclofosfamida se cargó en 1.000 ml de agua destilada a  $37^\circ\text{C}$  con una agitación de 100 r.p.m. El régimen de elución de la ciclofosfamida a partir de la matriz fue constante durante 12 horas. La cantidad total de ciclofosfamida eluida durante 12 horas correspondió a 85% de la carga inicial. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

Ejemplo 14

- Se añadieron 4 partes en peso de 1-2(2-tetrahydrofuril)-5-fluouracilo a 10 partes en peso de trimetacrilato de trimetilolpropano que contenía 15% en peso de metacrilato de polimetilo y la dispersión monomérica resultante se inyectó en etanol refrigerado a  $-78^\circ\text{C}$  a través de una tobera de 0,15 mm de diámetro interior bajo presión mientras se agitaba. Después de ello se irradió el monómero esférico en el refrigerante a base de etanol con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  a un régimen de dosis de  $1 \times 10^5 \text{R/h}$  a  $-78^\circ\text{C}$  durante 6 horas. Después de la irradiación se eliminó el etanol y se
- 20.
- 25.

secó para obtener una matriz polimérica esférica dura de un diámetro medio de 0,3 mm. No se detectó monómero no reaccionado por cromatografía de gases. - - - - -

5. La matriz polimérica esférica que contenía 1-2(2-tetrahidrofuril)-5-fluouracilo se cargó en 1.000 ml de agua destilada a 37°C con una agitación de 100 r.p.m. El régimen de elución del 1-2(2-tetrahidrofuril)-5-fluouracilo a partir de la matriz fue constante durante 2 meses. La cantidad total eluida durante los 2 meses alcanzó el 88% de la carga
10. inicial. - - - - -

Ejemplo 15

15. Se añadió 1 parte en peso de betametasona a 10 partes en peso de metacrilato de glicidilo que contenía 10% en peso de poliestireno y se dispersó uniformemente la betametasona en el monómero por agitación. Entonces el monómero que contenía la betametasona se inyectó en un medio enfriado a -78°C por hielo seco y etanol bajo presión de nitrógeno gaseoso. Después de ello el monómero del medio se irradió con rayos gamma procedentes de <sup>60</sup>Co con un régimen de dosis de
20.  $1 \times 10^6$  R/h a -78°C durante 1 hora. Después de irradiación se eliminó el etanol y se secó para obtener una matriz polimérica esférica dura de un diámetro medio de 0,030 mm. No se detectó monómero no reaccionado por cromatografía de gases. La matriz polimérica esférica que contenía betametasona se cargó en 1.000 ml de agua destilada a 37°C con una agitación de
- 25.

100 r.p.m. El régimen de elución de la betametasona respecto a la matriz fue constante durante 3 días y la cantidad total eluida alcanzó el 91% de la carga inicial. - - - - -

Ejemplo 16

5. Se añadieron 10 partes en peso de polietilenglicol 600 a 10 partes en peso de dimetacrilato de dietilenglicol que contenía 10% en peso de alcohol polivinílico y además se les añadió 1 parte en peso de indometacina y se dispersó uniformemente en la disolución monomérica. La disolución monomérica que contenía indometacina se goteó en un medio de etanol enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  de la misma manera que se ha descrito en el Ejemplo 12. Después de ello se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $7 \times 10^5 \text{R/h}$  a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 1 hora. Después de la irradiación se eliminó el etanol y se secó para obtener una matriz polimérica esférica de un diámetro medio de 2 mm. No se detectó monómero no reaccionado por cromatografía de gases. La matriz esférica que contenía indometacina se cargó en 1.000 ml de agua destilada a  $37^{\circ}\text{C}$  con una agitación de 100 r.p.m. para comprobar la capacidad de elución. El régimen de elución de la indometacina respecto a la matriz fue constante durante 7 horas y la cantidad total eluida alcanzó el 85% de la carga inicial.

Ejemplo 17

Se añadieron 3 partes en peso de cloruro de bleomi

5. cina a 10 partes en peso de triacrilato de trimetilolpropano que contenía 10% en peso de polímero de acetato de vinilo y la disolución monomérica resultante que contenía cloruro de bleomicina se goteó en etanol enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  por medio de hielo seco-etanol a través de una tobera de 0,4 mm de diámetro interior en un estado tal que el cloruro de bleomicina se dispersara uniformemente en el líquido monomérico. Después de ello se irradió durante 2 horas con una luz (longitud de onda de energía máxima  $3.600 \text{ \AA}$ ) procedente de una lámpara de vapor de mercurio de alta presión fabricada por Toshiba Co. Después de la irradiación, el etanol se eliminó y se secó para obtener una matriz esférica dura de un diámetro medio de 0,9 mm. No se detectó monómero no reaccionado por cromatografía de gases. Cuando la matriz esférica se cargó en 1.000 ml de agua destilada a  $37^{\circ}\text{C}$  y se agitó a 100 r.p.m. para eluir el cloruro de bleomicina de la matriz, se observó que el régimen de elución era constante durante 25 días. La cantidad total eluida alcanzó el 85% de la carga inicial. - - - - -

20. Ejemplo 18

25. Se repitió el Ejemplo 17 excepto que se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{90}\text{Sr}$  con la dosis total de  $7 \times 10^5 \text{ R}$  a  $-78^{\circ}\text{C}$  en vez de utilizar la lámpara de vapor de mercurio a alta presión. La elución del cloruro de bleomicina a partir de la matriz esférica (0,9 mm) obtenida era casi igual a la del Ejemplo 17. - - - - -

En los siguientes Ejemplos 19 a 24, los ensayos de elución de los productos químicos respecto a las preparaciones obtenidas según la presente invención se realizaron a  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  de la manera descrita en U.S.P. XIX mientras se hacía girar un cesto de acero inoxidable a 100 r.p.m. - - -

Ejemplo 19

Se añadieron 10 partes en peso de aspirina a 10 partes en peso de disolución mixta uniforme clara de metacrilato de 2-hidroxietilo que contenía 30% en peso de "EUDRAGIT<sup>®</sup> E" en una ampolla de vidrio que entonces se desgasó y se hermetizó y luego se enfrió a  $-78^{\circ}\text{C}$  (en un refrigerante de hielo seco-metanol) a un estado en que la aspirina estaba aparentemente dispersada de forma uniforme en la disolución mixta uniforme clara y después se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $5 \times 10^5 \text{R/h}$  a  $-78^{\circ}\text{C}$  durante 2 horas para polimerizar completamente el metacrilato de 2-hidroxietilo a fin de preparar composiciones. Las composiciones así obtenidas se trituraron hasta 12 a 32 mallas y luego se procedió al ensayo de elución. La cantidad de aspirina eluida en una disolución acuosa de un pH de 3,0 alcanzó el 96% de la carga inicial en 2 horas y se observó que el régimen de elución era constante. - - - - -

La cantidad de aspirina eluida en una disolución acuosa de pH 7,0 alcanzó el 35% de la carga inicial. A fines

- de comparación, la cantidad de aspirina eluida de preparaciones o composiciones preparadas bajo las mismas condiciones excepto que no existía "EUDRAGIT E" correspondió al 19% y al 22% de la carga inicial en una disolución acuosa de pH 3,0 y 7,0, respectivamente. - - - - -
- 5.

Ejemplo 20

- Se dispersaron 8 partes en peso de cloruro potásico y se mezclaron con 10 partes en peso de disolución mixta monomérica polimerizable que comprendía 70% de metacrilato de 2-hidroxietilo y 30% de trimetacrilato de trimetilolpropano que contenía 25% en peso de "EUDRAGIT<sup>®</sup>L", y, después, la disolución mixta dispersada se vertió en un tubo de polímero de cloruro de vinilo de un diámetro interior de 4 mm y simultáneamente se enfrió a -78°C (en un refrigerante de hielo seco-metanol) y en este estado se irradió con un régimen de dosis de  $1 \times 10^6$  R/h bajo atmósfera de nitrógeno para copolimerizar el metacrilato de 2-hidroxietilo y el trimetacrilato de trimetilolpropano a fin de convertirlos en un polímero al 100%. La composición polimérica resultante de alto peso molecular se cortó en granza de un diámetro y de una altura de 4 mm mediante una cortadora. Cuando se realizó el ensayo de elución del cloruro potásico de la granza en una disolución acuosa de pH 3,0, la cantidad eluida durante 6 horas alcanzó el 31% de la carga inicial. En una disolución acuosa de pH 7,0, la cantidad de cloruro potásico eluida alcanzó el 94% de la carga inicial en 6 horas. A fines de comparación, la
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

5. cantidad de cloruro potásico eluida de una composición polimérica de alto peso molecular preparada bajo las mismas condiciones excepto que no coexistía "EUDRAGIT L" correspondió a 16% de la carga inicial en una disolución acuosa de pH 3,0 y al 27% en una disolución acuosa de pH 7,0. - - - - -

Ejemplo 21

10. Se añadieron y se mezclaron 6 partes en peso de creosota con 10 partes en peso de monometacrilato de hexanodiol que contenía 15% en peso de "MPM-06" y la disolución mixta resultante se inyectó en un aparato de colado de vidrio de modo que se preparara una película de un espesor de 50  $\mu$  y después se irradió con un haz de electrones procedente de un acelerador de haz de electrones de 2MeV con  $1 \times 10^6$  rad bajo una atmósfera de nitrógeno a  $-60 \pm 5^\circ\text{C}$  para polimerizar el monometacrilato de hexanodiol. La cantidad de creosota eluida de la película resultante fue de 9% de la carga inicial durante 4 horas en el caso de una disolución acuosa de pH 3,0 y del 55% en el caso de una disolución acuosa de pH 7,0. - - - - -

20. Ejemplo 22

Se dispersaron y se mezclaron 4 partes en peso de cloruro de bleomicina, 10 partes en peso de una mezcla formada por 30% de metacrilato de glicidilo y 70% de trimetacrilato de trimetilolpropano y 4 partes en peso de gel de síli-

5. ce de tamaño inferior a 200 mallas y la mezcla de dispersión resultante se colocó en un aparato de colado constituido por una placa de vidrio y se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $1 \times 10^5 \text{R/h}$  a una temperatura de irradiación de  $-70 \pm 5^\circ\text{C}$  durante 5 horas para preparar una película de un espesor de  $100 \mu$ . - - - - -

10. La cantidad de cloruro de bleomicina eluida de las preparaciones en película obtenidas era casi constante con el tiempo y se observó que el 92% de la carga inicial se eluía durante 150 días. A fines de comparación, en el caso de las preparaciones de película bajo las mismas condiciones excepto que no coexistía el gel de sílice, la cantidad de cloruro de bleomicina eluida fue del 90% de la carga inicial durante 25 días. - - - - -

15. Ejemplo 23

20. Se dispersaron y mezclaron 3 partes en peso de 5-fluouracilo, 5 partes en peso de acrilato de hidroxietilo, 2 partes en peso de polietilenglicol 400 y 3 partes en peso de carbón activo a 65-115 mallas y la mezcla de dispersión resultante se vertió en un tubo de polietileno de un diámetro interior de 5 mm y simultáneamente se enfrió a  $-78^\circ\text{C}$  (hielo seco-metanol). Después, la mezcla se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  con un régimen de dosis de  $5 \times 10^5 \text{R/h}$  en una atmósfera de nitrógeno durante 2 horas para convertir el
25. acrilato de hidroxietilo en un polímero al 100%. - - - - -

Las composiciones así preparadas se cortaron para formar una gragea de un diámetro de 5 mm y de una altura de 5 mm. Cuando se determinó la cantidad total de 5-fluouracilo eluida de las composiciones, se observó que el régimen de elución era constante durante 35 horas y que la cantidad alcanzaba el 95% de la carga inicial. A fines de comparación, la cantidad de 5-fluouracilo eluida de composiciones preparadas bajo las mismas condiciones excepto que no coexistía carbón activo fue del 89% en 6 horas. - - - - -

10. Ejemplo 24

Se dispersaron y mezclaron 3 partes en peso de progesterona, 6 partes en peso de una mezcla formada por 20% de dimetacrilato de dietilenglicol y 80% de trimetacrilato de trimetilolpropano, 2 partes en peso de metacrilato de polimetilo y 3 partes en peso de Amberlyst 15 (preparada por Organo Co.) pero se había disuelto previamente metacrilato de polimetilo en una disolución mixta de dimetacrilato de etilenglicol y trimetacrilato de trimetilolpropano. La mezcla de dispersión resultante se goteó en un refrigerante de etanol enfriado a  $-78^{\circ}\text{C}$  para preparar una cápsula de monómero de un diámetro medio de 4 mm y después se irradió con rayos gamma procedentes de  $^{137}\text{Cs}$  con un régimen de dosis de  $1 \times 10^5 \text{R/h}$  a esta temperatura de refrigerante durante 8 horas para preparar una cápsula polimérica que contenía progesterona. El régimen de elución de la progesterona a partir de

la cápsula polimérica fue constante durante 13 meses y la cantidad total alcanzó el 87% de la carga inicial. A fines de comparación, la cantidad de progesterona eluida de una cápsula polimérica preparada bajo las mismas condiciones excepto que no coexistía Amberlyst 15 alcanzó el 84% en 2 meses. - - - - -

Ejemplo 25

Una mezcla de dispersión que comprendía 3 partes en peso de salicilato de metilo, 3 partes en peso de gelatina y 6 partes en peso de metacrilato de 2-hidroxietilo se virtió en una ampolla de vidrio de tipo plano y después se irradió con un haz de electrones procedente de un acelerador de haz de electrones de 2MeV con  $1,5 \times 10^6$  rad bajo atmósfera de nitrógeno a  $-70 \pm 5^\circ\text{C}$ . La composición obtenida se trituró a 32-65 mallas. El régimen de elución del salicilato de metilo respecto a las composiciones trituradas fue constante durante 48 horas y la cantidad total alcanzó el 96% de la carga inicial. A título de comparación, la cantidad de salicilato de metilo eluida de composiciones preparadas bajo las mismas condiciones excepto que no coexistía gelatina alcanzó el 90% en un tiempo de 3 horas. - - - - -

En el procedimiento de la presente invención, partiendo de una mezcla de monómero y de sustancia fisiológicamente activa, la composición se prepara por polimerización de aquél. La función de liberación de la sustancia fisioló-

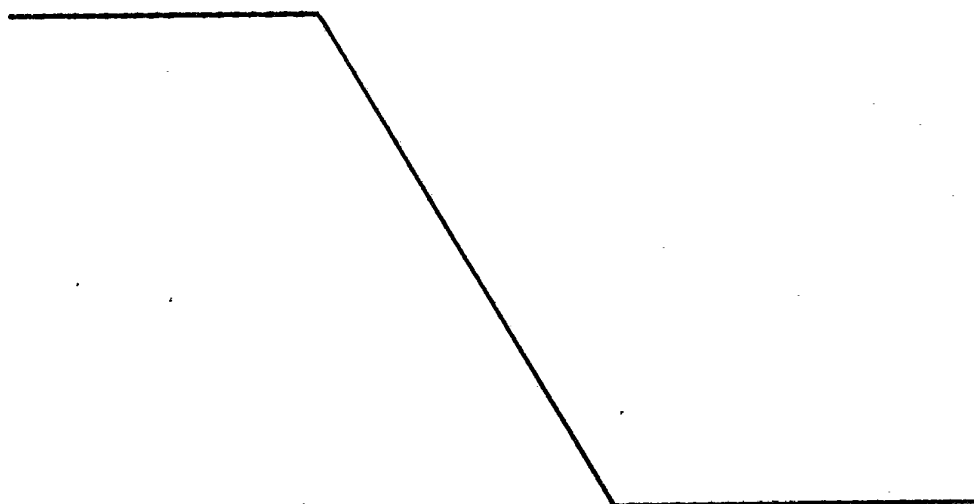
- gicamente activa a partir de la composición puede variarse y controlarse hasta el régimen deseado de liberación por medio de la elección de los tipos de monómeros o por medio de la provisión de una combinación y composición en varios sistemas monoméricos, considerando la afinidad del monómero y su polímero para con la sustancia fisiológicamente activa, el componente cristalizable y el medio en un ambiente en el que se utiliza la composición así como otros parámetros, según el tamaño molecular, las propiedades químicas, la solubilidad, etc. de la sustancia fisiológicamente activa o a base del tipo y la cantidad de componente cristalizable añadido según las necesidades, la temperatura y la velocidad de refrigeración cuando el componente se cristaliza, la temperatura y la dosis cuando se efectúa la polimerización por irradiación y otras condiciones de polimerización. - - - - -
- 5.
- 10.
- 15.

- Además de microesferas, películas, etc., la mezcla del monómero y de la sustancia fisiológicamente activa puede colarse en varias formas de bastidor o molde para formar un bloque, una fibra, un tubo y otras formas que entonces se polimerizan para proporcionar varias formas de composición de liberación controlada. La composición polimérica así obtenida no sólo puede utilizarse en usos médicos tales como terapéutica, diagnosis profiláctica e inspección en forma de medicamentos internos, supositorios, remedios externos, órganos artificiales internos o similares, sino que también puede utilizarse ampliamente en los campos de agricultura, hor-
- 20.
- 25.

ticultura, silvicultura, cría de peces y otros animales, etc. en forma de droga para peces, productos químicos agrícolas, insecticidas, antihelmínticos y similares. Además, la mezcla puede utilizarse para la crianza y el cultivo de vege-

5. tales y microorganismos utilizando una composición que contenga hormona de crecimiento, acelerante de multiplicación de microorganismos, inhibidor para sustancias de interrupción, etc., y puede utilizarse también para el control y la aceleración de la reacción en la industria alimentaria y en
10. la industria médica, utilizando composiciones que contienen iones de estabilización de enzimas, coadyuvantes de reacciones enzimáticas, inhibidores para sustancias de interrupción, etc. - - - - -

15. A los efectos consiguientes se declaran de novedad y propiedad para España, sus territorios y plazas de soberanía, las reivindicaciones que siguen. - - - - -



REIVINDICACIONES

5. 1.- Procedimiento de preparar composiciones poliméricas, que contienen substancia fisiológicamente activa, caracterizado por contactar uno o más monómeros polimerizables y dicha substancia fisiológicamente activa a fin de darles una forma específica e irradiar con luz o una radiación ionizante a baja temperatura, inferior a la temperatura ambiente, para polimerizar dichos monómeros polimerizables. - - -

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la contactación del monómero polimerizable y de la substancia fisiológicamente activa se realiza por incorporación conjunta en presencia de una substancia cristallizable. - - - - -

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la contactación del monómero polimerizable y de la substancia fisiológicamente activa se realiza por dispersión de dicha substancia activa sobre la superficie de una película de dicho monómero. - - - - -

20. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicha forma es una disolución, una suspensión, microesferas o una película de líquido. - - - - -

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la contactación se realiza incorporando con-

juntamente el monómero polimerizable y la sustancia fisiológicamente activa, en presencia o ausencia de sustancia cristalizante, y porque después se les añade un adsorbente, siendo la temperatura de irradiación inferior a 0°C. - - - - -

5. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la contactación se realiza por dispersión o mezcla uniforme de dicha sustancia fisiológicamente activa en una disolución mixta que comprende un polímero o copolímero soluble a un pH de la gama de 1 a 10,0 y un monómero polimerizable a temperaturas bajas, y porque la temperatura de irradiación es inferior a 0°C. - - - - -
- 10.

15. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho monómero polimerizable es un monómero vitrificable a bajas temperaturas que contiene de 5 a 50% en peso de sustancia natural o sintética de alto peso molecular y el contacto del monómero polimerizable y de la sustancia fisiológicamente activa se realiza de una manera tal como goteo o inyección de una mezcla de dicho monómero y de dicha sustancia activa en un medio a bajas temperaturas para darle una forma de estructura esférica. - - - - -
- 20.

25. 8.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho monómero polimerizable es un monómero vitrificable a bajas temperaturas que contiene de 5 a 35%, en peso, de metacrilato de polialquilo, realizándose el contacto de tal manera que se dispersen uniformemente de 0,001 a 10 partes, en peso, de dicha sustancia fisiológicamente

- activa en 10 partes, en peso, de dicho monómero y gotándose o inyectándose la dispersión resultante en un medio enfriado a  $-40/-100^{\circ}\text{C}$  a través de una tobera de 0,1 a 4 mm, siendo dicha radiación ionizante rayos gamma procedentes de  $^{60}\text{Co}$  o  $^{137}\text{Cs}$  o rayos beta procedentes de  $^{90}\text{Sr}$  o un haz de electrones procedente de un acelerador y porque dicha composición polimérica comprende una matriz esférica de un tamaño de 50 a 5000  $\mu$ .

9.- "PROCEDIMIENTO DE PREPARAR COMPOSICIONES POLI-  
MERICAS". - - - - -

10. Todo ello conforme se describe y reivindica en la presente memoria que consta de cuarenta y seis hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.

MADRID, 8 MAR. 1979.

P.A. M. CURELL SUÑOL

