



DATOS DE PRIORIDAD (31) NUMERO 532.643 606.794			(32) FECHA 15-9-83 3-5-84		(33) PAIS US US		A1 (12) PATENTE DE INVENCION (21) NUMERO DE SOLICITUD 535.923 (22) FECHA DE PRESENTACION 14-9-84
---	--	--	---------------------------------	--	-----------------------	--	--

(71) SOLICITANTE(S)
THE KENDALL COMPANY
 NACIONALIDAD
 Norteamericana

DOMICILIO
 One Federal Street, Boston, Massachusetts, EE.UU.

(72) INVENTOR(ES)
 Kishore R. Shah

(73) TITULAR(ES)

(11) N.º DE PUBLICACION 8607357	(48) FECHA DE PUBLICACION	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRÁFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
---	---------------------------	--	---

(51) Int. Cl.
 Int. Cl. C08L 39/06, 23/04 // A61K 9/58

(64) TITULO
 "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR UN DISPOSITIVO DESTINADO A PROPORCIONAR UNA LIBERACION CONTROLADA DE MATERIALES BIOACTIVOS"

(57) RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA, SIN VALOR JURIDICO)

Se describe la preparación de nuevas composiciones de hidrogeles, constituidas por una mezcla de dos polímeros termoplásticos no reticulados, uno de los cuales es hidrófobo y el otro hidrófilo, y que tienen una morfología separada de microfases. Estas composiciones de hidrogeles son útiles como dispositivos para controlar la velocidad de liberación de agentes bioactivos tales como fármacos terapéuticos, antimicrobianos, agentes anticonceptivos o similares en un entorno biológico. Dependiendo de la naturaleza química del agente a liberar, puede controlarse su velocidad de liberación mediante una selección apropiada de los componentes polímeros de la mezcla y de sus proporciones relativas.

FUNDAMENTO DE LA PRESENTE INVENCION

La presente invención se refiere a un procedimiento de fabricación de un dispositivo que emplea polímeros para la liberación controlada de materiales bioactivos.

La presente invención se refiere también a hidrogeles y polímeros reticulados insolubles en agua pero hinchables en agua.

La presente invención se refiere además a hidrogeles mezcla de polímeros independientes microfásica.

La presente invención se refiere más particularmente al uso de hidrogeles mezcla de polímeros independientes en microfase, tal como se describe en la Patente de los EE.UU. del inventor Nº 4.300.820, para la liberación controlada de materiales biológicamente activos.

El objetivo de un fármaco de liberación controlada o de un sistema de cesión de un agente biológicamente activo es hacer disponible al fármaco o agente en el lugar de aplicación, es decir, el órgano o los tejidos objetivo, con niveles de concentración terapéuticamente eficaz durante un período prolongado de tiempo.

Como contraste, la administración de fármacos oral o intravenosa convencional requiere dosis frecuentes y repetidas, lo que produce niveles de fármaco en el plasma inicialmente altos, pero que disminuyen rápidamente debido a la dilución sistémica, la degradación metabólica y los procesos de excreción. Además, este sistema produce una mezcla de efectos deseados e indeseados dependiente del tiempo. Estos problemas inherentes asociados a los modos de administración de fármacos convencionales pueden minimizarse en gran medida con el sistema de cesión del fármaco o agente con liberación controlada de la presente invención.

En general, los sistemas de cesión de fármacos con liberación controlada están constituidos por un fármaco y un polímero, que controla la velocidad de liberación del fármaco actuando como una membrana de difusión. Buena parte de los sistemas de liberación controlada de fármacos pueden clasificarse como dispositivos de tipo monolítico (matriz), depósito (almacén) o combinado monolítico-depósito.

En un sistema de liberación de matriz, el fármaco está distribuido o disuelto uniformemente en un polímero.

Un dispositivo de tipo depósito consiste en una cápsula polímera llena con el fármaco. La velocidad de liberación del fármaco del sistema de matriz es proporcional a la concentración del fármaco en el polímero, y por tanto no es constante y sigue una cinética de primer orden. Por otra parte, los sistemas de depósito son capaces de producir velocidades de liberación casi constantes, es decir, de orden cero. Sin embargo, la posibilidad de una liberación repentina catastrófica debida a un fallo mecánico o a un pequeño agujero en el dispositivo es una gran desventaja de los sistemas de tipo depósito.

Los hidrogeles, que son generalmente redes tridimensionales hinchadas por agua de polímeros hidrófilos reticulados, son especialmente adecuados como materiales de membrana y/o matriz para la cesión controlada de fármacos teniendo en cuenta su excelente compatibilidad biológica, carácter blando y elastómero y alta permeabilidad para las moléculas pequeñas.

La naturaleza de las reticulaciones en hidrogeles estables o permanentes es por lo general de tipo covalente, aunque también se encuentran reticulaciones iónicas en

complejos de polielectrolitos. Se ha informado por Milkovich (Patente de los EE.UU, Nº 4.085.168), Wichterle (Patente de los EE.UU, Nº 4.095.877), Nakashima et al. (J. Biomed. Materials Res., 11, 787 (1977) y Okano et al. (J. Appl. Polymer Sci., 22, 369 (1978)) de ciertos hidrogeles de copolímeros en bloque e injertados, que poseen una morfología de microfases hidrófoba-hidrófila. En estos hidrogeles, las fases hidrófoba e hidrófila están conectadas entre sí mediante enlaces covalentes.

5
10 Se ha investigado por S. Song ("Hydrogel Devices for Controlled Drug Release", Ph. D. Dissertation, U. of Utah, Utah, 1980") la liberación controlada de progesterona, un fármaco anticonceptivo, de dispositivos de hidrogeles monolíticos, usando homopolímeros y copolímeros de metacrilato de 2-hidroxietilo, metacrilato de metoxietilo y metacrilato de metoxietoxietilo. Se indicó que la liberación de progesterona de estos hidrogeles seguía la cinética de primer orden esperada.

15
20 Cowsar et al. (ACS Symp. Series 31, Am. Chem. Soc., Washington, D.C., pág. 1980 (1976)) han indicado la liberación controlada de fluoruro a través de hidrogeles de poli(metacrilato de 2-hidroxietilo) para el tratamiento de la caries dental.

25 Hosaka et al. (J. Appl. Polymer Sci., 23, 2089 (1979)) han informado de las velocidades de liberación de eritromicina y estolato de eritromicina desde matrices de hidrogeles de copolímeros de N-vinilpirrolidona en función de la composición del polímero.

30 Good y Mueller (Patente de los EE.UU. Nº 4.277.582) han descrito un sistema de hidrogel de dos compo-

nentes compuesto por un macrómero, tal como poli(óxido de alquileo), que tiene grupos vinilo terminales reactivos, polímeros y copolímeros de monómeros hidrófilos, tales como metacrilato de hidroxietilo, vinilpirrolidona, etc., reticulados. Los autores han descrito el uso de estos hidrogeles de dos componentes como vehículos para la liberación controlada de fármacos o agentes farmacéuticamente activos.

Ryde y Ekstedt (Patente de los EE.UU. Nº 3.968.201) han reivindicado composiciones en forma de un cuerpo sólido conformado para la liberación prolongada de medicación en el ojo. Las composiciones están constituidas por: a) una sustancia lipófila, por ejemplo, cera parafínica; b) un polímero soluble o hinchable en agua, por ejemplo, polivinilpirrolidona, dextrana, etc.; c) un polímero lipófilo insoluble en agua, por ejemplo, polietileno, un copolímero de etileno y acetato de vinilo o poli(metacrilato de butilo); y d) el fármaco oftálmico.

Hill señala la preparación de pastillas (Patente de los EE.UU. Nº 3.458.622) de las que se libera la sustancia medicinal con una velocidad controlada durante un período de hasta 8 horas. En esta descripción, el medicamento está mezclado en una mezcla de vinilpirrolidona polímera con un polímero carboxivinílico hidrófilo.

Como buena parte de las composiciones de hidrogeles de la técnica anterior, usadas para la liberación controlada de fármacos, se caracterizan por una morfología de fase única, sería de esperar que la velocidad de liberación de solutos disueltos (agentes activos) de las matrices de estos hidrogeles siguiera una cinética de primer orden, es decir, una disminución continua con el tiempo.

RESUMEN DE LA INVENCION

5 Un objeto de la presente invención es proporcionar un hidrogel de mezcla de polímeros independiente en microfase.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un hidrogel de mezcla de polímeros independientes en microfase para la liberación controlada de materiales biológicamente activos o similares.

10 Un objeto adicional de la presente invención es controlar la velocidad de liberación de un agente durante un período prolongado de tiempo, variando convenientemente las composiciones químicas y las proporciones de los ingredientes polímeros que constituyen las mezclas de los hidrogeles.

15 Otro objeto aún de la presente invención es aproximarse a velocidades de liberación casi constantes, similares a las de un dispositivo de depósito, conservando la utilidad de un sistema de matriz, es decir, evitando la liberación incontrolada o súbita debida a rotura mecánica o un pequeño agujero en el dispositivo.

20 La presente invención describe el uso de hidrogeles de mezclas de polímeros termoplásticos, que incorporan dominios microfásicos hidrófilos e hidrófobos, como sistema adecuado para la liberación controlada de agentes biológicamente activos, tales como fármacos terapéuticos, antimicrobianos, agentes anticonceptivos, insecticidas, fungicidas, sabores, fragancias o similares. La formulación de liberación controlada incorpora el agente activo, que se distribuye por sí mismo entre las dos fases polímeras, dependiendo de su coeficiente de reparto.

DESCRIPCION BREVE DE LOS DIBUJOS

5 La Figura 1 es una vista esquemática de la morfología de la mezcla de polímeros de la presente invención.

La Figura 2 es una representación gráfica de las velocidades de liberación comparativas de hidrocortisona de composiciones de hidrogeles variables de la presente invención.

10 La Figura 3 es una representación gráfica de las velocidades de liberación de progesterona de una realización ejemplo de la presente invención.

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES15 PREFERIDAS

Las composiciones de hidrogeles de la presente invención son de uso adecuado como dispositivos para la liberación controlada de fármacos y otros agentes biológicamente activos o materiales liberables. Son mezclas de un homopolímero soluble en agua de N-vinil-lactama, o de un copolímero soluble en agua de una N-vinil-lactama con un 1 a un 90 por ciento molar de un monómero copolimerizable que contiene insaturación etilénica, y un copolímero insoluble en agua. Este último copolímero insoluble en agua puede consistir en alrededor del 50 al 90 por ciento en peso, en base al peso total del copolímero, de un monómero etilénicamente insaturado insoluble en agua e hidrófobo, el 2 al 12 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido, y el 0 al 50 por ciento en peso de un monómero hidrófilo etilénicamente insaturado,

30

02104

exento de grupos ácido.

Las mezclas anteriores se caracterizan además por una morfología separada de microfases, en la que el componente polímero principal forma la fase continua y el componente polímero secundario forma la fase dispersa.

La Figura 1 es una vista esquemática de la morfología de la mezcla de polímeros de la presente invención.

Las mezclas polímeras, representadas en general como 10, son ópticamente claras y sustancialmente libres de turbiedad, lo que indica que las mezclas son homogéneas a pesar del hecho de que el homopolímero o copolímero de N-vinil-lactama es soluble en agua y el otro copolímero es insoluble en agua. El examen de la morfología de la mezcla a elevados aumentos con un microscopio electrónico muestra la presencia de recintos de microfases (diámetro 4.000 \AA o inferior), representados aquí como 12, de material insoluble en agua disperso en la fase continua (indicada como 14) de polímero o copolímero de vinil-lactama soluble en agua.

La presencia de estos dominios de microfases del componente copolímero insoluble en agua impide la disolución en agua del polímero en fase continua, pero, a diferencia de la reticulación covalente de polímeros, no hace a la mezcla del hidrogel no termoplástica. Por el contrario, la mezcla del hidrogel posee la capacidad de conformarse o formarse repetidamente bajo presiones moderadas a una temperatura tan baja como 150°C , o en algunos casos incluso inferior. La composición del hidrogel conformada o formada conserva su configuración a temperatura ambiente, sometida a distorsión cuando se hincha con agua.

El principio del sistema de cesión del agente

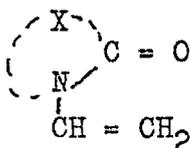
bioactivo con liberación controlada de la presente invención es la utilización de los dominios de microfases de la fase polímera dispersa como almacenes o depósitos de los fármacos u otro material a liberar. En un entorno acuoso, la fase continua hidratada sirve en efecto como membrana para controlar la velocidad de difusión del agente activo hacia el medio que rodea el material mezcla del hidrogel. Así, la mezcla polímera de dos fases hidratada sirve como sistema de "almacén-membrana".

Si el agente activo o fármaco es altamente soluble en agua, se prefiere la composición mezcla del hidrogel que tiene el componente polímero hidrófobo como fase continua, para controlar la liberación del agente durante un período de tiempo prolongado. No obstante, en ciertas circunstancias cualquier polímero puede ser la fase continua, dependiendo de las características del agente liberable a ceder. A la inversa, en caso de un agente o fármaco escasamente soluble en agua, puede preferirse la composición mezcla del hidrogel que tiene un componente polímero hidrófilo como fase continua, para controlar la liberación del agente durante un período de tiempo prolongado.

Para que esta mezcla polímera del hidrogel de dos fases, hidrófila-hidrófoba, constituya un sistema de almacén-membrana óptimo, es decir, para conseguir una cinética de orden cero, la naturaleza química de los componentes polímeros de la mezcla debe ser tal que se optimice el coeficiente de reparto del agente o fármaco biológicamente activo en las dos fases, es decir, que la concentración del agente en la fase dispersa debe ser mucho mayor que su concentración en la fase continua.

Además, dependiendo de la naturaleza química del agente activo o fármaco u otra composición o material liberable, puede controlarse su velocidad de liberación, y puede hacerse que se aproxime a una cinética de orden cero mediante una selección apropiada de las características hidrófobas o hidrófilas de los componentes polímeros y de sus proporciones relativas en la mezcla.

Los homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactama que pueden utilizarse en la presente invención incluyen los que tienen la estructura:



en la que X representa un puente alquileo que tiene de tres a cinco átomos de carbono, tal como 1-vinil-2-pirrolidona, 1-vinil-5-metil-2-pirrolidona, 1-vinil-2-piperidona y N-vinil-ε-caprolactama.

Los monómeros copolimerizables con los que pueden copolimerizarse las N-vinil-lactamas para formar copolímeros que contienen del 10 al 99, preferiblemente del 25 al 99, por ciento molar de N-vinil-lactama y consecuentemente del 1 al 90, preferiblemente del 1 al 75, por ciento molar de comonómero, incluyen N,N-dimetilacrilamida, metacrilato de glicerilo, monometacrilato de dietilen o trietilenglicol u otros monómeros hidrófilos, así como acetato de vinilo, acrilato o metacrilato de alquilo, vinilalquiléteres, acrilonitrilo, cloruro de vinilo u otros monómeros hidrófobos.

En caso de monómeros tales como acetato de vini-

lo, que forman por sí mismos homopolímeros insolubles en agua, el límite superior de la cantidad de tal monómero que puede emplearse para formar el copolímero soluble en agua deseado es mucho menor que en caso de monómeros tales como N,N-dimetilacrilamida que forma homopolímeros solubles en agua. Estos homopolímeros y copolímeros pueden tener pesos moleculares de 10.000 a 1.000.000 o más, pero se prefieren aquellos que tienen pesos moleculares de alrededor de 100.000 a 1.000.000. También se prefieren los homopolímeros y copolímeros de 1-vinil-2-pirrolidona.

Los copolímeros insolubles en agua que pueden emplearse como mezclas con el polímero o copolímero de vinil-lactama en las composiciones de la presente invención incluyen copolímeros insolubles en agua de un monómero etilénicamente insaturado, insoluble en agua e hidrófobo, tal como los ésteres de alquilo del ácido acrílico o metacrílico en los que el grupo alquilo tiene de 1 a 16 átomos de carbono, estireno, acrilonitrilo, acetato de vinilo, butirato de vinilo, cloruro de vinilo, cloruro de vinilideno, etileno, propileno, butileno, butadieno u otros alcadienos polimerizables, vinilalquiléteres y vinilalquilcetonas en los que los alquilos tienen 3 ó más átomos de carbono, y similares.

Los copolímeros incluyen también como otro monómero esencial un monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido tal como un grupo ácido carboxílico, sulfónico o fosfónico; entre los monómeros ácidos adecuados están el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el ácido crotonico, el ácido maleico, el metacrilato de 2-sulfoétilo, el ácido 1-fenilvinilfosfónico y similares. El tercer monómero se selecciona de un grupo de monómeros hidrófi-

los insaturados etilénicamente que poseen un parámetro de solubilidad superior a $11 \sqrt{\text{calorías/cm}^3}^{1/2}$, libras de grupos ácidos, tales como metacrilamida, acrilamida, metacrilato de hidroxietilo, monometacrilato de dietilen o trietilenglicol, metacrilato de glicerilo, etc.

En el caso de cada uno de los tres tipos de monómeros, puede usarse una mezcla de dos o más monómeros individuales del mismo tipo.

Las proporciones relativas de los diferentes monómeros en el copolímero insoluble en agua pueden variar ampliamente; el monómero hidrófobo, etilénicamente insaturado e insoluble en agua, puede totalizar del 50% al 90% en peso, en base al peso total de copolímero, mientras que el monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido puede totalizar del 2% al 12% en peso; el monómero hidrófilo etilénicamente insaturado puede suponer del 0 al 50% en peso. Las proporciones exactas de los tres tipos de monómeros vienen determinadas por el balance hidrófobo-hidrófilo requerido en cada caso. En muchos casos se requiere la incorporación del 15 al 45% de un monómero hidrófilo para conseguir este balance.

Así, en el caso de una clase preferida de copolímeros insolubles en agua, la cantidad de metacrilato de metilo (o de estireno o de acrilato de 2-etilhexilo) es del 55 al 70% en peso en base al peso de copolímero total, la cantidad de ácido acrílico es del 2 al 12% en peso, y la cantidad de metacrilamida es del 25-43% en peso.

En el caso de otro copolímero insoluble en agua preferido, la cantidad de metacrilato de n-butilo es del 55 al 80% en peso en base al peso de copolímero total, la canti-

dad de ácido acrílico es del 2 al 12% en peso, y la cantidad de metacrilamida es del 15 al 35% en peso.

5 En el caso de otro copolímero insoluble en agua preferido todavía, la cantidad de metacrilato de metilo es del 88 al 90% en peso del copolímero total, mientras que la de ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico, el otro constituyente monómero único, es del 10-12% en peso. En este caso, no es esencial la presencia de un comonómero hidrófilo no ácido.

10 En el caso de aún otro copolímero preferido insoluble en agua, la cantidad de metacrilato de n-butilo es del 50 al 78% en peso del copolímero total, la cantidad de ácido acrílico es del 2 al 12% en peso, y la cantidad de p-estirenosulfonamida hidrófila es del 20 al 35% en peso. En otro copolímero insoluble en agua preferido, la cantidad de metacrilato de n-butilo es del 55 al 70% del peso de copolímero total, la de ácido acrílico del 2 al 12% y la de metacrilato de hidroxietilo del 25 al 43%.

20 Las proporciones relativas del polímero o copolímero soluble en agua y del copolímero insoluble en agua en la mezcla pueden variar en un amplio intervalo, es decir, de alrededor del 10 al 90 por ciento, en base al peso total de la mezcla, del primero o el último componente polímero. Las proporciones óptimas de cada componente dentro del intervalo anterior variarán dependiendo del coeficiente de reparto del fármaco o agente activo, de la velocidad de liberación deseada, de la solubilidad total del agente en la mezcla, y de la solubilidad del agente en el fluido acuoso ambiental.

30 El coeficiente de reparto del agente o fármaco en las dos fases, es decir, continua y dispersa, puede estar

afectado no sólo por las composiciones químicas de los dos componentes polímeros, sino también por la inclusión opcional en la mezcla de polímeros de un plastificante líquido soluble en agua compatible tal como etilenglicol, dietilenglicol, glicerina o poli(óxidos de etileno) líquidos.

Además, la cantidad del plastificante soluble en agua opcional puede variar de 0 a 50 partes por 100 partes, preferiblemente de 0 a 40 partes, de pesos combinados de los componentes polímeros.

Adicionalmente, las composiciones de agentes activos o materiales que pueden incorporarse para liberar deben ser preferiblemente no polímeros, y no ser fuertemente ácidos o básicos. Los agentes activos que son capaces de interactuar fuertemente con los componentes polímeros de la mezcla del hidrogel no se liberan fácilmente, y pueden interferir incluso con la formación de la morfología de microfases deseada en la mezcla del hidrogel.

La cantidad del agente activo liberable incorporado en la mezcla del hidrogel varía ampliamente dependiendo del agente particular, de la actividad biológica deseada y del período de tiempo durante el cual ha de liberarse el agente. La concentración del agente activo en la mezcla del hidrogel es preferiblemente menor del 30 por ciento en peso de la mezcla del hidrogel. Es probable que altos niveles de carga del agente afecten adversamente a la morfología de microfases deseada de la mezcla del hidrogel y a sus velocidades de liberación resultantes.

Muchos de los fármacos terapéuticos adecuados para liberación controlada se hallan en la Patente de los EE.UU. 4.277.582 (columnas 10 y 11) y en la Patente de los

EE.UU. 3.732.865 (columnas 10 y 11). Además, también pueden incorporarse adecuadamente a las composiciones de hidrogeles de esta invención agentes de control de la natalidad, tales como fármacos antifertilidad (por ejemplo, progesterona, levonorgestrel, etinilestradiol, etc.) y espermicidas, por ejemplo, nonoxinol-9, urea, y Gossypol (un pigmento polifenólico extraído de la planta del algodón), antimicrobianos, fragancias, sabores, fluoruros, así como fungicidas, insecticidas, herbicidas y otros agentes de represión de plagas. Otros ejemplos de agentes biológicamente activos que pueden ser adecuados para su uso en esta invención se encuentran en la Patente de los EE.UU. 3.660.563 (véanse columnas 3 a 7).

También se considera la utilización adecuada de la presente invención para la liberación controlada de productos químicos no bioactivos u otras sustancias en una aplicación no biológica y/o industrial. Un ejemplo considerado es la liberación controlada de un agente catalítico en una mezcla de reacción.

Además, la mezcla del hidrogel que contiene el agente activo puede prepararse disolviendo el agente junto con los componentes polímeros de la mezcla en un disolvente adecuado, tal como 2-metoxietanol, N,N-dimetilformamida o metanol, y separando después el disolvente por evaporación, preferiblemente bajo vacío entre 60 y 100°C.

Adicionalmente, la mezcla del hidrogel que contiene el agente liberable puede fabricarse en una configuración o dispositivo deseado (tal como película, tubo, barra, etc.) mediante un procedimiento de extrusión de masa fundida, moldeo o colada en solución.

Además, puede recubrirse también con la composición una variedad de sustratos que tengan la forma o estructura deseada.

En caso de fármacos, las composiciones y/o dispositivos del hidrogel para liberación controlada están adaptadas idealmente para su aplicación en cavidades del cuerpo tales como la oral, ocular, vaginal y rectal. Además, las películas de la mezcla del hidrogel que contienen ciertos fármacos tales como nitroglicerina pueden ser adecuadas para cesión transdérmica o absorción a través de la membrana mucosa de la boca, tal como la de la cavidad bucal.

La Figura 2 es una representación gráfica de las velocidades de liberación comparativas de hidrocortisona desde composiciones de hidrogeles variables de la presente invención.

La Figura 3 es una representación gráfica de velocidades de liberación de progesterona desde una realización ejemplo de la presente invención.

En los agentes particulares estudiados, se observó el cambio, es decir, la disminución de la velocidad de liberación de hidrocortisona, más drástico cuando la proporción del copolímero soluble en agua en la mezcla del hidrogel descendió del 50 al 30 por ciento. Estos resultados pueden interpretarse en términos de la morfología de microfases de la mezcla, y de las solubilidades relativas, es decir, coeficiente de reparto, de hidrocortisona en los componentes polímeros de la mezcla.

Siendo la hidrocortisona soluble en agua, es de esperar que sea relativamente más soluble en el copolímero soluble en agua que en el copolímero insoluble en agua.

De las tres composiciones de mezcla estudiadas, sólo la que contiene un 30 por ciento del copolímero soluble en agua puede tener el copolímero como fase dispersa. En consecuencia, los "almacenes" microfásicos de hidrocortisona están sólo probablemente en esta composición, en la que la fase continua del copolímero insoluble en agua está disponible como membrana de control de la velocidad. En las otras dos composiciones, se libera hidrocortisona de una matriz del copolímero soluble en agua que forma la fase continua. Por tanto, la velocidad de liberación de hidrocortisona era considerablemente más lenta en el primer caso que en los dos últimos casos.

Se ejemplifica adicionalmente la presente invención seguidamente mediante varios ejemplos de la misma de acuerdo con las realizaciones preferidas de la invención. No obstante, ha de entenderse que la invención no está limitada a los ejemplos incluidos y descritos aquí, sino que se evidenciarán para los expertos en la técnica otros equivalentes.

EJEMPLOS

Se estudiaron en función del tiempo las velocidades de liberación de dos esteroides, es decir, hidrocortisona y progesterona, de hidrogeles mezclas de polímeros, por equilibrio en un gran exceso de agua. En cada caso, la proporción del esteroide fué del 10% en base al peso combinado del esteroide y los componentes polímeros, que fueron (i) un copolímero soluble en agua que contenía un 30 y un 70 por ciento molar respectivamente de N-vinil-2-pirrolidona y N,N-dimetilacrilamida, y (ii) un copolímero insoluble en

agua del 73 por ciento en peso de metacrilato de n-butilo, el 22 por ciento en peso de metacrilamida y el 5 por ciento en peso de ácido acrílico, en base al peso total del copolímero, como se muestra en las figuras 2 y 3.

5 Las mezclas polímeras del hidrogel que contenían los esteroides se prepararon de una manera descrita anteriormente, y como se describe en la Patente de los EE.UU. 4.300.820, empleando como disolvente 2-metoxietanol. Se prepararon discos circulares de 19 mm de diámetro y 0,66 mm de
10 espesor mediante un procedimiento convencional de moldeo por compresión a 177°C.

Se puso el disco en todos los casos en aproximadamente 500 ml de agua destilada a 22°C bajo agitación suave continua. Se siguieron las velocidades de liberación del esteroide determinando el cambio de su concentración, verificada por espectroscopía ultravioleta, en el medio acuoso circun-
15 dante.

Ejemplo 1 - Hidrocortisona

20 Las velocidades de liberación (véase Figura 2) de un fármaco relativamente soluble en agua, tal como hidrocortisona, variaron desde horas, en el caso de la mezcla más hidrófila (copolímero soluble del 70 por ciento de agua) a dos semanas en el caso de la mezcla menos hidrófila (copolí-
25 mero soluble del 30 por ciento de agua).

Ejemplo 2 - Progesterona

Se siguieron las velocidades de liberación (véase Figura 3) de progesterona, que es menos soluble en agua que la hidrocortisona, desde la mezcla del hidrogel que con-
30

tenía un 30 por ciento de copolímero soluble en agua, durante 2 semanas, durante cuyo tiempo se liberó gradualmente un 30 por ciento aproximadamente del esteroide contenido en él.

5

Leyendas en los dibujos

Figura 2: El eje de abscisas representa el tiempo en horas $1/2$; el eje de ordenadas representa la fracción total liberada, F; D = día; S = semana. Las composiciones de mezcla representadas son:

10

o Hidrogel I: copolímero soluble del 70% de agua
copolímero insoluble del 30% de
agua

* Hidrogel II: copolímero soluble del 50% de agua
copolímero insoluble del 50% de agua

15

+ Hidrogel III: copolímero soluble del 30% de agua
copolímero insoluble del 70% de agua

Figura 3: El eje de abscisas representa el tiempo en horas; el eje de ordenadas representa el peso total liberado en mg. La composición de mezcla representada es:

20

copolímero soluble del 30% de agua
copolímero insoluble del 70% de agua

25

REIVINDICACIONES

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Procedimiento para fabricar un dispositivo destinado a proporcionar una liberación controlada de materiales bioactivos, que comprende las operaciones de disolver un material bioactivo liberable, junto con un componente polímero no reticulado soluble en agua y un copolímero no reticulado insoluble en agua, en un disolvente elegido preferiblemente entre 2-metoxietanol, N,N-dimetilformamida y metanol; separar después el disolvente por evaporación, preferiblemente bajo vacío a una temperatura comprendida entre 15 60 y 100°C; y transformar la mezcla de hidrogel así formulada, mediante extrusión de masa fundida, moldeo o colada en 20 solución, en un dispositivo de liberación controlada de materiales bioactivos en el que dichos componentes polímeros, soluble en agua e insoluble en agua, y dicho material bioactivo liberable quedan dispersos por todas partes según una morfología de dominios de microfases.

25 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el componente polímero soluble en agua es un homopolímero de N-vinil-lactama.

30 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el componente polímero soluble en agua es un copolímero de N-vinil-lactama.

4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, en el que el componente polímero soluble en agua está constituido además por un 1 a un 90 por ciento molar de un monómero copolimerizable que contiene insaturación etilénica.

5

5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª, 2ª o 3ª, en el que el copolímero insoluble en agua contiene de alrededor del 50 al 90 por ciento en peso, en base al peso total del copolímero, de un monómero etilénicamente insaturado, insoluble en agua e hidrófobo, del 2 al 12 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido, y del 0 al 50 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado hidrófilo, libre de grupos ácidos.

10

6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el componente polímero soluble en agua es un homopolímero soluble en agua de N-vinil-lactama y el copolímero insoluble en agua contiene de alrededor del 50 al 90 por ciento en peso, en base al peso total del copolímero, de un monómero etilénicamente insaturado, insoluble en agua e hidrófobo, del 2 al 12 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido, y del 0 al 50 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado hidrófilo, libre de grupos ácidos.

15

20

7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el componente polímero soluble en agua es un copolímero soluble en agua de N-vinil-lactama y el copolímero insoluble en agua contiene de alrededor del 50 al 90 por ciento en peso, en base al peso total del copolímero, de un monómero etilénicamente insaturado, insoluble en agua e hidrófobo.

25

30

fobo, del 2 al 12 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido, y del 0 al 50 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado hidrófilo, libre de grupos ácidos.

5 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que el componente polímero soluble en agua es un copolímero soluble en agua de N-vinil-lactama y el copolímero insoluble en agua contiene de alrededor del 50 al 90 por ciento en peso, en base al peso total del copolímero, de un monómero etilénicamente insaturado, insoluble en agua e hidrófobo, del 2 al 12 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado que contiene un grupo ácido, y del 0 al 50 por ciento en peso de un monómero etilénicamente insaturado hidrófilo, libre de grupos ácidos, quedando dicho material bioactivo incorporado dentro de un sistema de almacén-membrana y pudiendo liberarse desde el mismo.

15 9ª.- "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR UN DISPOSITIVO DESTINADO A PROPORCIONAR UNA LIBERACION CONTROLADA DE MATERIALES BIOACTIVOS".

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, representado en los dibujos que se acompañan y para los fines que se han especificado.

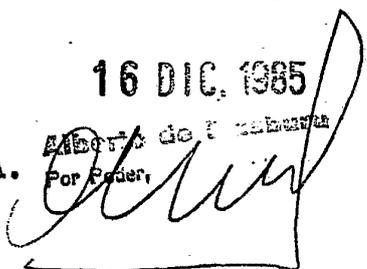
25 Esta Memoria consta de veintiuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 DIC. 1985

P.A.

Alberto de la Haza
Por Poder,



30

A.G.

13125

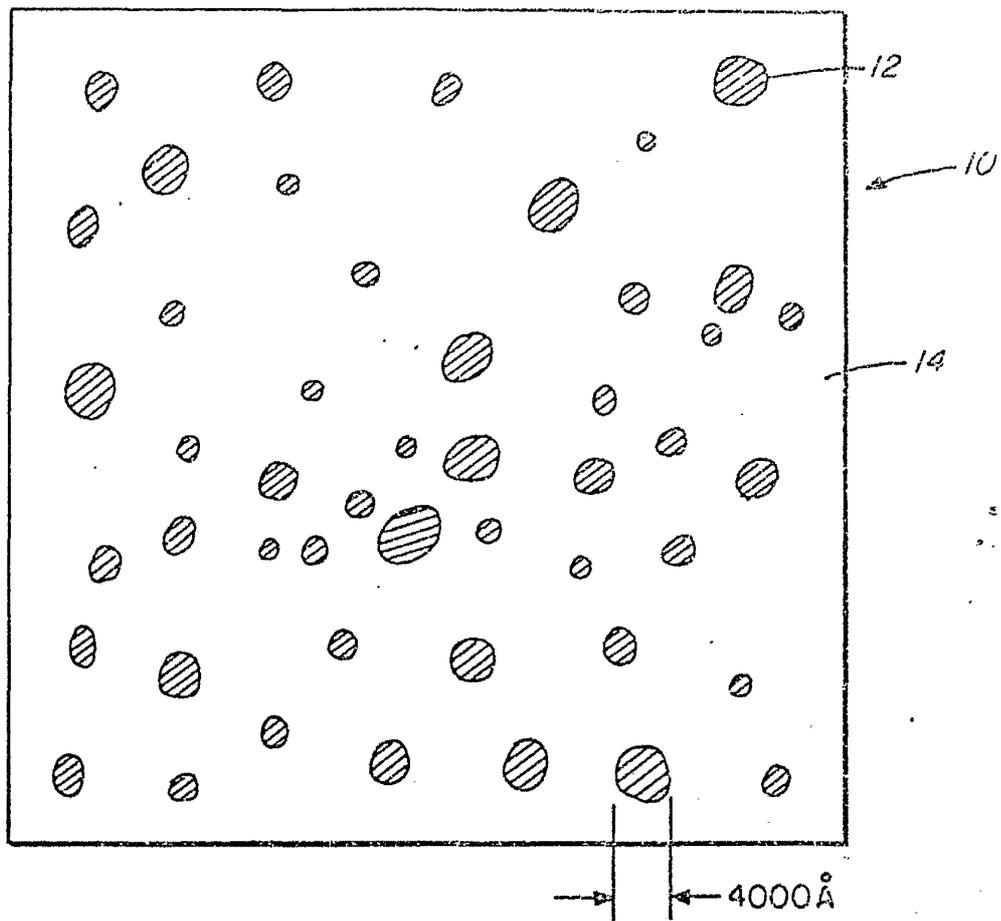
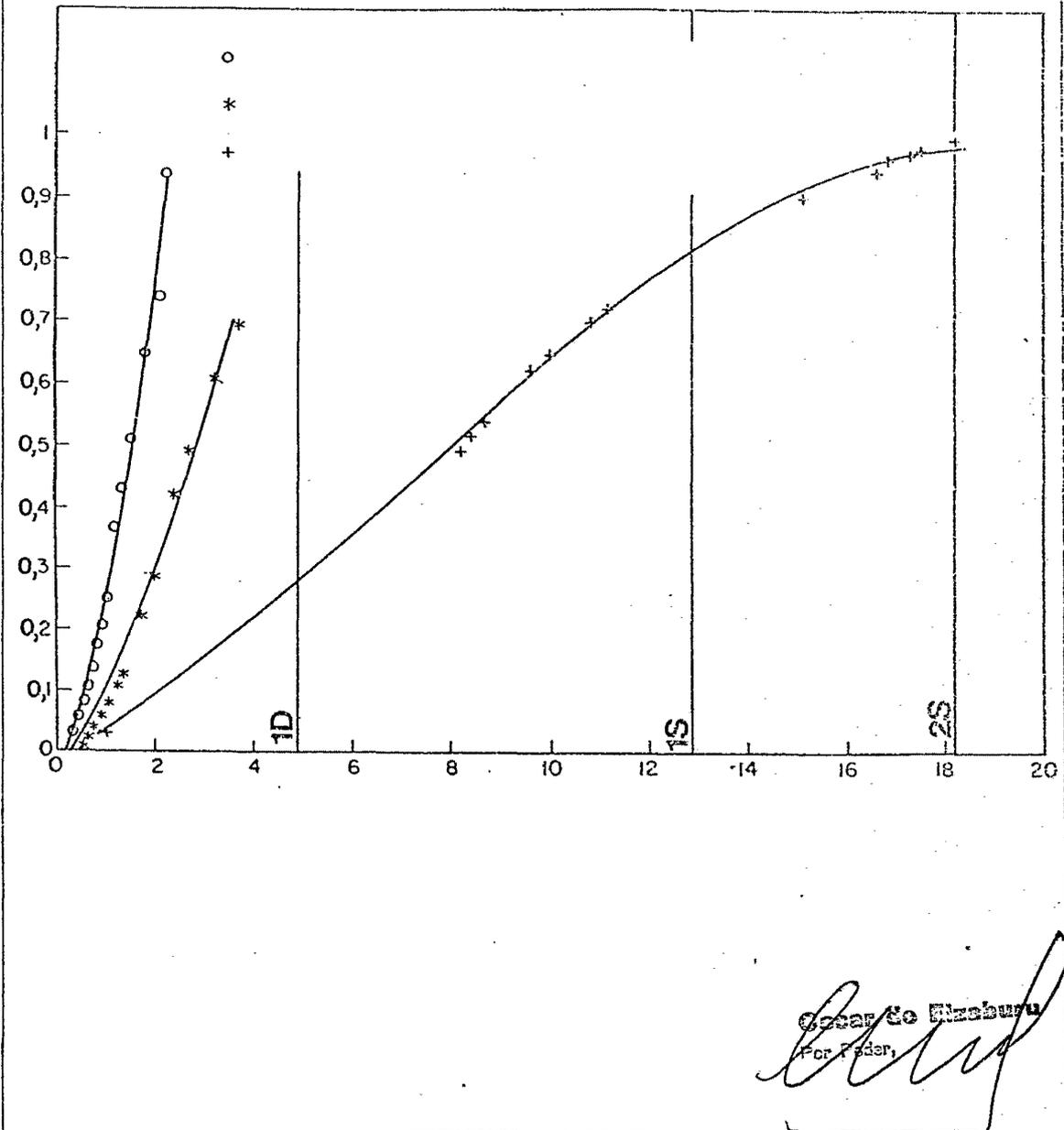


FIG. 1

Oscar de Elizaburu
Por Fost.

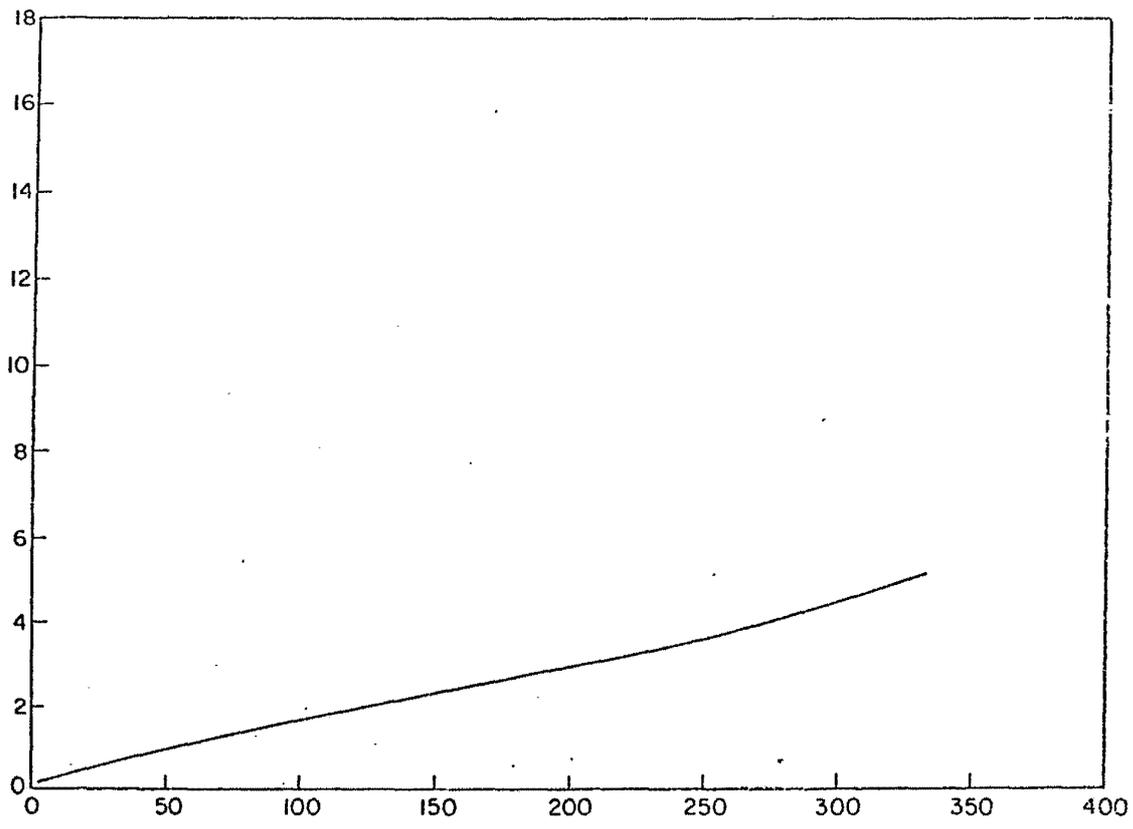
FIG. 2



Geor. Co. Hinchey
For Fisher
[Signature]

48.100

FIG. 3



Oscar de Elzaburu
Por/Foder