



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 666 415 A5

⑤① Int. Cl. 4: B 01 J 4/02
A 61 K 9/22

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

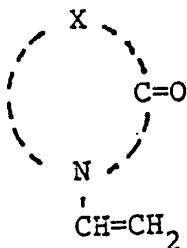
⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑳ Gesuchsnummer:	4417/84	㉗ Inhaber:	The Kendall Company, Boston/MA (US)
㉑ Anmeldungsdatum:	14.09.1984	㉘ Erfinder:	Shah, Kishore R., Chelmsford/MA (US)
㉓ Priorität(en):	15.09.1983 US 532643 03.05.1984 US 606794	㉙ Vertreter:	E. Blum & Co., Zürich
㉔ Patent erteilt:	29.07.1988		
㉕ Patentschrift veröffentlicht:	29.07.1988		

⑤④ System zur kontrollierten Abgabe eines darin enthaltenen biologisch aktiven Mittels aus einer Polymer-Matrix.

⑤⑦ Das System zur kontrollierten Abgabe eines darin enthaltenen biologisch aktiven Mittels basiert auf einer Polymer-Matrix, in welcher das biologisch aktive Mittel in dispergierter Form enthalten ist. Diese Polymer-Matrix ist eine Mischung aus mindestens

- a) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen nicht vernetzten Homopolymers von N-Vinylactam der Formel



worin X eine C₃-C₅-Alkylenbrücke ist, oder eines wasserlöslichen Copolymers davon mit 1 bis 90 Mol-% eines copolymerisierbaren Monomers, das eine polymere olefinische Ungesättigtheit aufweist, und

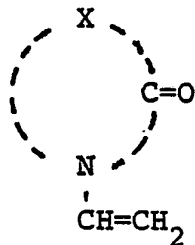
- b) 90 bis 10 Gew.-% eines wasserunlöslichen nicht vernetzten Copolymers, das aus Einheiten besteht, die sich zu 50 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolymers, von einem hydrophoben, wasserunlöslichen olefinischen ungesättigten Monomer, zu 2 bis 12 Gew.-% von einem olefinisch ungesättigten Monomer, das eine Säuregruppe enthält, und zu 0 bis 50 Gew.-% von einem hydrophilen olefinisch ungesättigten Monomer, das frei von Säuregruppen ist, ableiten.

Dieses System enthält weniger als 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Mischung, des biologisch aktiven Mittels.

PATENTANSPRUCH

System zur kontrollierten Abgabe eines darin enthaltenen biologisch aktiven Mittels aus einer Polymer-Matrix, in welcher das biologisch aktive Mittel in dispergierter Form enthalten ist, dadurch gekennzeichnet, dass die Polymer-Matrix eine Mischung aus mindestens

a) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen nicht vernetzten Homopolymers von N-Vinylactam der Formel



worin X eine Alkylbrücke mit 3 bis 5 C-Atomen darstellt, oder eines wasserlöslichen Copolymers davon mit 1 bis 90 Mol.-% eines copolymerisierbaren Monomers, das eine poly-mer olefinische Ungesättigtheit aufweist, und

b) 90 bis 10 Gew.-% eines wasserunlöslichen nicht vernetzten Copolymers, das aus Einheiten besteht, die sich zu 50 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolymers, von einem hydrophoben, wasserunlöslichen olefinisch ungesättigten Monomer, zu 2 bis 12 Gew.-% von einem olefinisch ungesättigten Monomer, das eine Säuregruppe enthält, und zu 0 bis 50 Gew.-% von einem hydrophilen olefinisch ungesättigten Monomer, das frei von Säuregruppen ist, ableiten, darstellt, und dass das genannte System weniger als 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Mischung, des biologisch aktiven Mittels enthält, welches in der gesamten Mischung dispergiert ist.

BESCHREIBUNG

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein System zur kontrollierten Abgabe eines darin enthaltenen biologisch aktiven Mittels aus einer Polymer-Matrix, in welcher das biologisch aktive Mittel in dispergierter Form enthalten ist. Die genannte Polymer-Matrix stellt ein Polymergemisch dar, das durch Mikrophasen unterteilt ist, und es ist in der US-PS 4 300 820 beschrieben.

Der Zweck eines Abgabesystems zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln oder biologisch aktiven Mitteln ist es, den Wirkstoff oder das Mittel an der zu behandelnden Stelle, d. h. dem Zielorgan oder -gewebe, in therapeutisch wirksamen Konzentrationen während einer längeren Zeitspanne verfügbar zu machen.

Im Gegensatz dazu erfordert die konventionelle orale oder intravenöse Verabreichung von Arzneimitteln häufig wiederholte Gaben, was zu Arzneimittelkonzentrationen im Plasma führt, die anfänglich hoch sind, aber schnell aufgrund von Verdünnung im Körper, metabolischem Abbau und Ausscheidungsprozessen abfallen. Dieses ergibt eine zeitabhängige Kombination von erwünschten und unerwünschten Effekten. Die den konventionellen Arzneimittelverabreichungsweisen inhärenten Probleme können durch das erfindungsgemäße Abgabesystem zur kontrollierten Freigabe von pharmazeutischen oder biologisch wirksamen Mitteln drastisch vermindert werden.

Abgabesysteme zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln bestehen im allgemeinen aus einem Arzneimittel und einem Polymer, welches die Wirkstofffreigabegeschwindigkeit kontrolliert, indem es als Diffusionsmembran wirkt. Die

meisten Systeme zur kontrollierten Freigabe von Wirkstoffen können in eine der folgenden Klassen eingeordnet werden: Monolith-Typ (Matrix), Reservoir-Typ (Depot) oder kombinierter Monolith-Reservoir-Typ.

In einem Matrix-Freigabesystem ist der Wirkstoff in einem Polymer gleichmäßig verteilt oder gelöst.

Ein System vom Reservoir-Typ besteht aus einer Polymerkapsel, die mit dem Arzneimittel gefüllt ist. Die Abgabegeschwindigkeit des Wirkstoffs aus dem Matrixsystem ist proportional zur Konzentration des Wirkstoffs im Polymer; daher ist sie nicht konstant, sondern folgt einer Kinetik erster Ordnung. Reservoirsysteme sind hingegen in der Lage, nahezu konstante Abgabegeschwindigkeiten, d. h. Kinetik nullter Ordnung, zu gewährleisten. Jedoch ist die Möglichkeit einer verhängnisvollen plötzlichen Freigabe aufgrund mechanischen Versagens oder eines winzigen Loches im System ein Hauptnachteil der Systeme vom Reservoir-Typ.

Hydrogele, die im allgemeinen mit Wasser gequollene dreidimensionale Netzwerke vernetzter hydrophiler Polymere sind, sind als Membran- und/oder Matrixmaterialien zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln wegen ihrer ausgezeichneten biologischen Verträglichkeit, ihrem weichen und elastomeren Charakter und ihrer hohen Permeabilität für kleine Moleküle besonders geeignet.

Die Art der Vernetzungen in stabilen oder permanenten Hydrogelen ist im allgemeinen vom kovalenten Typ, obwohl ionische Vernetzungen in Polyelektrolytkomplexen auch gefunden werden. Einige Hydrogele aus Block- und Pfropfcopolymeren, die eine hydrophob-hydrophile Mikrophasenmorphologie besitzen, sind beschrieben worden (US-PS 4 085 168, US-PS 4 095 877, J. Biomed. Materials Res., 11, 787 (1977), J. Appl. Polymer Sci., 22, 369 (1978)). In diesen Hydrogelen sind die hydrophoben und die hydrophilen Phasen miteinander durch kovalente Bindungen verbunden.

Die kontrollierte Freigabe von Progesteron, einem Kontrazeptivum, aus monolithischen Hydrogel-Systemen, ist untersucht worden («Hydrogel Devices for Controlled Drug Release», Ph. D. Dissertation, U. of Utah, Utah, 1980«), und zwar unter Verwendung von Homopolymeren und Copolymeren von 2-Hydroxyethylmethacrylat, Methoxyethylmethacrylat und Methoxyethoxyethylmethacrylat. Es wurde gezeigt, dass die Freigabe des Progesterons aus diesen Hydrogelen der erwarteten Kinetik erster Ordnung folgt.

Die kontrollierte Freisetzung von Fluorid durch Hydrogele aus Poly-(2-hydroxyethylmethacrylat) zur Behandlung von Karies ist beschrieben worden (ACS Symp. Series 31, Am. Chem. Soc., Washington, D. C., S. 180 (1976)).

Die Freigabegeschwindigkeiten von Erythromycin und Erythromycinestolat aus Hydrogelmatrizen aus N-Vinylpyrrolidoncopolymeren als Funktion der Copolymerzusammensetzung ist beschrieben worden (J. Appl. Polymer Sci., 23, 2089 (1979)).

Die US-PS 4 277 582 offenbart ein Zweikomponentenhydrogelsystem, das aus einem Macromer, wie Polyalkylenoxid mit reaktiven Vinylendgruppen, vernetzten Polymeren und Copolymeren aus hydrophilen Monomeren, wie Hydroxyethylmethacrylat, Vinylpyrrolidon usw. gebildet ist. Auch die Verwendung dieser Zweikomponentenhydrogele als Carrier zur kontrollierten Abgabe pharmazeutisch wirksamer Stoffe oder Mittel ist beschrieben worden.

Aus der US-PS 3 968 201 sind Zusammensetzungen in Gestalt fester geformter Körper zur verzögerten Freigabe von Medikamenten im Auge bekannt; diese bestehen aus:

- einer lipophilen Substanz, z. B. einem Paraffinwachs;
- einem wasserlöslichen oder quellbaren Polymer, z. B. Polyvinylpyrrolidon, Dextran usw.;

c) einem wasserunlöslichen lipophilen Polymer, z. B. Polyethylen, Copolymer aus Ethylen und Vinylacetat, Poly-(butylmethacrylat); und

d) einem Arzneimittel zur ophthalmologischen Anwendung.

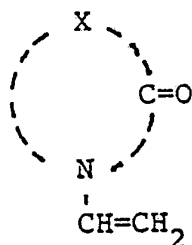
Die US-PS 3 458 622 beschreibt die Herstellung von Tabletten, aus denen die Medikamentsubstanz mit kontrollierter Geschwindigkeit während bis zu 8 Stunden abgegeben wird. Gemäss dieser Offenbarung wird das Medikament mit einer Mischung aus polymerem Vinylpyrrolidon und einem hydrophilen Carboxyvinylpolymer vermischt.

Da die meisten Hydrogel-Zusammensetzungen des Standes der Technik, die zur kontrollierten Freigabe von Arzneimitteln verwendet werden, durch eine Einphasen-Morphologie gekennzeichnet sind, kann man annehmen, dass die Freigabegeschwindigkeiten der gelösten Wirkstoffe aus den Matrizen aus diesen Hydrogelen einer Kinetik erster Ordnung folgen, d. h. mit der Zeit kontinuierlich abnehmen.

Aufgabe der Erfindung ist es, zur Überwindung der genannten Nachteile, ein System zur Kontrollierten Abgabe eines darin enthaltenen biologisch aktiven Mittels aus einer Polymer-Matrix, in welcher das biologisch aktive Mittel in dispergierter Form enthalten ist, vorzuschlagen. Die Abgabe des biologisch aktiven Mittels kann über eine längere Zeitspanne hinweg kontrolliert werden. Das erfindungsgemässe System besitzt nahezu konstante Abgabegeschwindigkeiten, ähnlich denen eines Reservoir-System, unter Beibehaltung der Vorzüge eines Matrix-Systems, d. h. Vermeidung einer unkontrollierten oder plötzlichen Freisetzung aufgrund von mechanischem Brechen oder einem winzigen Loch im System.

Das erfindungsgemässe System ist dadurch gekennzeichnet, dass die Polymer-Matrix eine Mischung aus mindestens

a) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen nicht vernetzten Homopolymers von N-Vinylactam der Formel



worin X eine Alkylenbrücke mit 3 bis 5 C-Atomen darstellt, oder eines wasserlöslichen Copolymers davon mit 1 bis 90 Mol.-% eines copolymerisierbaren Monomers, das eine polymere olefinische Ungesättigtheit aufweist, und

b) 90 bis 10 Gew.-% eines wasserunlöslichen nicht vernetzten Copolymers, das aus Einheiten besteht, die sich zu 50 bis 90 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolymers, von einem hydrophoben, wasserunlöslichen olefinisch ungesättigten Monomer, zu 2 bis 12 Gew.-% von einem olefinisch ungesättigten Monomer, das eine Säuregruppe enthält, und zu 0 bis 50 Gew.-% von einem hydrophilen olefinisch ungesättigten Monomer, das frei von Säuregruppen ist, ableiten, darstellt, und dass das genannte System weniger als 30 Gew.-%, bezogen auf das Gewicht der Mischung, des biologisch aktiven Mittels enthält, welches in der gesamten Mischung dispergiert ist.

Bevorzugte biologisch aktive Mittel, die in dem erfindungsgemässen System enthalten sein können, sind Arzneimittel, antibakterielle Mittel, Kontrazeptiva, Insektizide, Fungizide, Geschmacksstoffe, Duftstoffe oder dergleichen.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Figuren näher erläutert; es zeigen:

Figur 1 eine schematische Darstellung der Morphologie des erfindungsgemässen Systems;

Figur 2 eine graphische Darstellung der relativen Abgabegeschwindigkeiten von Hydrocortison aus verschiedenen erfindungsgemässen Systemen;

Figur 3 eine graphische Darstellung der Abgabegeschwindigkeiten von Progesteron aus einer beispielhaften Ausführungsform der vorliegenden Erfindung.

Die erfindungsgemässen Systeme sind zur kontrollierten Freigabe von pharmazeutischen oder anderen biologisch aktiven Wirkstoffen oder freisetzbaren Materialien geeignet. Sie sind Mischungen von entweder einem wasserlöslichen Homopolymer eines N-Vinylactams oder einem wasserlöslichen Copolymer eines N-Vinylactams mit 1 bis 90 Mol.-% eines copolymerisierbaren Monomers mit olefinischer Ungesättigtheit und einem wasserunlöslichen Copolymer. Das letztere wasserunlösliche Copolymer besteht, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolymers, aus Einheiten, die sich zu 50 bis 90 Gew.%, von einem hydrophoben, wasserunlöslichen, olefinisch ungesättigten Monomer, zu 2 bis 12 Gew.-% von einem olefinisch ungesättigten Monomer mit Säuregruppen und zu 0 bis 50 Gew.-% von einem hydrophilen, olefinisch ungesättigten Monomer, das frei von Säuregruppen ist, ableiten.

Die Polymergemische, in Figur 1 mit (10) bezeichnet, sind optisch klar und im wesentlichen frei von Trübung, was darauf hinweist, dass die Gemische trotz der Tatsache, dass das N-Vinylactamhomopolymer oder -copolymer wasserlöslich ist und das andere Copolymer wasserunlöslich ist, homogen sind. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Gemischmorphologie bei starken Vergrösserungen zeigen die Gegenwart von Mikrophasenbereichen (12) aus wasserunlöslichem Material, deren Durchmesser 4000 Å oder weniger beträgt und die in der kontinuierlichen Phase (14) aus wasserlöslichem Vinylactampolymer oder -copolymer dispergiert sind.

Die Gegenwart dieser Mikrophasenbereiche aus der wasserunlöslichen Copolymerkomponente verhindert die Auflösung des Polymers der kontinuierlichen Phase in Wasser, führt aber, im Gegensatz zur kovalenten Vernetzung von Polymeren nicht dazu, dass das Hydrogel die Eigenschaften der Thermoplastizität verliert. Statt dessen ist das Hydrogelgemisch so beschaffen, dass es unter mässigen Drucken bei niedriger Temperatur wie 150 °C, in manchen Fällen sogar niedriger, wiederholt modelliert oder geformt werden kann. Die modellierte oder geformte Hydrogelzusammensetzung behält ihre Gestalt bei Raumtemperatur, abgesehen von der Verzerrung durch Aufquellen mit Wasser.

Das Prinzip des Abgabesystems zur kontrollierten Freisetzung biologisch aktiver Mittel beruht auf der Verwendung der Mikrophasenbereiche aus der dispersen Polymerphase als Depots oder Reservoirs für die Arzneimittel oder die anderen freizugebende Materialien. In einer wässrigen Umgebung dient die hydratisierte kontinuierliche Phase als Membran zur Kontrolle der Diffusionsgeschwindigkeit des aktiven Mittels in das das Hydrogelgemisch umgebende Medium. Das erfindungsgemässe System stellt also ein «Depot-Membran»-System dar.

Wenn das aktive Mittel oder das Arzneimittel äusserst wasserlöslich ist, dann ist zur Kontrolle der Freigabe des Mittels über einen längeren Zeitraum hinweg eine Hydrogelgemischzusammensetzung bevorzugt, bei der die hydrophobe Polymerkomponente die kontinuierliche Phase ist. In bestimmten Fällen kann jede der Polymerkomponenten die kontinuierliche Phase sein, in Abhängigkeit von den Merkmalen des freizusetzenden Mittels. Andererseits kann im Fall eines kaum wasserlöslichen Mittels oder Wirkstoffs zur Kontrolle der Freigabe des Mittels während einer längeren

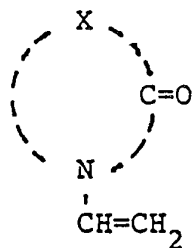
Zeitspanne die Hydrogelgemischzusammensetzung bevorzugt sein, bei der die hydrophile Polymerkomponente die kontinuierliche Phase ist.

Um aus diesem hydrophil-hydrophoben Zweiphasen-Hydrogel-Polymergemisch ein optimales Depot-Membran-

System zu bilden, d. h. um eine Kinetik nullter Ordnung zu erzielen, sollte die chemische Natur der Polymerkomponenten des Gemisches so sein, dass der Verteilungskoeffizient des biologisch aktiven oder pharmazeutischen Wirkstoffs bezüglich der beiden Phasen optimiert ist, d. h. die Konzentration des Wirkstoffs in der dispersen Phase muss viel größer sein als seine Konzentration in der kontinuierlichen Phase.

Des Weiteren kann, in Abhängigkeit von der chemischen Natur des aktiven oder pharmazeutischen Wirkstoffs oder der freizusetzenden Zusammensetzung oder des freizusetzenden Materials, die Freigabegeschwindigkeit durch eine geeignete Wahl der hydrophoben oder hydrophilen Merkmale der Polymerkomponenten sowie ihrer relativen Anteile im Gemisch kontrolliert und in die Nähe einer Kinetik nullter Ordnung gebracht werden.

Die N-Vinylactame, deren Homopolymere und Copolymere im erfindungsgemässen System enthalten sind, haben die folgende Struktur:



in der X eine Alkylbrücke mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen bedeutet, wie in 1-Vinyl-2-pyrrolidon, 1-Vinyl-5-methyl-2-pyrrolidon, 1-Vinyl-2-piperidon und N-Vinyl-ε-caprolactam.

Zu den copolymerisierbaren Monomeren, mit denen die N-Vinylactame copolymerisiert werden können, um Copolymere zu bilden, die 10 bis 99, vorzugsweise 25 bis 99 Mol. % N-Vinylactam und entsprechend 1 bis 90, vorzugsweise 1 bis 75 Mol. % des Comonomers enthalten, gehören N,N-Dimethylacrylamid, Glycerylmethacrylat, Diethylen- oder Triethylenglykolmonomethacrylat oder andere hydrophile Monomere, wie auch Vinylacetat, Alkylacrylat oder -methacrylat, Vinylalkylether, Acrylnitril, Vinylchlorid oder andere hydrophobe Monomere.

Im Fall der Monomeren wie Vinylacetat, die selbst wasserunlösliche Homopolymere bilden, liegt die obere Grenze für die Menge an Monomer, die zur Bildung des angestrebten wasserlöslichen Copolymers verwendet werden kann, viel niedriger als im Falle der Monomeren wie N,N-Dimethylacrylamid, die wasserlösliche Homopolymere bilden. Diese Homopolymere oder Copolymere können Molekulargewichte von 10 000 bis 1 000 000 oder mehr haben, aber diejenigen mit Molekulargewichten von etwa 100 000 bis 1 000 000 sind bevorzugt. Auch sind Homopolymere und Copolymere von 1-Vinyl-2-pyrrolidon bevorzugt.

Zu den wasserunlöslichen Copolymeren, die als Gemisch mit dem Vinylactampolymer oder -copolymer in dem erfindungsgemässen System enthalten sein können, gehören wasserunlösliche Copolymere eines hydrophoben, wasserunlöslichen, olefinisch ungesättigten Monomers, wie Alkylester von Acryl- oder Methacrylsäure, in denen die Alkylgruppe 1 bis 16 Kohlenstoffatome hat, Styrol, Acrylnitril, Vinylacetat, Vinylbutyrat, Vinylchlorid, Vinylidenchlorid, Ethylen, Propylen, Butylen, Butadien und andere polymerisierbare Alka-

diene, Vinylalkylether und Vinylalkylketone, in denen die Alkylreste 3 oder mehr Kohlenstoffatome haben, und dergleichen.

Die Copolymere enthalten als weiteres wesentliches Monomer auch ein olefinisch ungesättigtes Monomer, das eine

Säuregruppe enthält, wie eine Carbonsäure-, Sulfonsäure- oder Phosphonsäuregruppe; zu den geeigneten sauren Monomeren gehören Acrylsäure, Methacrylsäure, Crotonsäure, Maleinsäure, 2-sulfoethylmethacrylat, 1-Phenylvinylphosphonsäure und dergleichen. Das dritte Monomer ist aus einer Gruppe von hydrophilen, olefinisch ungesättigten Monomeren ausgewählt, besitzt einen Löslichkeitsparameter oberhalb von 11 [Kalorien/cm³]^{1/2} und ist frei von sauren Gruppen, wie Methacrylamid, Acrylamid, Hydroxyethylmethacrylat, Diethylen- oder Triethylenglykolmonomethacrylat, Glycerylmethacrylat usw.

Im Falle von jedem der drei Typen von Monomeren kann eine Mischung aus 2 oder mehreren individuellen Monomeren desselben Typs verwendet werden.

Die relativen Anteile der verschiedenen Monomere in dem wasserunlöslichen Copolymer können in weiten Grenzen variieren; das hydrophobe wasserunlösliche olefinisch ungesättigte Monomer kann 50 bis 90 Gew. %, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolymers, ausmachen, während das eine Säuregruppe enthaltende olefinisch ungesättigte Monomer 2 bis 12 Gew. % ausmachen kann; das hydrophile olefinisch ungesättigte Monomer kann 0 bis 50 Gew. % ausmachen. Die genauen Verhältnisse der drei Monomertypen sind durch die im jeweiligen Fall erforderliche hydrophob-hydrophile Balance bestimmt. In vielen Fällen ist zur Erreichung dieser Balance der Einsatz von 15 bis 45% eines hydrophilen Monomers erforderlich.

So ist im Falle einer bevorzugten Klasse von wasserunlöslichen Copolymeren die Menge an Methacrylat (oder Styrol oder 2-Ethylhexylacrylat) 55 bis 70 Gew. %, bezogen auf das Copolymer-Gesamtgewicht, die Menge an Acrylsäure 2 bis 12 Gew. % und die Menge an Methacrylamid 25 bis 43 Gew. %.

Im Fall eines anderen bevorzugten wasserunlöslichen Copolymers ist die Menge an n-Butylmethacrylat gewöhnlich 55 bis 80 Gew. %, bezogen auf das Copolymer-Gesamtgewicht, die Menge an Acrylsäure 2 bis 12 Gew. % und die Menge an Methacrylamid 15 bis 35 Gew. %.

Im Fall eines weiteren bevorzugten wasserunlöslichen Copolymers kann die Menge an Methacrylat 88 bis 90 Gew. % des gesamten Copolymers betragen, während 2-Acrylamido-2-methylpropan-sulfonsäure, der einzige weitere Monomerbestandteil, z. B. 2 bis 12 Gew. % ausmacht. In diesem Fall ist das Vorhandensein eines nicht sauren hydrophilen Comonomers nicht wesentlich.

Im Fall eines weiteren wasserunlöslichen Copolymers beträgt die Menge n-Butylmethacrylat im allgemeinen 50 bis 78 Gew. % des gesamten Copolymers, die Menge an Acrylsäure 2 bis 12 Gew. % und die Menge an hydrophilem p-Styrolsulfonamid 20 bis 35 Gew. %. Bei einem weiteren wasserunlöslichen Copolymer beträgt die Menge an n-Butylmethacrylat z. B. 55 bis 70 Gew. % des Copolymer-Gesamtwichts, Acrylsäure kann zu 2 bis 12% und Hydroxyethylmethacrylat zu 25% bis 43% vorhanden sein.

Die relativen Anteile des wasserlöslichen Polymers oder Copolymers und des wasserunlöslichen Copolymers in dem System variieren in einem weiteren Bereich, d. h. bezogen auf das Gesamtgewicht des Gemisches, 10 bis 90%, der ersteren oder der letzteren Polymerkomponente. Der optimale Anteil jeder Komponente innerhalb des obigen Bereiches variiert in Abhängigkeit von folgenden Faktoren: Dem Verteilungskoeffizienten des Arzneimittels oder aktiven Wirkstoffs; der angestrebten Freigabegeschwindigkeit; der Löslichkeit des

Wirkstoffs in der Mischung; und der Löslichkeit des Wirkstoffs in der umgebenden wässrigen Flüssigkeit.

Der Verteilungskoeffizient des biologischaktiven Mittels in dem System kann nicht nur durch die chemischen Zusammensetzungen der polymeren Komponenten, sondern in einer bevorzugten Ausführungsform auch durch den wahlweisen Einschluss eines geeigneten wasserlöslichen flüssigen Weichmachers in das Polymergemisch beeinflusst werden, wie Ethylenglykol, Diethylenglykol, Glycerin oder flüssigen Polyethylenoxiden.

Die Menge des wahlweise zu verwendenden wasserlöslichen Weichmachers kann von 0 bis 50 Teilen je 100 Teile, vorzugsweise von 0 bis 40 Teilen, bezogen auf die vereinigten Gewichte der polymeren Komponenten, variieren.

Die aktiven Mittelzusammensetzungen oder Materialien, die zur Freigabe eingearbeitet werden, sollen vorzugsweise nicht polymer und nicht stark sauer oder basisch sein. Aktive Mittel, die mit den Polymerkomponenten des Hydrogelgemisches starke Wechselwirkungen eingehen, werden nicht leicht freigesetzt und können sogar die Bildung der angestrebten Mikrophasenmorphologie in dem Hydrogelgemisch stören.

Die Menge an freisetzbarem aktiven Mittel, die dem System einverleibt ist, variiert gewöhnlich in weiten Grenzen in Abhängigkeit von dem besonderen Mittel, der angestrebten biologischen Aktivität und der Zeitspanne, über die hinweg das Mittel freigegeben werden soll. Die Konzentration des aktiven Mittels in dem System beträgt vorzugsweise weniger als 30 Gew.% des Gemisches. Es ist wahrscheinlich, dass hohe Wirkstoffbeladungen die angestrebte Mikrophasenmorphologie des Gemisches und die resultierenden Freigabegeschwindigkeiten nachteilig beeinflussen.

Viele der zur kontrollierten Freigabe geeigneten therapeutischen Wirkstoffe sind in der US-PS 4 277 582 (Spalten 10 und 11) und der US-PS 3 732 865 (Spalten 10 und 11) beschrieben. Darüber hinaus können Mittel zur Geburtenkontrolle, wie Anti-Fertilitätsmittel wie Progesteron, Levonorgestrel oder Ethinylestradiol und Spermizide, z. B. 9-Nonoxynol, Harnstoff und Gossypol (ein polyphenolischer Farbstoff, der aus der Baumwollpflanze extrahiert wird), antibakterielle Mittel, Geschmacksstoffe, Duftstoffe, Fluoride, wie auch Fungizide, Insektizide und Herbizide und andere Schädlingsbekämpfungsmittel in geeigneter Weise den erfindungsgemässen Hydrogelzusammensetzungen einverleibt werden. Weitere Beispiele für biologisch aktive Mittel, die für das erfindungsgemässe System geeignet sein können, sind in der US-PS 3 660 563 (siehe die Spalten 3 bis 7) beschrieben.

Es wird auch in Betracht gezogen, dass die vorliegende Erfindung in geeigneter Weise zur kontrollierten Freigabe von nicht bioaktiven Chemikalien oder anderen Substanzen in einer nicht biologischen und/oder industriellen Anwendung verwendet werden kann. Ein in Betracht gezogener Fall ist die kontrollierte Abgabe eines katalytischen Mittels an eine Reaktionsmischung.

Das das aktive Mittel enthaltende System kann durch Auflösung des Mittels zusammen mit den polymeren Komponenten des Gemisches in einem geeigneten Lösungsmittel hergestellt werden, wie 2-Methoxyethanol, N,N-Dimethylformamid oder Methanol, und anschliessende Entfernung des Lösungsmittels durch Verdampfen, vorzugsweise unter Vakuum bei 60 °C bis 100 °C.

Aus dem das freizusetzende Mittel enthaltenden System kann ein Körper der gewünschten Form (Folie, Schlauch,

Stäbchen, usw.) durch Verfahren wie Schmelzextrudieren, Formung oder Giessen hergestellt werden.

Auch kann eine Vielzahl von Substraten mit der gewünschten Form oder Struktur mit der Zusammensetzung beschichtet werden.

Im Falle von Arzneimitteln sind die erfindungsgemässen Systeme zur kontrollierten Freigabe ideal zur Anwendung in Körperhöhlen geeignet, wie zur oralen, ocularen, vaginalen und rectalen Verabreichung. Folien aus dem Hydrogelgemisch, die bestimmte Arzneimittel wie Nitroglycerin enthalten, können zur perkutanen Abgabe oder Absorption durch die Schleimhaut des Mundes, etwa im buccalen Bereich, geeignet sein.

Im folgenden werden die in den Figuren 2 und 3 gezeigten Untersuchungsergebnisse diskutiert.

Bei den untersuchten Mitteln wurde die deutlichste Änderung, d. h. Abnahme der Freigabegeschwindigkeit des hydrocortisons, beobachtet, als der Anteil des wasserlöslichen Copolymers in der Hydrogelmischung von 50 auf 30% erniedrigt wurde. Diese Ergebnisse können durch die Mikrophasenmorphologie des Gemisches und durch die relativen Löslichkeiten, d. h. den Verteilungskoeffizienten des Hydrocortisons in den polymeren Komponenten des Gemisches erklärt werden.

Da Hydrocortison wasserlöslich ist, wird erwartet, dass es in dem wasserlöslichen Copolymer relativ besser löslich ist als in dem wasserunlöslichen Copolymer.

Von den drei untersuchten Gemischzusammensetzungen kann nur diejenige, die 30% des wasserlöslichen Copolymers enthält, dieses Copolymer als disperse Phase enthalten. Daher sind Mikrophasen-«Depots» des Hydrocortisons nur in dieser Zusammensetzung wahrscheinlich, wobei die kontinuierliche Phase aus dem wasserunlöslichen Copolymer als geschwindigkeitskontrollierende Membran dienen kann. Bei den beiden anderen Zusammensetzungen wird das Hydrocortison von einer Matrix aus dem wasserlöslichen Copolymer, das die kontinuierliche Phase bildet, freigegeben. Daher war die Freigabegeschwindigkeit des Hydrocortisons im ersten Fall deutlich niedriger als in den letzten beiden Fällen.

Beispiele

Es wurden Freigabegeschwindigkeiten für zwei Steroide, nämlich Hydrocortison und Progesteron, aus Polymergemisch-Hydrogelen nach Äquilibrierung in einem grossen Wasserüberschuss als Funktion der Zeit untersucht. In allen Fällen betrug der Anteil des Steroids bezogen auf das Gesamtgewicht des Steroids und der polymeren Komponenten 10%.

Die Polymeren Komponenten waren

- (i) ein wasserlösliches Copolymer, das 30 Mol.% N-Vinyl-2-pyrrolidon und 70 Mol.% N,N-Dimethylacrylamid enthielt, und
- (ii) ein wasserunlösliches Copolymer aus 73 Gew.% n-Butylmethacrylat, 22 Gew.% Methacrylamid und 5 Gew.% Acrylsäure, bezogen auf das Gesamtgewicht des Copolymers.

Die die Steroide enthaltenden Hydrogele aus Polymergemischen wurden auf die oben beschriebene Weise und wie in der US-PS 4 300 820 offenbart unter Verwendung von 2-Methoxyethanol als Lösungsmittel hergestellt. Runde Scheiben mit einem Durchmesser von 19 mm und einer Dicke von 0,66 mm wurden durch ein konventionelles Druckformungsverfahren bei 177 °C hergestellt.

In jedem Fall wurde die Scheibe in ungefähr 500 ml destilliertes Wasser bei 22° gelegt, wobei kontinuierlich mässig

bewegt wurde. Die Freigabegeschwindigkeiten der Steroide wurden durch Bestimmung der Änderung ihrer Konzentration in dem umgebenden wässrigen Medium verfolgt, die durch Ultraviolettpektroskopie beobachtet wurde.

Beispiel 1: Hydrocortison

Die Freigabegeschwindigkeiten (siehe Figur 2) dieses relativ wasserlöslichen Wirkstoffs variierten von Stunden im Falle des hydrophileren Gemischs (70% wasserlösliches Co-

polymer) bis zu 2 Wochen bei dem weniger hydrophilen Gemisch (30% wasserlösliches Copolymer).

Beispiel 2: Progesteron

Die Geschwindigkeiten der Freigabe (siehe Figur 3) des Progesterons, das weniger wasserlöslich als Hydrocortison ist, aus dem Hydrogelgemisch, das 30% wasserlösliches Copolymer enthielt, wurden 2 Wochen lang verfolgt, wobei während dieses Zeitraums ungefähr 30% des darin enthaltenen Steroides schrittweise freigesetzt wurden.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

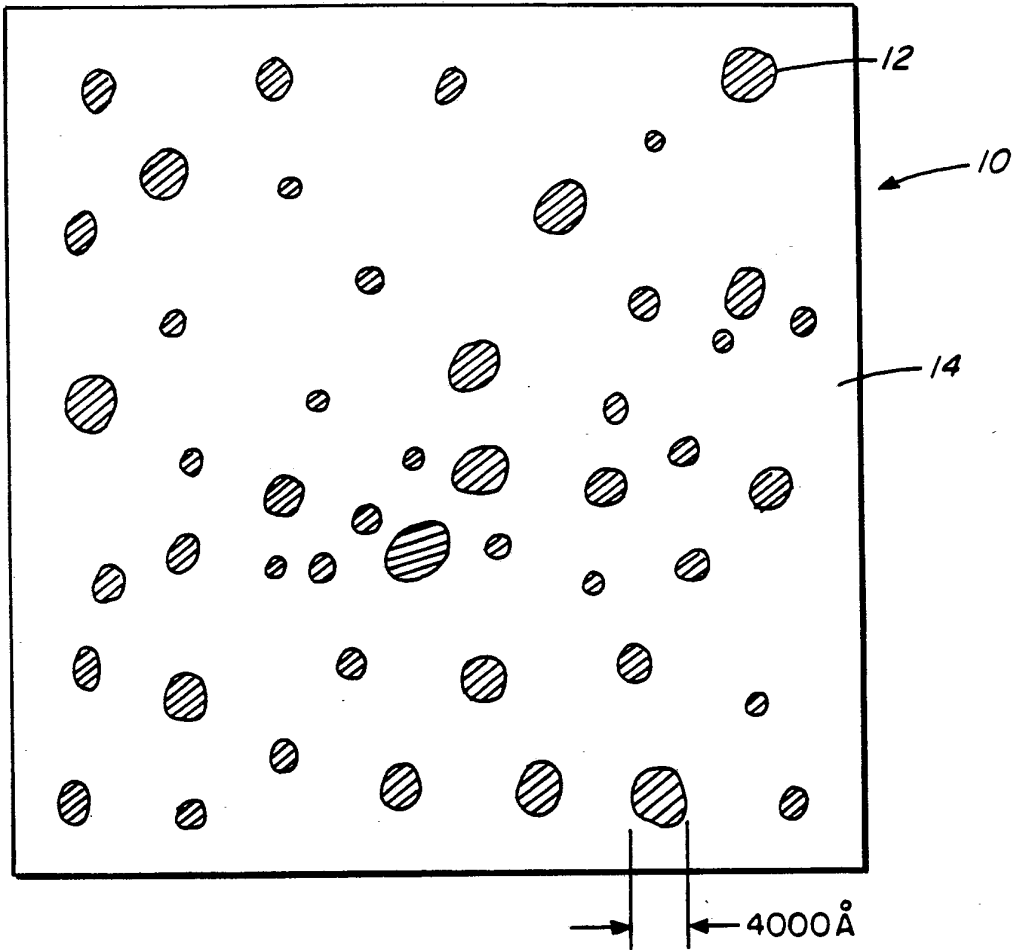
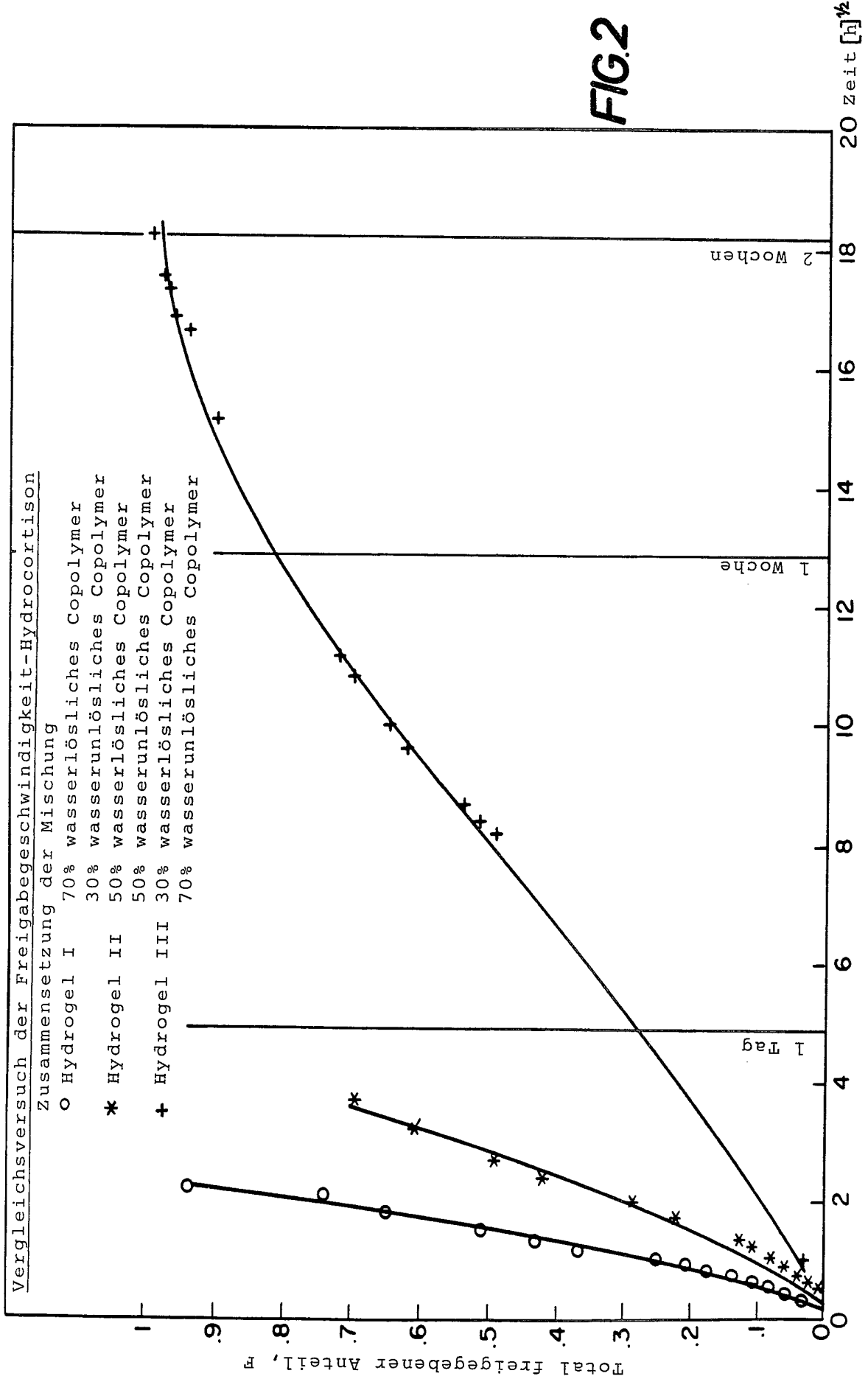


FIG. 1



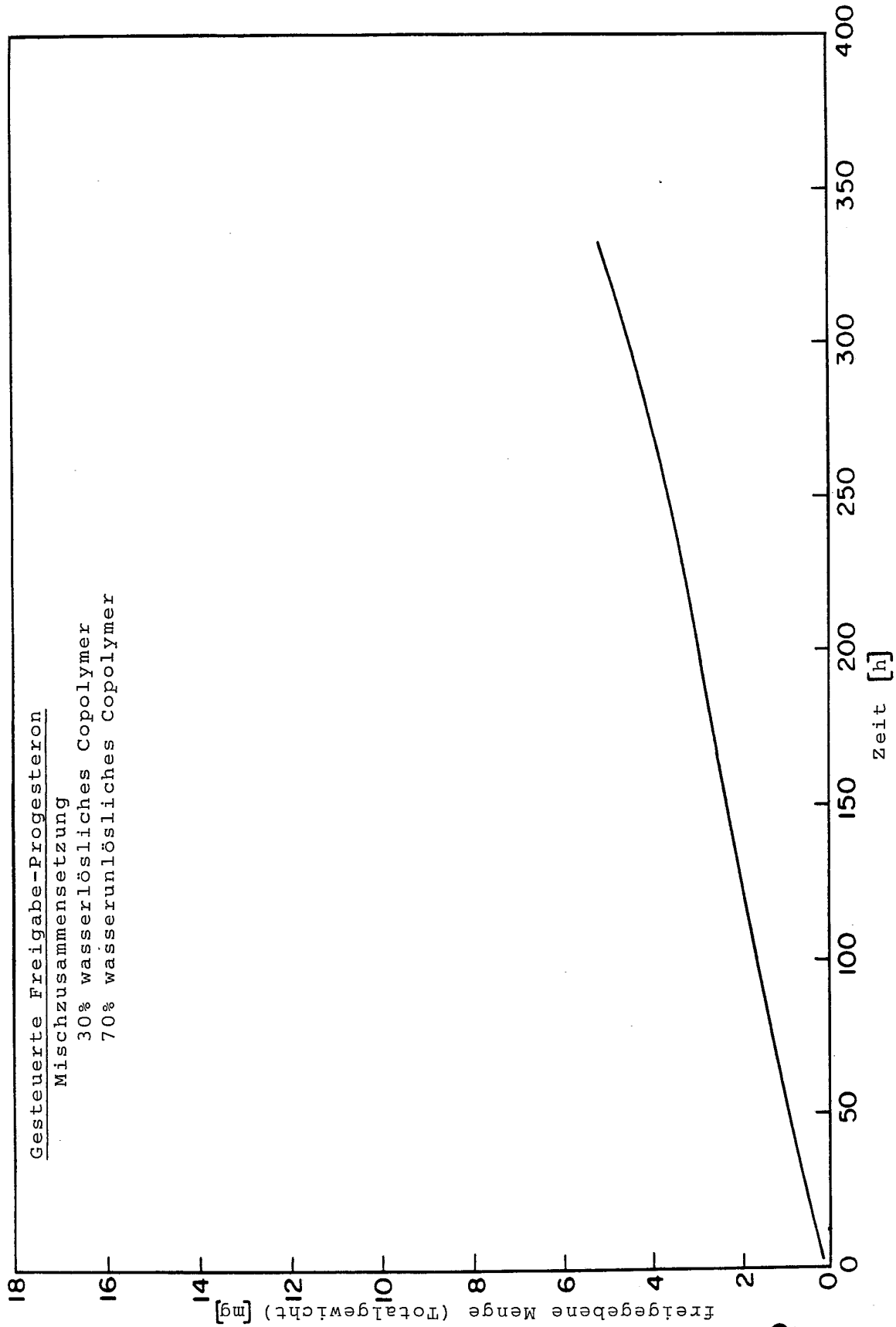


FIG.3