

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0713481-9 A2**

(22) Data de Depósito: 27/06/2007
(43) Data da Publicação: 06/11/2012
(RPI 2183)



(51) *Int.Cl.:*
C08G 18/48
A61K 9/00

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA NA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, POLÍMERO LINEAR, E, MÉTODO PARA PRODUZIR UM POLÍMERO LINEAR

(30) Prioridade Unionista: 08/07/2006 GB 0613638.6

(73) Titular(es): Controlled Therapeutics (Scotland) Ltd.

(72) Inventor(es): Amaia Zurutuza, Janet A. Halliday, Jukka Tuominen, Mark Livingston

(74) Procurador(es): Momsen, Leonardos & CIA.

(86) Pedido Internacional: PCT GB2007002415 de 27/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/007046de 17/01/2008

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA NA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, POLÍMERO LINEAR, E, MÉTODO PARA PRODUZIR UM POLÍMERO LINEAR. Um polímero linear é obtido, reagindo-se juntos, um polietileno glicol ou polipropileno glicol; um copolímero em bloco de PEG-PPG-PEG ou PPG-PEG-PPG; uma amina ou diol bifuncionais e um diisocianato. Uma composição de liberação controlada compreende o polímero junto com um agente ativo. Agentes ativos de peso molecular 200 a 20.000 podem ser usados.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA NA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, POLÍMERO LINEAR, E, MÉTODO PARA PRODUZIR UM POLÍMERO LINEAR”

A presente invenção diz respeito a polímeros de elastômero de poliuretano termoplásticos hidrofílicos, adequados para a produção de composições de liberação controlada para a liberação de agentes farmacologicamente ativos por um período prolongado de tempo. Sua natureza elastomérica fornece conforto melhor em uso, por exemplo, em pessários, supositórios ou anéis vaginais.

Certos polímeros de hidrogel de poliuretano reticulados são conhecidos das Publicações de Patente Europeias EP0016652 e EP0016654. Estes relatórios descritivos de patente descrevem poliuretanos reticulados formados pela reação de um óxido de polietileno de peso equivalente maior do que 1500 com um isocianato polifuncional e um composto trifuncional reativo com este, tal como um alceno triol. Os polímeros de poliuretano reticulados resultantes são dilatáveis em água para formar um hidrogel, mas são insolúveis em água e pode ser carregado com agentes solúveis em água farmacologicamente ativos. Um polímero de poliuretano particular é o produto de reação de polietileno glicol 8000, Desmodur (MDI isto é dicitolometano-4,4-diisocianato) e 1,2,6-hexano triol e que foi usado comercialmente para a liberação vaginal de prostaglandinas.

Entretanto, tais polímeros de poliuretano possuem diversas desvantagens práticas. Enquanto o uso de um agente de reticulação de triol é eficaz no fornecimento de polímeros de características de intumescimento relativamente reprodutíveis, o intumescimento percentual é tipicamente de 200 a 300 % (isto é, o aumento no peso do polímero dividido pelo peso do polímero seco). Os agentes farmacologicamente ativos são carregados contatando-se o polímero com uma solução aquosa do agente farmacologicamente ativo, tal que a solução torne-se absorvida no polímero, formando um hidrogel. O polímero intumescido é então secado novamente ao teor de água escolhido antes do uso. Uma consequência é que com o

poliuretano reticulado convencional, o grau de intumescimento limita o peso molecular do agente farmacologicamente ativo que pode ser absorvido na estrutura de hidrogel abaixo de cerca de 3000 g/mol. Uma desvantagem adicional é que apenas os agentes solúveis em água farmacologicamente ativos podem ser usados. Finalmente, visto que o polímero de poliuretano reticulado convencional é essencialmente um polímero não termoplástico (termofixo), insolúvel tanto em água quanto em solventes orgânicos, o processamento adicional do polímero formado em outras formas sólidas, tais como películas, dispositivos monolíticos, espumas, pastilhas, compósitos, estruturas em sanduíche, partículas, grânulos, espumas ou revestimentos, não é possível. Além disso, a natureza termofixa do polímero de poliuretano reticulado convencional exclui a possibilidade de fusão mista do medicamento com o polímero, a fim de carregar o polímero com um agente ativo adequado sem usar solventes ou água.

Certos polímeros de hidrogel de poliuretano termoplástico são conhecidos da publicação de patente WO2004029125. Este relatório descritivo de patente descreve poliuretanos termoplásticos lineares formados pela reação de um polietileno glicol de peso molecular maior do que 4000 g/mol com um isocianato polifuncional e um composto bifuncional reativo com este, tal como um alcã diol ou diamina. Os polímeros de poliuretano termoplásticos resultantes são dilatáveis em água para a formação de um hidrogel mas são insolúveis em água e podem ser carregados com agentes solúveis em água farmacologicamente ativos. Um polímero de poliuretano particular é o produto de reação de polietileno glicol 8000, Desmodur (DMDI isto é, dicitloexilmetano-4,4-diisocianato) e 1,10-decano diol, que apresentou intumescimento percentual de 600 % até 1700 % ou ainda acima. Este tipo de polímero mostrou a adequabilidade para o carregamento por difusão e liberação de curto prazo de medicamentos relativamente solúveis em água, por exemplo, fosfato de clindamicina, oxitocina e misoprostol.

Entretanto, um tal polímero de poliuretano termoplástico de intumescimento alto possui muitas desvantagens práticas. Devido ao teor de peso alto e comprimento do bloco de PEG, o polímero é apenas adequado para a liberação de período relativamente curto (isto é, liberação controlada de 5 10 minutos a apenas algumas horas) de agentes ativos, especialmente no caso de medicamentos altamente solúveis em água. Além disso, o teor hidrofóbico baixo, isto é, quantidade baixa de composto hidrofóbico, por exemplo, decanodiol (DD) ou dodecanodiol (DDD) torna o polímero inadequado para medicamentos hidrofóbicos e, desta maneira, restringe seu uso. Os 10 medicamentos hidrofílicos e hidrofóbicos necessários para ter interações com ambas as fases a fim de sua liberação ser controlada pela estrutura polimérica. Além disso, o desequilíbrio entre os compostos hidrofóbicos e hidrofílicos impede a separação de microfase, que reduz a força mecânica do polímero tanto no estado seco quanto úmido. Além disso, devido à cristalinidade alta do 15 polímero e da formação de blocos duros, o polímero final é rígido e a temperatura de processamento relativamente alta.

A porcentagem de intumescimento de poliuretanos termoplásticos de intumescimento alto é tipicamente de 200 a 1700 % e é dependente do teor de PEG e/ou do comprimento de bloco PEG. Os agentes 20 farmacologicamente ativos podem ser carregados usando-se o mesmo método como descrito acima para o poliuretano reticulado convencional, bem como mistura por medicamento e polímero de mistura por fusão. O tempo e os perfis de liberação obtidos para os polímeros de poliuretano de intumescimento alto e reticulados são, entretanto, muito similares.

25 O relatório descritivo de patente WO 94/22934 divulga a produção de um copolímero em bloco aleatório linear de óxido de polietileno (peso molecular médio numérico 1000 a 12.000), uma diamina e um diisocianato. Yu et al. Biomaterials 12 (1991) Março, Nº 2, página 119 a 120 divulga o uso de poliuretano hidrogéis formados de polietileno glicol (peso

molecular médio numérico de 5830) e um peso molecular polipropileno glicol baixo (peso molecular 425) e um diisocianato. O relatório descritivo de patente US 4.202.880 divulga a produção de poliuretanos de polietileno glicol (peso molecular 400 a 20.000), um alcalino glicol contendo de 2 a 6 átomos de carbono e um diisocianato. O relatório descritivo de patente US 4.235.988 é uma divulgação similar, embora a faixa PEG preferida seja de 600 a 6.000.

O objetivo da presente invenção é fornecer um elastômero de poliuretano termoplástico hidrofílico, que pode ser processado e misturado com um agente ativo na temperatura abaixo da temperatura de degradação do agente ativo usando-se os sistemas de processamento de polímero convencionais, por exemplo, misturador por fusão, extrusora e máquina de moldagem por injeção. Um objetivo adicional da presente invenção é intensificar a viscosidade de fusão, para aumentar a elasticidade e diminuir a cristalinidade do polímero a fim de aplicar as técnicas de processamento convencionais, por exemplo, extrusão e moldagem por injeção, bem como tipos diferentes de solventes para a formação de dispositivos de liberação controlada resilientes carregados com medicamento de qualquer forma escolhida.

A presente invenção é fundamentada na divulgação que os elastômeros de poliuretano termoplásticos tendo propriedades de processamento por fusão adequados para o carregamento do medicamento e elasticidade na temperatura corporal, bem como características de liberação de medicamento adequadas, podem ser obtidas pela reação de um polietileno glicol ou polipropileno glicol com um diol ou outro composto bifuncional e um copolímero em bloco de PPG-PEG-PPG ou PEG-PPG-PEG e um isocianato bifuncional.

PEG significa polietileno glicol e PPG significa polipropileno glicol.

Em particular, a presente invenção fornece um polímero de

elastômero de poliuretano termoplástico hidrofílico obtenível, reagindo-se juntos:

- (a) um polietileno glicol ou polipropileno glicol;
- (b) um copolímero em bloco de PEG-PPG-PEG ou PPG-PEG-PPG;
- (c) um composto bifuncional e
- (d) um isocianato bifuncional.

O elastômero de poliuretano termoplástico produzido é dilatável em água até um grau específico, dependendo da razão dos quatro componentes (a), (b), (c) e (d), por exemplo, de 1 % até 200 % (por exemplo, 20 a 100 %) desta maneira, controlando melhor a liberação de agentes farmacologicamente ativos do poliuretano linear com base em PEG de intumescimento alto. O polímero da invenção também é solúvel em certos solventes orgânicos, tais como diclorometano, 1-metil-2-pirrolidona (NMP) e tetraidrofurano, permitindo que o polímero seja dissolvido e fundido em películas ou revestimentos. Este também permite que agentes ativos termicamente estáveis de solubilidade em água deficiente mas que são solúveis em solventes orgânicos, sejam carregados no polímero.

Devido à combinação única de componentes de partida, estes elastômeros de poliuretano tem uma composição que pode controlar a liberação de compostos ativos de alguns dias a alguns meses.

Os poliéter polióis a ligação de éter de repetição -R-O-R- e tem dois ou mais grupos hidroxila como grupos funcionais terminais. Estes são fabricados pela adição catalisada de epóxidos a um iniciador (polimerização de abertura de anel aniônica). O mais importante dos éteres cíclicos em grande parte são, óxido de etileno e óxido de propileno. Estes óxidos reagem com compostos contendo hidrogênio ativo (iniciadores), tais como água, glicóis, polióis e aminas. Um catalisador pode ou não pode ser usado. O hidróxido de potássio ou o hidróxido de sódio é o catalisador básico

mais freqüentemente utilizado. Após o grau de polimerização ser atingido, o catalisador é neutralizado, removido por filtração e aditivos, tais como antioxidantes são adicionados.

Uma ampla variedade de composições de estruturas variantes, comprimentos de cadeia e pesos moleculares é possível. Selecionando-se o 5 óxido ou óxidos, iniciador e condições de reação e catalisadores, é possível polimerizar uma série de poliéter polióis que variam de poliglicóis de peso molecular baixo a polímeros de peso molecular alto. Visto que estes polímeros contém unidades de óxido de alquilenos de repetição, estes são 10 freqüentemente referidos como polialquilenos glicóis ou poliglicóis. A maioria dos poliéter polióis são produzidos para aplicações de poliuretano.

Os polietileno glicóis (PEG) contém a unidade de repetição $(-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-)$ e são convenientemente preparados pela adição de óxido de etileno ao etileno glicol para a produção de uma estrutura de polietileno glicol 15 bifuncional $\text{HO}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{H}$ em que n é um número inteiro de tamanho variante dependendo do peso molecular do polietileno glicol. Os polietileno glicóis usados na presente invenção são, no geral, polietileno glicóis lineares isto é, dióis tendo pesos moleculares de 200 a 35.000 g/mol. (no geral de 400 a 2000).

20 Os polipropileno glicóis (PPG) são polímeros de óxido de propileno e, desta maneira, contém a unidade de repetição $(-\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}-)$. O polipropileno glicol tem propriedades físicas e químicas únicas devido à co-ocorrência tanto de grupos hidroxila primários quanto secundários durante a polimerização e à multiplicidade de cadeias secundárias de metila nos 25 polímeros. A polimerização convencional de propileno glicol resulta em um polímero atático. Os polímeros isotáticos existem principalmente no laboratório. As misturas de polímeros atáticos e isotáticos também podem ocorrer. O PPG tem muitas propriedades em comum com polietileno glicol. Os polipropileno glicóis de todos os pesos moleculares são líquidos viscosos

claros com um ponto de derramamento baixo e que mostra uma relação de temperatura-solubilidade inversa, junto com uma diminuição rápida na solubilidade em água assim como o peso molecular aumenta. Os grupos hidroxila terminais sofrem as reações típicas de álcoois primários e secundários. O grupo hidroxila secundário de polipropileno glicóis não é tão reativo quanto o grupo hidroxila primário em polietileno glicóis. O PPG é usado em muitas formulações de poliuretanos. Os polipropileno glicóis usados na presente invenção são, no geral, lineares tendo pesos moleculares de 200 a 4000 g/mol, (no geral de 400 a 2000).

10 A invenção também fornece um método para produzir o polímero linear, que compreende fundir e secar PEG ou PPG e o copolímero em bloco, junto com o composto bifuncional em uma temperatura de 85° C a 100° C sob vácuo e então adição do isocianato bifuncional.

15 A produção de copolímeros em bloco (b), com base em óxido de propileno e óxido de etileno, pode ser iniciada com etileno glicol, glicerina, trimetiloletano, trimetilolpropano, pentaeritritol, sorbitol, sacarose e diversos outros compostos. Copolímeros em bloco mistos e alternantes também podem ser produzidos. Quando os grupos hidroxila secundários de PPG são cobertos com óxidos de etileno, copolímero em blocos de PEG e PPG com grupos hidroxila primários terminais são produzidos. Os grupos hidroxila primários são mais reativos com isocianatos do que os grupos hidroxila secundários. Os copolímeros de PEG-PPG-PEG e PPG-PEG-PPG usados na presente invenção são, no geral, lineares tendo peso molecular de 200 a 14.000 g/mol. O copolímero em bloco parece contribuir com a natureza elastomérica não cristalina do polímero da invenção.

25 O composto bifuncional (c) é reativo com o isocianato bifuncional e é tipicamente uma amina ou diol bifuncionais. Os dióis na faixa C₅ a C₂₀, preferivelmente C₈ a C₁₅ são preferidos. Desta maneira, o decanodiol foi observado produzir resultados particularmente bons. O diol pode ser um

diol saturado ou insaturado. Os dióis ramificados podem ser usados mas os dióis de cadeia reta são preferidos. Os dois grupos hidroxila estão, no geral, nos átomos de carbono terminais. Os dióis preferidos incluem 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol e 1,16-hexadecanodiol.

5 O isocianato bifuncional (d) é, no geral, um dos diisocianatos convencionais, tais como dicitcloexilmetano-4,4-diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato, 1,6-hexametileno diisocianato etc.

10 A razão em peso equivalente dos componentes (a), (b), (c) e (d) está, no geral, na faixa de 0,01-1 a 0,01-1 a 1 a 1,02-3 respectivamente. É claro, a pessoa habilitada, através de experimentação razoável, deve determinar a melhor razão de ingredientes para dar as propriedades desejadas. A quantidade de componente (d) é, no geral, igual às quantidades combinadas de (a), (b) e (c) para fornecer a estequiometria correta.

15 Os polímeros são, no geral, produzidos por fusão e secagem de copolímeros em bloco PEG ou PPG e PEG-PPG-PEG ou PPG-PEG-PPG junto com o composto bifuncional e um catalisador de poliuretano típico (se usado), por exemplo, cloreto férrico, DABCO e/ou octoato de estanho (II), em uma temperatura de 85° C a 100° C (por exemplo 95° C) sob vácuo para remover a umidade em excesso; antes do diisocianato, por exemplo, MDI ou HMDI ser adicionado a este. A polimerização é realizada em uma batelada ou alternativamente um reator contínuo ou a mistura de reação é alimentada em moldes e reagida por um período especificado. Após a polimerização, o polímero é esfriado, granulado e armazenado por análise e processamento adicionais.

25 As propriedades elastoméricas dos elastômero de poliuretano termoplásticos da invenção são devido a dois fatores: separação de microfase de blocos duros e moles e a natureza semi-cristalina do polímero, cuja fase amorfa tem uma temperatura de transição vítrea baixa. A forma de blocos duros do composto bifuncional e diisocianato. Os blocos moles são PEG, PPG

ou copolímero. A elasticidade pode depender da razão de blocos duros para moles e pode ser representada pelas medições de dureza Shore.

Os polímeros lineares da presente invenção são solúveis em certos solventes orgânicos. Isto permite que o polímero seja dissolvido e a
5 solução resultante funda-se para formar películas. A solução também pode ser utilizada para o revestimento de grânulos, tabletes etc., a fim de modificar as propriedades de liberação de polímero. Alternativamente, a solução pode ser vertida em um não solvente a fim de precipitar o polímero/micropartículas ativas. Além disso, o polímero pode ser triturado, cortado, granulado e
10 fundido usando-se técnicas convencionais usadas para o processamento de polímeros termoplásticos.

Desta maneira, a invenção também fornece uma composição de liberação controlada que compreende o polímero linear junto com um agente ativo. Qualquer tipo de equipamento de processamento de plástico, por
15 exemplo, extrusora, máquina de moldagem por injeção, equipamento de moldagem por compressão e misturador por fusão pode ser usado para misturar o polímero e o agente ativo junto e formando ou reformação em qualquer tipo de dispositivo carregado com medicamento, por exemplo, um anel, pessário, emplastro, bastão, mola ou cone. O agente ativo pode ser um
20 agente farmacêuticamente ativo para o uso animal ou humano. Este também pode ser qualquer outro agente quando propriedades de liberação sustentadas (por exemplo algicidas, fertilizantes etc.) são requeridos. As formas de dosagem farmacêuticas sólidas incluem supositórios, anéis e pessários para o uso vaginal, inserções bucais para a administração oral, emplastros para a
25 administração transdérmica etc. Estas formas de dosagem são, no geral, administradas ao paciente, retidas no lugar até a liberação do agente ativo ocorrer e o polímero gasto é então removido. O polímero também pode ser usado para implantes, que permanece no corpo ou para revestir tais implantes (por exemplo sondas).

O polímero da presente invenção é um polímero termoplástico anfifílico e é, desta maneira, adequado para a entrada de agentes farmacologicamente ativos de peso molecular baixo e alto hidrofílicos e hidrofóbicos (até e que excede um peso molecular de 3000, por exemplo, até 10.000, até 50.000, até 100.000 ou ainda até 200.000). No geral, o peso molecular do agente ativo está na faixa de 200 a 20.000. Uma ampla variedade de substâncias farmacologicamente ativas solúveis em água tais como aquelas listadas em EP0016652 pode ser, desta maneira, incorporada. Além disso, os polímeros lineares da presente invenção também podem ser carregados com agentes hidrofílicos e hidrofóbicos farmacologicamente ativos, que são deficientemente solúveis em água, contanto que estes possam ser dissolvidos em um solvente comum com o polímero. A solução resultante pode ser então fundida em qualquer forma sólida desejada. Além disso, os polímeros lineares da presente invenção podem ser carregados por extrusão ou misturados por fusão com agentes farmacologicamente ativos, que são termicamente estáveis na temperatura de processamento de polímero.

O tempo de liberação dos presente polímeros pode exceder 12 horas, 24 horas, 5 dias, 10 dias, 20 dias ou ainda 80 dias para a liberação substancialmente completa do agente ativo disponível.

As combinações de poliéter poliálcool usadas na presente invenção são modificadores de reologia interna e de fusão, maciez e taxa de liberação. Estes tipos de polímeros de poliuretano termoplásticos anfifílicos de fusão baixa são particularmente adequados para o carregamento por fusão de agente farmacologicamente ativo e processamento de fusão de polímero carregado aos dispositivos farmacêuticos.

Os agentes farmacologicamente ativos de interesse particular incluem:

As proteínas, por exemplo, interferon alfa, beta e gama, insulina, hormônio de desenvolvimento humano, leuprolida; benzodiazepinas,

por exemplo, midazolam; agentes anti-enxaqueca, por exemplo, triptofanos, ergotamina e seus derivados; agentes anti-infectivos, por exemplo, azóis, vaginose bacteriana, cândida e agentes oftálmicos, por exemplo, latanoprost.

Uma lista detalhada de agentes ativos inclui antagonista do
 5 receptor de H_2 , antimuscarínicos, análogo de prostaglandina, inibidor da bomba de próton, aminossalicilato, corticosteróide, agente quelante, glicosídeo cardíaco, inibidor da fosfodiesterase, tiazida, diurético, inibidor da anidrase carbônica, anti-hipertensivo, anti-câncer, anti-depressivo, bloqueador de canal de cálcio, analgésico, antagonista de opióide, antiplatel, anticoagulante,
 10 fibrinolítico, estatina, agonista de adrenoceptor, beta bloqueador, anti-histamina, estimulador respiratório, micolítico, expectorante, benzodiazepina, barbiturato, ansiolítico, anti-psicótico, anti-depressivo tricíclico, antagonista $5HT_1$, opiato, SHT, agonista, antiemético, antiepilético, dopaminérgico, antibiótico, antifúngico, antelmíntico, antiviral, antiprotozoário, antidiabético,
 15 insulina, tirotoxina, hormônio sexual feminino, hormônio sexual masculino, antioestrogênio, hipotalâmico, hormônio pituitário, antagonista de hormônio pituitário posterior, antagonista de hormônio antidiurético, bisfosfonato, estimulante do receptor de dopamina, androgênio, anti-inflamatório não-esteroidal, anestésico local imunossupressor, sedativo,
 20 antipsiquiátrico, sal de prata, vacina antibacteriana tópica.

As formas de realização da presente invenção serão agora descritos por meio de exemplos abaixo. Os efeitos do tipo e taxas de copolímero de PEG ou PPG, PEG-PPG-PEG ou PPG-PEG-PPG, dióis e diisocianatos nas propriedades de polímeros podem ser vistos nas seguintes
 25 Tabelas, Exemplos e Figuras.

A Figura 1 mostra o peso molecular como uma função de tempo de polimerização para certos polímeros e

A Figura 2 a 5 mostra vários perfis de liberação de agentes ativos.

EXEMPLO 1. Fabricação do polímero

Vários tipos de polietileno glicóis, polipropileno glicóis, PEG-PPG-PEGs, PPG-PEG-PPGs, dióis e diisocianatos, em uma faixa de razões estequiométrica foram usadas para demonstrar seu efeito nas propriedades dos polímeros elastômeros de poliuretano linear hidrofílico. PEG400, PEG900, PEG1000 e PEG2000 são polietileno glicóis tendo um peso molecular de 400, 900, 1000 e 2000 g/mol, respectivamente; PPG1000 e PPG2000 são polipropileno glicóis tendo um peso molecular de 1000 e 2000g/mol; PEG-PPG-PEG1100 e PEG-PPG-PEG4400 são copolímeros em blocos tendo um peso molecular de 1100 e 4400 g/mol; PPG-PEGPEG2000 é um copolímero em bloco tendo um peso molecular de 2000 g/mol; DD é 1,10-decanodiol e DDD é 1,12-dodecanodiol; DMDI é diciclo-hexilmetano-4,4-diisocianato e HMDI é diisocianato de 1,6-hexametileno; FeCl_3 é cloreto férrico, DABCO é trietileno diamina e SnOct_2 é octato estanhoso.

Os polímeros foram produzidos pela aplicação do método de polimerização descrito no WO da Publicação de Patente W02004029125. O PEG, PPG, PEG-PPG-PEG e/ou PPG-PEG-PPG foram fundidos e secados à vácuo a 95° C junto com o diol e o catalisador (se usado) em um evaporador rotativo por uma hora em uma pressão abaixo de 1 mbar. Neste ponto a mistura seca foi alimentada no reator antes da adição de diisocianato. Os polímeros fabricados são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1. Elastômeros de poliuretano termoplástico hidrofilico fabricado.

Tabela 1: Exatidão de pontuação

Nome do polímero	PEG			PPG			PEG-PPG-PEG			PPG-PEG-PPG			DD			DDD			DMDI			HMDI		
	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar	Mw	razão molar		
Polímero A	-	-	1000	0,054	4400	0,046	-	-	174	1	-	-	262	1,1	-	-	-	-	262	1,1	-	-		
Polímero B	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	174	1	-	-	262	1,1	-	-	-	-	262	1,1	-	-		
Polímero C	400	0,216	-	-	-	-	2000	0,184	174	1	-	-	262	1,4	-	-	-	-	262	1,4	-	-		
Polímero D	900	0,3	1000	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	202	0,3	-	-	-	-	262	0,9	-	-		
Polímero E	2000	0,3	2000	0,3	-	-	-	-	-	-	-	-	202	0,3	-	-	-	-	262	0,9	-	-		
Polímero F	-	-	1000	0,054	4400	0,046	-	-	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,1		
Polímero G	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,1		
Polímero H*1	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,1		
Polímero I	-	-	1000	0,054	-	-	2000	0,046	-	-	-	-	202	1	-	-	-	-	-	-	168	1,1		
Polímero J	400	0,216	-	-	4400	0,184	-	-	174	1	-	-	262	1,4	-	-	-	-	262	1,4	-	-		
Polímero K	400	0,216	-	-	4400	0,184	-	-	-	-	-	202	1	-	-	-	-	-	-	-	168	1,4		
Polímero L	400	0,216	-	-	1100	0,184	-	-	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,4		
Polímero M*2	1000	0,2	-	-	1100	0,2	-	-	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,4		
Polímero N*3	1000	0,2	-	-	1100	0,2	-	-	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,4		
Polímero O	-	-	2000	0,1	-	-	2000	0,1	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,2		
Polímero P	-	-	2000	0,25	-	-	2000	0,25	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,2		
Polímero Q	-	-	2000	1	-	-	2000	1	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	3		
Polímero R	2000	0,25	-	-	2000	0,25	-	-	174	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	168	1,5		

*1 Nenhum catalisador

*2 DABCO

*3 DABCO + SnOct

EXEMPLO 2. Reação de polimerização como uma função do tempo

O efeito do tempo de polimerização no polímero produzido foi investigado usando cromatografia de exclusão de tamanho de detecção tripla (SEG). A determinação do peso molecular como uma função do tempo de polimerização foi realizada pelos polímeros B e C, ver Figura 1 abaixo. O peso molecular do polímero determinará a reologia, fluxo de fusão e propriedades mecânicas do polímero. Portanto a importância da determinação dos valores do peso molecular sejam evidentes.

EXEMPLO 3. O efeito do catalisador na reação de polimerização

As polimerizações foram realizadas como no Exemplo 1 mas o cloreto férrico foi substituído por DABCO e SnOct_2 pelo polímero N (Tabela 1); enquanto o DABCO sozinho foi usado pelo Polímero M (Tabela 1). O Polímero H (Tabela 1) foi preparado na ausência de um catalisador.

EXEMPLO 4. O uso dos diisocianatos diferentes

As polimerizações foram realizadas como no Exemplo 1 mas o DMDI foi substituído por HMDI pelos Polímeros F, G, H, I, K, L, M, N, O, P, Q e R na Tabela 1.

EXEMPLO 5. Solubilidade dos polímeros em solventes diferentes

Diversos polímeros da Tabela 1 foram dissolvidos em solventes diferentes a fim de observar os solventes adequados. Os testes de solubilidade foram realizados por 24 horas em temperatura ambiente (RT). Os resultados da solubilidade para os polímeros selecionados são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2. Solubilidade do polímero em solventes selecionados.

Nome do Polímero	DCM	THF	DCM/TEA	THF/TEA
	RT	35° C	RT	35° C
Polímero A	-	SIM	-	-
Polímero B	-	SIM	-	-
Polímero C	-	SIM	-	-
Polímero D	-	SIM	-	-
Polímero P	SIM	SIM	SIM	SIM

DCM Diclorometano
TFH Tetraidrofurano
TEA Trietilamina

EXEMPLO 6. Capacidade de intumescimento dos polímeros em solventes diferentes

As determinações de intumescimento por diversos polímeros selecionados foram realizados em água, etanol, álcool isopropílico (IPA) e em uma mistura de 50 % de IPA/água a fim de medir a quantidade do solvente absorvido pelo polímero. Os resultados foram calculados com base no intumescimento médio de 10 espécimes e são mostradas na Tabela 3. A fórmula usada para os cálculos são mostradas abaixo:

$$\% \text{ no intumescimento} = \frac{\text{Peso aumentado} - \text{peso seco}}{\text{Peso seco}} \times 100$$

Tabela 3. Intumescimento percentual dos polímeros selecionados no intumescimento médio diferente (água, etanol, IPA e 50 % de IPA/água).

Nome do polímero	% de intumescimento em Água	% de intumescimento em Etanol	% de intumescimento em IPA	% de intumescimento em 50 % de IPA/água
Polímero A	2,5	133	113	68
Polímero B	2,5	89	73	71
Polímero C	43	N/A	130	206

EXEMPLO 7. Teste de dureza Shore (medição da elasticidade)

Os polímeros fabricados foram testados quanto a dureza Shore usando durômetros A e D. Os durômetros A e D são geralmente usados para medir a elasticidade da borracha macia e dura, respectivamente. Estas medições são bem conhecidas à pessoa habilitada no campo. Os resultados são apresentados como a média de quatro medições e são apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Valores da dureza Shore determinados pelos polímeros fabricados.

Nome do polímero	Durômetro A		Durômetro D	
	Dureza Max.	Fluência (15 s)	Dureza Max.	Fluência (15 s)
Polímero A	97,6	0,4	50,6	7,6
Polímero B	97,5	2,6	56,5	12,5
Polímero C	81,4	2,6	27,4	4,3
Polímero D	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero E	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero F	95,8	0,0	49,0	3,6
Polímero G	97,0	0,3	56,6	2,3
Polímero H*1	97,0	0,0	60,5	4,0
Polímero I	97,0	2,5	53,8	4,8
Polímero J	N/A	N/A	N/A	N/A
Polímero K	88,3	20,0	22,8	10,0
Polímero L	85,3	0,9	39,3	1,5
Polímero M*2	94,8	0,4	45,3	1,5
Polímero N*3	95,4	3,8	40,3	6,3
Polímero O	89,8	1,8	39,8	4,1
Polímero P	88,0	3,8	28,1	1,6
Polímero Q	60,8	3,9	N/A	N/A
Polímero R	87,0	2,0	29,8	1,8

Condições experimentais:

Temperatura 21° C

Umidade relativa % de RH 39

EXEMPLO 8. Películas de polímeros fabricadas pela moldagem por compressão

5 Diversos polímeros selecionados da Tabela 1 foram secados durante a noite sob vácuo antes do processo. As temperaturas das placas superiores e inferiores da máquina de moldagem por compressão foram apresentadas ao alvo da temperatura do processo. Duas chapas de Teflon foram colocadas entre o molde e as placas de calor. O período de fusão foi de

10 3 a 5 minutos seguido por uma retenção de 30 a 120 segundos sob pressão (170 a 200 bar). Uma quantidade pré-determinada do polímero foi usado para

encher o molde. Após o esfriamento em temperatura ambiente as amostras (dispositivos pessários com dimensões de 30 mm x 10 mm x 1 mm) foram mecanicamente perfuradas e mantidas no congelador para análise adicional. As condições do processamento da película são mostrados na Tabela 5.

5 Tabela 5. Processamento térmico dos polímeros fabricados usando moldagem por compressão.

Polímero	Temperatura (° C)	Pressão do cilindro (bar)	Período de fusão (s)	Período de pressão (s)	Espessura do molde (mm)
Polímero A*	160	200	240	120	1,0
Polímero A*	160	200	210	120	1,0
Polímero A	150	200	120	60	0,25
Polímero C	130	200	180	60	0,4

EXEMPLO 9. Carregamento do medicamento - extrusão

Os polímeros selecionados foram carregados com dois compostos ativos diferentes: fluconazol e oxibutinina. Uma extrusora de laboratório de parafuso dupla de co-rotação de 16 mm foi usada para carregar os polímeros. A Tabela 6 mostra o carregamento das condições dos medicamentos.

Tabela 6. Condições de carregamento da extrusão usada para os dispositivos carregados de fluconazol.

Nome do Polímero	Medicamento	Medicamento (% em peso)	Velocidade do parafuso (rpm)	Perfil da temperatura do alimento a matriz (° C)
Polímero A*	Fluconazol	20	40	55-95-120-120-120
Polímero A*	Fluconazol	50	40	55-95-115-115-115
Polímero A	Fluconazol	20	60	80-110-110-110-110
Polímero A	Fluconazol	50	60	103-113-115-115-115
Polímero A	Oxibutinina	5	60	80-115-115-115-115
Polímero A	Oxibutinina	10	40	90-110-110-110-110
Polímero A	Oxibutinina	15	60	80-110-110-110-110
Polímero B	Oxibutinina	5	50	132-132-132-132-132
Polímero B	Oxibutinina	10	40	133-133-133-133-136
Polímero C	Fluconazol	20	60	95-115-115-115-115
Polímero C	Oxibutinina	5	60	85-100-105-105-105
Polímero C	Oxibutinina	10	50	80-100-105-105-105
Polímero C	Oxibutinina	15	40	80-100-110-110-110

15 Duas bateladas diferentes da mesma composição do polímero (Polímero A e A*) foram carregadas com fluconazol em duas quantidades de medicamento diferentes a fim de provar a reprodutibilidade do processo de polimerização. Os resultados liberados foram observados serem reprodutíveis.

A quantidade do composto ativo carregado nos polímeros foi com base na dosagem terapêutica requerida.

EXEMPLO 10. Estudos da liberação do medicamento – efeito do polímero

As propriedades de liberação do medicamento in vitro da extrusão carregada de polímeros foram determinados pelos estudos de dissolução. A quantidade do fluconazol e oxibutinina liberada a partir da extrusão carregados de polímeros foi investigado pelo uso do método de dissolução com base no método acionador USP para a liberação de termo curto e método de agitação na incubadora com frascos de Erlenmeyer para a liberação de termo longo. A técnica acionadora USP é compreendida de um sistema de dissolução UV automático onde um acionador de dissolução Distek (modelo 2100C) (velocidade de 50 rpm) é conectado a um espectrofotômetro Unicam UV 500 por intermédio de uma bomba peristáltica Icalis. O sistema é operado usando software de Dsolve. No método de agitação na incubadora as amostras foram retiradas manualmente e o espectrofotômetro Unicam UV 500 foi usado para analisar as amostras.

Condições experimentais:

Temperatura 37° C

Meio da dissolução 500ml de água desgaseificada deionizada

Neste exemplo o efeito da estrutura do polímero na liberação de fluconazol foi investigado. Os Polímero A e C foram carregados com 20 % em peso fluconazol e os Polímero A, B e C foram carregados com 5 % de oxibutinina usando técnicas de extrusão. A liberação de fluconazol e oxibutinina variada depende da matriz do polímero, ver Figura 2a e 2b.

EXEMPLO 11. Estudos da liberação do medicamento – efeito do medicamento

Quando o tipo de medicamento foi mudado perfis de liberação diferentes foram obtidos. O Fluconazol e oxibutinina foram carregados no Polímero A. Os perfis de dissolução normalizados são mostrados na Figura 3.

O mesmo método de dissolução como no Exemplo 10 foi usado para determinar as curvas de liberação.

EXEMPLO 12. Estudos de liberação do medicamento - Efeito da quantidade do medicamento

5 O efeito do conteúdo do carregamento aumentado foi investigado pelos estudos de dissolução. O efeito de conteúdos dos medicamentos diferentes nas propriedades de liberação do Polímero A foram investigadas e são mostradas na Figura 4. O carregamento de fluconazol foi aumentado de 20 % em peso a 50 % em peso. O mesmo método de dissolução
10 como no Exemplo 10 foi usado para determinar as curvas de liberação.

EXEMPLO 13. Estudos de liberação do medicamento - Comparação com polímeros de intumescimento alto

 O perfil de liberação de fluconazol obtido pelo Polímero A e Polímero C foram comparados com os perfis de liberação obtido por um
15 polímero reticulado e um poliuretano de intumescimento alto linear, ver Figura 5. A difusão carregada com polímero reticulado (reticulado 17 % em peso de fluconazol) foi a partir da Patente EP0016652/EP0016654. Enquanto o polímero de intumescimento alto linear foi a partir da Patente W02004029125 e foi carregado usando difusão (altas % de SW de 17% em
20 peso de fluconazol) bem como técnicas de extrusão (altas % de SW de 20% em peso de fluconazol). O mesmo método de dissolução como no Exemplo 10 foi usado para determinar as curvas de liberação. Estes novos polímeros podem fornecer um excelente controle na liberação do medicamento, ver Figura 5.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica de liberação controlada na forma de dosagem sólida, caracterizado pelo fato de compreender:

(i) um polímero linear obtido pela reação conjunta de

5

(a) um polietileno glicol ou polipropileno glicol seco;

(b) um copolímero em bloco de PEG-PPG-PEG ou PPG-PEG-PPG seco;

(c) um composto bifuncional seco, sendo um diol C_5 a C_{20} ; e

(d) um isocianato bifuncional; junto com

10

(ii) um agente farmaceuticamente ativo liberável.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o polietileno glicol é um polietileno glicol linear tendo um peso molecular de 400 a 2000.

3. Polímero linear de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o polipropileno glicol é um polipropileno glicol linear tendo um peso molecular de 400 a 2000.

15

4. Polímero linear de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizado pelo fato de que o copolímero em bloco tem um peso molecular de 200 a 14.000.

20

5. Polímero linear de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o diol é um diol C_5 a C_{15} .

6. Polímero linear de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que o diol é um diol C_8 a C_{15} .

7. Polímero linear de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que o diol é 1,6-hexanodiol, 1,10-decanodiol, 1,12-dodecanodiol ou 1,16-hexadecanodiol.

25

8. Polímero linear de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, caracterizado pelo fato de que o isocianato bifuncional (d) é dícicloexilmetano-4,4-diisocianato, difenilmetano-4,4-diisocianato ou

1,6-hexametileno diisocianato.

5 9. Polímero linear de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizado pelo fato de que a razão em peso equivalente dos componentes (a), (b), (c) e (d) está na faixa de 0,01-1 a 0,01-1 a 1 a 1,02-3 respectivamente.

10 10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que está na forma de um supositório, anel ou pessário para uso vaginal, uma inserção bucal ou um emplastro transdérmico.

11. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que está na forma de um implante.

15 12. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, caracterizada pelo fato de que o agente ativo tem um peso molecular de até 200.000.

13. Composição de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o agente ativo tem um peso molecular de 200 a 20.000.

20 14. Método para produzir um polímero linear como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que compreende fundir e secar PEG ou PPG e o copolímero em bloco, junto com o composto bifuncional em uma temperatura de 85° C a 100° C a vácuo e então adicionar o isocianato bifuncional.

Figura 1: análise de peso molecular como uma função de tempo de polimerização para os polímeros B e C

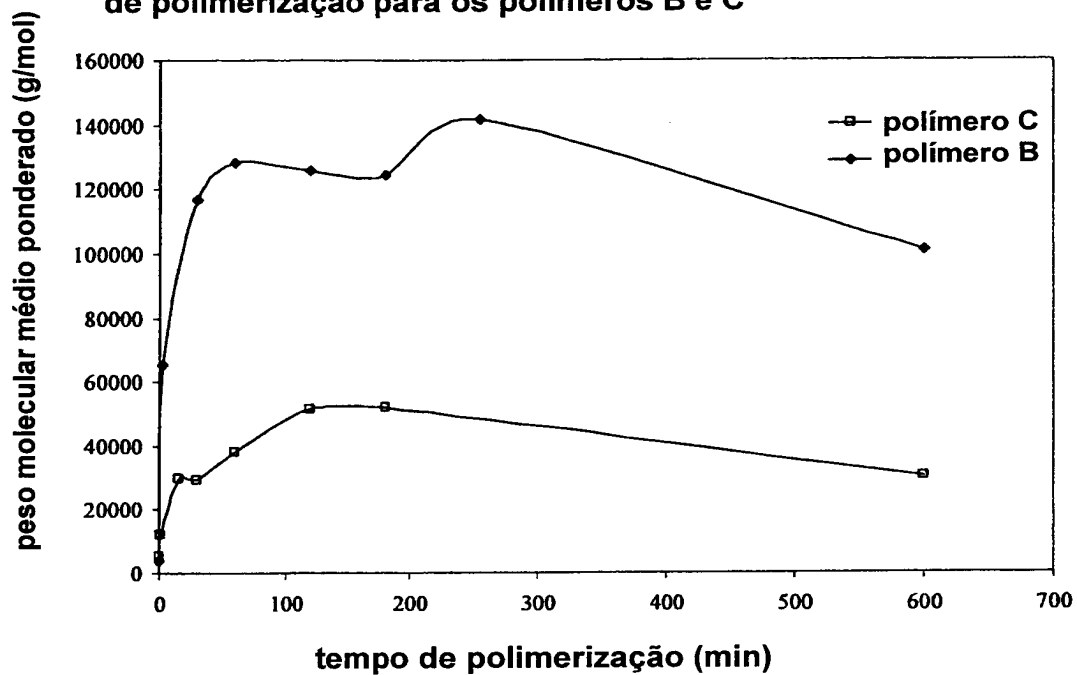


Figura 2a: liberação de fluconazol dos polímeros A e C

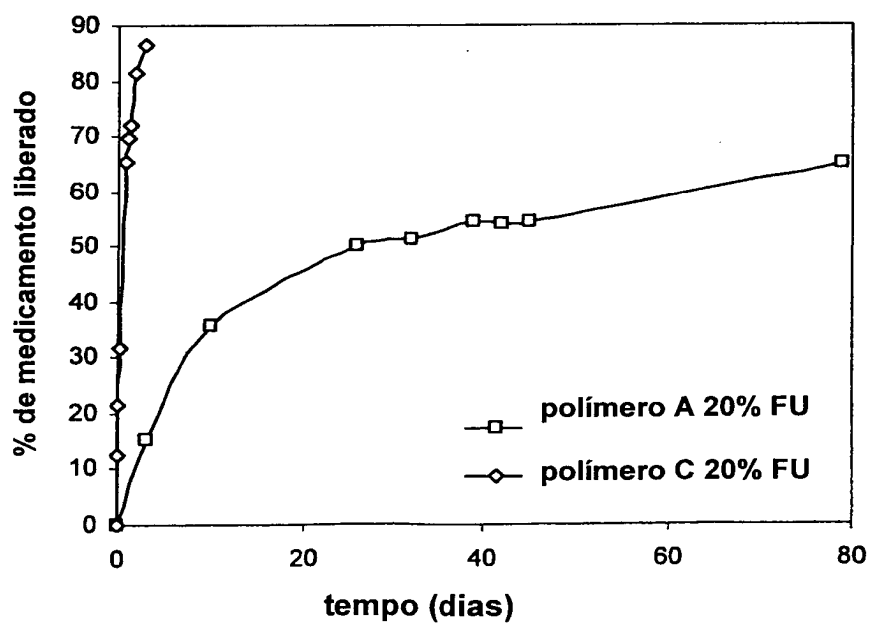


Figura 2b: liberação de oxibutina de polímeros A, B e C

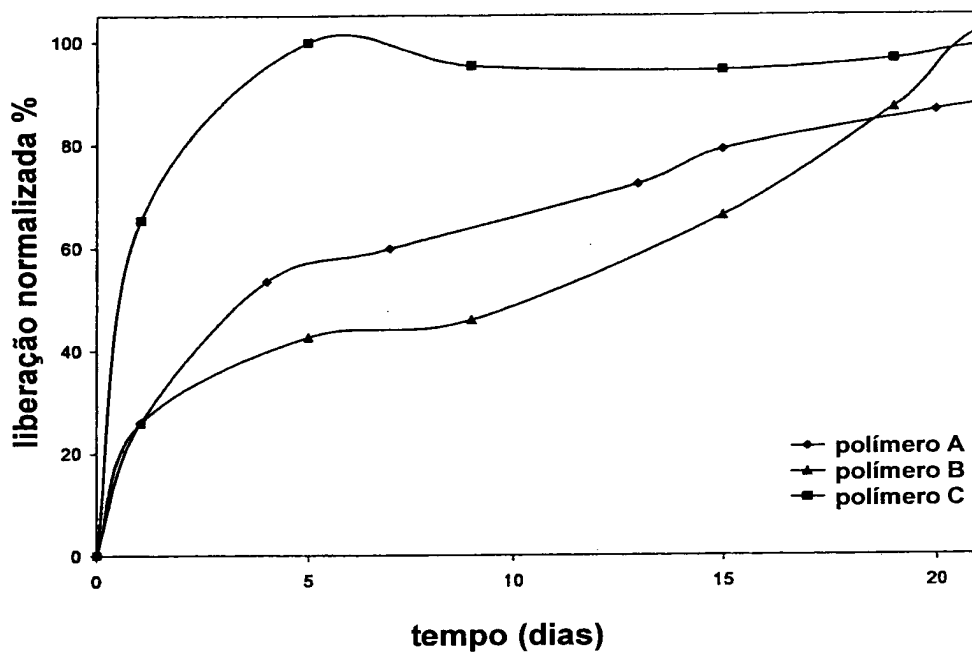


Figura 3: perfis de liberação obtidos para o polímero A quando o fluconazol a 20 % em peso e oxibutina a 15 % em peso foram carregado

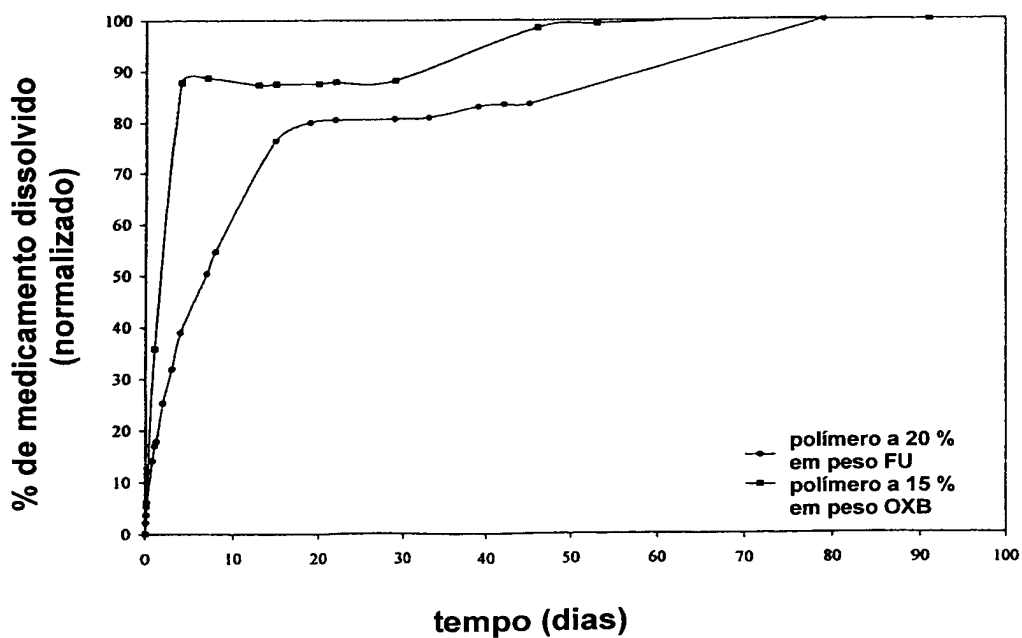


Figura 4: perfis de liberação obtidos para o polímero A a 20 % em peso e 50 % em peso de fluconazol

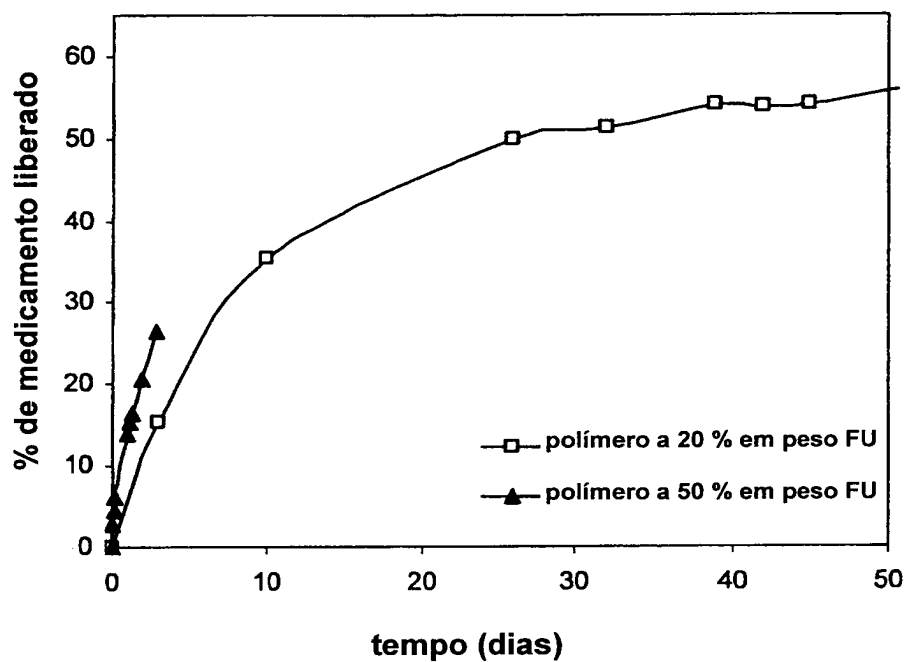
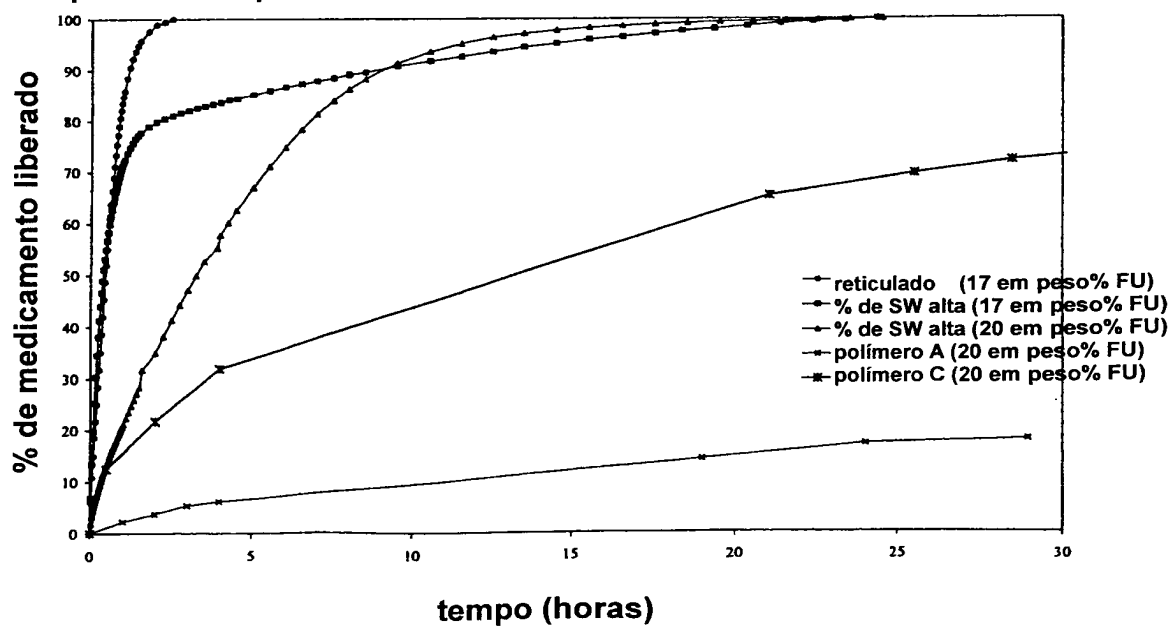


Figura 5: comparação dos perfis de liberação de fluconazol do polímero reticulado, polímeros de intumescimento alto linear, polímero A e polímero



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA DE LIBERAÇÃO CONTROLADA NA FORMA DE DOSAGEM SÓLIDA, POLÍMERO LINEAR, E, MÉTODO PARA PRODUZIR UM POLÍMERO LINEAR”

5 Um polímero linear é obtido, reagindo-se juntos, um polietileno glicol ou polipropileno glicol; um copolímero em bloco de PEG-PPG-PEG ou PPG-PEG-PPG; uma amina ou diol bifuncionais e um diisocianato. Uma composição de liberação controlada compreende o
10 20.000 podem ser usados.